

Décision n°2022.0479/DC/SEM du 15 décembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité UPSTAZA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 15 décembre 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité UPSTAZA ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PTC THERAPEUTICS France pour la spécialité UPSTAZA, reçue le 30 septembre 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 11 octobre 2022 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 22 novembre 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 24 novembre 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 7 décembre 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament UPSTAZA, dans l'indication « traitement de patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic clinique, moléculaire et génétiquement confirmé de déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (aromatic L amino acid decarboxylase, AADC) associé à un phénotype sévère », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire PTC THERAPEUTICS France a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que le déficit en AADC associé à un phénotype sévère se caractérise par un développement moteur limité ou absent et une dépendance totale, avec un risque de décès prématuré lors de la première décennie de vie. Le déficit en AADC est une maladie grave impactant le pronostic vital avec un retentissement important sur la qualité de vie des patients et des aidants.
- Au regard des connaissances médicales avérées, il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.
- Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge des patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic de déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (aromatic

L amino acid decarboxylase, AADC) associé à un phénotype sévère, maladie grave et invalidante pour laquelle le besoin médical est actuellement non couvert et pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié. Les résultats des 3 études cliniques non comparatives ont mis en évidence des résultats prometteurs sur différents critères, notamment de développement moteur. Le plan de développement est adapté.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

UPSTAZA
2.8 x 10¹¹ génomes de vecteur/0,5 mL, solution pour perfusion

du laboratoire PTC THERAPEUTICS France

dans l'indication « traitement de patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic clinique, moléculaire et génétiquement confirmé de déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (aro-matic L amino acid decarboxylase, AADC) associé à un phénotype sévère ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 15 décembre 2022.

Pour le collège :
La présidente de séance
Pr Elisabeth BOUVET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****éladocagène exuparvovec
UPSTAZA 2.8 x 10¹¹ génomes
de vecteur/0,5 mL,****solution pour perfusion****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 7 décembre 2022**

- **Maladie rare**
- **Secteur : hôpital**

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

- Traitement de patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic clinique, moléculaire et génétiquement confirmé de déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC) associé à un phénotype sévère.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	5
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2	Existence de traitements appropriés	6
4.3	Mise en œuvre du traitement	7
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	8
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8
5.	Conclusions de la Commission	33
6.	Recommandation de la Commission	34
7.	Informations administratives et réglementaires	34

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM d'UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) 2,8 x 10¹¹ génomes de vecteur/0,5 mL, solution pour perfusion dans l'indication dans le traitement de patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic clinique, moléculaire et génétiquement confirmé de déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (aromatic L amino acid decarboxylase, AADC) associé à un phénotype sévère, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) sous circonstances exceptionnelles par procédure centralisée le 18 juillet 2022.

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence¹.

UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) est un médicament de thérapie génique qui exprime l'enzyme décarboxylase d'acide L-aminé aromatique humaine (human aromatic L-amino acid decarboxylase enzyme, hAADC). Il s'agit d'un vecteur non répliquant, recombinant basé sur un virus adéno-associé de sérotype 2 (AAV2) contenant l'ADNc du gène de la dopa-décarboxylase (DDC) humaine sous le contrôle du promoteur précoce immédiat du cytomégalovirus. L'éladocagène exuparvovec est produit dans des cellules rénales embryonnaires humaines par la technologie de l'ADN recombinant.

UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) a fait l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation nominatives (ATUn) à partir du 6 novembre 2020 puis depuis le 1^{er} juillet 2021, d'autorisations d'accès compassionnel (AAC). Selon le laboratoire, 4 patients ont reçu ce traitement en France depuis novembre 2020².

L'administration de ce médicament requiert un geste neurochirurgical, à savoir une injection intracérébrale bilatérale au niveau des putamens, qui nécessite un environnement particulièrement sécurisé. Compte tenu des particularités d'administration de ce médicament, le ministère a limité son utilisation à 2 établissements³ dans le cadre des ATUn et AAC.

2. Indication

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

Traitement de patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic clinique, moléculaire et génétiquement confirmé de déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (aromatic L amino acid decarboxylase, AADC) associé à un phénotype sévère.

➔ Autre indication ayant l'AMM non concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

Sans objet.

¹ Pour rappel, le laboratoire doit effectuer cette demande de prise en charge de droit commun dans le mois qui suit l'AMM.

² 2 autres AAC ont été délivrées par l'ANSM pour traiter des patients étrangers.

³ Avis n° 2022.0031/DC/SEM du 12 mai 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif au projet d'arrêté limitant l'utilisation de médicaments de thérapie génique indiqués dans le traitement des enfants atteints de déficit sévère en AADC à certains établissements de santé. (Centre hospitalier universitaire de Montpellier et hôpital Fondation Adolphe de Rothschild).

3. Posologie et mode d'administration

« Le traitement doit être administré dans un centre spécialisé en neurochirurgie stéréotaxique par un neurochirurgien qualifié dans des conditions aseptiques contrôlées.

Posologie

Les patients recevront une dose totale de $1,8 \times 10^{11}$ vg administrée sous forme de quatre perfusions de 0,08 mL ($0,45 \times 10^{11}$ vg) (deux par putamen).

La posologie est identique pour toute la population couverte par l'indication.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'éladocagène exuparvovec chez les enfants âgés de moins de 18 mois n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Il existe une expérience limitée chez les patients âgés de 12 ans et plus. La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'éladocagène exuparvovec chez ces patients n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont présentées dans la rubrique 5.1 du RCP. Aucun ajustement de dose ne doit être envisagé.

Insuffisance rénale et hépatique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'éladocagène exuparvovec chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale n'ont pas été évaluées.

Immunogénicité

Il n'existe aucune donnée de sécurité d'emploi ou d'efficacité concernant les patients présentant, avant le traitement, un titre d'anticorps neutralisants anti-AAV2 >1:20 (voir rubrique 4.4 du RCP).

Mode d'administration

Utilisation intraputaminale.

Préparation

UPSTAZA est une solution stérile pour perfusion qui nécessite une décongélation et une préparation par la pharmacie de l'hôpital avant son administration.

[...].

Administration neurochirurgicale

UPSTAZA est un flacon à usage unique administré par perfusion intraputaminale bilatérale en une séance chirurgicale, au niveau de deux sites d'accès par putamen. Quatre perfusions distinctes de volumes égaux sont effectuées au niveau du putamen antérieur droit, du putamen postérieur droit, du putamen antérieur gauche et du putamen postérieur gauche.

[...].

Les sites de perfusion cibles sont définis selon la pratique neurochirurgicale stéréotaxique standard. UPSTAZA est administré sous forme d'une perfusion bilatérale (2 perfusions par putamen) avec une canule intracrânienne. Les 4 cibles finales pour chaque trajectoire sont situées 2 mm en arrière des (au-dessus des) points cibles antérieurs ou postérieurs si l'on considère un plan médian horizontal [...].

Le patient doit demeurer à proximité de l'hôpital où l'intervention a été pratiquée pendant au moins 48 heures suivant celle-ci. Le patient peut rentrer chez lui, après l'intervention, sur avis du médecin traitant. Les soins post-traitement doivent être pris en charge par le neuropédiatre référent et le neurochirurgien : le patient doit faire l'objet d'un suivi 7 jours après l'intervention chirurgicale pour s'assurer qu'aucune complication n'est apparue ; une deuxième visite de suivi doit avoir lieu 2 semaines plus tard (c.-à-d. 3 semaines après l'intervention chirurgicale) pour surveiller la récupération post-chirurgicale et la survenue d'événements indésirables.

Il sera proposé aux patients de s'inscrire dans un registre afin de mieux caractériser la sécurité d'emploi et l'efficacité à long terme du traitement dans des conditions de pratique habituelles. »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités d'UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Le déficit en décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC) est un trouble autosomique récessif rare des voies dopaminergiques et sérotoninergiques qui se manifeste chez les jeunes enfants et entraîne le plus souvent l'arrêt complet du développement moteur⁴.

L'AADC est une enzyme responsable de l'étape finale de la synthèse des neurotransmetteurs dopamine et sérotonine. L'AADC décarboxyle la L-DOPA et le 5-hydroxytryptophane (5-HTP) pour former la dopamine, neurotransmetteur essentiel à la motricité, et la sérotonine. La dopamine est par ailleurs le précurseur de l'adrénaline et de la noradrénaline. Dans le cerveau humain normal, l'enzyme AADC est principalement présente dans le tronc cérébral, où elle est produite dans la substance noire (locus niger) du mésencéphale⁵.

Le déficit en AADC entraîne un important déficit voire une absence de production en dopamine dès la naissance entraînant chez la plupart des patients une incapacité à atteindre les étapes clés du développement moteur. Le déficit en dopamine entraîne également des déficits en adrénaline et noradrénaline affectant l'attention, l'humeur et le sommeil^{4,5}.

Cinquante-huit génotypes différents ont été identifiés dont 19 patients homozygotes pour le même variant et 39 patients hétérozygotes. Le génotype le plus fréquent (26,0%) est homozygote pour le variant pathogène fondateur (c.714+4A>T), identifié dans certaines populations asiatiques⁵.

A ce jour, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre le génotype et la sévérité de la maladie^{4,5}.

Il existe trois principaux critères diagnostics pour identifier le déficit en AADC⁴ :

- faible concentration d'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA), d'acide homovanillique (HVA) et de 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et

⁴ Wassenberg, T, Molero-Luis, M, Jeltsch, K, et al., « Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. », Orphanet J Rare Dis, vol. 12, n° 11, p. 12, 2017.

⁵ Himmelreich, N, Montioli, R, Bertoldi, M, et al., « Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: Molecular and metabolic basis and therapeutic outlook », Mol Genet Metab, vol. 127, n° 11, pp. 12-22, 2019.

concentration augmentée de 3-O-methyldopa (3-OMD), L-Dopa et 5-HTP dans le LCR, et concentration normale de ptéridines dans le LCR

- variant pathogène hétérozygote composite ou homozygote du gène DDC
- activité diminuée de l'enzyme AADC dans le plasma

Au moins 2 des 3 critères doivent être positifs et complétés d'un test génétique.

L'âge moyen d'apparition des symptômes pour les patients avec un déficit en AADC est de 2,7 mois. Malgré ce jeune âge d'apparition des symptômes, l'âge moyen au diagnostic est de 3,5 ans, en raison de similitudes dans la présentation clinique avec d'autres maladies, le déficit en AADC est souvent non diagnostiqué ou mal diagnostiqué⁶.

L'expression phénotypique du déficit en AADC est très étendue allant de formes sévères (caractérisées par un développement moteur limité ou absent et une dépendance totale) à des formes plus modérées (caractérisées par un décalage discret dans les étapes du développement moteur, une capacité à marcher de façon autonome, et un léger handicap intellectuel), cependant tous les patients ont un retard de neurodéveloppement^{4,6}.

Les signes et symptômes les plus fréquents chez les patients atteints de déficit en AADC sont résumés dans le Tableau 1⁵.

Tableau 1. Signes et symptômes rapportés chez les patients atteints de déficit en AADC

Fréquents	Moins fréquents	Non-neurologiques
Hypokinésie	Crises épileptiques	Petite taille
Hypotonie (proximale)	Troubles du sommeil	Diarrhée
Hypertonie (proximale)	Irritabilité	Constipation
Crises oculogyres	Dysphorie	Difficultés nutritionnelles
Retard de développement	Symptômes autistiques	Congestion nasale
Ptosis	Troubles de la thermorégulation	Reflux gastro-œsophagien
Sudation excessive		Hypoglycémie
Dystonie		

Le risque de mortalité infantile est élevé chez les patients avec une forme sévère de la maladie, avec un risque de décès prématuré lors de la première décennie de vie⁷.

Selon les avis d'experts français, 10 patients vivants seraient atteints de déficit en AADC en France.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Il n'existe à ce jour aucun traitement étiologique de la maladie. La prise en charge d'un patient atteint de déficit en AADC est essentiellement symptomatique, avec une approche pluridisciplinaire neurologique, orthopédique, éducative, psychologique et sociale.

⁶ Brun, L, Ngu, LH, Keng, WT, Ch'ng, GS, Choy, YS, Hwu, WL, et al. , «Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency..» Neurology , vol. 75, n° 11, pp. 64-71, 2010.

⁷ Wu WL, Muramatsu S, Tseng SH, et al, «Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency..» Science translational medicine 4:, vol. 4 , n° 1134, pp. 1-7, 2012.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents d'UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic clinique, moléculaire et génétiquement confirmé de déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (aromatic L amino acid decarboxylase, AADC) associé à un phénotype sévère.

4.2.2.1 Médicaments

Un consensus concernant le diagnostic et la prise en charge des patients atteints d'un déficit en AADC⁴ préconise en première intention le recours aux agonistes de la dopamine (bromocriptine, pramipexole ou ropinirole), les IMAO (selegiline ou tranylcypromine) ainsi que la vitamine B6 (pyridoxine). D'autres médicaments sont également utilisés tels que :

- les médicaments anticholinergiques pour la prise en charge des troubles moteurs ;
- la mélatonine pour les troubles du sommeil ;
- les benzodiazépines, en utilisation intermittente, notamment pour les crises dystoniques ou oculogyres.

Ces traitements symptomatiques recommandés ont une efficacité limitée dans le phénotype sévère de la maladie et ne sont pas dénués d'effets indésirables.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

La prise en charge comprend la kinésithérapie, l'orthophonie, l'ergothérapie, la prise en charge nutritionnelle et un suivi neuropsychologique afin de prévenir les complications secondaires et favoriser le développement de l'enfant. Une chirurgie orthopédique est parfois nécessaire.

➔ Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à UPSTAZA (éladocagène exuparvovec), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

En l'absence de comparateur cliniquement pertinent à UPSTAZA (éladocagène exuparvovec), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès, il n'existe pas de traitement approprié.

➔ Conclusion

En l'absence de comparateur cliniquement pertinent à UPSTAZA (éladocagène exuparvovec), au regard des connaissances médicales avérées, il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) représente une nouvelle modalité de prise en charge dans le traitement de patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic clinique, moléculaire et génétiquement confirmé de déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (aromatic L amino acid decarboxylase, AADC) associé à un phénotype sévère, susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité au regard des données disponibles (décrites ci-après), indication pour laquelle le besoin médical est non couvert et pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

4.5.2 Données disponibles

La demande d'inscription d'UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) repose sur 3 études cliniques **non comparatives, monocentriques (un centre à Taiwan)** totalisant 30 patients pédiatriques atteints de déficit en AADC associé à un phénotype sévère, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité :

- Etude AADC-CU/1601 compassionnelle, rétrospective ayant inclus 8 patients âgés de 24 mois à 8,25 ans suivis sur une durée pouvant aller jusqu'à 60 mois (cette étude est terminée) ;
- Etude AADC-010, de phase I/II, prospective, ayant inclus 10 patients âgés de 21 mois à 8,5 ans suivis sur une durée pouvant aller jusqu'à 60 mois ;
- Etude AADC-011 de phase IIb, prospective, ayant inclus 12 patients âgés de 19 à 70 mois (soit 5,8 ans), qui a évalué l'efficacité et la tolérance d'UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) administré à la dose de $1,8 \times 10^{11}$ vg chez 3 patients ≥ 3 ans. Cette étude a également évalué une dose hors AMM d'éladocagène exuparvovec de $2,4 \times 10^{11}$ vg chez 9 patients âgés de moins de 3 ans⁸. La durée du suivi dans cette étude était de 12 mois.

Lors du dépôt du dossier d'AMM d'UPSTAZA (éladocagène exuparvovec), seuls les résultats intermédiaires des études AADC-010 et AADC-011 étaient disponibles (date d'extraction des données : 27 mars 2019). Une analyse groupée des 2 études totalisant 20 patients a été réalisée sur la base d'une extraction des données en date du 26 février 2020 qui figure au RCP d'UPSTAZA (éladocagène exuparvovec). Les rapports finaux des études AADC-010 et AADC-011 seront déposés à l'EMA au 2^{ème} trimestre 2023.

L'EMA a considéré les études AADC-010 et 011 comme pivotales et l'étude AADC-CU/1601 comme étude support en raison du procédé de fabrication utilisé pour la production des lots.

A l'issue des 3 études, les patients avaient la possibilité d'être inclus dans une étude de suivi à long terme (AADC-1602). Aucun rapport de l'étude de suivi n'est disponible.

Les données issues de 3 patients traités dans le cadre des ATU nominatives (n=2) et AAC (n=1) sont disponibles.

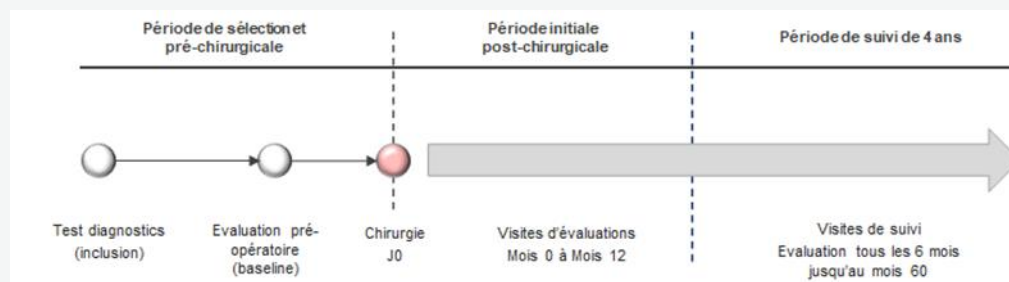
⁸ Cette dose permettait de supprimer une étape de dilution au cours de la préparation de l'administration afin de simplifier l'administration du médicament.

4.5.2.1 Efficacité

Étude compassionnelle non comparative, rétrospective avec un suivi de 60 mois (AADC-CU/1601)

Objectif principal de l'étude	Etude AADC-CU : évaluer la tolérance et les bénéfices à long terme de l'administration du gène humain AADC avec le vecteur AAV2 chez les patients atteints d'un déficit en AADC. Etude AADC-CU/1601 : collecter les données des patients et évaluer la tolérance et l'efficacité pendant une période de suivi pouvant aller jusqu'à 60 mois (5 ans). Objectif conjoint des deux études (plan d'analyse statistique) : évaluer rétrospectivement la tolérance et l'efficacité de l'administration d'éladocagène exuparvovec dans le putamen chez les enfants atteints d'un déficit en AADC pendant une durée allant jusqu'à 60 mois.
Type de l'étude	Etude non comparative, rétrospective, monocentrique, ayant inclus 8 patients traités en usage compassionnel.
Date et durée de l'étude	– 1^{er} patient traité : 27 février 2010 – Date de fin : 7 août 2018
Principaux critères d'inclusion	Etude AADC-CU Diagnostic confirmé de déficit en AADC : Documenté par l'analyse du LCR des métabolites des neurotransmetteurs HVA et 5-HIAA et Confirmé par un test d'activité enzymatique ou un dépistage du variant pathogène du gène AADC Caractéristiques cliniques typiques du déficit en AADC telles que crises oculogyres, hypotonie et retard de développement Agé de plus de 2 ans Etude AADC-CU/1601 : patient avec un diagnostic documenté de déficit en AADC et recevant une assistance humanitaire suite à l'administration d'AAV2-hAADC
Schéma de l'étude	Huit patients ont été traités entre février 2010 et décembre 2011 par éladocagène exuparvovec lors de l'étude AADC-CU, interventionnelle, non comparative, initiée par l'investigateur en usage compassionnel. L'étude observationnelle AADC-1601 a ensuite été mise en place pour collecter et analyser de façon prospective et rétrospective les données de l'étude AADC-CU. Lors de l'approbation du protocole en date du 5 mai 2016, 4 patients avaient arrêté l'étude AADC-CU et 4 patients étaient encore suivis.

Figure 1. Design de l'étude – AADC-CU/1601



Les patients avaient ensuite la possibilité d'être inclus dans une étude de suivi à long terme (AADC-1602).

Traitements étudiés	Eladocagene exuparvovec (AAV2-hAADC) a été administré lors d'une seule opération chirurgicale à une dose de $0,45 \times 10^{11}$ vg et un volume de 80 µl à 4 localisations différentes (2 par putamen) soit une dose totale de $1,8 \times 10^{11}$ vg.
Critère de jugement principal	Proportion de patients atteignant chacune des 4 étapes du développement moteur, après 60 mois de suivi, mesurées au moyen de l'échelle PDMS-2 ⁹ et comprenant : – maintien complet de la tête – capacité à tenir assis sans assistance – capacité à tenir debout avec assistance – capacité à marcher avec assistance
Critères de jugement secondaires	Critères secondaires de jugement non hiérarchisés Score total et scores de chaque catégorie de l'échelle PDMS-2 après 60 mois de suivi Score total et scores de chaque catégorie de l'échelle standardisée AIMS¹⁰ après 60 mois de suivi Score total et scores de chaque catégorie de CDIIT après 60 mois de suivi Variation du poids par rapport à l'inclusion évaluée à chaque visite Résultats des évaluations neurologiques mensuelles pendant la première année de suivi (tonicité musculaire, épisodes de crises oculogyres, dystonie, force musculaire et reflexes tendineux profonds) Critères pharmacodynamiques : Variation par rapport à l'inclusion de l'activité de l'AADC par analyse de ses métabolites dans le LCR : acide homovanillique (HVA) et 5-HIAA aux mois 6, 12 et 60

⁹ Echelle validée d'évaluation approfondie du développement moteur d'un enfant évaluant à la fois la motricité globale (réflexes, position stationnaire, locomotion, manipulation des objets) et la motricité fine (prises et pinces, intégration visuo-motrice). Une variation du score de 10 points est considérée comme cliniquement pertinente.

¹⁰ Echelle validée permettant l'évaluation neuromotrice du nourrisson et l'identification des enfants ayant un développement moteur anormal. Elle se compose de 58 items mesurant le contrôle et l'intégrité des muscles antigravitaires tels qu'observés dans les positions suivantes : ventrale (21 items), dorsale (9 items), assise (12 items), debout (16 items). La cotation est dichotomique (« observé » / « non observé ») et un point est attribué à chaque élément observé. Une augmentation de 5 points était considérée comme cliniquement pertinente dans les essais.

Variation par rapport à l'inclusion de la F-DOPA marquée au 18F (18F-DOPA) et mesurée par imagerie par Tomographie d'Emission de Positons (TEP) aux mois 6, 12 et 60

Tolérance

Résultats

➔ Effectifs

Huit enfants ont été inclus dans l'étude et ont reçu le traitement (Population ITT et population de tolérance).

Huit enfants (100%) avaient un suivi jusqu'à 24 mois. La majorité des enfants (n=6/8, 75%) ont terminé l'étude jusqu'au 60^{ème} mois de suivi. Deux enfants ont terminé l'étude selon le protocole AADC-CU mais n'ont pas effectué les évaluations volontaires après le 24^{ème} mois. La durée moyenne de suivi a été de 62,5 ± 2,7 mois, la durée médiane de suivi a été de 62,2 mois (min 59,9 ; max 68,3).

Les déviations au protocole n'ont pas été explicitement collectées dans l'étude.

➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les enfants étaient âgés en médiane de 4,5 ans (étendue : 2,00 - 8,25 ans) (âge moyen 4,90 (ET : 2,07)) et majoritairement de sexe féminin (n= 5/8 ; 62,5%). Tous les enfants étaient d'origine asiatique (100,0%). Pour les 7 patients pour lesquels l'information était disponible, l'âge médian au diagnostic était de 1,25 ans (intervalle 0,33 à 2,42 ans) et la majorité des patients ont été diagnostiqués après l'âge d'un an.

Sept enfants étaient homozygotes pour le variant pathogène fondateur (c.714+4A>T), associé à l'arrêt complet du développement moteur et un patient était hétérozygote pour ce variant.

Tableau 2: Caractéristiques des patients inclus – Population ITT - Etude AADC-CU/1601

	Nombre de patients (N = 8)
Score total PDMS-2 à l'inclusion	
N	8
Moyenne (ET)	8,75 (5,42)
Min - Max	2,00, 16,00
IC95% pour la moyenne	[4,22 ; 13,28]
Score total AIMS à l'inclusion	
n	5
Moyenne (ET)	2,60 (2,07)
Min - Max	0,00, 5,00
IC95% pour la moyenne	[0,03 ; 5,17]

→ Caractéristiques cliniques

Les symptômes les plus fréquents comprenaient un retard de développement ou un développement altéré (7 patients), une pneumonie (n=5), un retard psychomoteur (n=5), une hypotonie (n=5), une laryngomalacie (n=4) et une bronchopneumonie (n=4).

La majorité des patients avaient des atteintes neurologiques lors de l'examen préopératoire : une perte de tonicité (6 patients, 75%), des épisodes de crises oculogyres (6 patients, 75%), une dystonie (7 patients, 87,5%) et une dystonie provoquée par des stimuli (5 patients, 63%).

→ Critère de jugement principal : évaluation de l'atteinte des 4 étapes de développement moteur mesurée au moyen de l'échelle PDMS-2 après 60 mois de suivi

Après 60 mois de suivi :

- 4 enfants (50%) étaient capables de tenir complètement leur tête ;
- 4 enfants (50%) étaient capables de tenir assis sans assistance ;
- 2 patients (25%) étaient capables de tenir debout avec assistance ;
- aucun patient n'était capable de marcher avec assistance.

Tableau 3: Nombre et proportion de patients atteignant une étape motrice du PDMS-2 – Population ITT - Etude AADC-CU/1601

Fonction motrice	Evaluation	Population ITT (n=8)
Maintien de la tête	Inclusion	0 (0,00)
	12 mois	4 (0,50)
	24 mois	4 (0,50)
	60 mois	4 (0,50)
Capacité à tenir assis sans assistance	Inclusion	0 (0,00)
	12 mois	2 (0,25)
	24 mois	4 (0,50)
	60 mois	4 (0,50)
Capacité de tenir debout avec assistance	Inclusion	0 (0,00)
	12 mois	0 (0,00)
	24 mois	0 (0,00)
	60 mois	2 (0,25)
Capacité à marcher avec assistance	Inclusion	0 (0,00)
	12 mois	0 (0,00)
	24 mois	0 (0,00)
	60 mois	0 (0,00)

L'utilisation d'agonistes dopaminergiques après l'administration d'UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) a concerné 4 enfants dans les 60 mois suivant le traitement¹¹.

– Critères de jugement secondaires non hiérarchisés

En l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha due aux analyses multiples lors de cette analyse, les résultats sont présentés à titre descriptif.

– Score PDMS-2

Il a été observé une augmentation du score total PDMS-2 au cours du temps, dès 3 mois. À 60 mois, une variation moyenne du score total PDMS-2 par rapport à l'inclusion a été observée ($p < 0,0001$) avec une différence moyenne des moindres carrés de 110,5 points.

Sous échelles du score PDMS-2

Après 60 mois, des augmentations des scores des sous-échelles PDMS-2 par rapport à l'inclusion ont été mises en évidence concernant l'intégration visuo-motrice, la stabilité, la locomotion, la manipulation d'objets, la saisie d'objets, mais pas concernant les réflexes.

– Score AIMS

Il a été observé une augmentation du score total AIMS au cours du temps dès 3 mois. À 60 mois, une variation moyenne du score total AIMS par rapport à l'inclusion a été observée ($p < 0,0001$) avec une différence moyenne des moindres carrés de 31,7 points.

Des augmentations du score total AIMS ≥ 30 points ont été observées et maintenues chez 3 patients.

Sous échelles du score AIMS

Les sous-échelles ont évalué 3 éléments de mouvement (port de charges, posture et antigravité) dans 4 positions différentes : décubitus dorsal, position debout, position assise et décubitus ventral.

Des augmentations des scores des sous-échelles AIMS par rapport à l'inclusion ont été mises en évidence concernant l'ensemble des sous échelles.

– Score CDIIT (tests cognitifs/langage)

Des augmentations des scores totaux et des scores des sous-échelles CDIIT par rapport à l'inclusion ont été observées, dès 6 mois.

– Examens neurologiques

Le nombre d'enfants souffrant de faible tonicité musculaire, de crises oculogyres, de dystonie des membres et de dystonie provoquée par des stimuli a diminué au cours de la première année après traitement.

¹¹ Chez les 4 patients, le traitement par dopaminergique instauré avant l'administration d'UPSTAZA (éladocagène exuparvovec), avait été arrêté 1 mois avant ou 10 jours après l'administration.

Étude non comparative, prospective, avec un suivi de 60 mois (AADC-010)

Clinicaltrials.gov	NCT01395641
Objectifs principaux de l'étude	Comprendre si l'expression du gène humain AADC transféré par le vecteur AAV2 peut faciliter la conversion de la L-DOPA en dopamine afin d'améliorer la fonction motrice des patients Evaluer la tolérance du gène AADC transféré par le vecteur AAV2 chez les enfants atteints d'un déficit en AADC
Type de l'étude	Etude de phase I/II, non comparative, prospective, monocentrique, ayant inclus 10 patients.
Date et durée de l'étude	Date d'initiation de l'étude : 8 août 2014 Date de fin de l'étude : 18 décembre 2020
Principaux critères d'inclusion	Diagnostic confirmé de déficit en AADC : Documenté par l'analyse du LCR mettant en évidence une réduction des taux de métabolites des neurotransmetteurs HVA et 5-HIAA, et une augmentation du taux de L-DOPA et Dépistage de plus d'un variant du gène AADC Patients avec les caractéristiques cliniques typiques du déficit en AADC telles que crises oculogyres, hypotonie et retard de développement Agé de plus de 2 ans ou avoir une circonférence crânienne suffisante pour la chirurgie
Principaux critères de non-inclusion	Anormalité significative de la structure cérébrale Titre d'anticorps neutralisants anti-AAV2 >1200 fois ou densité optique évaluée par un test ELISA >1
Schéma de l'étude	Figure 2 : schéma de l'étude – AADC-010 Le schéma illustre le déroulement de l'étude AADC-010 sur une timeline horizontale. Elle est divisée en trois sections principales par des lignes verticales pointillées : 'Période de sélection et pré-chirurgicale', 'Période initiale d'observation post-chirurgicale', et 'Période de suivi de 4 ans'. Des événements sont marqués par des cercles : un gris pour la 'Visite 1 (sélection) 3 mois précédant l'inclusion / chirurgie', un gris pour la 'Visite 2 (baseline) J-28 avant la chirurgie', et un rouge pour la 'Chirurgie J0'. Une large flèche grise pointe vers la droite, couvrant la période post-chirurgicale. Sous cette flèche, des visites sont indiquées : 'Visite 3 à 6 Mois 3 à Mois 12 (± 7 jours)' et 'Visites de suivi Evaluation tous les 6 mois jusqu'au mois 60'.
	Le protocole a été amendé afin de collecter les données jusqu'à 60 mois de suivi. Les patients avaient ensuite la possibilité d'être inclus dans une étude de suivi à long terme (AADC-1602).
Produit étudié	Eladocagene exuparvovec a été administré lors d'une seule opération chirurgicale à une dose de $0,45 \times 10^{11}$ vg et un volume de 80 μ l à 4 localisations différentes (2 par putamen) soit une dose totale de $1,8 \times 10^{11}$ vg.
Critères de jugement principaux	Proportion de patients atteignant chacune des 4 étapes de développement moteur, après 60 mois de suivi, mesurée au moyen de l'échelle PDMS-2 et comprenant : — maintien complet de la tête,

Critères de jugement secondaires

- capacité à tenir assis sans assistance,
- capacité à tenir debout avec assistance,
- capacité à marcher avec assistance.

Initialement les critères de jugement principaux étaient la variation entre l'inclusion et le mois 12 des métabolites des neurotransmetteurs du LCR HVA et 5-HIAA et la variation d'au moins 10 points à 12 mois du score PDMS-2 (population per protocole).

Critères de jugement secondaires non hiérarchisés

Critères de jugement secondaires per protocole :

Prise de poids

Augmentation de l'intensité du signal de la dopamine dans le putamen pendant imagerie par TEP

Augmentation des scores PDMS-2, AIMS, Bayley-III¹²

Corrélation entre le titre anti-AAV2 et l'effet thérapeutique

Corrélation entre l'âge du patient et l'effet thérapeutique

Critères de jugement secondaires ad-Hoc :

Proportion de patients ayant atteint chacune des étapes motrices supplémentaires : contrôle partiel de la tête, capacité à tenir assis avec assistance, capacité à ramper, capacité à marcher sans assistance

Variation par rapport à l'inclusion des scores de préhension motrice fine évalués à l'aide de l'échelle PDMS-2

Résultats des évaluations neurologiques en termes de tonicité musculaire, épisodes de crises oculogyres, dystonie, dystonie provoquée par des stimuli, dysphagie, dyskinésie faciale, myoclonie, force musculaire et reflexes tendineux

Variation par rapport à l'inclusion de la fréquence des crises oculogyres par semaine

Variation par rapport à l'inclusion de la durée des crises oculogyres (heures/semaine)

Valeurs de densité optique des anticorps anti-AAV2

Taux annuel d'infections respiratoires/pneumonies

Critères de tolérance

Méthode d'analyse des résultats

Des statistiques descriptives ont été réalisées.

Méthode d'analyse utilisée pour le critère de jugement principal après avis des agences réglementaires (FDA et EMA) : le nombre et la proportion des patients atteignant chacune des 4 étapes du développement moteur et les intervalles de confiance à 95% (Clopper-Pearson) ont été calculés au mois 60.

¹² Echelle validée évaluant le développement des nourrissons et des jeunes enfants, de 1 à 42 mois, afin d'identifier un éventuel retard de développement. Le Bayley-III est construit autour de 5 sous-échelles : l'échelle cognitive (par exemple l'attention aux objets familiers et inconnus, la recherche d'un objet tombé et le jeu de rôle), l'échelle du langage : expression et compréhension (par exemple la reconnaissance d'objets et de personnes, le suivi des instructions et la dénomination d'objets et d'images), l'échelle motrice : motricité fine et motricité globale, l'échelle socio-affective (questionnaire complété par les parents), l'échelle comportementale (questionnaire complété par les parents). Dans le cadre des études cliniques, seules les sous-échelles d'évaluation cognitives et linguistiques ont été utilisées.

Données manquantes : aucune imputation des données manquantes n'a été réalisée. L'ensemble des analyses étaient basées sur les données observées.

Population d'analyse

Population ITT : ensemble des patients recrutés dans l'étude. Il s'agit de la population pour l'analyse de l'efficacité

Population de tolérance : patients ayant reçu une administration d'éladocagène exuparvovec

→ Effectifs

Dix enfants ont été inclus et ont été traités par éladocagène exuparvovec (Population ITT et de tolérance).

Tous les enfants avaient un suivi minimum de 12 mois, 9 un suivi à 24 mois, la moitié (n=5) un suivi minimum de 60 mois. La durée moyenne de suivi était de 52,3 mois (ET : 17,51), la durée médiane était de 60 mois (min 12,2 ; max 62,3).

Un patient ayant eu une encéphalopathie causée par le virus Influenza de type B a arrêté l'étude à la suite de la décision de l'investigateur et est décédé après 12,2 mois de suivi.

Tous les patients ont reçu le traitement conformément au protocole de l'étude. Aucun patient n'avait une déviation affectant la validité des données ou des conclusions de l'analyse. Au total, 70 déviations au protocole ont été signalées ; les principales raisons étaient les données manquantes des procédures post-chirurgicales et des déviations par rapport au moment où l'évaluation des critères a été réalisée.

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les enfants étaient âgés en médiane de 34 mois (intervalle : 21,00 - 102,00 mois). La majorité des enfants (n=9) étaient d'origine asiatique (90,0%). L'âge médian au diagnostic était de 10,5 mois (intervalle 1,00 à 29,0 mois).

Six patients étaient homozygotes pour le variant pathogène fondateur (c.714+4A>T) et quatre patients étaient hétérozygotes pour ce variant.

Tableau 4: Caractéristiques des patients inclus – Population ITT - Etude AADC-010

	Nombre de patients (N = 10)
Score total PDMS-2 à l'inclusion	
Moyenne (ET)	9,50 (3,92)
Médiane	10,0 (4,00 - 15,00)
IC95% pour la moyenne	6,69 ; 12,31
Score total AIMS à l'inclusion	
Moyenne (ET)	1,60 (0,97)
Médiane	1,00 (1,00 - 4,00)
IC95% pour la moyenne	0,91 ; 2,29

Les comorbidités les plus fréquentes comprenaient des infections (du tractus respiratoire supérieur, pneumonie, gastroentérite), des affections gastro-intestinales (dysphagie, reflux gastro œsophagien), des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (asthme) et affections oculaires (crises oculogyres).

Huit enfants (80%) avaient des atteintes neurologiques compatibles avec un déficit en AADC lors de l'examen préopératoire, notamment une diminution de tonicité (6 patients, 60%), des épisodes de crises oculogyres (6 patients, 60%), une dystonie (6 patients, 60%) et une dystonie provoquée par un stimulus (2 patients, 20%).

➔ **Critère de jugement principal : évaluation de l'atteinte des 4 étapes de développement moteur mesurée au moyen de l'échelle PDMS-2 après 60 mois de suivi**

Après 60 mois de suivi :

- 7 enfants (70%) étaient capables de tenir complètement leur tête ;
- 6 enfants (60%) étaient capables de tenir assis sans assistance ;
- 3 enfants (30%) étaient capables de tenir debout avec assistance ;
- 2 enfants (20%) étaient capables de marcher avec assistance.

Tableau 5: Nombre et proportion de patients atteignant une étape de développement moteur, mesurée par l'échelle PDMS-2– Population ITT - Etude AADC-010

Fonction motrice	Temps	Nombre (proportion) de patients N=10
Maintien de la tête	Inclusion	0
	12 mois	1 (10,0)
	24 mois	5 (50,0)
	60 mois	7 (70,0)
Capacité à tenir assis sans assistance	Inclusion	0
	12 mois	1 (10,0)
	24 mois	3 (30,0)
	60 mois	6 (60,0)
Capacité à tenir debout avec assistance	Inclusion	0
	12 mois	0
	24 mois	2 (20,0)
	60 mois	3 (30,0)
Capacité à marcher avec assistance	Inclusion	0
	12 mois	0
	24 mois	0
	60 mois	2 (20,0)

L'utilisation d'agonistes dopaminergiques après l'administration d'éladocagène exuparvovec a concerné 3 enfants dans les 12 mois suivant le traitement et 2 enfants après 12 mois¹³.

➔ Résultats des critères de jugement secondaires d'efficacité non hiérarchisés

En l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha due aux analyses multiples lors de cette analyse, les résultats sont présentés à titre descriptif.

– Score PDMS-2

Il a été observé une augmentation du score total PDMS-2 au cours du temps, avec un bénéfice observé dès 3 mois, qui a été maintenu pendant les 60 mois de suivi.

Au mois 12, tous les enfants ont eu une augmentation d'au moins 10 points du score total PDMS-2 par rapport à la valeur à l'inclusion. La variation moyenne par rapport à l'inclusion au mois 12 a été de 67,33 points (min 15,0 ; max 161,00).

À 60 mois, une variation moyenne du score total PDMS-2 par rapport à l'inclusion a été observée ($p < 0,0001$) avec une différence moyenne des moindres carrés de 123,9 points.

Sous échelles du score PDMS-2

Les enfants traités par éladocagène exuparvovec ont montré l'acquisition de compétences spécifiques sur les sous-échelles PDMS-2 comme par exemple la capacité d'avoir une posture symétrique, la capacité de rouler, de manipuler un hochet et du papier, d'attraper un hochet, de retirer ses chaussettes et de tourner des pages.

– Score AIMS

Une augmentation du score total AIMS au cours du temps a été mise en évidence dès 3 mois maintenu pendant les 60 mois de suivi.

La variation moyenne depuis l'inclusion du score total AIMS à 2 ans était de 23,1, IC95% [15,7, 30,5].

Sous échelles du score AIMS

Les sous-échelles ont évalué 3 éléments de mouvement (c.-à-d., port de charges, posture et antigravité) dans 4 positions différentes : décubitus dorsal, position debout, position assise et décubitus ventral. Après 60 mois de suivi, des augmentations des scores AIMS par rapport à l'inclusion ont été observées concernant l'ensemble des sous-échelles.

– Score Bayley-III

Des améliorations du développement cognitif et du langage mesurées par l'échelle Bayley-III ont été observées au cours du temps dès 3 mois et ont été maintenues pendant les 60 mois de suivi.

La variation moyenne depuis l'inclusion du score total Bayley-III à 2 ans a été de 27,9, IC95% [23,3, 32,5].

¹³ Huit patients étaient traités par dopaminergiques avant l'administration d'UPSTAZA (éladocagène exuparvovec). Ce traitement a été arrêté 1 mois avant ou 10 jours après l'administration.

– Poids

Tous les patients ont pris du poids au cours du temps. Par rapport à sa valeur initiale, l'augmentation moyenne du poids a été de 3,39 kg après 12 mois de suivi ($p=0,0011$).

– Evaluations neurologiques

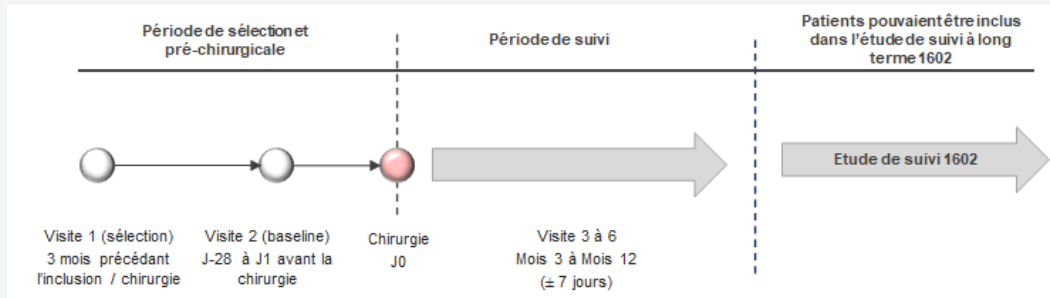
Il a été mis en évidence une réduction, lors des 12 premiers mois de suivi, du nombre de patients avec des symptômes neurologiques et notamment une perte de tonicité, des épisodes de crises oculogyres et une dystonie.

– Infections respiratoires

Chez tous les patients, le taux annuel d'infections respiratoires/pneumonies a diminué de 1,30 à l'inclusion ($n=10$) à 0,13 après 60 mois de traitement ($n=8$).

Etude non comparative, prospective, sur 12 mois (AADC-011)

Référence	Etude AADC-011
Clinicaltrials.gov	NCT02926066
Objectifs principaux de l'étude	Les objectifs principaux de l'étude étaient d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'UPSTAZA durant une période d'un an afin de : Donner une opportunité de traitement aux patients n'ayant pas pu être inclus dans l'étude AADC-010 ; Accroître l'expérience clinique concernant l'utilisation de la thérapie génique chez les patients atteints d'un déficit en AADC ; Augmenter légèrement la dose d'éladocagène exuparvovec administrée chez certains patients.
Type de l'étude	Etude de phase IIb, non comparative, prospective, monocentrique, ayant inclus 12 patients évaluant l'efficacité et la tolérance d'UPSTAZA administré à la dose de $1,8 \times 10^{11}$ vg chez les patients ≥ 3 ans et $2,4 \times 10^{11}$ vg (posologie hors AMM) chez les patients de moins de 3 ans.
Date et durée de l'étude	Date d'initiation de l'étude : 9 novembre 2016 Date de fin de l'étude : 24 janvier 2022
Principaux critères d'inclusion	Diagnostic confirmé de déficit en AADC : Documenté par l'analyse du LCR mettant en évidence une réduction des taux de métabolites des neurotransmetteurs HVA et 5-HIAA, et une augmentation du taux de L-DOPA et Dépistage d'au moins un variant du gène AADC Patients avec les caractéristiques cliniques typiques du déficit en AADC telles que crises oculogyres, hypotonie et retard de développement Être âgé de plus de 2 ans ou avoir une circonférence crânienne suffisante pour la chirurgie

	Patients âgés de moins de 6 ans au moment de l'administration du médicament de l'étude
Principaux critères de non-inclusion	Anormalité significative de la structure cérébrale Titre d'anticorps neutralisants anti-AAV2 >1200 fois ou densité optique évaluée par un test ELISA >1
Schéma de l'étude	Figure 3 : schéma de l'étude – AADC-11  Le schéma illustre le déroulement de l'étude AADC-11. Il est divisé en trois périodes principales : la période de sélection et pré-chirurgicale, la période de suivi, et la période où les patients pouvaient être inclus dans l'étude de suivi à long terme 1602. La période de sélection et pré-chirurgicale comprend la Visite 1 (sélection) 3 mois précédant l'inclusion / chirurgie, la Visite 2 (baseline) J-28 à J1 avant la chirurgie, et la Chirurgie J0. La période de suivi commence après la chirurgie et inclut la Visite 3 à 6, Mois 3 à Mois 12 (± 7 jours). Une flèche grise indique la transition vers l'étude de suivi 1602, où les patients pouvaient être inclus.
Produit étudié	Eladocagene exuparvovec (AAV2-hAADC) a été administré lors d'une seule opération chirurgicale à une dose de : Patients ≥ 3 ans : $0,45 \times 10^{11}$ vg et un volume de 80 μl à 4 localisations différentes (2 par putamen) soit une dose totale de $1,8 \times 10^{11}$ vg. Patient < 3 ans : $0,60 \times 10^{11}$ vg et un volume de 80 μl à 4 localisations différentes (2 par putamen) soit une dose totale de $2,4 \times 10^{11}$ vg Erreur ! Signet non défini..
Critères de jugement principal	Proportion de patients atteignant chacune des 4 étapes de développement moteur, après 12 mois de suivi, mesurée au moyen de l'échelle PDMS-2 et comprenant : – maintien complet de la tête – capacité à tenir assis sans assistance – capacité à tenir debout avec assistance – capacité à marcher avec assistance.
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires d'efficacité non hiérarchisés Proportion de patients atteignant chacune des étapes de développement moteur supplémentaires : contrôle partiel de la tête, capacité à tenir assis avec assistance, capacité à ramper Variation par rapport à l'inclusion : – des scores de préhension motrice fine évalués à l'aide de l'échelle PDMS-2 – du score total et des scores de chaque catégorie de l'échelle PDMS-2 – du score total et des scores de chaque catégorie de l'échelle AIMS – du développement cognitif et de langage par l'échelle Bayley-III – du poids corporel – de la fréquence des crises oculogyres par semaine – de la durée des crises oculogyres (heures/semaine)

Résultats des évaluations neurologiques en termes de tonicité musculaire, dystonie, dystonie provoquée par des stimuli, dysphagie, athétose généralisée, dyskinésie faciale oculogyre, myoclonie, force musculaire et réflexes tendineux

Taux annuel d'infections respiratoires/pneumonies

Critères pharmacodynamiques :

Variation par rapport à l'inclusion :

- de l'activité de l'AADC par analyse de ses métabolites HVA et 5-HIAA dans le LCR
- de la F-DOPA marquée au 18F (18F-DOPA) et mesurée par imagerie par Tomographie d'Emission de Positons (TEP)

Critères de tolérance : Evénements indésirables survenus sous traitement, paramètres de laboratoire clinique, chimie du LCR (par exemple, numération cellulaire, protéines totales), IRM, ECG sur 24h, signes vitaux, résultats de l'examen physique et excrétion virale.

Critère d'immunogénicité : titre d'anticorps anti-AAV2

Méthode d'analyse des résultats

Le critère de jugement principal d'efficacité a été calculé à 12 mois après l'administration de la thérapie génique, avec des intervalles de confiance binominaux exacts (Clopper-Pearson) à 95%.

Les statistiques descriptives, les variations par rapport à l'inclusion et les intervalles de confiance à 95% ont été calculés pour tous les critères de jugement secondaires. La variation par rapport à l'inclusion du score total et des scores de chaque catégorie de chacune des échelles (PDMS-2, AIMS, Bayley III) a été analysée selon un modèle à effets mixtes avec mesures répétées.

Aucune imputation des données manquantes n'a été réalisée. L'ensemble des analyses étaient basées sur les données observées.

Population d'analyse

Deux populations d'analyse étaient définies dans le plan d'analyse statistique :

Population ITT : ensemble des patients inclus dans l'étude. Il s'agit de la population pour l'analyse de l'efficacité

Population de tolérance : patients ayant reçu une administration d'éladocagène exuparvovec

Principaux amendements au protocole

Version 2.0 du protocole (19 décembre 2016) :

- Révision des critères d'inclusion pour spécifier que les patients devaient avoir plus de 2 ans ou avoir une circonférence crânienne suffisante pour la chirurgie et avoir moins de 6 ans au moment de l'administration du traitement
- L'âge des patients éligibles à la dose de $1,8 \times 10^{11}$ vg est passé de « ≥ 3 ans » à « > 3 ans »

➔ Effectifs

Douze patients ont été inclus et ont été traités par éladocagène exuparvovec :

- 3 patients (25%) traités à la dose de $1,8 \times 10^{11}$ vg (patients ≥ 3 ans)
- 9 patients (75%) traités à la dose hors AMM de $2,4 \times 10^{11}$ vg¹⁴ (patients de moins de 3 ans).

L'ensemble des 12 patients sélectionnés ont été inclus dans l'analyse ITT et de tolérance.

Dix enfants (83,3%) avaient un suivi minimum de 12 mois et 2 (16,7%) avaient un suivi minimum de 9 mois¹⁵. La durée moyenne de suivi était de 12,5 mois (ET 0,63), la durée médiane était de 12,3 mois (Min 11,8 – max 14,1).

Au total, 42 déviations au protocole ont été signalées. Dix déviations étaient dues au fait que l'évaluation a été réalisée en dehors de la fenêtre de temps prévue au protocole. Cinq déviations étaient liées à des conditions de stockage du produit.

➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les enfants étaient âgés en médiane de 23,5 mois (étendue : 19,0 - 70,0 mois). Les patients de sexe masculin étaient majoritaires (n= 8/12, 66,7%) La majorité des patients étaient d'origine asiatique (91,7%) et tous étaient porteurs du variant pathogène fondateur (c.714+4A>T) (5 patients homozygotes et 7 patients hétérozygotes). L'âge médian au diagnostic était de 9,0 mois (intervalle 1,0 à 18,0 mois).

Tableau 6: Caractéristiques des patients inclus – Population ITT - Etude AADC-011

	Patients traités par $1,8 \times 10^{11}$ vg (N = 3)	Patients traités par $2,4 \times 10^{11}$ vg (N = 9)	Ensemble des patients (N = 12)
Score total PDMS-2 à l'inclusion			
Moyenne (ET)	14,67 (10,02)	19,00 (14,95)	17,92 (13,59)
Médiane	11,00	14,00	13,00
Min - Max	7,0 - 26,0	8,0 - 56,0	7,0 - 56,0
Score total AIMS à l'inclusion			
Moyenne (ET)	4,00 (3,46)	2,56 (1,13)	2,92 (1,88)
Médiane	2,00	3,00	2,50
Min - Max	2,0 - 8,0	1,0 - 4,0	1,0 - 8,0
Score total Bayley-III à l'inclusion			
Moyenne (ET)	35,00 (4,36)	34,56 (7,40)	34,67 (6,58)
Médiane	33,00	35,00	34,00
Min - Max	32,00 - 40,00	25,00 - 49,00	25,00 - 49,00

Les comorbidités les plus fréquentes comprenaient retard de développement moteur (9/12, 75,0%), retard de développement (8/12, 66,7%), et pneumonie (7/12, 58,3%).

¹⁴ Posologie hors AMM

¹⁵ 2 patients n'ont pas terminé le suivi à 12 mois car il s'agit d'enfants vivants en dehors de Taiwan et en raison des restrictions de voyage liées au COVID-19, ils n'ont pas été en mesure de revenir au centre pour effectuer la visite d'évaluation du 12^{ème} mois.

La majorité des patients avaient des atteintes neurologiques lors de l'examen préopératoire, notamment une perte de tonicité (11 patients, 91,7%), des épisodes de crises oculogyres (10 patients, 83,3%) et une dystonie (8 patients, 66,7%).

→ Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était l'évaluation de l'atteinte des 4 étapes de développement moteur, après 12 mois de suivi, mesurée au moyen de l'échelle PDMS-2.

Dix patients sur les 12 inclus ont été évalués pour le critère principal¹⁶. Après 12 mois de suivi, des étapes significatives du développement moteur ont été atteintes chez les patients traités par UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) :

- 7 /10 (70%) ont été capables de tenir complètement leur tête dont 1 patient traité à la dose de $1,8 \times 10^{11}$ vg et 6 patients traités à la dose hors AMM de $2,4 \times 10^{11}$ vg ;
- 3/10 (30%) ont été capables de tenir assis sans assistance, dont 0 patient traité à la dose de $1,8 \times 10^{11}$ vg et 3 patients traités à la dose hors AMM de $2,4 \times 10^{11}$ vg.

L'atteinte des étapes de développement moteur a été évaluée à des intervalles de 3 mois. Huit enfants avaient atteint le contrôle de la tête, 5 pouvaient tenir assis sans assistance et 1 enfant était capable de tenir debout avec assistance dans les 12 mois après le traitement.

Tableau 7: Nouvelles étapes de développement moteur acquises à chaque intervalle de temps - Population ITT (N=12) - Etude AADC-011

Jalon moteur	Niveau de maîtrise de la compétence ^a	Baseline (N = 12)	Mois 0 à Mois 3 (N = 12)	Mois 3 à Mois 6 (N = 12)	Mois 6 à Mois 9 (N = 10)	Mois 9 à Mois 12 (N = 10)	Total
Contrôle de la tête	En cours d'acquisition et maîtrise	0	1	1	3	3	8
	Maîtrise	0	1	0	3	4	8
Capacité à tenir assis sans assistance	En cours d'acquisition et maîtrise	0	1	0	2	2	5
	Maîtrise	0	1	0	1	2	4
Capacité à tenir debout avec assistance	En cours d'acquisition et maîtrise	0	0	1	0	0	1
	Maîtrise	0	0	1	0	0	1

^a La catégorie « En cours d'acquisition et maîtrise » comprend les patients ayant atteint un score de 1 ou 2 sur l'échelle PDMS-2. La maîtrise indique que les patients ont atteint un score de 2 sur l'échelle PDMS-2

– Critères de jugement secondaires non hiérarchisées

¹⁶ 2 patients n'ont pas pu effectuer la visite d'évaluation à 12 mois en raison des restrictions de déplacement liés au COVID-19.

– Score PDMS-2

Le score total PDMS-2 a augmenté au cours du temps, dès 3 mois. L'ensemble des 12 enfants de l'étude ont eu une amélioration de leur score total PDMS-2 par rapport à l'inclusion.

Sous échelles du score PDMS-2

Après 12 mois de suivi, des augmentations des scores des sous-échelles PDMS-2 par rapport à l'inclusion ont été mises en évidence concernant l'intégration visuo-motrice, la stabilité, la locomotion et la saisie d'objets.

L'ensemble des patients ont eu au moins une amélioration d'une compétence évaluée par les sous-échelles PDMS-2 mettant en évidence le développement de fonctions motrices essentielles telles que rouler, manipuler un hochet et du papier.

– Score AIMS

Il a été observé une augmentation du score total AIMS au cours du temps, dès 3 mois. La variation de la moyenne des moindres carrés du score total AIMS par rapport à l'inclusion a été observée ($p < 0,0001$) après 12 mois de suivi.

Sous échelles du score AIMS

Après 12 mois de suivi, des augmentations des scores des sous-échelles AIMS par rapport à l'inclusion ont été observées concernant l'ensemble des critères.

– Score Bayley-III

Des améliorations cognitives, du langage et de la communication expressive mesurées par l'échelle Bayley-III ont été observées au cours du temps, avec un bénéfice observé dès 3 mois.

La variation de la moyenne des moindres carrés du score total Bayley-III par rapport à l'inclusion a été améliorée après un suivi de 12 mois ($p < 0,0001$).

Sous échelles du score Bayley-III

Après 12 mois de suivi, des augmentations des scores de chacune des sous-échelles Bayley III par rapport à l'inclusion ont été observées avec la taille d'effet la plus importante concernant le domaine cognitif.

– Poids

Tous les patients ont eu une prise de poids avec le temps. Par rapport à sa valeur initiale, l'augmentation moyenne du poids après 12 mois de suivi était de 2,29 kg.

– Evaluations neurologiques

Une réduction au cours du temps du nombre de patients souffrant de mollesse, d'épisodes de crises oculogyres et de dystonie des membres a été observée.

– Infections respiratoires

Le taux d'infections respiratoires et de pneumonies a diminué après l'administration de l'éladocagène exuparavec. Le taux d'infection a été calculé en fonction du nombre d'infections par période de 3 mois

(90 jours). Pour tous les patients traités, le taux trimestriel d'infections respiratoires/pneumonies après le traitement a été de 0,50 à 3 mois (n = 12) et a diminué à 0,08 à 12 mois (n=12) et à 0 à 15 mois (n = 11).

Analyse groupée des études AADC-010 et AADC-011

A la date d'extraction du 26 février 2020, 20 patients étaient inclus dans les études (10 patients dans l'étude AADC-010 et 10 patients dans l'étude AADC-011). Les données de suivi des patients de l'étude AADC-011, issues de l'étude de suivi AADC-1602, ont été incluses dans l'analyse avec des données allant jusqu'à 60 mois de suivi.

A l'inclusion, aucun des patients n'avait atteint de jalons moteurs, y compris la capacité de tenir assis, de tenir debout ou de marcher, correspondant au phénotype sévère du déficit en AADC.

Treize patients ont été traités à la dose de $1,8 \times 10^{11}$ vg et sept patients à la dose hors AMM de $2,4 \times 10^{11}$ vg.

➔ Critère de jugement principal

Le tableau ci-dessous synthétise le nombre de patients ayant atteint un jalon moteur à un instant donné. La colonne « Total – cumulatif » comprend l'ensemble des enfants ayant atteint le jalon moteur correspondant à tout moment au cours de l'étude jusqu'au 60^{ème} mois ; les enfants devaient démontrer la maîtrise des compétences (score de 2 sur l'échelle PDMS-2) pour être considérés comme ayant atteint l'étape de développement moteur correspondant.

Tableau 8: Nombre de patients ayant atteint un nouveau jalon moteur après traitement par éladocagène exuparvovec - Etudes AADC-010, AADC-011

Jalon moteur	Baseline	Intervalle de temps post-traitement (mois)						Total (cumulatif) post-traitement
	Pré-traitement	0 à 3	3 à 12	12 à 24	24 à 36	36 à 48	48 à 60	60 mois
	N = 20	N = 20	N = 17	N = 17	N = 13	N = 8	N = 6	N = 20
Contrôle de la tête	0	1	5	6	2	0	0	14 (70%)
Capacité à tenir assis sans assistance	0	1	2	6	2	1	1	13 (65%)
Capacité à tenir debout avec assistance	0	0	0	4	1	1	0	6 (30%)
Capacité à marcher avec assistance	0	0	0	0	2	0	0	— (10%)

Dans la cohorte historique de Wassenberg⁴, aucun patient atteint de déficit sévère en AADC (n=82) n'était capable d'acquiescer une des étapes du développement moteur. Dans la base de données d'histoire naturelle de la maladie développée par le laboratoire (n=49), 95% des patients atteints de déficit sévère en AADC n'avaient pas été capables d'acquiescer une des étapes du développement moteur malgré leur traitement.

➔ Critères de jugement secondaires non hiérarchisés

– PDMS-2

Tous les enfants traités par éladocagène exuparvovec ont montré une amélioration de leur score total PDMS 2 au fil du temps, dès 3 mois.

L'amélioration du score PDMS-2 total par rapport à l'inclusion a été significative dès 12 mois après le traitement (76,1 points). A 24 mois, la moyenne des moindres carrés de la variation, par rapport à l'inclusion, du score PDMS-2 total a été de 104,4 points. L'amélioration s'est maintenue jusqu'à 60 mois (108,2 points).

Les enfants traités par éladocagène exuparvovec à un plus jeune âge ont eu une réponse au traitement plus rapide et semblent atteindre un score total PDMS-2 plus élevé.

– Compétences cognitives et de communication

Tous les enfants ont eu des augmentations graduelles et maintenues du score moyen de langage, qui correspond au score combiné des sous-échelles de communication réceptive et expressive du score de Bayley-III. La variation moyenne par rapport à l'inclusion du score total de langage a été de 7,35 au mois 12 (N = 17), de 9,87 au mois 24 (N = 15) et de 12,60 au mois 36 (N = 10).

– Poids

Sur une période de 12 mois, 16 enfants sur 17 (94%) ont maintenu ou augmenté (47%, 8 enfants) leurs poids par rapport aux courbes de croissance correspondantes à leur âge et à leur sexe.

– Hypotonie, dystonie des membres, dystonie provoquée par des stimuli

Après l'administration de la thérapie génique, la proportion d'enfants avec des symptômes d'hypotonie a diminué de 77,8% à l'inclusion (N = 20) à 46,7% à 12 mois (N = 17). Aucun enfant n'a eu de dystonie des membres ou de dystonie provoquée par des stimuli 12 mois après le traitement, contre 66,7% et 11,1% des enfants à l'inclusion (N = 20), respectivement.

– Episodes de crises oculogyres

Après l'administration de la thérapie génique, la durée des épisodes de crises oculogyres a été réduite et ce bénéfice a été maintenu dans le temps, jusqu'à 12 mois après le traitement. La durée moyenne par semaine des crises oculogyres était de 12,30 heures à l'inclusion. Cette durée a diminué après traitement, de 1,85 heures au mois 3 (N = 13) et de 3,66 heures au mois 12.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

4.5.2.2 Tolérance

Étude compassionnelle, non comparative, rétrospective, avec un suivi de 60 mois (AADC-CU/1601)

La population de tolérance comprend 8 patients inclus et traités par éladocagène exuparvovec. La durée moyenne de suivi était de 62,5 mois (intervalle : 59,9 à 68,3 mois). L'ensemble des 8 patients (100%) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) et la majorité des EI était d'intensité légère à modérée.

Événements indésirables d'intérêt particulier

– Dyskinésies

Un total de 10 EI de dyskinésie a été rapporté par 8 patients au cours de la période de suivi allant jusque 5 ans. L'ensemble des EI étaient non graves et seul 1 était d'intensité sévère.

Tous les EI ont débuté dans les 2 premiers mois suivant le traitement par éladocagène exuparvovec et un patient a eu des EI de dyskinésie additionnels à 7 et 43 mois. Tous ces EI ont été résolus (<4 mois) par un traitement médical standard, y compris des antiémétiques et des anti-dopaminergiques, et n'ont entraîné aucune séquelle chronique.

– Immunogénicité

Lors de l'inclusion, aucun patient n'était positif pour les anticorps anti-AAV2.

La présence d'anticorps anti-AAV2 a été détectée dès le 2^{ème} mois suivant le traitement et après 12 mois, 2 des 6 patients évalués avaient un titre d'anticorps anti-AAV2 positif (densité optique mesurée par ELISA >0,5).

Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la présence d'anticorps anti-AAV2 et un impact clinique significatif en termes d'efficacité ou de tolérance.

Etude non comparative, prospective, jusqu'à 60 mois de suivi (AADC-C010)

La population de tolérance comprend 10 patients inclus et traités par éladocagène exuparvovec.

La durée moyenne de suivi était de 52,3 mois (intervalle : 12,2 à 62,3 mois).

L'ensemble des 10 patients (100%) ont rapporté au moins un événement indésirable et la majorité des EI était d'intensité légère à modérée.

Événements indésirables d'intérêt particulier

– Dyskinésies

Dix enfants ont eu un total de 18 EI de dyskinésie, avec un délai médian d'apparition de 19 jours suivant l'administration d'éladocagène exuparvovec. L'ensemble des EI étaient non graves et seul 1 EI était d'intensité sévère.

Tous les événements de dyskinésie ont été évalués comme possiblement liés à l'éladocagène exuparvovec et ont été pris en charge par un traitement médical standard. La durée moyenne de la dyskinésie était de 86,8 jours.

– Immunogénicité

Lors de l'inclusion, aucun patient n'était positif pour les anticorps anti-AAV2. La présence d'anticorps anti-AAV2 a été détectée chez 4 patients (40%, n=10) au mois 3, chez 8 patients (80%, n=10) au mois 6, et chez 7 patients (70%, n=10) au mois 9. Au mois 12, 4 patients (40%, n=9) étaient positifs pour les anticorps anti-AAV2 (densité optique mesurée par ELISA >0,5).

Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la présence d'anticorps anti-AAV2 et un impact clinique significatif en termes d'efficacité ou de tolérance.

Etude non comparative, prospective sur 1 an (AADC-011)

La population de tolérance comprend 12 patients inclus et traités par éladocagène exuparvovec :

- 3 patients (25%) traités à la dose de $1,8 \times 10^{11}$ vg (patients ≥ 3 ans)
- 9 patients (75%) traités à la dose hors AMM de $2,4 \times 10^{11}$ vg (patients < 3 ans).

La durée moyenne de suivi était de 12,5 mois (intervalle : 11,8 à 14,1 mois).

L'ensemble des 12 patients (100%) ont rapporté au moins un EI et la majorité des EI était d'intensité légère.

Evénements indésirables d'intérêt particulier

– Dyskinésies

Huit patients ont rapporté un total de 9 EI de dyskinésie. Aucun de ces EI n'était grave. Sept EI de dyskinésie ont été évalués comme possiblement ou probablement liés au traitement. Ces dyskinésies étaient temporaires (durée moyenne : 23,7 jours) et ont été prises en charge par un traitement standard.

– Immunogénicité

Lors de l'inclusion, aucun patient n'était positif pour les anticorps anti-AAV2. La présence d'anticorps anti-AAV2 a été détectée chez 83% des patients à 3 mois (10/12) et chez 100% des patients avec des données disponibles à 12 mois (9/9).

Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la présence d'anticorps anti-AAV2 et un impact clinique significatif en termes d'efficacité ou de tolérance.

Résumé des principaux résultats de tolérance issues des études cliniques

Les données de tolérance détaillées dans le tableau ci-après sont issues des analyses finales des études AADC-CU/1601, AADC-010 et AADC-011.

Tableau 9: Principaux résultats de tolérance issues des études cliniques terminées d'UPSTAZA – Population de tolérance

Référence	AADC-CU/1601	AADC-010	AADC-011
Populations et suivi			
Population de tolérance – n	8	10	12
Patients ayant terminé l'étude – n (%)	Suivi à 60 mois : 6 (75,0) [Suivi moyen : 62,2 mois]	Suivi à 12 mois : 10 (100,0) Suivi à 60 mois : 5 (50,0) [Suivi moyen : 52,3 mois]	Suivi à 12 mois : 10 (83,3%) [Suivi moyen : 12,5 mois]
Evénements indésirables (EI)			
Patients ayant eu ≥ 1 EI – n (%)	8 (100)	10 (100)	12 (100)
EI les plus fréquemment rapportés ($> 50\%$ des patients) – n (%)	Dyskinésie : 8 (100) Fièvre : 8 (100)	Dyskinésie : 10 (100) Fièvre : 10 (100) Pneumonie : 7 (70)	Fièvre : 12 (100) Bruits respiratoires anormaux : 9 (75)

	Hémorragie gastro-intestinale haute : 7 (87,5)	Infection des voies aériennes supérieures : 7 (70)	Infection des voies aériennes supérieures : 9 (75)
	Pneumonie : 7 (87,5)	Diarrhée : 6 (60)	Dyskinésie : 8 (66,7)
	Gastroentérite : 6 (75)	Gastroentérite : 6 (60)	Hypotension : 7 (58,3)
	Cyanose : 5 (62,5)		
	Diarrhée : 5 (62,5)		
EI liés au traitement – n (%)	8 [principalement dyskinésies]	27 [principalement dyskinésies]	3 [principalement dyskinésies]
Evénements indésirables graves (EIG)			
Patients ayant eu ≥ 1 EIG	7 (87,5)	8 (80)	12 (100)
EIG les plus fréquents (≥ 2 patients) - n (%)	Pneumonie : 6 (75) Gastroentérite : 4 (50) Hémorragie gastro-intestinale haute : 2 (25) Cyanose : 2 (25) Choc hypovolémique : 2 (25)	Pneumonie : 5 (50) Fièvre : 3 (30) Gastroentérite : 3 (30) Pneumonie secondaire à l'intervention : 2 (20) Choc septique : 2 (20) Infection des voies aériennes supérieures : 2 (20)	Déshydratation : 5 (42) Gastroentérite : 4 (33) Pneumonie : 3 (25) Infection des voies aériennes supérieures : 2 (17)
Décès – n (%)	0 [1 décès survenu 4 mois après la fin de la période de suivi de 60 mois, considéré comme lié à la maladie]	1 (10) [encéphalopathie sévère considérée comme non liée au traitement] 2 décès après la période de suivi [arrêts cardiaques considérés comme non liés au traitement]	0

4.5.2.3 Données d'utilisation

UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) a fait l'objet d'ATU nominatives (ATUn) à partir du 6 novembre 2020 puis d'autorisations d'accès compassionnel (AAC) depuis le 1^{er} juillet 2021.

A la date du dépôt du dossier, 4 patients ont été traités par UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) dans ce cadre (n=2 ATUn, n=2 AAC).

Les 3 premiers rapports de synthèse périodique couvrent la période du 4 décembre 2020 au 3 juin 2022. Au cours de cette période, 3 patients âgés de 10,7 ans, 11,4 ans et 20 ans, tous de phénotype sévère ont été traités dans un centre spécialisé en neuropédiatrie et neurologie (CHU de Montpellier).

Tableau 10: Caractéristiques générales des patients

	Patient 01-001	Patient 01-002	Patient 01-003
Age	10,7 ans	11,4 ans	20,0 ans
Age à l'apparition des symptômes	9 semaines	1 semaine	2 semaines
Age au diagnostic	3,8 ans	7 mois	8,5 ans
Genre	Féminin	Masculin	Masculin

Génotype	Autre variant pathogène*	Autre variant pathogène*	Autre variant pathogène
----------	--------------------------	--------------------------	-------------------------

* Les patients non apparentés 01-001 et 01-002 ont le même variant pathogène homozygote, qui n'est pas le variant pathogène fondateur

A l'inclusion, aucun des 3 patients n'était capable de contrôler sa tête, de s'asseoir sans aide, de se tenir debout avec un appui et de marcher avec une assistance.

Le score total moyen de la mesure de la fonction motrice globale (GMFM-88¹⁷ ; score allant de 0 à 100%) était de 1,96 % pour 2 patients et de 2,35 % pour un patient.

Les 3 patients ne manipulaient pas d'objets et avaient une capacité sévèrement limitée à effectuer des actions même simples [niveau V du score du système de classification des capacités manuelles (MACS¹⁸)].

Tableau 11: Symptômes avant l'administration du traitement

	Patient 01-001	Patient 01-002	Patient 01-003
Mollesse/hypotonie	+	+	+
Dystonie des membres	+	-	+
Dystonie provoquée par des stimuli	+	-	-
Episodes de crises oculogyres	+	-	+
	Fréquence : 2x/sem		Fréquence : 1 ou 2x/sem
	Durée : 4 heures		Durée : 2 à 8 heures

+ : présence du symptôme

- : absence du symptôme

A l'inclusion, 2 patients recevaient des traitements concomitants, dont des agents dopaminergiques et des antiépileptiques pour l'un des patients et un traitement de l'énurésie pour l'autre.

→ Évaluation clinique de la maladie après traitement

Un contrôle complet de la tête a été rapporté lors de la visite à 9 mois et à 12 mois chez un patient (01-002), avec un contrôle de la tête pendant un court moment, en position assise à 15 mois ; un autre patient (01-001) avait un contrôle de la tête intermittent à 12 mois tandis qu'aucune amélioration n'a été observée chez le dernier patient (01-003) à 2 semaines.

Comme prévu au protocole de l'autorisation d'accès compassionnel, le score total GMFM-88 a été évalué à 12 semaines, 24 semaines et 12 mois chez 2 patients. Sur cette période, le score total GMFM-88 a augmenté chez les 2 patients jusqu'à la visite à 24 semaines. Le score a continué d'augmenter jusqu'à la visite à 12 mois chez le patient 01-002, et a légèrement diminué chez le patient 01-001 à cette visite.

¹⁷ L'échelle GMFM-88 comprend 88 items et évalue la performance de l'enfant selon 5 dimensions : coucher et rouler / s'asseoir / ramper et s'agenouiller / se tenir debout / marcher, courir et sauter. Il s'agit d'une échelle validée chez les patients ayant une paralysie cérébrale, un syndrome de Down ou un traumatisme crânien.

¹⁸ L'échelle MACS est un système de classification de la capacité manuelle pour enfants atteints de paralysie cérébrale. Elle comporte 5 niveaux : I – manipule les objets facilement et avec succès, II – manipule la plupart des objets mais avec une certaine diminution de la qualité de vie et/ou vitesse de complétion, III – manipule les objets avec difficulté ; a besoin d'aide pour préparer et/ou modifier les activités, IV – manipule une sélection limitée d'objets faciles à utiliser dans des situations adaptées, V – ne manipule pas les objets et a une habilité sévèrement limitée pour performer même des actions simples.

Le statut neurologique des patients atteints de déficit en AADC est très fluctuant au cours de la journée ce qui complique les évaluations. L'évaluation du score total GMFM-88 du patient 01-001 a été faite en fin de matinée, la patiente était fatiguée et cette évaluation ne reflète pas ses capacités motrices selon sa famille et ses soignants. Cependant, il a été impossible de programmer une nouvelle évaluation au cours de l'hospitalisation.

Aucune amélioration n'a été rapportée chez les 2 patients pour le score MACS (niveau V à chaque visite de suivi) ainsi que pour le 3^{ème} patient jusqu'à la 2^{ème} semaine (niveau V).

Après l'administration du traitement, 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). Le second patient a souffert de dystonie des membres depuis la visite de la semaine 8, mais son tonus global s'est amélioré à 12 mois ; il n'a eu 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. Aucune crise n'a été rapportée à la visite à 15 mois.

Pour le troisième patient, qui avait une mollesse/hypotonie, une dystonie des membres et des crises oculogyres à l'inclusion, aucun symptôme de la maladie n'a été signalé lors de la visite de la semaine 2.

→ Tolérance

Un total de 8 événements indésirables a été rapporté sur la période couverte, dont 5 ont été évalués comme étant un effet indésirable lié au traitement par UPSTAZA (éladocagène exuparvovec). Aucun cas grave n'a été rapporté.

Un patient a rapporté des dyskinésies d'intensité légère après traitement par UPSTAZA (éladocagène exuparvovec). Un autre patient a rapporté des dyskinésies, une diarrhée et une sécheresse oculaire (tous d'intensité légère). Ce patient, épileptique depuis plusieurs années, a également rapporté une série de crises épileptiques brèves lors d'un épisode fébrile dans les 36 heures suivant l'administration du traitement. La fièvre a été considérée comme liée au traitement, les crises épileptiques ont été considérées comme non liées au traitement.

Pour contrôler les dyskinésies apparues chez 2 patients après l'administration du traitement, un patient a reçu de faibles doses de tétrabénazine (avec diminution des doses au mois 9 et arrêt au mois 12) tandis que les médicaments dopaminergiques ont été diminués chez le second patient, permettant un bon contrôle des dyskinésies.

Les anticorps neutralisants de l'AAV2 étaient positifs lors de la visite à 24 semaines pour un patient.

4.5.3 Plan de développement

Dans le cadre de l'AMM sous circonstances exceptionnelles, le laboratoire a l'obligation de fournir, chaque année, les résultats de l'étude de suivi à long terme (étude AADC-1602) des patients inclus dans les études AADC-CU/1601, AADC-010 et AADC-011 et de mettre en place un registre dans l'optique de mieux caractériser le devenir des patients atteints de déficit en AADC et les effets à long terme du traitement (PTC-AADC-MA-406).

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
AADC-1602	Suivi à long terme (10 ans) de la tolérance et de la durabilité de l'efficacité du traitement par éladocagène exuparvovec chez les patients inclus dans les études AADC-CU/1601, AADC-010 et AADC-011	Soumission annuelle des données à l'EMA pour chaque renouvellement annuel Rapport final : 30 juin 2023
PTC-AADC-MA-406	Registre international, multicentrique, longitudinal recueillant les données de patients diagnostiqués avec un déficit en AADC et traités avec le produit commercial	Soumission annuelle des données à l'EMA pour chaque renouvellement annuel Rapport final prévu pour 2038

4.5.4 Conclusion

Compte tenu,

- de la nouvelle modalité de prise en charge que représente UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) dans le traitement de patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic clinique, moléculaire et génétiquement confirmé de déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (aromatic L amino acid decarboxylase, AADC) associé à un phénotype sévère, indication pour laquelle le besoin médical est non couvert et pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié,
- des données cliniques disponibles reposant essentiellement sur 3 études cliniques non comparatives, monocentriques, ayant inclus un total de 30 patients pédiatriques atteints de déficit en AADC associé à un phénotype sévère, suivis jusqu'à un maximum de 60 mois ; les données d'utilisation suite à l'administration d'UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) à 3 patients en France étant très parcellaires,
- des résultats des 3 études cliniques non comparatives montrant une amélioration par rapport à l'inclusion sur des critères de développement moteur tels que « capable de tenir complètement la tête » et « capable de tenir assis sans assistance » et dans une moindre mesure sur les critères « capable de tenir debout avec assistance » et « capable de marcher avec assistance », ainsi que sur d'autres paramètres du développement moteur (motricité globale et fine), du développement cognitif et du langage, de symptômes moteurs (dystonie, crises oculogyres), de gain pondéral et d'infections respiratoires,

Mais :

- de l'absence de groupe contrôle, si le mode d'administration d'UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) ne permettait pas de réaliser une étude versus placebo, une comparaison robuste à une cohorte historique bien décrite cliniquement aurait permis de mieux quantifier l'effet traitement au regard de l'histoire naturelle de la maladie,
- de l'absence de donnée de qualité de vie dans cette maladie avec un retentissement important sur la qualité de vie des patients et des aidants.

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité.
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.
- ☒ Le médicament comble un besoin médical non couvert.

Au regard des critères satisfaits, UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que le déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (aromatic L amino acid decarboxylase, AADC) associé à un phénotype sévère se caractérise par un développement moteur limité ou absent et une dépendance totale, avec un risque de décès prématuré lors de la première décennie de vie. Le déficit en AADC est une maladie grave impactant le pronostic vital avec un retentissement important sur la qualité de vie des patients et des aidants.
- ➔ Au regard des connaissances médicales avérées, il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.
- ➔ Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- ➔ Ce médicament est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge des patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic de déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (aromatic L amino acid decarboxylase, AADC) associé à un phénotype sévère, maladie grave et invalidante pour laquelle le besoin médical est actuellement non couvert et pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié. Les résultats des 3 études cliniques non comparatives ont mis en évidence des résultats prometteurs sur différents critères, notamment de développement moteur. Le plan de développement est adapté.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) dans « le traitement de patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic clinique, moléculaire et génétiquement confirmé de déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (aromatic L amino acid decarboxylase, AADC) associé à un phénotype sévère ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

La Commission attache une importance particulière à la collecte de données permettant de caractériser les patients traités par UPSTAZA (éladocagène exuparvovec), ainsi qu'au recueil de données cliniques pertinentes et exhaustives permettant d'apprécier l'efficacité et la tolérance d'UPSTAZA (éladocagène exuparvovec), avec un suivi au long cours de ces données.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 11 octobre 2022 Date d'examen et d'adoption : 7 décembre 2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	UPSTAZA 2,8 x 10¹¹ génomes de vecteur/0,5 mL, solution pour perfusion B/1 (CIP : 34009 550 895 6 8)
Demandeur	PTC THERAPEUTICS FRANCE
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 18 juillet 2022 AMM sous circonstances exceptionnelles Etudes demandées : PTC-AADC-MA-406 (registre) et AADC-1602 (étude de suivi à long terme des patients inclus dans les études cliniques) Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament orphelin (18 novembre 2016) ATU nominatives depuis le 6 novembre 2020 et AAC depuis le 1er juillet 2021 dans l'indication « UPSTAZA est indiqué au cas par cas dans le traitement des patients atteints d'un déficit en décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC) après validation par une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire » Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	Non encore attribué

UPSTAZA 2.8 x 10 11 génomes de vecteur/0,5 mL., 7 décembre 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social