
Autorisation d'accès compassionnel

Résumé de rapport de synthèse

UPSTAZA 2,8 x 10¹¹ génomes de vecteur (vg)/0,5 ml, solution pour perfusion – Eladocagène exuparvovec

Rapport n° 5 - Période du 4 décembre 2022 au 3 juin 2023

1- Introduction

UPSTAZA (eladocagène 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'eladocagène exuparvovec est dérivé de l'AAV naturel en utilisant des techniques d'ADN recombinant.

L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) a accordé le 6 novembre 2020 des autorisations d'accès compassionnel (AAC) pour le médicament [UPSTAZA 2,8 x 10¹¹ génomes de vecteur (vg)/0,5 ml, solution pour perfusion] dans les situations [suivantes : Déficit en AADC (aromatic L-amino acid decarboxylase)].

La fourniture du médicament dans le cadre des autorisations d'accès compassionnel a débuté le 23 novembre 2020.

Le 18 juillet 2022, UPSTAZATM a reçu une autorisation de mise sur le marché de l'EMA.

En France, UPSTAZATM a reçu une autorisation d'accès précoce le 15 décembre 2022. Par conséquent, l'accès compassionnel a pris fin le 1er janvier 2023. Cependant, les rapports en lien avec les autorisations d'accès compassionnel continueront d'être émis jusqu'à 2 ans après la date à laquelle le dernier patient a été traité par UPSTAZATM (soit jusqu'au 4 décembre 2024). Ce cinquième rapport de synthèse périodique décrit les données cumulatives collectées entre le 4 décembre 2020 (date de la première administration du traitement) et le 3 juin 2023.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Une demande d'accès compassionnel a été accordée pour cinq patients et tous ces patients ont reçu un traitement sous la forme d'une seule perfusion d'UPSTAZATM dans le putamen. La durée du suivi des patients a varié en fonction de la date du traitement (entre 6 mois et 24 mois).

Les deux premiers patients traités ont terminé le protocole de l'accès compassionnel (c.-à-d. 24 mois de suivi après la perfusion du traitement).

Caractéristiques générales des patients

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

Le poids corporel de quatre patients était inférieur aux valeurs normales pour leur âge. En ce qui concerne la taille des patients, quatre patients étaient en dessous des valeurs normales alors qu'elle n'a pas pu être mesurée pour le cinquième patient à ce moment-là.

Caractéristiques de la maladie

Concernant l'évaluation neurologique des patients à l'inclusion,

- Quatre d'entre eux étaient incapables de contrôler la motricité de leur tête. Les scores de la mesure de la fonction motrice globale Gross Motor Function Measure (GMFM-88 - allant de 0% à 100%) moyens étaient respectivement de 0,40% pour un patient, de 1,96% pour deux patients et de 2,35% pour un patient. Ces patients ne manipulaient pas d'objets et avaient une capacité très limitée à effectuer des actions simples [(niveau V) du système de classification des aptitudes manuelles (MACS)].
- Un patient avait un score GMFM-88 de 97,8 % et un niveau II du MACS. Il souffrait d'une forte dystonie et d'une dyskinésie.

Un patient ne présentait que de la mollesse/hypotonie, trois patients de la mollesse/hypotonie, une dystonie des membres et des crises oculogyres, et un patient présentait les quatre symptômes étudiés (à savoir une mollesse/hypotonie, une dystonie des membres, une dystonie provoquée par des stimuli et des épisodes de crises oculogyres).

A l'inclusion, aucune anomalie biologique cliniquement significative n'a été observée, à l'exception de faibles valeurs d'acide homovanillique, un métabolite de catécholamine formé à partir de la dopamine. Une IRM cérébrale et un PET-scan cérébral était disponible pour les cinq patients.

À l'inclusion, quatre patients recevaient des traitements concomitants, notamment des agents dopaminergiques et des antiépileptiques pour un patient, et un traitement contre l'énurésie pour un autre patient.

Caractéristiques des prescripteurs

Parmi les cinq patients inclus, les trois premiers l'ont été par un centre spécialisé en neuropédiatrie et en neurologie, situé en Occitanie. Les deux autres patients traités ont été inclus par un centre spécialisé en neurologie pédiatrique, situé en Ile de France. Les demandes d'accès compassionnel ont été validées par l'ANSM.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Les cinq patients ont reçu le traitement (une perfusion unique d'UPSTAZA™ dans le putamen) entre 18 et 78 jours après l'inclusion (définie comme la date d'autorisation de l'ANSM).

c. Données d'efficacité

Concernant l'évaluation clinique des étapes de la motricité,

- Un contrôle intermittent de la motricité de la tête a été observé lors de la visite à 12 mois pour un patient, avec un meilleur contrôle de la position assise lors de la visite à 18 mois. A 21 mois, le patient levait parfois les deux bras. A 24 mois, le patient était capable de tourner la tête d'un côté à l'autre dans le lit.
- Un contrôle complet de la motricité de la tête a été observé aux visites à 9 mois et à 12 mois chez un patient, avec un contrôle de courte durée, en position assise, lors de la visite 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 lors de la visite à 18 mois à l'institut médico-éducatif. Lors de la visite à 21 mois, il avait une posture dystonique mais des membres détendus. Lors de la visite à 24 mois, le patient était capable de bouger les membres de son corps, d'attraper des objets avec sa main gauche lorsqu'on le lui demande, de serrer un peu la main et d'allumer et d'éteindre la lumière. Une amélioration de la communication a été observée avec l'émission de bruits plus élaborés.
- Une absence de contrôle de la motricité 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 lors de la visite à 16 semaines (contrôle possible pendant 3 secondes). À 24 semaines et à 9 mois, un contrôle de la tête a été signalé.
- Aucun changement n'a été signalé entre l'inclusion et la visite à 24 semaines pour ce dernier patient (il est 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, 18 mois et 24 mois chez deux patients. Leur score total GMFM-88 a augmenté jusqu'à la visite à 24 mois (de 2,35% à 5,64%, et de 1,96% à 9,45%, 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 un autre 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). Pour le dernier patient, le score GMFM-88 est resté haut et stable entre l'inclusion et la visite à 24 semaines (de 98% à 65%), avec un score MACS stable (niveau II).

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 d'UPSTAZA,

- 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 a été rapporté à la visite à 21 mois et à celle de 24 mois. Une forte hypotonie a été rapportée à la visite à 21 mois et une hypertonie distale mixte avec une posture dystonique à la visite à 24 mois.
- Le second patient a souffert de dystonie des membres depuis la visite à 8 semaines, 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. Enfin, une crise par semaine a été rapportée durant le 24^{ème} mois de suivi.
- 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 la motricité de 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, à l'exception de la visite à 9 mois. 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. A la visite à 9 mois, l'incontinence salivaire a été observée à nouveau.
- Pour un patient qui présentait une mollesse/hypotonie, une dystonie des membres et des crises oculogyres à l'inclusion, une mollesse/hypertonie a été rapportée jusqu'à la visite à 24 semaines mais sans dystonie lors cette dernière visite de suivi. Les crises oculogyres ont diminué avec le temps.

Les anticorps neutralisants de l'AAV2 étaient positifs pour deux patients à 12 semaines et 24 semaines respectivement. Pour les cinq patients, les autres analyses sanguines n'ont pas montré d'anomalies cliniquement significatives au cours du suivi.

Pour contrôler les dyskinesies apparues après l'administration du traitement, un patient a reçu de faibles doses de tétrabénazine tandis que les médicaments dopaminergiques ont été diminués chez d'autres patients.

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 les 5 patients.

d. Données nationales de pharmacovigilance

Au cours de la période de référence, un total de 3 cas (2 initiaux, 1 suivi) contenant 14 événements indésirables ont été reçus. Parmi ces événements, 8 ont été considérés comme des effets indésirables (événements indésirables évalués comme étant liés à UPSTAZA™ par le déclarant), les 6 événements indésirables restants étant évalués comme n'étant pas liés à UPSTAZA™. Deux des trois cas rapportés contenaient des effets indésirables, et l'un des cas était grave, mais les événements graves de ce cas n'ont pas été considérés comme liés à

UPSTAZA™. Les termes MedDRA (PTs) pour les effets indésirables reçus au cours de la période de déclaration étaient : trouble du rythme circadien du sommeil, ulcère de décubitus (suivi d'un cas précédemment rapporté), dyskinésie, hyperphagie, dysfonctionnement moteur et obésité.

Au total, 13 cas contenant 32 événements indésirables ont été reçus de manière cumulative pour Upstaza™ dans le cadre de l'accès compassionnel. Parmi ces événements, 14 ont été considérés comme des effets indésirables (événements indésirables évalués comme liés à Upstaza™ par le déclarant), les 18 événements indésirables restants étant évalués comme non liés à Upstaza™. Six des 13 cas rapportés contenaient des effets indésirables, dont deux étaient graves, mais les événements graves dans ces cas n'ont pas été considérés comme liés à Upstaza™. Aucun décès n'a été rapporté.

Aucun signal de sécurité n'a été identifié sur la base des données examinées au cours de la période de référence.

3- Conclusion

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