

---

# Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce - UPSTAZA (éladocagène exuparvovec)

Rapport N°1 du 11 septembre 2023 – Période du 15/12/2022 au 16/06/2023

---

## 1- Introduction

Le 15/12/2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) post-AMM pour le médicament UPSTAZA - éladocagène exuparvovec  $2,8 \times 10^{11}$  génomes de vecteur/0,5 mL, solution pour perfusion 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 ».

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 18 juillet 2022 (procédure centralisée).

La mise à disposition du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 01/01/2023.

## 2- Données recueillies

### a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

#### Suivi des patients

Entre le 15/12/2022 et le 16/06/2023, une demande d'accès précoce a été validée pour un patient qui a été traité par UPSTAZA (perfusions uniques dans les deux putamens). Au cours de la période couverte par ce rapport périodique, la durée de suivi de ce patient a été de 3 mois après l'administration du traitement.

Tableau 1 : Synthèse des demandes d'AAP

|                              | Nbre de demande d'AAP | Nbre de patients inclus | Nbre de patients exposés | Nbre d'AAP refusée |
|------------------------------|-----------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------|
| Sur la période de ce rapport | 1                     | 1                       | 1                        | 0                  |
| En cumulé*                   | 1                     | 1                       | 1                        | 0                  |

\*Il s'agit du premier rapport dans le cadre de l'APP d'UPSTAZA

La date du 16 juin 2023 correspond à la date d'extraction des données du registre international PTC-AADC-MA-406 sur lequel repose les données de l'AAP. Aucun nouveau patient n'a été traité en France par UPSTAZA entre le 16 juin 2023 et le 15 août 2023.

### **Caractéristiques générales des patients**

Lors de son inclusion, le patient, de sexe masculin, était âgé de 7 ans. Son poids était inférieur à la valeur normale associée à son âge.

### **Caractéristiques de la maladie**

Lors de l'évaluation clinique de la maladie avant l'administration d'UPSTAZA, le déficit en AADC avait été jugé sévère, avec les symptômes cliniques suivants :

- Une hypotonie axiale sévère, une hypertonie proximale sévère des membres supérieurs et une dystonie modérée des membres inférieurs
- Des crises oculogyres sévères
- Une limitation des mouvements volontaires et une hypokinésie
- Un développement limité de la parole
- Des troubles du comportement et une congestion nasale.

Concernant l'évaluation neurologique du patient à l'inclusion,

- Le score du GMFCS (Gross Motor Function Classification System) était à V (déplacement en fauteuil roulant manuel, poussé par un adulte)
- Seuls les sous-scores des domaines « coucher et rouler » et « assis » du GMFM-88 (*Gross Motor Function Measure*) avaient pu être évalués compte-tenu de la fatigue de l'enfant et de ses crises oculogyres. Ces sous-scores étaient respectivement à 29,4 et 6,7
- Le score PDMS-2 (Peabody Developmental Motor Scales) n'avait pas pu être évalué en raison de la fatigue de l'enfant et de ses crises oculogyres
- Les scores de Bayley-III étaient à 12 pour le domaine cognitif, à 7 pour le domaine du langage expressif et à 7 pour le domaine du langage réceptif. Le score moteur n'avait pas été évalué à l'inclusion.

Le patient recevait à l'inclusion des traitements concomitants dont un agoniste dopaminergique et un inhibiteur de la dégradation de la dopamine.

### **Caractéristiques des prescripteurs**

Le patient a été inclus par un centre hospitalo-universitaire spécialisé en neuropédiatrie, localisé en Occitanie.

#### **b. Conditions d'utilisation du médicament**

- L'administration d'UPSTAZA a été réalisée dans le centre ayant inclus l'enfant, conformément aux conditions prévues dans le Résumé des Caractéristiques du produit (perfusions uniques dans les deux putamens), 12 jours après la validation par le laboratoire de l'accès précoce au traitement. Le traitement a été réalisé le 22 mars 2023.

### c. Données d'efficacité

Lors de la visite de l'enfant une semaine après l'administration d'UPSTAZA les symptômes de la maladie étaient inchangés.

### d. Données de qualité de vie

Concernant les évaluations sur la qualité de vie du patient, elles ont été réalisées auprès de ses parents 7 jours après l'administration d'UPSTAZA.

En appliquant la matrice de valorisation française (Andrade L, 2020), le score d'utilité dérivé du questionnaire EQ-5D-5L était de 0,083. De la même manière, en appliquant la matrice de valorisation française (Le Gales C, 2002), le score d'utilité dérivé du questionnaire HUI-3 était compris entre 0,013 et 0,032<sup>1</sup>. Enfin, l'application des deux mapping recommandés pour le questionnaire PedsQL (Khan KA, 2014) indique un score d'utilité pour les parents compris entre 0,627 et 0,677.

### e. Données nationales de pharmacovigilance

Durant la période couverte par le rapport, 1 cas de pharmacovigilance (correspondant à 1 effet indésirable) a été rapporté sur la période. Un suivi sur ce cas a également été reçu sur la même période. Il s'agit d'un cas grave de dyskinésies, effet indésirable attendu lors d'un traitement par UPSTAZA.

Aucune situation particulière n'a été rapportée sur la période couverte par ce rapport dans le cadre de l'AAP.

Aucune nouvelle information de sécurité n'a été signalée entre le 16 juin et le 15 août 2023.

## 3- Conclusion

Les données collectées dans le cadre de l'accès précoce (1 patient) sont conformes au profil de tolérance d'UPSTAZA issu des données d'études cliniques et post-commercialisation.

Le recul sur les données collectées ne permet pas à ce stade de conclusions en termes d'efficacité ou de qualité de vie.

Le rapport bénéfice / risque d'UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) reste positif dans l'indication de l'AMM.

---

<sup>1</sup> L'existence d'une fourchette s'explique par la difficulté d'interprétation des réponses aux questions dans les dimensions

« vision » et « état émotionnel » (score de 4 ou 1 possible pour la dimension « vision » et score de 5 ou 4 possible pour la dimension « état émotionnel »). Le calcul des scores d'utilité a donc été réalisé en utilisant ces différents scores.