
Résumé du rapport de synthèse n°2

Accès compassionnel

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

Rapport n° 2 - Période du 20 juin 2022 au 20 décembre 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 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.

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°2 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 21/06/2022 au 20/12/2022 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, 20 demandes d'AAC ont été acceptées par l'ANSM et reçues par la cellule AAC Ocytocine. Parmi les 20 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 16 d'entre eux. Ces 16 patients sont donc considérés comme patients exposés au traitement. Pour les 4 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, 41 demandes d'AAC ont été acceptées par l'ANSM et reçues par la cellule AAC Ocytocine. Parmi les 41 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 37 d'entre eux. Ces 37 patients sont donc considérés comme patients exposés au traitement. Pour les 4 autres patients inclus, aucune donnée sur l'administration du traitement n'a pu être collectée au cours de la période couverte par ce rapport de par l'inclusion tardive dans la période, proche de la DLP (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 2,4 mois [0,2 ; 8,7]. La durée de médiane de traitement était de 58 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=16)	Total (N=37)
Age (mois)	Médiane	3.35	3.60
Age corrigé (mois)	Médiane	3.25	3.40
Sexe	Masculin	13 (81.3%)	24 (64.9%)
	Féminin	3 (18.8%)	13 (35.1%)

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=16)	Total (N=37)
Age au diagnostic génétique du SPW (jours)	Médiane	17.0	17.0
Anomalie génétique responsable du SPW	Délétion	7 (43.8%)	16 (43.2%)
	Disomie	5 (31.3%)	9 (24.3%)
	Profil anormal de méthylation	2 (12.5%)	8 (21.6%)
	NA	2 (12.5%)	4 (10.8%)
	Manquant	0 (0 %)	0 (0 %)

Variable		Période (N=16)	Total (N=37)
Modalités d'alimentation			
Allaitement	Infantile	12 (75.0%)	29 (78.4%)
	Maternel	0 (0.0%)	1 (2.7%)
	Mixte	4 (25.0%)	7 (18.9%)
	Manquant	0 (0 %)	0 (0 %)
Alimentation par sonde naso-gastrique (SNG)	Non	1 (6.3%)	2 (5.4%)
	Oui	15 (93.8%)	35 (94.6%)
	Antécédent de SNG	11 (73.3%)	25 (71.4%)
	En cours	4 (26.7%)	10 (28.6%)
	Manquant	0 (0 %)	0 (0 %)
Diversification alimentaire	Non	15 (93.8%)	26 (70.3%)
	Oui	1 (6.3%)	11 (29.7%)
	Manquant	0 (0 %)	0 (0 %)
Comorbidités			
Hypotonie	Non	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Oui	16 (100.0%)	37 (100.0%)
	Légère	1 (6.3%)	4 (10.8%)
	Modérée	5 (31.3%)	12 (32.4%)
	Sévère	9 (56.3%)	20 (54.1%)
	Manquant	1 (6.3%)	1 (2.7%)
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	16 (100.0%)	36 (97.3%)
	Oui	0 (0.0%)	1 (2.7%)
	Manquant	0 (0 %)	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, 15 centres ont participé à l'AC dont 15 médecins ayant au moins un patient inclus dans l'AC. Les régions les plus représentées en

termes de médecins participants sont l'Ile-de-France (3 médecins ; 20.0%) et le Grand-Est (3 médecins ; 20.0%).

Depuis le début de l'AAC, 20 centres ont participé à l'AC dont 24 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 ; 16.7%).

Tableau 3 : Répartition géographique des prescripteurs

Région	Période (N=15)	Total (N=24)
Ile-de-France	3 (20.0%)	4 (16.7%)
Auvergne-Rhône-Alpes	1 (6.7%)	3 (12.5%)
Bretagne	2 (13.3%)	3 (12.5%)
Grand-Est	3 (20.0%)	3 (12.5%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	3 (20.0%)	3 (12.5%)
La Réunion	1 (6.7%)	2 (8.3%)
Pays de la Loire	1 (6.7%)	2 (8.3%)
Bourgogne-Franche-Comté	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Centre-Val de Loire	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Hauts-de-France	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Occitanie	1 (6.7%)	1 (4.2%)

Tableau 4 : Spécialités des prescripteurs (cumul)

Spécialité	Total (N=24)
ENDOCRINOLOGIE	4 (16.7%)
ENDOCRINOLOGIE PEDIATRIQUE	8 (33.3%)
NEONATOLOGIE	1 (4.2%)
PEDIATRIE	11 (45.8%)
Manquant	0 (0%)

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 de 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)

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=37)	V3 Après 1 mois de traitement (N=33)	V4 Après 2 mois de traitement (fin de traitement) (N=26)	V5 Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement (N=18)
Phase 1a Hypotonie avec difficultés alimentaires	25 (67.6%)	13 (39.4%)	7 (26.9%)	0 (0 %)
Phase 1b Pas de difficultés alimentaires et croissance appropriée selon courbe	12 (32.4%)	17 (51.5%)	15 (57.7%)	13 (72.2%)
Phase 2a Augmentation du poids sans augmentation de l'appétit ou apport calorique excessif	0 (0 %)	1 (3.0%)	3 (11.5%)	5 (27.8%)
Phase non déterminable	0 (0%)	1 (3.0%)	1 (3.8%)	0 (0%)
Manquant	0 (0%)	1 (3.0%)	0 (0%)	0 (0%)

Alors que les patients (dont l'âge médian au moment de la visite d'initiation est de 3,4 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 pour la transition vers la phase 1b, 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. Cinq enfants sont décrits en phase nutritionnelle 2a en fin de suivi, à la visite V5.

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=33)	V4 Après 2 mois de traitement (fin de traitement) (N=26)	V5 Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement (N=18)
Evolution de la sévérité des troubles (classes)	Amélioration	32 (97.0%)	25 (96.2%)	17 (94.4%)
	Pas de changement	1 (3.0%)	1 (3.8%)	1 (5.5%)
	Aggravation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Manquant	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Depuis le début de l'AAC, de manière générale, on observe une amélioration des compétences sociales au cours du suivi. Alors qu'au moins 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. 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 97.0% des patients, avec une amélioration très forte pour 6,1% de patients,
- à la visite V4, une amélioration est notée chez 96,2% des patients, avec une amélioration très forte pour 26,9% des patients.

Seul un patient n'a pas présenté de changement au cours du suivi, sachant qu'il ne présentait pas ou peu de troubles avant le début du traitement. 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).

Fausse route (Variable 4)

48,6% des enfants présentaient des signes de fausse route à l'initiation du traitement, contre 24,2% après 4 semaines de traitement (V3) et 19,2% après 8 semaines de traitement (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 15% au cours des visites mensuelles (V1, V3 et V4). A la visite V5, prévue entre 3 et 6 mois après la visite V4, la fréquence de survenue des infections respiratoires est de 28,8%. 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).

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=33)	V4 Après 2 mois de traitement (fin de traitement) (N=26)	V5 Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement (N=18)
Evolution des difficultés générales d'alimentation (classes)	Amélioration	24 (72.7%)	23 (88.5%)	15 (83.3%)
	Pas de changement	6 (18.2%)	2 (7.7%)	0 (0.0%)
	Aggravation	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Manquant	1 (3.0%)	1 (3.8%)	3 (16.7%)

De manière générale, les questionnaires de qualité de vie rapportent une amélioration des compétences alimentaires au cours du suivi de l'AC. 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 2 patients via le questionnaire de qualité de vie à V3. Pour l'un des patients, une très forte amélioration a été rapportée lors des visites suivantes V4 et V5. Pour l'autre, 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 (78.4% et 89.2% 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'AC : 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 92.3% des cas vs 54.1% (par exemple en tenant la main ou le biberon pendant la tétée, ou la cuillère pendant le repas),
- que ces enfants sont moins endormis : 15,4% des enfants dorment plus que la population générale à V4, vs 51,4% à V1.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Au cours de la période, 4 cas de pharmacovigilance ont été rapportés. Parmi ces cas, 3 cas incluant 4 effets indésirables (EI) ont été rapportés. Tous étaient non graves et inattendus. Aucun cas d'évolution fatale n'a été rapporté.

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
General disorders and administration site conditions						
Feeling hot				1		1
Infections and infestations						
Respiratory tract infection				1		1
Metabolism and nutrition disorders						
Poor feeding infant				1		1
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Hyperhidrosis				1		1
TOTAL				4		4

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.

2 situations spéciales ont été rapportées.

- Une interruption temporaire en raison de l'oubli de prises (3 jours) au cours du traitement, sans EI associé.
- Un problème d'administration du produit (pour 5 à 6 pulvérisations) lors de l'administration dans l'une des deux narines, sans information complémentaire. Ce patient a présenté une diminution de la capacité à téter et une réaugmentation du temps de tétée dans un contexte de manque d'efficacité.

Depuis le début de l'AAC, 14 cas de pharmacovigilance ont été rapportés. Parmi ces cas :

- 2 rapportent des évènements indésirables
- 12 cas, 3 graves et 9 non graves, rapportent 15 effets indésirables (EI).

Aucun cas d'évolution fatale n'a été rapporté.

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				1		1
Feeling hot				1		1
Infections and infestations						
Respiratory tract infection		3		4		7
Metabolism and nutrition disorders						
Poor feeding infant				1		1
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Erythema				1		1
Hyperhidrosis				1		1
TOTAL		3		12		15

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, 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.

3- Conclusion

Ce 2nd rapport de l'AAC Ocytocine couvre la période du 20 juin 2021 au 20 décembre 2022 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 20 patients. Des données confirmant l'administration du traitement ont été recueillies pour 16 d'entre eux. Depuis le début de l'AAC, des autorisations ont été délivrées par l'ANSM pour 41 patients. Des données confirmant l'administration du traitement ont été recueillies pour 37 d'entre eux (90,2%). Le taux de collecte des données est considéré comme très satisfaisant.

A l'initiation du traitement (à un âge médian de 3,40 mois), une hypotonie était présente chez tous les enfants, considérée comme sévère dans plus de la moitié des cas. 67,6% des patients étaient en phase nutritionnelle 1a, phase critique caractérisée par l'hypotonie et l'incapacité à s'alimenter, et 32,4% étaient en phase 1b. Les fausses routes sont reportées par la moitié des patients, et dans plus de 60% des cas, ces fausses routes surviennent au moins une fois par jour. Des troubles des compétences sociales et des interactions sont reportés chez plus de 85% des patients, d'intensité sévère dans plus d'un tiers des cas.

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 médecins montrent une amélioration 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'à 4 semaines (V3) : parmi les patients en phase 1a au moment de l'initiation, 50% étaient en phase 1b à la visite V4, contre 36,8% à la visite V3. La transition de la phase critique 1a vers la phase 1b, sans difficultés alimentaires, 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 88,5% des cas après 8 semaines de traitement (V4).

Il existe aussi une diminution progressive de survenue 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,....

Concernant les compétences sociales et les interactions parent/enfant, alors que les médecins ont constaté des troubles des compétences sociales et des interactions chez au moins 85% des nourrissons, une nette amélioration est observée chez plus de 95% des patients. Cette amélioration est survenue 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.

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.

Enfin, le PUT-SP a été mis à jour en janvier 2023. Les modifications seront détaillées dans le prochain rapport.