
Résumé du rapport de synthèse

Accès compassionnel – doxécitine et doxribtimine (anciennement MT-1621)

Premier rapport périodique (à 12 mois) sur l'autorisation d'accès compassionnel protocolisé pour doxécitine (deoxycytidine [dC]) et doxribtimine (deoxythymidine [dT]) / (anciennement MT-1621).

Période du 10 Septembre 2024 au 05 Septembre 2025

1- Introduction

Sous l'approbation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'autorisation d'accès compassionnel (AAC) protocolisé a été octroyée pour le médicament doxécitine (deoxycytidine [dC]) et doxribtimine (deoxythymidine [dT]), poudre pour solution orale, sachets de 4g, dans les situations suivantes :

- Patients pédiatriques et adultes ayant un diagnostic génétique de TK2d sur la base d'un ou de plusieurs variants confirmés du gène TK2 et
- Age d'apparition des symptômes de TK2d inférieur ou égal à 12 ans.

La mise à disposition du médicament dans le cadre des autorisations d'accès compassionnel protocolisé a démarré le 10 septembre 2024.

Sur la période couverte par ce rapport de synthèse (10 Septembre 2024 au 05 Septembre 2025), ce médicament ne dispose pas encore d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients et des prescripteurs

Suivi des patients

Un total de 5 patients a bénéficié d'une AAC dans le cadre du programme d'accès compassionnel protocolisé. Pour ces 5 patients, une fiche d'initiation a été transmise selon les exigences du PUT-SP.

Les données d'exposition sont disponibles pour les 5 patients inclus (P01 à P05) :

- 4 patients disposent d'au moins une visite de suivi.
 - o 3 patients : visites M3 et M6 complétées.
 - o 1 patient : visite M3 complétée uniquement.
- 1 patient : aucune visite de suivi (initiation uniquement). Les données du Patient P05 sont non interprétables ou manquantes et donc non prises en compte dans la description des données collectées .

- La visite M1 n'était pas applicable pour 4 patients ayant initié le traitement avant l'inclusion dans le programme (AAC non protocolisé).

Il n'y a pas eu d'arrêt de traitement rapporté durant la période considérée.

Caractéristiques générales des patients

Parmi les cinq patients pour lesquels les données ont été recueillies et sont disponibles, deux patients (P01 et P05) étaient âgés de 18 ans ou plus au moment de l'initiation du programme d'accès compassionnel protocolisé, tandis que les patients P02, P03 et P04 étaient âgés de moins de 18 ans. Les cinq patients avaient un âge d'apparition des symptômes de TK2d inférieur ou égal à 12 ans. La répartition selon le sexe n'est pas fournie afin d'éviter la désanonymisation. Le poids au moment de l'initiation du traitement variait entre 40 et 93 kg.

Caractéristiques de la maladie

Les cinq patients inclus répondaient aux critères d'octroi définis dans le PUT-SP, avec un diagnostic confirmé de TK2d par analyse génétique et un début des symptômes avant ou à l'âge de 12 ans.

Parmi eux, 3/5 présentaient des antécédents familiaux.

Sur le plan clinique, 5/5 présentaient une myopathie progressive (modérée pour 2/5, sévère pour 3/5) et divers symptômes associés (troubles de l'élocution, dysarthrie, insuffisance respiratoire ou état cognitif indéterminé selon les cas). L'impression globale de sévérité était disponible pour trois patients, avec une sévérité jugée très sévère pour 2/3 et modérée pour 1/3. Concernant les jalons moteurs, 1/5 avait perdu l'ensemble des jalons, 1/5 les avait tous atteints à l'exception de sauter/courir, 2/5 avaient atteint les principaux jalons sans perte rapportée, et 1/5 présentait des données incohérentes non interprétables.

Pour les échelles de motricité à l'initiation du traitement, le patient P01 avait un score de 0 sur la plupart des tests, plusieurs échelles étant jugées non adaptées à son état. Le patient P02 présentait un score RULM complet (37/37), des scores MFM allant de 48,7 % à 100 % selon les dimensions, et a parcouru 314 m au test de marche de 6 minutes. Le patient P03 a obtenu 30/37 au RULM et 54/66 au HFMES. Le patient P04 a obtenu 25 au RULM, 55 au HFMES et a parcouru 404 m au test de marche de 6 minutes. Aucun résultat n'était disponible pour le patient P05.

Sur le plan respiratoire, 2/5 utilisaient une assistance (dont une trachéotomie), tandis que 3/5 présentaient une CVF comprise entre 2,20 et 3,76 litres et 1/5 utilisait une assistance respiratoire la nuit. Concernant la fonction nutritionnelle, 1/5 était porteur d'une gastrostomie, et aucune dysphagie n'était rapportée pour les quatre autres patients.

Caractéristiques des prescripteurs

Quatre prescripteurs étaient impliqués dans l'étude. Deux d'entre eux ont indiqué exercer en tant que neuropédiatres et les deux autres en tant que neurologues. Deux des quatre prescripteurs travaillaient en Île-de-France, un en Occitanie et un en Auvergne-Rhône-Alpes. Tous les prescripteurs travaillaient dans des centres hospitaliers universitaires (CHU).

b. Conditions d'utilisation de doxécitine et doxribtimine

La dose initiale recommandée de doxécitine et doxribtimine est de 260mg/kg/jour (130mg/kg/jour de doxécitine et 130mg/kg/jour de doxribtimine) administrée en trois doses égales (trois fois par jour), titrée jusqu'à une dose d'entretien de 800mg/kg/jour (400mg/kg/jour de doxécitine et 400mg/kg/jour de doxribtimine) en trois doses par jour, avec une dose intermédiaire de 520mg/kg/jour (260mg/kg/jour de doxécitine et 260mg/kg/jour de doxribtimine) en trois doses par jour. Chaque étape de titration dure 2 semaines.

Utilisation de doxécitine et doxribtimine

Après l'initiation du traitement dans le cadre du programme d'accès compassionnel protocolisé, le médecin traitant du patient P01 a indiqué que celui-ci a reçu 120 mg/kg/jour de doxécitine et doxribtimine par gastrostomie après avoir essayé « différents réajustements [de la dose] depuis le début du traitement ». Le patient a continué à recevoir la même dose lors de la visite de suivi à 6 mois.

Les patients P02, P03 et P04 ont reçu 800 mg/kg/jour au début du programme d'accès compassionnel protocolisé, sans changement de dosage au cours de leurs périodes de suivi respectives. Le clinicien du patient P05 a indiqué que celui-ci a reçu la dose initiale prévue de 260 mg/Kg/jour à l'initiation du programme (aucune donnée de suivi disponible au moment du verrouillage de la base de données).

Différences entre les doses utilisées et la dose prévue sur le PUT-SP

Les différences entre la dose d'initiation prévue dans le PUT-SP et la dose prise au début du programme d'accès compassionnel protocolisé étaient probablement dues au fait que certains patients avaient déjà commencé un traitement par doxécitine et doxribtimine avant la mise en place du PUT SP, via des accès compassionnels nominatifs (non protocolisés), ces patients étant les plus à risque avec une morbidité élevée.

Traitements concomitants

Le patient P01 recevait de la L-carnitine (dose non précisée), du cefpodoxime et de la méthylprednisolone, sans changement durant le suivi. Le patient P02 recevait de la L-carnitine (50 mg/kg/jour), également sans modification. Les patients P03 et P04 prenaient 2 mg de lopéramide, sans changement au cours du suivi. Le patient P05 n'avait aucun traitement concomitant.

Arrêt du traitement et autres évolutions

Aucun arrêt de traitement temporaire ou définitif de doxécitine et doxribtimine n'a été déclaré dans le cadre du programme d'accès compassionnel protocolisé sur la période de ce premier rapport.

c. Données d'efficacité

L'impression générale de sévérité et de changement, ainsi que l'évolution des fonctions motrices (étapes du développement moteur et échelles de motricité), respiratoires et d'alimentation ont été recueillies lors des visites de suivi (à 3 mois et à 6 mois).

Sur les quatre patients pour lesquels des données de suivi sont disponibles, deux patients avaient au moins une donnée pour l'impression générale de sévérité, trois pour les étapes du développement moteur, quatre pour les échelles motrices facultatives évaluées par le médecin et deux/trois pour les fonctions respiratoires et d'alimentation.

Impression globale de sévérité

Les données de suivi sur l'impression globale de sévérité n'étaient disponibles que pour les patients P01 et P02. Toutes les données longitudinales relatives à l'impression de sévérité de la maladie et à son évolution figurent dans le **Tableau 1**.

Tableau 1. Impression globale de sévérité à l'initiation du traitement dans le cadre du programme d'accès compassionnel protocolisé et de son évolution dans le temps, telle qu'évaluée par le clinicien et l'aidant.

Impression globale de sévérité	Suivi		
	Initiation de traitement	Suivi 3 mois	Suivi 6 mois
Patient P01			
Clinicien			
Impression globale - Sévérité (CGI-S)	Très sévère	Très sévère	Très sévère
Impression globale - Changement	NA	MD	'Un peu mieux'
Notes <i>verbatim</i> sur la sévérité - clinicien	Dépendant respiratoire, moteur et nutritionnellement.	MD	MD
Aidant			
Impression globale - Sévérité (CaGI-S)	MD	Très sévère	Très sévère
Impression globale - Changement		MD	'Un peu mieux'
Notes <i>verbatim</i> sur la sévérité - aidant	MD	Dépendance totale ; alité. Gastrostomie, trachéotomie.	Dépendance totale ; alité. <input type="checkbox"/> Gastrostomie, trachéotomie, pas de contrôle de la tête.
Patient P02			
Clinicien			
Impression globale - Sévérité (CGI-S)	Modéré	Modéré	Modéré
Impression globale - Changement	NA	'Beaucoup mieux'	'Beaucoup mieux'
Notes <i>verbatim</i> sur la sévérité - clinicien	MD	MD	MD
Aidant			
Impression globale - Sévérité (CaGI-S)	Sévère	Sévère	Sévère
Impression globale - Changement	NA	'Beaucoup mieux'	'Beaucoup mieux'
Notes <i>verbatim</i> sur la sévérité - aidant	L'aidant a fait état de certaines difficultés à communiquer indique qu'il y a "beaucoup de choses qu'il ne peut pas faire normalement". L'aidant mentionne aussi une amélioration depuis le début du traitement.	MD	L'aidant a indiqué que le patient "continue à faire des progrès".
Patient P03			
Clinicien			
Impression globale - Sévérité (CGI-S)	MD	MD	MD
Impression globale - Changement	NA	MD	MD
Notes <i>verbatim</i> sur la sévérité - clinicien	MD	MD	MD
Aidant			

Impression globale de sévérité	Initiation de traitement	Suivi	
		Suivi 3 mois	Suivi 6 mois
Impression globale - Sévérité (CaGI-S)	MD	MD	MD
Impression globale - Changement	NA	MD	MD
Notes <i>verbatim</i> sur la sévérité - aidant	MD	MD	MD
Patient P04			
Clinicien			
Impression globale - Sévérité (CGI-S)	MD	MD	-
Impression globale - Changement	NA	MD	-
Notes <i>verbatim</i> sur la sévérité - clinicien	MD	MD	-
Aidant			
Impression globale - Sévérité (CaGI-S)	MD	MD	-
Impression globale - Changement	NA	MD	-
Notes <i>verbatim</i> sur la sévérité - aidant	MD	MD	-
Patient P05			
Clinicien			
Impression globale - Sévérité (CGI-S)	Très sévère	-	-
Impression globale - Changement	NA	-	-
Notes <i>verbatim</i> sur la sévérité - clinicien	MD	-	-
Aidant			
Impression globale - Sévérité (CaGI-S)	Très sévère	-	-
Impression globale - Changement	NA	-	-
Notes <i>verbatim</i> sur la sévérité - aidant	MD	-	-

Cellules marquées "-" : Pas de données disponibles, car la visite de suivi n'a pas eu lieu ou le formulaire n'a pas encore été envoyé pour inclusion.
Pour l'initiation du traitement : Toutes les variables reflétant une "impression de changement" sont classées comme NA étant donné qu'il s'agissait de la première mesure de la variable dans le cadre du programme ; par conséquent, il n'était pas possible qu'un "changement" se soit produit.

MD : Missing data (donnée manquante). NA : Non applicable.

La fonction motrice et son évolution dans le temps

Etapas du développement moteur

Le patient P01 avait déjà perdu l'ensemble de ses jalons moteurs avant le début du traitement. Présentant une forme très sévère (alité, trachéotomie, gastrostomie), aucun changement n'a été observé à 3 et 6 mois.

Le patient P02 avait atteint tous les jalons moteurs sauf sauter et courir. À 3 mois, aucune évolution n'a été notée pour les jalons de base, mais l'aidant a rapporté une amélioration notable de la marche autonome, ainsi que des progrès modérés pour monter les escaliers avec assistance et pour maintenir la position debout. À 6 mois, de nouvelles améliorations de la marche ont été signalées, ainsi que de légers progrès pour la station debout et la position assise sans aide.

Le patient P03 avait atteint tous les jalons sauf sauter et courir. Le statut moteur a été noté comme « inconnu » à 3 mois, puis inchangé à 6 mois.

Le patient P04 avait également atteint la plupart des jalons moteurs, sans changement à 3 mois.

Pour le Patient P05, l'information semble en contradiction avec la situation clinique actuelle du patient, décrite oralement par le médecin traitant, ce qui ne permet pas une interprétation/exploitation appropriée de ces données.

Echelles facultatives de motricité et tests (évalués par le clinicien)

Le **Tableau 2** résume les échelles facultatives de motricité et les tests évalués par le médecin à l'initiation du traitement dans le cadre du programme d'accès compassionnel protocolisé et lors des visites de suivi. Les données de suivi sont disponibles au moins une fois pour tous les patients, à l'exception du patient P05.

Tableau 2. Évaluation de la fonction motrice (échelles de motricité* et tests évalués par le clinicien de manière facultative), à l’initiation du traitement dans le cadre du programme d'accès compassionnel protocolisé et leur évolution dans le temps.

Échelles de motricité évaluées par le clinicien	Suivi		
	Initiation du traitement	Suivi 3 mois	Suivi 6 mois
Patient P01			
RULM	0 Le médecin rapporte une mobilité subtile des doigts.	NA	Aucune échelle appliquée. Le clinicien indique que le patient “continue à pouvoir faire une discrète flexion-extension des doigts, mais ce n’est pas reflété dans les échelles”
HFMES	0 Réalisé pieds nus.	NA	MD
CHOP-INTEND	NA Le clinicien indique que le patient est « Trop âgé pour cette échelle ».	NA	MD
MFM	0 Le clinicien indique que la fonction motrice du patient n’est pas reflétée dans les échelles.	NA	MD
Test de marche de six minutes (en mètres)	NA Patient alité	NA Patient alité	NA Patient alité
Test de marche de 10 mètres (en minutes et secondes)	NA Patient alité	NA Patient alité	NA Patient alité
Patient P02			
RULM	37	NA	36
HFMES	NA	NA	NA
CHOP-INTEND	NA	NA	NA
MFM	D1=48.72% D2=91.67% D3=100% D4=76.04%	NA	D1=44% D2=100% D3=100% D4=77%
Test de marche de six minutes (en mètres)	314	NA	331
Test de marche de 10 mètres (en minutes et secondes)	NA	NA	NA

Patient P03			
RULM	30	NA	30
HFMES	54	NA	55
CHOP-INTEND	NA	NA	NA
MFM	NA	NA	73.96%
Test de marche de six minutes (en mètres)	NA	NA	350
Test de marche de 10 mètres (en minutes et secondes)	NA	NA	NA
Patient P04			
RULM	25	NA	-
HFMES	55	NA	-
CHOP-INTEND	NA	NA	-
MFM	NA	78.13%	-
Test de marche de six minutes (en mètres)	404	NA	-
Test de marche de 10 mètres (en minutes et secondes)	NA	NA	-
Patient P05			
RULM	MD	-	-
HFMES	MD	-	-
CHOP-INTEND	MD	-	-
MFM	MD	-	-
Test de marche de six minutes (en mètres)	MD	-	-
Test de marche de 10 mètres (en minutes et secondes)	MD	-	-

Cellules marquées "-" : Pas de données disponibles, car la visite de suivi n'a pas eu lieu ou le formulaire n'a pas encore été envoyé pour inclusion.

MD : Missing data (donnée manquante). NA : Non applicable.

RULM – Revised Upper Limb Module for Spinal Muscular Atrophy.

HFMESE – Hammersmith Functional Motor Scale Expanded.

CHOP-INTEND – Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders

MFM – Motor Function Measure

*Pour ces échelles, des scores plus élevés représentent une meilleure fonction motrice.

Le remplissage de ces échelles était facultatif ; les cliniciens avaient pour instruction de remplir au moins deux de ces échelles si l'évaluation des jalons moteurs était considérée comme "Non applicable" (voir PUT-SP).

Fonction respiratoire et alimentation

Les données de suivi respiratoire et alimentaires étaient disponibles pour les patients P01, P02 et P03.

Chez le patient P01, qui présente une dépendance motrice et respiratoire complète, porteur d'une trachéotomie et d'une gastrostomie depuis l'enfance, aucun changement n'a été observé concernant son besoin d'assistance respiratoire ou alimentaire durant le programme.

Le patient P02 avait une capacité vitale forcée (CVF) de 3,76 L à l'initiation du traitement, avec une légère augmentation à 3,93 L après 6 mois.

Le patient P03 présentait une CVF initiale de 2,49 L, sans besoin d'assistance respiratoire ni d'aide à l'alimentation ; une amélioration d'environ 0,2 L a été observée à 3 mois (CVF : 2,70 L), tandis que son statut nutritionnel est resté inchangé au fil du temps.

d. Données nationales de pharmacovigilance

Au cours de la période couverte par ce rapport, 4 patients ont présenté au moins un effet indésirable :

- 1 cas était grave (décès non relié au traitement rapportant également un effet indésirable non grave relié de diarrhée)

- 3 cas étaient non graves (un rapportant un effet indésirable de diarrhée et 2 cas rapportant un effet indésirable d'augmentation de poids, tous reliés au traitement) .

De plus, une diarrhée non grave attendue, considérée comme reliée au traitement, a été rapportée chez un patient adulte traité en dehors du cadre d'utilisation autorisé pour l'accès compassionnel protocolisé (accès compassionnel nominatif); le patient est décédé 33 jours après l'initiation du traitement, le décès a été considéré comme non relié au traitement par le médecin.

Au total sur la période, deux effets indésirables ont été considérés comme reliés au traitement (diarrhées, non graves et attendues et augmentations du poids, non graves et inattendus).

Aucun arrêt de traitement n'a été constaté suite à l'apparition de ces effets indésirables.

e. Données internationales de pharmacovigilance

Au cours de la période couverte par ce rapport, un rapport périodique actualisé de sécurité (DSUR) a été publié. Ce DSUR couvre la période du 10 janvier 2024 au 9 janvier 2025 et résume les données de sécurité reçues par UCB durant cette période.

Aucune action liée à la sécurité n'a été entreprise pendant la période couverte par ce DSUR

La conclusion de ce rapport était la suivante : « Après examen des informations reçues pendant la période couverte par ce DSUR, aucun nouvel élément lié à la sécurité susceptible d'avoir un impact sur la balance bénéfico-risque de doxécitine et doxiribimine n'a été identifié ».

3- Conclusion

Ce rapport présente les données de cinq patients inclus dans le programme d'accès compassionnel protocolisé pour doxécitine et doxribtimine en France sur sa première année (10 septembre 2024 – 5 septembre 2025).

Le traitement a été utilisé conformément aux critères d'éligibilité du PUT-SP.

Aucun événement de détérioration clinique ni décès n'a été observé. Certaines améliorations cliniques ont également été rapportées, notamment sur la motricité, ainsi que dans plusieurs commentaires qualitatifs des cliniciens et aidants.

Au total sur la période, quatre patients ont présenté des effets indésirables. Deux effets indésirables ont été considérés comme reliés au traitement (diarrhées non graves et attendues chez deux patients et augmentations du poids non graves et inattendus chez deux patients). Aucun signal de sécurité nouveau n'a été identifié.

Le rapport bénéfice-risque de doxécitine et doxribtimine reste inchangé chez les patients atteints de TK2d, pour lesquels aucune autre option thérapeutique n'est disponible.