
Résumé du rapport de synthèse n°4

Accès compassionnel

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

Rapport n° 4 - Période du 21 juin 2023 au 20 décembre 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 ».

La dernière version du PUT-SP (PUT V3) 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 ± 2 mois (V6) de l'enfant,
- ajout d'une visite V6 réalisée à l'âge de 18 mois (± 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°4 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 21/06/2023 au 20/12/2023 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, 9 demandes d'AAC ont été acceptées par l'ANSM et reçues par la cellule AAC Ocytocine. Parmi les 9 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 8 d'entre eux. Ces 8 patients sont donc considérés comme patients exposés au traitement. Pour le 9^e patient inclus, aucune fiche n'a été reçue au cours de cette période.

Depuis le début de l'AAC, 67 demandes d'AAC ont été acceptées par l'ANSM et reçues par la cellule AAC Ocytocine. Parmi les 67 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 65 d'entre eux. Ces 65 patients sont donc considérés comme patients exposés au traitement. Pour les 2 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 ; 16,7]. La durée de médiane de traitement était de 60 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=8)	Total (N=65)
Age (mois)	Médiane	4.75	3.60
	Age corrigé (mois)	Médiane	4.35
Sexe	Masculin	5 (62.5%)	40 (61.5%)
	Féminin	3 (37.5%)	25 (38.5%)
Poids (g)	Moyenne ± ET	5126.8 ± 1199.4	5247.4 ± 1267.2
	Médiane	5401.5	5140.0
	Min ; Max	3415 ; 6430	2580 ; 10130

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=8)	Total (N=65)
Age au diagnostic génétique du SPW (jours)	Médiane	18.5	19.5
Anomalie génétique responsable du SPW	Délétion	3 (37.5%)	30 (46.2%)
	Disomie	1 (12.5%)	14 (21.5%)
	Profil anormal de méthylation	1 (12.5%)	10 (15.4%)
	NA	2 (25.0%)	10 (15.4%)
	<i>Manquant</i>	1 (12.5%)	1 (1.5%)
Modalités d'alimentation			
Allaitement	Infantile	7 (87.5%)	50 (76.9%)
	Maternel	0 (0.0%)	5 (7.7%)
	Mixte	1 (12.5%)	10 (15.4%)
	<i>Manquant</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Alimentation par sonde naso-gastrique (SNG)	Non	0 (0.0%)	3 (4.6%)
	Oui	8 (100.0%)	62 (95.4%)
	Antécédent de SNG	4 (50.0%)	38 (62.3%)
	En cours	4 (50.0%)	23 (37.7%)
	<i>Manquant</i>	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Diversification alimentaire	Non	6 (75.0%)	50 (76.9%)
	Oui	2 (25.0%)	15 (23.1%)
	<i>Manquant</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Comorbidités			
Hypotonie	Non	0	0
	Oui	8 (100.0%)	65 (100.0%)
	Légère	1 (12.5%)	8 (12.3%)
	Modérée	4 (50.0%)	21 (32.3%)
	Sévère	3 (37.5%)	34 (52.3%)
	<i>Manquant</i>	0 (0.0%)	2 (3.1%)
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	7 (87.5%)	61 (93.8%)
	Oui	1 (12.5%)	3 (4.6%)
	<i>Manquant</i>	0 (0.0%)	1 (1.5%)

Variable	Période (N=8)	Total (N=65)
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, 7 centres ont participé à l'AAC dont 7 médecins ayant au moins un patient inclus dans l'AAC.

Depuis le début de l'AAC, 25 centres ont participé à l'AAC dont 31 médecins ayant au moins un patient inclus dans l'AAC. Les régions les plus représentées en termes de médecins participants étaient le Grand-Est (5 médecins ; 16,1 %), l'Ile-de-France (4 médecins ; 12,9 %), et le Pays de la Loire (4 médecins ; 12,9 %).

Tableau 3 : Répartition géographique des prescripteurs

Région	Période (N=7)	Total (N=31)
Grand-Est	2 (28.6%)	5 (16.1%)
Ile-de-France	1 (14.3%)	4 (12.9%)
Pays de la Loire	1 (14.3%)	4 (12.9%)
Bretagne	0 (0.0%)	3 (9.7%)
Auvergne-Rhône-Alpes	1 (14.3%)	3 (9.7%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	0 (0.0%)	3 (9.7%)
Occitanie	2 (28.6%)	3 (9.7%)
La Réunion	0 (0.0%)	2 (6.5%)
Bourgogne-Franche-Comté	0 (0.0%)	1 (3.2%)
Centre-Val de Loire	0 (0.0%)	1 (3.2%)
Hauts-de-France	0 (0.0%)	1 (3.2%)
Normandie	0 (0.0%)	1 (3.2%)

Tableau 4 : Spécialités des prescripteurs (cumul)

Spécialité	Total (N=31)
PEDIATRIE	14 (45.2%)
ENDOCRINOLOGIE PEDIATRIQUE	9 (29.0%)
ENDOCRINOLOGIE DIABÉTOLOGIE	6 (19.4%)

NEONATOLOGIE	1 (3.2%)
Manquant	1 (3.2%)

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 4 interruptions temporaires de prise traitement : 3 oublis et une suspicion de surdosage. Hormis les arrêts de traitement pour fin de traitement tel que prévus dans le PUT-SP et la note d'information, un seul arrêt de traitement pour survenue d'effet indésirable suspecté lié au traitement a été rapporté (cf. e. *Données de pharmacovigilance*).

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, semble montrer que le z-score du poids et de la taille des patients sont inférieurs à la normale et stables au cours de l'AAC, de V1 à V5. A V6, le z-score du poids semble plus proche de la normale (-0,40). Compte-tenu de la mise en place récente de la collecte de la fiche V6, une analyse complémentaire sera nécessaire pour mieux caractériser ces observations.

Compétences alimentaires (Variable d'efficacité 1)

Pour rappel, la méthode de cotation des compétences alimentaires a évolué entre le PUT V1-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. La collecte de ces données semble 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 ^{ère} administration en présence d'un professionnel de santé) (N=65)	V3 Après 1 mois de traitement (N=59)	V4 Après 2 mois de traitement (fin de traitement) (N=58)	V5 Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement (N=41)	V6 Aux 18 mois (± 2 mois) de l'enfant (N=15)
Phase 1a Hypotonie avec difficultés alimentaires	47 (72.3%)	24 (40.7%)	14 (24.1%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
Phase 1b Pas de difficultés alimentaires et croissance appropriée selon courbe	17 (26.2%)	31 (52.5%)	37 (63.8%)	33 (80.5%)	8 (53.3%)
Phase 2a Augmentation du poids sans augmentation de l'appétit ou apport calorique excessif	1 (1.5%)	2 (3.4%)	5 (8.6%)	8 (19.5%)	4 (26.7%)
Phase 2b Augmentation du poids avec augmentation de l'appétit	0 (0.0%)	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Phase non déterminable	0 (0.0%)	1 (1.7%)	1 (1.7%)	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 3,6 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=59)	V4 Après 2 mois de traitement (fin de traitement) (N=58)	V5 Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement (N=41)	V6 Aux 18 mois (± 2 mois) de l'enfant (N=15)
Evolution de la sévérité des troubles (classes)	Amélioration	54 (91.5%)	57 (98.3%)	39 (95.1%)	14 (93.3%)
	<i>Dont fortement ou très fortement améliorées</i>	32 (54.2%)	45 (77.6%)	35 (85.4%)	13 (86.7%)
	Pas de changement	3 (5.1%)	1 (1.7%)	1 (2.4%)	1 (6.7%)
	Aggravation	1 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	<i>Manquant</i>	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)

Depuis le début de l'AAC, de manière générale, on observe une amélioration des compétences sociales au cours du suivi. Alors que plus 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 évaluée comme forte ou très forte dans 78 % des cas. 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 91,5 % des patients, avec une amélioration forte ou très forte pour 54,2 % des patients,

- à la visite V4, une amélioration est notée chez 98,3 % des patients, avec une amélioration forte ou très forte pour 77,6 % des patients.

Pour un patient, une aggravation a été rapportée à la visite V3, mais une forte amélioration a été observée pour ce patient aux visites suivantes (V4 et V5).

Régurgitations (Variable 3)

Moins de la moitié des enfants présentaient des régurgitations après 8 semaines de traitement (V4). En outre, on observe une diminution de leur fréquence et de leur sévérité. 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)

Près de la moitié des enfants présentaient des signes de fausse route à l'initiation du traitement, contre 29,3 % après 8 semaines de traitement (V4). Plus précisément, sur ces patients qui présentaient des signes de fausse route à V1, 60% n'en présentaient plus à V4.

En outre, 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) au cours des visites de suivi 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, 10 radioscopies de déglutition ont été évaluées. Parmi les 9 radioscopies pour lesquelles une conclusion générale était disponible, toutes présentaient des troubles de la déglutition, considérés comme modérés dans 7 cas et comme légers dans 2. 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 9 des 10 patients.

A la fin du traitement (V4), après 8 semaines de traitement, 6 radioscopies de déglutition ont été évaluées. Trois radioscopies (50,0 %) concluaient à des troubles de la déglutition, tous considérés comme légers. Un seul patient présentait des facteurs de risque de complications, sous la forme de résidus pharyngés ; aucun patient ne montrait d'anomalie des mécanismes de protection des voies aériennes.

L'évolution des troubles de la déglutition entre l'initiation et la fin de traitement était évaluable pour 5 patients. Une amélioration a été rapportée pour tous après 8 semaines de traitement : les troubles de déglutition sont évalués comme légers chez 3 patients, et ne sont plus observés chez les 2 restants.

A V6, 3 radioscopies de déglutition ont été évaluées. Parmi elles, 2 patients (66,7 %) présentaient des troubles de la déglutition, considérés comme modérés pour l'un et sévères pour l'autre. Des résidus pharyngés étaient présents sur ces 2 radioscopies, et la protection des voies aériennes était anormale sur l'une d'entre elles. La 3^e radioscopie de déglutition ne présentait pas de troubles de déglutition.

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'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=59)	V4 Après 2 mois de traitement (fin de traitement) (N=58)	V5 Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement (N=41)
Evolution des difficultés générales d'alimentation (classes)	Amélioration	39 (66.1%)	48 (82.8%)	31 (75.6%)
	<i>Dont fortement ou très fortement améliorées</i>	21 (35.6%)	34 (58.6%)	26 (63.4%)
	Pas de changement	14 (23.7%)	7 (12.1%)	2 (4.9%)
	Aggravation	2 (3.4%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)
	<i>Manquant</i>	4 (6.8%)	2 (3.4%)	8 (19.5%)

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 au cours du suivi dans l'AAC a été constatée via le questionnaire de qualité de vie pour 3 patients (à V3 pour 2 patients et à V4 pour 1 patient). Pour deux d'entre eux, une très forte amélioration a été rapportée lors des visites suivantes. Pour le 3^e 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 (76,9 % et 73,8 % 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 93,1 % en V4 des cas vs 53,8 % 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 : 27,6 % des enfants dorment plus que la population générale à V4, vs 58,5 % à V1.

Développement psychomoteur (à la visite V6)

Les données portant sur le développement psychomoteur à V6, c'est-à-dire à environ 18 mois d'âge, sont disponibles pour 9 patients. Six des 9 enfants ont déjà dit leur premier mot et un enfant associait 2 mots pour faire une phrase. Six enfants montraient du doigt pour obtenir quelque chose et 7 comprenaient une consigne simple, et faisaient des jeux d'imitation. Deux

enfants mangeaient seuls à la cuillère. Sept enfants utilisaient la pince pouce-index, 8 se tenaient assis sans soutien ni aide, et 5 rampaient. Aucun n'avait encore acquis la marche. Une analyse complémentaire des données 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.

e. Données nationales de pharmacovigilance

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

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

SOC	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
MedDRA	PT					
Infections and infestations						
Metapneumovirus bronchiolitis		1				1
Nasopharyngitis				1		1
Parainfluenzae virus infection		1				1
Metabolism and nutrition disorders						
Poor feeding infant				1		1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Laryngeal cyst		1				1
Respiratory distress		1				1
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Dry skin				1		1
Eczema				1		1
TOTAL		4		4		8

- Le cas non grave rapportait une rhinopharyngite (non reliée au traitement par le médecin).
- Le cas non grave rapportait une diminution des prises alimentaires (possiblement reliée au traitement par le médecin), une éruption visage type eczématiforme et sécheresse cutanée après l'ingestion d'œuf cru (non reliées au traitement par le médecin).
- Le cas grave rapportait une bronchiolite à métapneumovirus (non reliée au traitement par le médecin) nécessitant une hospitalisation, une oxygénothérapie et une nutrition entérale pendant 3 jours.

- Le cas grave rapportait une détresse respiratoire aiguë laryngée sur para influenzae 3, avec récurrence de kystes laryngés (lien avec le traitement évalué comme étant douteux par le médecin) nécessitant une chirurgie et 9 jours de Ventilation non invasive (VNI). L'évolution a été favorable. Ce cas a été considéré grave en raison de la mise en jeu du pronostic vital. Le traitement a été arrêté.

2 cas rapportant 3 situations particulières (erreurs médicamenteuses) ont été rapportées.

- Une erreur de compréhension de l'utilisation du produit de la part de parents étrangers sourds et muets : les 10 pulvérisations pour amorcer la pompe ont été effectuées tous les jours et le médecin a compris qu'ils avaient administré 10 pulvérisations chaque jour dans chaque narine. Le traitement a été suspendu pendant 3 semaines en raison du risque de surdosage. Il n'y a pas eu de surdosage, et il n'a été rapporté ni d'évènement indésirable, ni manque d'efficacité.
- Une interruption temporaire en raison de d'oubli de prise d'une journée. Le patient n'a pas présenté d'EI ni de manque d'efficacité.

Depuis le début de l'AAC, 20 cas de pharmacovigilance ont été rapportés : 6 graves et 14 non graves ; aucun d'évolution fatale. Ces 20 cas rapportaient 30 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
Gastrointestinal disorders						
Regurgitation				3		3
General disorders and administration site conditions						
Condition aggravated				2		2
Feeling hot				1		1
Infections and infestations						
Bronchiolitis		2		1		3
Metapneumovirus bronchiolitis		1				1
Nasopharyngitis				2		2
Parainfluenzae virus infection		1				1
Respiratory syncytial virus bronchiolitis		1				1
Respiratory tract infection		1		6		7
Metabolism and nutrition disorders						
Poor feeding infant				2		2
Hyperhidrosis				1		1

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
Nervous system disorders						
Hypotonia				1		1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Laryngeal cyst		1				1
Respiratory distress		1				1
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Dry skin				1		1
Eczema				1		1
Erythema				1		1
TOTAL		8		22		30

Depuis le début de l'AAC, un cas de mise en jeu du pronostic vital avec arrêt de traitement a été rapporté (cf. cas ci-dessus sur la période).

Au total, 6 cas rapportant 9 situations particulières ont été décrits :

- 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.
- Un manque d'efficacité (diminution des capacités à téter et ré-augmentation du temps de tétée).
- Deux interruptions temporaires en raison de l'oubli au cours du traitement, sans EI associé.
- Trois erreurs médicamenteuses décrites sur la période.

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

3- Conclusion

Ce 4^{ème} rapport de l'AAC Ocytocine couvre la période du 21 juin 2023 au 20 décembre 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 9 patients. Des données confirmant l'administration du traitement ont été recueillies pour 8 d'entre eux (88,9 %). Depuis le début de l'AAC, des autorisations ont été délivrées par l'ANSM pour 67

patients. Des données confirmant l'administration du traitement ont été recueillies pour 65 d'entre eux (97,0 %). Le taux de collecte des données est considéré comme très satisfaisant.

A l'initiation du traitement (à un âge médian de 3,6 mois), les enfants présentent tous une hypotonie, considérée comme sévère dans la moitié des cas. 72,3 % des patients étaient en phase nutritionnelle 1a, phase caractérisée par l'hypotonie et l'incapacité à s'alimenter, et 26,2 % étaient en phase 1b. Les données collectées depuis la mise à jour de la variable d'efficacité 1 (PUT-SP mis à jour au 04 janvier 2023) semblent conforter que cette méthodologie de collecte est plus appropriée pour caractériser les compétences alimentaires des patients de l'AAC.

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 1a vers la phase 1b chez la moitié des patients après 4 ou 8 semaines de traitement. L'amélioration semble plus importante après 8 semaines de traitement (V4) qu'après 4 semaines (V3) : parmi les patients en phase 1a au moment de l'initiation, 59,5 % étaient en phase 1b à la visite V4, contre 42,9 % à la visite V3. La transition de la phase 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 82,8 % 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. La collecte de données de radioscopies ayant été ajoutée lors de la mise à jour du PUT-SP au 04 janvier 2023, un nombre limité de radioscopies a été reçu : 10, 6 et 3 radioscopies ont été reçues et analysées, respectivement aux visites V1, V4 et V6. Sur les 10 radioscopies avec l'analyse des sous-domaines spécifiques, la déglutition pharyngée était anormale pour 9 (90%) patients, avec 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 (tels que fausse route, pneumopathie d'inhalation, ...).

L'évolution de ces troubles entre l'initiation (V1) et la fin de traitement (V4) a pu être analysée pour 5 patients. Alors qu'ils présentaient tous des troubles de déglutition, ces troubles se sont améliorés chez tous, et ne sont plus observés chez 2 d'entre eux.

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 plus 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.

La collecte des données sur le **développement psychomoteur** et la communication se poursuit, avec 9 questionnaires reçus. Une analyse complémentaire des données 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.