

---

# Résumé du rapport de synthèse n°7

Accès compassionnel

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

Rapport n° 7 - Période du 21 décembre 2024 au 20 mai 2025

---

## 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 version 3 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°7 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 21/12/2024 au 20/05/2025 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, 10 demandes d'AAC ont été acceptées par l'ANSM et reçues par la cellule AAC Ocytocine. Parmi les 10 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.

Depuis le début de l'AAC, 111 demandes d'AAC ont été acceptées par l'ANSM et reçues par la cellule AAC Ocytocine. Parmi les 111 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 109 d'entre eux. Ces 109 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 6,6 mois [0 ; 19,9]. 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=109)
Age (mois)	Médiane	2.85	3.50
	Age corrigé (mois)	Médiane	2.85
Sexe	Masculin	6 (75.0%)	65 (59.6%)
	Féminin	2 (25.0%)	44 (40.4%)
Poids à la V1 (g)	Moyenne ± ET	5455.6 ± 1296.2	5150.6 ± 1253.6
	Médiane	5460.0	5080.0
	Min ; Max	3860 ; 8000	2530 ; 10130
	Manquant	0 (0.0%)	1 (0.9%)

#### 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=109)
Age au diagnostic génétique du SPW (jours)	Médiane	22.0	16.0
Anomalie génétique responsable du SPW	Délétion	3 (37.5%)	55 (50.5%)
	Disomie	3 (37.5%)	22 (20.2%)
	Absence d'expression SNRPN	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	NA	1 (12.5%)	15 (13.8%)
	Profil anormal de méthylation	1 (12.5%)	14 (12.8%)
	<i>Manquant</i>	0 (0.0%)	2 (1.8%)
<b>Modalités d'alimentation</b>			
Allaitement	Infantile	6 (75.0%)	80 (73.4%)
	Maternel	1 (12.5%)	11 (10.1%)
	Mixte	1 (12.5%)	18 (16.5%)
	<i>Manquant</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Alimentation par sonde naso-gastrique (SNG)	Non	0 (0.0%)	8 (7.3%)
	Oui	8 (100.0%)	101 (92.7%)
	Antécédent de SNG	3 (35.7%)	58 (57.4%)
	En cours	5 (62.5%)	43 (42.6%)
	<i>Manquant</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diversification alimentaire	Non	8 (100.0%)	87 (79.8%)
	Oui	0 (0.0%)	22 (20.2%)
	<i>Manquant</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<b>Comorbidités</b>			
Hypotonie	Non	0	0
	Oui	8 (100.0%)	109 (100.0%)
	Légère	1 (12.5%)	12 (11.0%)
	Modérée	2 (25.0%)	43 (39.4%)
	Sévère	5 (62.5%)	52 (47.7%)
	<i>Manquant</i>	0 (0.0%)	2 (1.8%)
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, cardiovasculaires ou neurologiques sévères)	Non	8 (100.0%)	105 (96.3%)
	Oui	0 (0.0%)	4 (3.7%)
	<i>Manquant</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Les données auxologiques, les évaluations des compétences alimentaires et des compétences sociales et interactions ainsi que les régurgitations, les fausses routes les épisodes d'infections respiratoires et les radioscopies de déglutition 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, 8 centres ont participé à l'AAC avec 8 médecins ayant au moins un patient inclus dans l'AAC.

Depuis le début de l'AAC, 30 centres ont participé à l'AAC avec 44 médecins ayant au moins un patient inclus dans l'AAC. Les régions les plus représentées en termes de médecins participants étaient la Bretagne (7 médecins ; 15,9 %) et l'Ile-de-France (6 médecins ; 13,6 %).

**Tableau 3 : Répartition géographique des prescripteurs**

Région	Période (N=8)	Total (N=44)
Bretagne	1 (12.5%)	7 (15.9%)
Ile-de-France	2 (25.0%)	6 (13.6%)
Grand-Est	1 (12.5%)	5 (11.4%)
Pays de la Loire	0 (0.0%)	5 (11.4%)
Auvergne-Rhône-Alpes	1 (12.5%)	4 (9.1%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	0 (0.0%)	4 (9.1%)
Occitanie	0 (0.0%)	3 (6.8%)
La Réunion	1 (12.5%)	3 (6.8%)
Bourgogne-Franche-Comté	0 (0.0%)	2 (4.5%)
Hauts-de-France	1 (12.5%)	2 (4.5%)
Centre-Val de Loire	0 (0.0%)	1 (2.3%)
Normandie	1 (12.5%)	1 (2.3%)
Nouvelle-Aquitaine	0 (0.0%)	1 (2.3%)

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

Spécialité	Total (N=44)
PEDIATRIE	27 (61.4%)
ENDOCRINOLOGIE PEDIATRIQUE	11 (25.0%)
ENDOCRINOLOGIE DIABÉTOLOGIE	5 (11.4%)
<i>Manquant</i>	1 (2.3%)

## 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 14 interruptions temporaires de prise de traitement chez 11 patients : 7 pour oubli, 3 pour événement indésirable, 4 pour diverses raisons. Hormis les arrêts de traitement pour fin de traitement tel que prévu dans le PUT-SP et la note d'information, 3 arrêts de traitement [1 pour décès non relié au traitement, 1 pour survenue d'effet indésirable suspecté lié au traitement et 1 pour non récupération du 2<sup>nd</sup> flacon après utilisation du premier (cf e. *Données de pharmacovigilance*)] ont été rapportés.

## c. Données d'efficacité

### Données auxologiques

Depuis le début de l'AAC, l'analyse cumulée 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 (-0,60).

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

Les phases nutritionnelles décrites par Miller *et al.* sont présentées, pour l'ensemble des patients, quelle que soit la méthode de cotation, 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=109)	V3 Après 1 mois de traitement (N=98)	V4 Après 2 mois de traitement (fin de traitement) (N=97)	V5 Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement (N=75)	V6 Aux 18 mois (± 2 mois) de l'enfant (N=46)
Phase 1a Hypotonie avec difficultés alimentaires	80 (73.4%)	40 (40.8%)	21 (21.6%)	7 (9.3%)	3 (6.5%)
Phase 1b Pas de difficultés alimentaires et croissance appropriée selon courbe	28 (25.7%)	53 (54.1%)	70 (72.2%)	57 (76.0%)	33 (71.7%)
Phase 2a Augmentation du poids sans augmentation de l'appétit ou apport calorique excessif	1 (0.9%)	2 (2.0%)	4 (4.1%)	9 (12.0%)	8 (17.4%)
Phase 2b	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (2.7%)	2 (4.3%)

<b>Phases nutritionnelles de Miller</b>	<b>V1</b> (1 <sup>ère</sup> administration en présence d'un professionnel de santé) <b>(N=109)</b>	<b>V3</b> Après 1 mois de traitement <b>(N=98)</b>	<b>V4</b> Après 2 mois de traitement (fin de traitement) <b>(N=97)</b>	<b>V5</b> Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement <b>(N=75)</b>	<b>V6</b> Aux 18 mois (± 2 mois) de l'enfant <b>(N=46)</b>
Augmentation du poids avec augmentation de l'appétit					
Phase non déterminable	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<i>Manquant</i>	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Alors que les patients (dont l'âge corrigé 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 importante avec une sortie de cette phase critique vers la phase 1b, 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.

A l'issue des 2 mois de traitement, la plupart des patients qui étaient dans la phase critique 1a ont évolué vers la phase 1b. Cette transition survient chez 43,5 % des enfants dès 4 semaines (V3) et dans 67,1 % après 8 semaines de traitement (V4). Cette transition vers la phase 1b, sans difficultés alimentaires, semble survenir de manière plus précoce dans la population traitée dans l'AAC que ce qui est rapporté dans la littérature. Dans Miller *et al.*, l'âge médian de la phase 1b était de 9 mois. En comparaison, chez les patients inclus dans l'AAC, au moment de la visite V3, plus de la moitié (54,1%) des patients étaient en phase 1b et l'âge corrigé médian des patients était de 4,35 mois. A la visite V4, à un âge corrigé de 5,5 mois, 72,2% des patients étaient en phase 1b.

Au cours du suivi après les 2 mois de traitement (visites V5 et V6), la transition de la phase 1a vers la phase 1b se poursuit et confirme l'évolution plus précoce vers la phase sans difficultés alimentaires : au moment de la visite V5, où les patients avaient un âge corrigé médian de 9,8 mois, 76,0 % des patients étaient en phase 1b. En comparaison, dans la littérature (Miller *et al.*), le 3<sup>e</sup> quartile de l'âge pour le début de la phase 1b était de 15 mois. La plupart des patients initialement en phase 1a 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**

<b>Variable</b>	<b>V3</b> Après 1 mois de traitement <b>(N=98)</b>	<b>V4</b> Après 2 mois de traitement (fin de traitement) <b>(N=97)</b>	<b>V5</b> Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement <b>(N=75)</b>	<b>V6</b> Aux 18 mois (± 2 mois) de l'enfant <b>(N=46)</b>
Amélioration	89 (90.8%)	94 (96.9%)	72 (96.0%)	44 (95.7%)

<b>Evolution de la sévérité des troubles (classes)</b>	<i>Dont fortement ou très fortement améliorées</i>	47 (47.9%)	69 (71.3%)	59 (78.7%)	40 (87.0%)
	Pas de changement	7 (7.1%)	3 (3.1%)	2 (2.7%)	1 (2.2%)
	Aggravation	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)
	<i>Manquant</i>	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	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 88,1 % des nourrissons présentaient des troubles des compétences sociales et des interactions à la visite d'initiation, les médecins notent, au cours de la période de traitement, une amélioration chez la quasi-totalité des patients. 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 90,8 % des patients, avec une amélioration forte ou très forte pour 47,9 % des patients,
- à la visite V4, une amélioration est notée chez 96,9 % des patients, avec une amélioration forte ou très forte pour 71,3 % des patients.

L'amélioration des compétences sociales et des interactions se maintient au cours du suivi après le traitement, jusqu'à la visite V6, autour de l'âge de 18 mois.

### **Régurgitations (Variable 3)**

Au cours du traitement, la proportion de patients présentant des régurgitations reste stable, avec moins de la moitié des enfants présentant des régurgitations. A noter que les régurgitations sont une manifestation fréquente dans la population générale des nouveau-nés et nourrissons (observées chez près des 2/3 des nouveau-nés). On observe néanmoins une diminution de leur sévérité au cours de la période de traitement. Ces améliorations se poursuivent dans les visites de suivi après le traitement.

### **Fausse route (Variable 4)**

35,8 % des enfants présentaient des signes de fausse route à l'initiation du traitement, contre 23,7 % après 8 semaines de traitement (V4). Plus précisément, sur ces patients qui présentaient des signes de fausse route à V1, 63,2 % n'en présentaient plus à V4. Ces améliorations pourraient ainsi réduire le risque de complications, potentiellement graves et fatales, telles que l'infection respiratoire, l'asphyxie, la mort subite du nourrisson. Ces améliorations se maintiennent dans les visites de suivi après traitement.

### **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 (Santé Publique France).

## Troubles de la déglutition (Variable 6)

Les troubles de la déglutition sont évalués par une lecture centralisée des radioscopies de déglutition. A la visite d'initiation (V1) et en fin de traitement (V4), respectivement 29 et 27 radioscopies de déglutition ont été collectées.

De manière générale, une amélioration des troubles de déglutition est observée à la fin du traitement (V4) :

- 88,9 % des radioscopies concluaient à des troubles de la déglutition vs 96,6 % (des radioscopies avec conclusion ; n=28) à la visite d'initiation (V1) ;
- 45,8 % des troubles étaient considérés comme légers, contre 17,9 % à V1 ;
- 74,1 % des radioscopies de déglutition montraient des résidus pharyngés, vs 69,0 % à V1
- 44,4 % des examens montraient un défaut de protection des voies aériennes, vs 55,2 % à V1

Pour 20 patients, les radioscopies de déglutition ont été réalisées à la fois à la visite d'initiation (V1) et à la visite de fin de traitement (V4). Ces couples permettent de caractériser l'évolution des troubles de déglutition avant et après traitement pour un même patient (basées sur les conclusions de la lecture centralisée). L'évolution était évaluable pour 19 patients :

- Une amélioration ou normalisation des troubles a été observée pour 12 patients (63,2 %). Pour 2 d'entre eux, leur radioscopie ne présentait plus de troubles de déglutition à la fin de la période de traitement ;
- Pas de changement de sévérité pour 5 patients.
- L'aggravation des troubles a été constatée pour 2 patients.

A la visite V6, réalisée vers l'âge de 18 mois, 24 radioscopies de déglutition ont été évaluées. Parmi elles, 75,0 % présentaient des troubles de la déglutition, le plus souvent considérés comme modérés.

### 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=98)	V4 Après 2 mois de traitement (fin de traitement) (N=97)	V5 Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement (N=75)
Amélioration	67 (68.4%)	80 (82.5%)	57 (76.0%)

Evolution des difficultés générales d'alimentation (classes)	<i>Dont fortement ou très fortement améliorées</i>	36 (36.7%)	54 (55.7%)	46 (61.3%)
	Pas de changement	24 (24.5%)	13 (13.4%)	7 (9.3%)
	Aggravation	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.3%)
	<i>Manquant</i>	5 (5.1%)	3 (3.1%)	10 (13.3%)

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.

### Compétences sociales et interactions

L'ensemble des compétences sociales et interactions se sont améliorées au cours du suivi dans l'AAC. Les questionnaires complétés par les parents décrivent, à la visite V4, par rapport à la visite d'initiation :

- que l'enfant réclame à manger dans 76,3 % des cas, vs 57,8 % en V1,
- que l'enfant est actif au cours de la tétée ou du repas dans 91,8 % des cas vs 46,8 % 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 : 23,7 % des enfants dorment plus qu'un enfant du même âge, vs 58,7 % à V1.
- 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 (71,6 % et 69,7 % respectivement), sans toutefois que ce questionnaire ne permette de préciser si cette aptitude était totalement normale ou diminuée. Néanmoins, ces aptitudes se sont aussi améliorées au cours du suivi et concernaient respectivement 97,9 % et 93,8 % à V4.

### Développement psychomoteur (à la visite V6)

Pour la motricité globale, la plupart savait se tenir assis sans soutien ni aide, à un âge médian de 12 mois. Plus de la moitié des enfants savaient se déplacer en rampant, à un âge médian de 14 mois. Quatre enfants avaient acquis la marche, à un âge médian de 17,5 mois.

Concernant la motricité fine, la plupart des enfants utilisaient la pince pouce-index, et plus d'un tiers savaient manger seul à la cuillère.

Concernant la communication, plus de la moitié des enfants avaient déjà dit leur premier mot et comprenaient une consigne simple. La moitié des enfants montraient du doigt pour obtenir quelque chose et savaient faire des jeux d'imitation. Un enfant savait associer 2 mots pour faire une phrase.

La collecte des données de cette variable est à poursuivre pour mieux caractériser l'impact du traitement sur le développement psychomoteur des enfants traités par rapport à ce qui est connu de l'évolution naturelle de la maladie. Néanmoins, les enfants suivis dans l'AAC

semblent acquérir les étapes-clé du développement psychomoteur à des âges plus précoces que ce qui est classiquement observé.

#### e. Données nationales de pharmacovigilance

**Au cours de la période**, 1 cas de pharmacovigilance a été rapporté. Celui-ci était considéré comme non grave et rapportait un effet indésirable (EI) dont le PT était « Poor feeding infant ». Il rapportait une détérioration de la prise alimentaire, 2 jours après l'initiation du traitement. Aucune action n'a été prise vis-à-vis du traitement. L'évènement était en cours de résolution. Le médecin a considéré le lien de causalité entre l'évènement « détérioration de la prise alimentaire » et le traitement comme potentiel.

Au cours de la période, 2 cas de situations particulières (2 erreurs médicamenteuses) ont été décrits :

- Utilisation d'un seul flacon pendant les 2 mois de traitement, sans interruption de traitement, ni évènement indésirable
- Mauvaise utilisation du produit : 2 amorces au lieu d'1 seule ayant entraîné une interruption de 2 jours par manque de produit

**Depuis le début de l'AAC**, 22 cas de pharmacovigilance ont été rapportés : 6 graves et 16 non graves ; aucun d'évolution fatale. Ces 22 cas rapportaient 31 effets indésirables (EI), tous inattendus.

**Tableau 8 : 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					<b>3</b>		<b>3</b>
<b>General disorders and administration site conditions</b>							
Condition aggravated					<b>2</b>		<b>2</b>
Feeling hot					<b>1</b>		<b>1</b>
<b>Infections and infestations</b>							
Bronchiolitis			<b>1</b>		<b>1</b>		<b>2</b>
Influenza			<b>1</b>				<b>1</b>
Metapneumovirus bronchiolitis			<b>1</b>				<b>1</b>
Nasopharyngitis					<b>2</b>		<b>2</b>
Parainfluenzae virus infection			<b>1</b>				<b>1</b>
Respiratory syncytial virus bronchiolitis			<b>1</b>				<b>1</b>

SOC MedDRA	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non- graves		Nombre total d'effets indésirables		
	PT	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Respiratory tract infection			1		5		6
Rhinitis					1		1
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>							
Poor feeding infant					3		3
<b>Nervous system disorders</b>							
Hypotonia					1		1
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>							
Laryngeal cyst			1				1
Respiratory distress			1				1
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>							
Dry skin					1		1
Eczema					1		1
Erythema					1		1
Hyperhidrosis					1		1
<b>TOTAL</b>			<b>8</b>		<b>23</b>		<b>31</b>

Depuis le début de l'AAC, 2 cas avec EI ayant conduit à une modification du traitement/ interruption du traitement/ arrêt du traitement ont été rapportés :

- 1 cas rapportant une détresse respiratoire aiguë laryngée sur parainfluenzae 3, avec récurrence de kystes laryngés nécessitant une chirurgie et 9 jours de Ventilation non invasive (VNI). Le traitement a été arrêté. L'évolution a été favorable. Le médecin a considéré le lien de causalité entre les événements « détresse respiratoire », « infection à virus parainfluenzae », et « kystes laryngés » avec le traitement comme douteux.
- 1 cas rapportant une grippe survenue 38 jours après l'initiation du traitement par ocytocine, nécessitant une hospitalisation. Le traitement a été interrompu pendant 10 jours en raison de l'hospitalisation et d'oublis. L'évolution a été favorable. Le médecin a considéré le lien de causalité entre l'évènement « grippe » et le traitement comme douteux. Dans ce cas, la causalité de la pathologie sous-jacente (SPW) ne peut pas être exclue.

Au total, 15 cas de situations particulières (dont 5 avec des EI reliés) ont été décrits (les EI reliés ont été décrits le cas échéant) :

- 7 interruptions temporaires en raison de l'oubli dans un contexte d'erreur (dont 3 avec EI)

- 8 cas d'erreurs médicamenteuses (autres que les oublis) :
  - Un problème d'administration du produit (pour 5 à 6 pulvérisations) lors de l'administration dans l'une des deux narines, ainsi que des régurgitations et un manque d'efficacité (diminution des capacités à téter et ré-augmentation du temps de tétée)
  - Une utilisation du produit dans une seule narine. Cela était fait en raison d'une sonde naso-gastrique. Cette situation étant décrite dans la note d'information, elle ne constitue pas une erreur médicamenteuse. Une détérioration de la prise alimentaire et un manque d'efficacité (absence de changement dans les difficultés d'alimentation du patient entre le début et la fin du traitement) ont également été rapportés.
  - Une erreur de compréhension de l'utilisation du produit de la part de parents
  - L'administration d'une dose incorrecte avec parfois 3 pulvérisations par la mère au lieu d'une dans chaque narine
  - 2 utilisations d'un seul flacon pendant les 2 mois de traitement, sans interruption de traitement, ni évènement indésirable.
  - Une interruption d'une journée, faute de traitement.
  - Une mauvaise utilisation du produit : 2 amorces au lieu d'1 seule ayant entraîné une interruption de 2 jours par manque de produit

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

### 3- Conclusion

Ce 7<sup>ème</sup> rapport de l'AAC Ocytocine couvre la période du 21 décembre 2024 au 20 mai 2025 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 10 patients. Des données confirmant l'administration du traitement ont été recueillies pour 8 d'entre eux (80,0 %). Depuis le début de l'AAC, des autorisations ont été délivrées par l'ANSM pour 111 patients. Des données confirmant l'administration du traitement ont été recueillies pour 109 d'entre eux (98,2 %). Le taux de collecte des données est considéré comme très satisfaisant.

A l'initiation du traitement (à un âge corrigé médian de 3,2 mois), 100% des enfants présentent une hypotonie, considérée comme sévère dans 47,7 % des cas. 73,4 % des patients étaient en phase nutritionnelle 1a, phase caractérisée par l'hypotonie et l'incapacité à s'alimenter.

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. 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, 67,1 % étaient en phase 1b à la visite V4, contre 43,5 % à la visite V3. La transition de la phase 1a vers la phase 1b, sans difficulté alimentaire, semble survenir de manière plus précoce, suite au traitement, à un âge médian de 4-5 mois, que ce qui est classiquement rapporté dans la littérature (9 mois). En parallèle, les questionnaires de qualité de vie complétés par les parents

confirment une amélioration des compétences alimentaires dans 82,5 % des cas après traitement (V4).

Il a également été observé **une diminution progressive des signes évocateurs de fausses routes** : ces fausses routes sont reportées pour 35,8 % des patients à la visite d'initiation, contre 23,7% après traitement (V4). 63,2% des patients qui présentaient des signes de fausses routes à la visite d'initiation n'en présentaient plus à l'issue du traitement.

Les radioscopies de déglutition réalisées à la visite d'initiation (V1) et en fin de traitement (V4) montrent l'amélioration des troubles de déglutition après traitement par ocytocine. Les troubles de déglutition sont rapportés principalement comme sévères à la visite d'initiation et comme légers après 2 mois de traitement. En complément, l'évolution de ces troubles de la déglutition entre l'initiation (V1) et la fin de traitement (V4) a pu être analysée pour 19 patients : une amélioration des troubles a été notée pour 63,2% des patients, avec une diminution de la sévérité (n=10) ou une disparition (n=2) des troubles de déglutition.

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 plus de 2/3 des patients. Cette amélioration survient dès 4 semaines de traitement (visite V3) et 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, autour des 18 mois de l'enfant, se poursuit, avec 36 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. Néanmoins, les enfants suivis dans l'AAC semblent acquérir les étapes-clé du développement psychomoteur à des âges plus précoces que ce qui est classiquement observé.

En conclusion, au cours du traitement, **une amélioration globale de l'état clinique** est observée, tout particulièrement au niveau des compétences alimentaires et sociales. Et les visites de suivi après la fin de traitement (visites V5 et V6), confirment les améliorations globalement observées au cours du traitement.

Le profil de sécurité de l'Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale est confirmé chez 109 enfants. 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.