
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce - UPSTAZA (éladocagène exuparvovec)

Rapport N°2 du 5 septembre 2024 – Période du 17/06/2023 au 16/06/2024

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 16/06/2024, une demande d'accès précoce a été validée au total pour cinq patients qui ont été traités par UPSTAZA (perfusions uniques dans les deux putamens). Au cours de la période couverte par ce rapport périodique (du 17/06/2023 au 16/06/2024), quatre patients ont été inclus et traités.

Le premier patient inclus est retourné dans son pays d'origine pour y être suivi, 7 jours après l'administration du traitement. Pour les quatre autres patients, la durée de suivi dans le cadre de l'AAP a varié entre 4 et 9 mois jusqu'au 16/06/2024.

Tableau 1 : Synthèse des demandes d'AAP

	Nbre de demandes d'AAP	Nbre de patients inclus	Nbre de patients exposés	Nbre d'AAP refusées
Sur la période de ce rapport	4	4	4	0
En cumulé	5	5	5	0

Caractéristiques générales des patients

Les cinq enfants inclus étaient âgés de 2 à 8 ans lors de l'administration d'UPSTAZA et de sexe masculin chez quatre d'entre eux.

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 chez les cinq enfants. Ils présentaient au minimum une hypotonie sévère avec absence du contrôle de la tête, des crises oculogyres d'intensité modérée ou sévère, une bradykinésie et/ou une hypokinésie, ainsi qu'un retard sévère du développement moteur, cognitif et de la parole.

Concernant les scores d'évaluation de la maladie à cette date,

- Les cinq enfants avaient un score du GMFCS (*Gross Motor Function Classification System*) à V (déplacement en fauteuil roulant manuel, poussé par un adulte).
- Quel que soit le domaine exploré par l'échelle de Bayley-III, les scores obtenus par les cinq enfants étaient très limités (score cognitif entre 7 et 12 selon les enfants, score du langage expressif entre 4 et 7, score du langage réceptif entre 6 et 7). https://langs.physio-pedia.com/fr/peabody-developmental-motor-scale-pdms-2-fr/#cite_note-14
- Sur la base du PDMS-2 (*Peabody Developmental Motor Scales*), le sous-score de motricité grossière était très bas chez les quatre enfants évalués (compris entre 2 et 6). Pour la motricité fine, elle était très limitée chez trois enfants (score compris entre 4 et 10) et de 142 chez le dernier. Le PDMS-2 n'avait pas pu être évalué chez le dernier enfant en raison de sa fatigue liée à ses crises oculogyres
- Le score total du GMFM-88 (*Gross Motor Function Measure*) était très bas chez les quatre enfants évalués pour les 5 sous-scores de cette échelle (compris entre 0,4 et 2,6). Il n'avait pu être que partiellement évalué chez un enfant compte-tenu de sa fatigue liée aux crises oculogyres de la veille.

Les cinq enfants recevaient au moins un traitement pour leur déficit en AADC lors de leur inclusion dans l'AAP.

Caractéristiques des prescripteurs

Les patients ont été inclus par deux centres hospitalo-universitaires spécialisés en neuropédiatrie, localisés respectivement en Occitanie et région parisienne.

b. Conditions d'utilisation du médicament

L'administration d'UPSTAZA a été réalisée dans les deux centres ayant inclus les cinq enfants conformément aux conditions prévues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (perfusions uniques dans les deux putamens).

c. Données d'efficacité

Lors des visites de tolérance de quatre des cinq enfants traités, une et/ou deux semaines après l'administration d'UPSTAZA, les symptômes de la maladie étaient inchangés. Un enfant avait cependant présenté une dyskinésie sévère et une aggravation de ses troubles du sommeil.

d. Données de qualité de vie

Les évaluations sur la qualité de vie des patients ont été réalisées auprès de leurs parents lors de l'inclusion pour quatre d'entre eux et 7 jours après l'administration d'UPSTAZA pour le cinquième.

En appliquant la matrice de valorisation française (Andrade L, 2020), le score d'utilité dérivé du questionnaire EQ-5D-5L était compris entre -0,134 et 0,156 selon les enfants. De la même manière, en appliquant la matrice de valorisation française (Le Gales C, 2002), le score d'utilité dérivé du questionnaire HUI-3 (estimation basse) était compris entre -0,0001 et 0,117.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Au total, huit cas de pharmacovigilance ont été reçus concernant les patients traités dans le cadre de l'accès précoce entre le 15/12/2022 et le 16/06/2024. Parmi ces huit cas, deux étaient graves mais non reliés à UPSTAZA selon les médecins. Par ailleurs, le cas de dyskinésies rapporté comme grave lors de la période précédente a été considéré non grave dans le suivi reçu au cours de la période couverte par ce rapport.

Aucun cas d'évolution fatale n'a été reçu sur la période couverte par ce rapport.

De plus, entre le 17/06/2024 et le 13/08/2024, aucun nouvel effet indésirable n'a été rapporté dans le cadre de l'accès précoce.

3- Conclusion

Les données collectées dans le cadre de l'accès précoce 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.