

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ génomes de vecteur (vg)/0,5 mL, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

L'éladocagène exuparvovec est un médicament de thérapie génique qui exprime l'enzyme décarboxylase de L-acide 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 cytomegalovirus.

L'éladocagène exuparvovec est produit dans des cellules rénales embryonnaires humaines par la technologie de l'ADN recombinant.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque flacon unidose contient $2,8 \times 10^{11}$ vg d'éladocagène exuparvovec dans 0,5 mL de solution extractible. Chaque mL de solution contient $5,6 \times 10^{11}$ vg d'éladocagène exuparvovec.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Après décongélation, la solution pour perfusion est un liquide, limpide à légèrement opaque, incolore à blanchâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Upstaza est indiqué 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 (voir rubrique 5.1).

4.2 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. 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 anti-AAV2 >1:50 (voir rubrique 4.4).

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.

Pour des instructions détaillées sur la préparation, l'administration, les mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle et sur l'élimination d'Upstaza, voir rubrique 6.6.

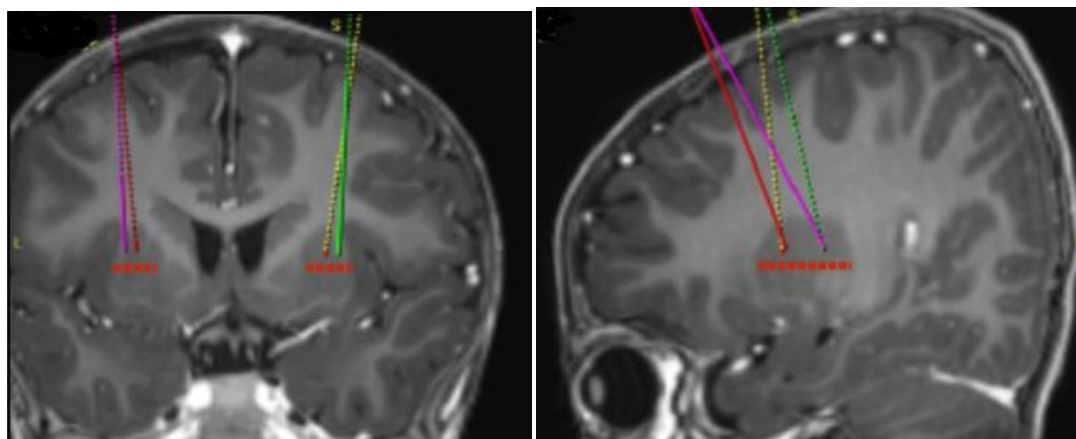
Administration neurochirurgicale

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.

Pour les instructions concernant la préparation de la perfusion d'Upstaza au bloc opératoire, voir rubrique 6.6.

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 (Figure 1).

Figure 1 **Quatre points cible pour les sites de perfusion**



- Une fois l'enregistrement stéréotaxique terminé, le point d'entrée sur le crâne doit être marqué. Un accès chirurgical à travers l'os du crâne et la dure-mère doit être effectué.
- La canule de perfusion est placée au point établi dans le putamen à l'aide d'outils stéréotaxiques basés sur les trajectoires prévues. Il est à noter que le placement de la canule de perfusion et la réalisation de la perfusion sont effectués séparément pour chaque putamen.
- Upstaza est perfusé à un débit de 0,003 mL/min au niveau des 2 points cibles dans chaque putamen ; 0,08 mL d'Upstaza est perfusé par site putaminal, soit 4 perfusions pour un volume total de 0,320 mL (ou $1,8 \times 10^{11}$ vg).
- En commençant par le premier site cible, la canule est insérée par un orifice de trépanation dans le putamen puis lentement retirée, en distribuant 0,08 mL d'Upstaza sur la trajectoire prévue pour optimiser la distribution dans le putamen.
- Après la première perfusion, la canule est retirée puis réinsérée au point cible suivant, en répétant la même procédure pour les 3 autres points cibles (antérieur et postérieur de chaque putamen).
- Après les procédures de fermeture neurochirurgicale standard, un examen d'imagerie cérébrale post-opératoire (par imagerie par résonance magnétique [IRM] ou tomomodensitométrie [TDM]) est réalisé sur le patient pour s'assurer de l'absence de complications (c.-à-d. de saignements).
- 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 neurochirurgien et le neurologue référent. 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.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des techniques aseptiques appropriées doivent toujours être utilisées pour la préparation et la perfusion d'Upstaza.

Surveillance

Les patients sous thérapie génique doivent être étroitement surveillés en ce qui concerne les complications liées à la procédure, les complications liées à leur maladie sous-jacente et les risques associés à l'anesthésie générale pendant la période péri-opératoire. Les patients peuvent présenter des exacerbations des symptômes de leur déficit en AADC sous-jacent suite à l'intervention chirurgicale et à l'anesthésie (voir rubrique 4.8).

Les symptômes autonomiques et sérotoninergiques de l'AADC peuvent persister après un traitement par l'éladocagène exuparvovec.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Immunogénicité

Il n'existe aucune expérience avec l'éladocagène exuparvovec chez les patients dont les taux d'anticorps anti-AAV2 sont $>1:50$ avant le traitement.

Fuites de liquide céphalorachidien

Les fuites de liquide céphalorachidien (LCR) se produisent lorsqu'il y a une déchirure ou un trou dans les méninges entourant le cerveau ou la moelle épinière, permettant au LCR de s'échapper. Upstaza est administré par perfusion intraputaminale bilatérale après trépanation. Par conséquent, une fuite de LCR peut se produire en post-opératoire. Les patients qui suivent un traitement par éladocagène exuparvovec doivent être soigneusement surveillés après son administration pour détecter des fuites de LCR, en particulier en lien avec le risque de méningite et d'encéphalite.

Dyskinésie

Les patients présentant un déficit en AADC, peuvent avoir une sensibilité accrue à la dopamine en raison de leur déficit chronique en dopamine. Une dyskinésie a été rapportée chez 26 patients sur 30 après un traitement par éladocagène exuparvovec (voir rubrique 4.8). L'apparition de dyskinésie est causée par une sensibilité à la dopamine et commence généralement un mois après l'administration de la thérapie génique et diminue progressivement sur plusieurs mois. Les dyskinésies ont été prises en charge avec des soins médicaux de routine, tels que des médicaments anti-dopaminergiques (p. ex. rispéridone) (voir rubrique 5.1).

Risque d'excrétion virale

Le risque d'excrétion est considéré comme faible en raison de la distribution systémique très limitée de l'éladocagène exuparvovec (voir rubrique 5.2). Par mesure de précaution, il convient de conseiller aux patients/soignants de manipuler les déchets générés par les pansements et/ou toute sécrétion (larmes, sang, sécrétions nasales et LCR) de manière appropriée, ce qui peut inclure le stockage des déchets dans des sacs scellés avant leur élimination et le port de gants par les patients/soignants pour les changements de pansements et l'élimination des déchets. Ces précautions de manipulation doivent être suivies pendant 14 jours après l'administration de l'éladocagène exuparvovec. Il est recommandé aux patients/soignants de porter des gants pour les changements de pansements et l'élimination des déchets, en particulier en cas de grossesse, d'allaitement ou d'immunodéficience des soignants.

Don de sang, d'organes, de tissus et de cellules

Les patients traités par Upstaza ne doivent à aucun moment, faire de dons de sang, d'organes, de tissus ou de cellules pour transplantation.

Teneur en sodium et en potassium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Aucune interaction n'est prévue en raison de la distribution systémique très limitée de l'éladocagène exuparvovec.

Vaccinations

Aucune interaction n'a été signalée entre les vaccinations et l'administration de la thérapie génique. Le professionnel de santé doit déterminer s'il est nécessaire de procéder à des ajustements du calendrier vaccinal du patient.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Compte tenu de l'absence d'exposition systémique et de la biodistribution négligeable au niveau des gonades, le risque de transmission à la lignée germinale est faible.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'éladocagène exuparvovec chez la femme enceinte. Aucune étude sur la reproduction animale n'a été effectuée avec l'éladocagène exuparvovec (voir rubrique 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si l'éladocagène exuparvovec est excrété dans le lait maternel. L'éladocagène exuparvovec n'est pas absorbé par voie systémique après administration intraputaminale, et aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique ou non clinique sur l'effet de l'éladocagène exuparvovec sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les informations relatives à la sécurité d'emploi ont été observées dans 3 études cliniques en ouvert dans lesquelles l'éladocagène exuparvovec a été administré à 30 patients atteints d'un déficit en AADC, âgés de 19 mois à 8,5 ans lors de l'administration. Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 59,3 mois (minimum de 11,8 mois à maximum de 5,7 ans). Vingt-six patients traités

dans le cadre des études cliniques ont participé à une étude de suivi à long terme. La durée du suivi à partir de l'administration de la thérapie génique était comprise entre 27,2 et 126,5 mois (environ 2 à 10,5 ans).

L'effet indésirable le plus fréquent retrouvé était la dyskinésie ; elle a été rapportée chez 26 patients (86,7 %) et était fréquente au cours des 2 premiers mois suivant le traitement.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables sont présentés dans le Tableau 1. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence, définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Effets indésirables survenant chez ≥ 2 patients des 3 études cliniques en ouvert (n = 30)

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Troubles de l'alimentation
Troubles psychiatriques	Insomnie initiale	Irritabilité
Affections du système nerveux	Dyskinésie	
Affections gastro-intestinales		Hypersécrétion salivaire

Tableau 2 Effets indésirables liés à la neurochirurgie survenant chez ≥ 2 patients des 3 études cliniques en ouvert (n = 30)

Catégorie d'effet indésirable	Très fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie
Affections du système nerveux	Fuite de liquide céphalorachidien ^a

^a Peut inclure une pseudo-méningocèle

Tableau 3 Effets indésirables liés à l'anesthésie et post-opératoires survenant chez ≥ 2 patients ≤ 2 semaines après l'administration dans 3 études cliniques en ouvert (n = 30)

Catégorie d'effet indésirable	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations	Pneumonie	Gastro-entérite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	
Affections psychiatriques	Irritabilité	
Affections du système nerveux		Dyskinésie
Affections cardiaques		Cyanose
Affections vasculaires	Hypotension	Choc hypovolémique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Défaillance respiratoire
Affections gastro-intestinales	Hémorragie gastro-intestinale supérieure, diarrhée	Ulcération buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Escarres	Érythème fessier, éruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie Bruits respiratoires anormaux	Hypothermie

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Extraction dentaire
--	--	---------------------

Description d'effets indésirables sélectionnés

Dyskinésie

Des événements de dyskinésie ont été rapportés chez 26 patients (86,7 %) (voir rubrique 4.4).

Sur les 37 événements de dyskinésie, 35 événements étaient d'intensité légère à modérée et 2 étaient sévères. La majorité des événements ont disparu au bout de 2 mois environ et tous ont disparu dans un délai de 7 mois après l'apparition des symptômes. Le délai moyen d'apparition des événements de dyskinésie était de 25 jours après la thérapie génique. Les événements de dyskinésie ont été pris en charge par des soins médicaux standards, tels qu'un traitement antidopaminergique.

Depuis la commercialisation, des cas de dyskinésie nécessitant plus de 7 mois pour se résoudre ont été observés.

Immunogénicité

Les patients dont les titres d'anticorps anti-AAV2 étaient $< 1:1\ 200$ ont été autorisés à participer aux études cliniques. Cependant, tous les patients ayant reçu de l'éladocagène exuparvovec avaient des titres anti-AAV2 égaux ou inférieurs à 1:50 avant le traitement. Après le traitement, la plupart des patients ($n = 20$) étaient positifs aux anticorps anti-AAV2 au moins une fois au cours des 12 premiers mois. En général, les taux d'anticorps se sont stabilisés ou ont diminué au cours du temps. Aucune des études cliniques n'avait de programme de suivi spécifique pour consigner les réactions d'immunogénicité potentielles, mais la présence d'anticorps anti-AAV2 dans les études cliniques n'a pas été rapportée comme étant associée à une augmentation de la sévérité, du nombre d'effets indésirables ou à une diminution de l'efficacité.

Il n'existe aucune donnée avec l'éladocagène exuparvovec chez les patients dont les taux d'anticorps anti-AAV2 sont $> 1:50$ avant le traitement.

La réponse immunitaire au transgène et la réponse immunitaire cellulaire n'ont pas été mesurées.

Fuites de liquide céphalorachidien

Trois patients ayant reçu de l'éladocagène exuparvovec dans le cadre d'études cliniques ont présenté des fuites de LCR. Chez un patient, deux événements distincts ont été rapportés en tant qu'événements indésirables graves potentiellement liés à la procédure chirurgicale, tandis que tous les autres événements étaient sans gravité.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Le risque de surdosage est peu probable en raison de l'administration contrôlée par un acte neurochirurgical. Il n'existe pas de donnée clinique de surdosage d'éladocagène exuparvovec. Un traitement symptomatique et de suivi, si jugé nécessaire par le médecin traitant, est conseillé en cas de surdosage. Il est recommandé d'effectuer une observation clinique attentive et de surveiller les paramètres de laboratoire (notamment avec une numération formule sanguine complète avec bilan métabolique différentiel et complet) pour la réponse immunitaire systémique. Pour les instructions en cas d'exposition accidentelle, voir rubrique 6.6.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits liés au tractus digestif et au métabolisme, Enzymes ;
Code ATC : A16AB26

Mécanisme d'action

Le déficit en AADC est une erreur innée de la biosynthèse des neurotransmetteurs, de transmission autosomique récessive du gène de la dopa décarboxylase (*DDC*). Le gène *DDC* code pour l'enzyme AADC, qui transforme la L-3,4-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA) en dopamine. Des mutations dans le gène *DDC* entraînent la réduction ou l'absence d'activité enzymatique de l'AADC, qui entraîne à son tour une réduction des taux de dopamine et par conséquent l'absence d'acquisition des étapes du développement moteur pour la plupart des patients ayant un déficit en AADC.

L'éladocagène exuparvovec est une thérapie génique basée sur un vecteur AAV2 recombinant contenant l'ADNc humain du gène *DDC*. Après perfusion dans le putamen, le produit entraîne l'expression de l'enzyme AADC et la production ultérieure de dopamine, et par conséquent, le développement des fonctions motrices chez les patients atteints d'un déficit en AADC traités.

Effets pharmacodynamiques

Absorption de la L-6-[¹⁸F] fluoro-3, 4-dihydroxyphénylalanine (¹⁸F-DOPA) dans le système nerveux central (SNC)

La mesure de l'absorption de ¹⁸F-DOPA dans le putamen par imagerie par tomographie par émission de positons (TEP) après le traitement est une mesure objective de la production de dopamine de novo dans le cerveau et évalue le succès et la stabilité de la transduction du gène *DDC* au fil du temps. La plupart des patients ont présenté de petites augmentations prolongées de l'absorption spécifique par TEP. L'augmentation était évidente dès 6 mois, augmentait encore 12 mois après le traitement, et a été maintenue au moins pendant 5 ans.

Tableau 4 Variation en pourcentage par rapport à la valeur initiale de l'absorption de la ¹⁸F-DOPA après un traitement par éladocagène exuparvovec (études AADC-010 et AADC-011)

Point temporel	Mois 12 (n=19)	Mois 24 (n=17)	Mois 60 (n=11)
Absorption spécifique par TEP	220,3	261,39	287,88
Variation en % par rapport à la valeur initiale			

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de la thérapie génique par Upstaza a été évaluée dans 2 études cliniques (AADC -010, AADC-011). Au total, ces 2 études ont inclus 22 patients atteints d'un déficit sévère en AADC, diagnostiqués par une diminution de l'acide homovanillique et de l'acide 5-hydroxyindoleacétique, ainsi que par des taux élevés de L-DOPA dans le LCR, par la présence d'une mutation du gène *DDC* dans les deux allèles et par la présence de symptômes cliniques caractéristiques du déficit en AADC (notamment un retard de développement moteur, une hypotonie, une dystonie ainsi que de crises oculogyres [oculogyric crisis, OGC]). Ces patients n'avaient pas franchi les principales étapes du développement moteur à l'initiation des études, à savoir, la capacité à s'asseoir, se tenir debout et marcher, compatible avec le phénotype sévère. Les patients ont été traités avec une dose totale de $1,8 \times 10^{11}$ vg (N = 13) ou $2,4 \times 10^{11}$ vg (N = 9) au cours d'une seule séance opératoire. Les résultats pour les paramètres d'efficacité et de sécurité d'emploi étaient similaires entre les 2 doses. Les données obtenues après le mois 60 et le mois 12 de l'étude AADC-010 et de l'étude AADC-011, respectivement, ont été recueillies dans le cadre de l'étude de suivi à long terme AADC-1602, comme indiqué ci-dessous, avec une date d'arrêt de recueil des données fixée au 16 juin 2023.

L'étude AADC-CU/1601 a été menée avec un traitement issu d'un processus de fabrication plus ancien. Cette étude incluait 8 patients et a démontré des résultats similaires avec des bénéfices maintenus jusqu'à 126,5 mois.

Fonction motrice

L'acquisition des étapes majeures du développement moteur a été évaluée par l'Échelle de développement moteur de Peabody (Peabody Developmental Motor Scale, PDMS-2), version 2. L'échelle PDMS2 permet l'évaluation du développement moteur d'un enfant jusqu'à l'âge de 5 ans, qui englobe à la fois la motricité fine et globale, avec des éléments qui traduisent spécifiquement l'acquisition des différentes étapes motrices. Les items de compétences motrices de l'échelle PDMS-2 ont été choisis pour déterminer le nombre de patients ayant atteint au moins l'une des étapes motrices suivantes (maîtrise de la compétence – score de 2) : 1) contrôle complet de la tête (s'asseoir en appui sur les hanches et maintenir la tête dans l'alignement, tout en tournant la tête pour suivre un jouet pendant 8 secondes) ; 2) s'asseoir sans aide (s'asseoir sans soutien et maintenir l'équilibre en position assise pendant 60 secondes) ; 3) se tenir debout avec un appui (faire au moins 4 pas alternés, sur place ou en avançant, les mains de l'évaluateur étant placées autour du tronc de l'enfant), et 4) marcher avec assistance (marcher au moins environ 2,5 mètres (8 pieds) avec des pas alternés, l'évaluateur se tenant à côté du patient et tenant une seule main de l'enfant).

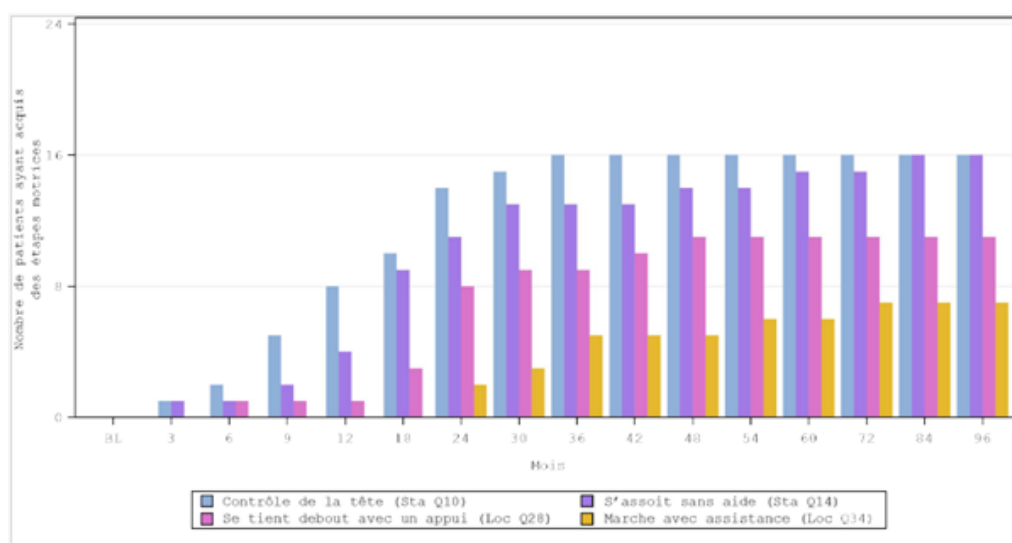
Le Tableau 5 résume l'analyse principale, qui évalue le nombre de patients ayant acquis les étapes motrices majeures (maîtrise), 24 mois, 60 mois et 96 mois après la thérapie génique.

L'acquisition des étapes motrices suite au traitement par éladocagène exuparvovec a été observée dès le 3^e mois après l'intervention chirurgicale. L'atteinte des étapes motrices majeures s'est poursuivie ou maintenue au-delà de 24 mois et jusqu'à 96 mois, correspondant à 8 années de suivi (Figure 2).

Tableau 5 Nombre cumulé de patients ayant acquis des étapes motrices (maîtrise) de l'échelle PDMS-2 (au mois 24, au mois 60 et au mois 96) (études AADC-010, AADC-011 et AADC-1602 ; N = 22)

Étapes de la motricité/Mois	Nombre de patients (%)		
	Mois 24	Mois 60	Mois 96
Contrôle complet de la tête	14 (64)	16 (73)	16 (73)
S'assoit sans aide	11 (50)	15 (68)	16 (73)
Se tient debout avec un appui	8 (36)	11 (50)	11 (50)
Marche avec assistance	2 (9)	6 (27)	7 (32)

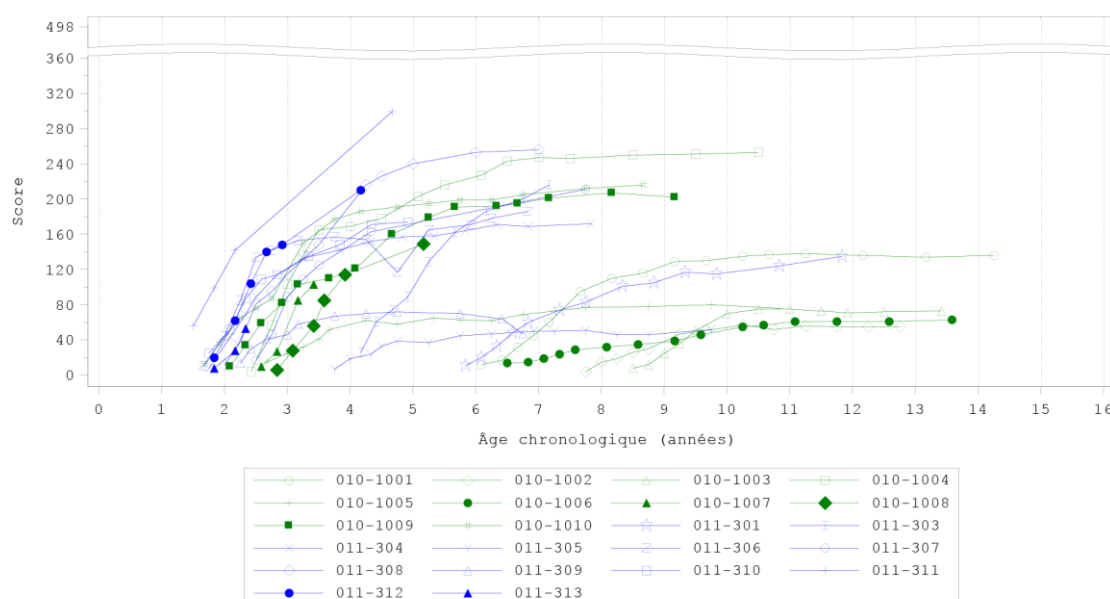
Figure 2 Nombre cumulé de patients ayant acquis des étapes motrices (maîtrise de la compétence) jusqu'au mois 96 (études AADC-010, AADC-011 et AADC-1602)



Score PDMS-2 total

Le score PDMS-2 total a été mesuré comme critère d'évaluation secondaire dans les études cliniques de développement. Les scores PDMS-2 maximums sont compris entre 450 et 482, selon l'âge (< 12 mois ou > 12 mois). Chez tous les patients traités par éladocagène exuparvovec, une augmentation des scores PDMS-2 totaux moyens a été observée au cours du temps, avec un bénéfice observé dès le 3ème mois (Figure 3). Au point d'évaluation à 24 mois, la moyenne des moindres carrés (MC) du changement du score PDMS-2 total par rapport à l'initiation de l'étude était de 111,2 points. L'amélioration du score PDMS-2 total par rapport à l'initiation de l'étude a été observée dès le 12ème mois suivant le traitement (77,6 points) et a été maintenue jusqu'à 60 mois (139,0 points) et 96 mois (141,6). Chez les patients les plus jeunes traités par éladocagène exuparvovec, une réponse plus rapide au traitement a été observée et semble atteindre un niveau final plus élevé.

Figure 3 Scores PDMS-2 totaux par visite – jusqu'au mois 96 (études AADC-010, AADC-011 et AADC-1602 ; N = 22)



Les données suivantes ont été recueillies comme critères d'évaluation secondaires dans les études cliniques.

Compétences cognitives et de communication

L'échelle de Bayley-III, une échelle d'évaluation standard de la cognition, du langage et du développement moteur pour les bébés et les enfants en bas âge (âgés de 1 à 42 mois), a été utilisée dans les études AADC-010 et AADC-011 pour évaluer le développement cognitif et du langage. La sous-échelle du score de langage comprend l'évaluation des communications réceptives et expressives.

Au cours du temps, tous les patients ont montré des augmentations graduelles et prolongées des scores cognitifs moyens et du score total du langage, qui est le score combiné des scores de communications réceptive et expressive. Le score total brut moyen de la sous-échelle cognitive au début de l'étude était de 12,41 (N = 22). La variation moyenne des MC du score cognitif par rapport au début de l'étude a montré une augmentation de 12,3 au mois 12, de 16,4 au mois 24 et de 23,6 au mois 60. Le score total brut moyen pour la sous-échelle du langage au début de l'étude était de 18,09 (N = 22). La variation moyenne des MC par rapport au début de l'étude du score du langage total a montré une augmentation de 7,6 au mois 12, de 10,1 au mois 24 et de 14,9 au mois 60.

Poids corporel

Dix-huit des 19 patients (95 %) ont maintenu (47 %, 9 patients) ou augmenté (47 %, 9 patients) leur poids corporel sur une période de 12 mois, selon un diagramme de croissance spécifique au sexe et à l'âge.

Tonicité (hypotonie), dystonie des membres, dystonie provoquée par un stimulus

Suite à la thérapie génique, le pourcentage de patients présentant un manque de tonicité (hypotonie), a diminué, passant de 80,0% au début de l'étude (n = 20), à 41,2% au mois 12 (n = 17). Aucun patient ne présentait de dystonie des membres 12 mois après le traitement, comparé à 70,0 % des patients au début de l'étude (N = 20).

Épisodes d'OGC

Après la thérapie génique, la durée des épisodes d'OGC a été réduite et s'est maintenue jusqu'à 12 mois après le traitement. La durée moyenne d'OGC était de 11,90 heures/semaine à l'entrée dans l'étude (N = 21). Cette durée a été diminuée suite au traitement, de 1,39 heure par semaine au mois 3 (n = 19) et de 4,82 heures par semaine au mois 12 (n = 6)

L'importance de l'effet de l'éladocagène exuparvovec sur les symptômes autonomes du déficit en AADC n'a pas été systématiquement évaluée.

Circonstances exceptionnelles

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée avec l'éladocagène exuparvovec. L'éladocagène exuparvovec est perfusé directement dans le cerveau ; il n'a pas été démontré de distribution en dehors du SNC.

Distribution

La biodistribution du vecteur viral AAV2-hAADC dans le sang et dans l'urine a été mesurée chez des patients en utilisant un test de réaction en chaîne par polymérase quantitative en temps réel validée.

Chez un patient traité par éladocagène exuparvovec, de très faibles concentrations, bien inférieures aux concentrations du traitement, ont été détectées dans les urines au mois 6.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude animale n'a été menée pour évaluer les effets de l'éladocagène exuparvovec sur la cancérogenèse, la mutagenèse ou l'altération de la fertilité. Dans les études menées chez l'animal, aucun effet toxicologique sur les organes reproducteurs mâles ou femelles n'a été observé.

Aucune toxicité n'a été démontrée chez les rats jusqu'à 6 mois après la perfusion bilatérale dans le putamen à des doses 21 fois supérieures à la dose thérapeutique humaine sur une base de vg par unité de poids du cerveau (g).

Des études menées chez le rat n'ont mis en évidence aucune excrétion virale dans le sang ou dans un tissu systémique quelconque en dehors du compartiment du SNC, à l'exception du LCR au jour 7, qui était positif (copies/ μ g d'ADN) dans l'étude toxicologique à 6 mois. Lors des analyses réalisées aux différents points d'évaluation suivants (jour 30, jour 90 et jour 180), tous les échantillons se sont avérés négatifs.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de potassium
Chlorure de sodium
Dihydrogénophosphate de potassium
Hydrogénophosphate disodique
Poloxamère 188
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon congelé non ouvert

5 ans

Après décongélation et ouverture

Une fois décongelé, le médicament ne doit pas être recongelé.

La seringue remplie préparée dans des conditions aseptiques permettant l'administration chirurgicale doit être utilisée immédiatement ; si elle n'est pas utilisée immédiatement, elle peut être conservée à température ambiante (inférieure à 25° C) et utilisée dans les 6 heures suivant le début de la décongélation du produit.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver et transporter congelé à $\leq -65^{\circ}\text{C}$.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur.

Pour les conditions de conservation après décongélation et l'ouverture du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre borosilicaté de type I, avec bouchon en chlorobutyle siliconé et revêtement scellé avec une capsule en aluminium/plastique.

Conditionnement de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Chaque flacon est à usage unique. Ce médicament ne doit être perfusé qu'avec la canule ventriculaire SmartFlow.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Ce médicament contient un virus génétiquement modifié. Durant la préparation, l'administration et l'élimination, un équipement de protection individuelle (comprenant une blouse de laboratoire, des lunettes de sécurité, un masque et des gants) doit être porté pendant la manipulation de l'éladocagène exuparvovec et du matériel ayant été en contact avec la solution (déchets solides et liquides).

Décongélation à la pharmacie de l'hôpital

- Upstaza est livré à la pharmacie congelé et doit être conservé dans l'emballage extérieur à $\leq -65^{\circ}\text{C}$ jusqu'à être prêt à l'emploi.
- Upstaza doit être manipulé de manière aseptique, dans des conditions stériles.
- Laisser décongeler le flacon congelé d'Upstaza en position verticale à température ambiante jusqu'à ce que le contenu soit complètement décongelé. Retourner délicatement le flacon environ 3 fois. Ne PAS secouer.
- Inspecter Upstaza une fois le mélange effectué. En présence de particules, d'un trouble ou d'une coloration anormale, ne pas utiliser le produit.

Préparation avant l'administration

- Transférer le flacon, la seringue, l'aiguille, le capuchon de la seringue, les sacs stériles ou les emballages stériles conformément à la procédure de l'hôpital pour le transfert et l'utilisation de la seringue remplie dans le bloc opératoire prévu, et étiqueter dans l'enceinte de sécurité biologique (Biological Safety Cabinet, BSC). Porter des gants stériles et d'autres équipements de protection individuelle (notamment blouse de laboratoire, lunettes de sécurité et masque) selon la procédure normale pour le travail dans la BSC.
- Ouvrir la seringue de 1 mL ou 5 mL [seringues en polypropylène de 1 mL ou 5 mL avec piston en élastomère sans latex, lubrifié avec de l'huile de silicone de qualité médicale]. Étiqueter la seringue en tant que seringue contenant le produit conformément à la procédure pharmaceutique et aux réglementations locales.
- Connecter l'aiguille-filtre 18 ou 19 gauges [aiguilles 18 ou 19 gauges, 40 mm, en acier inoxydable, 5 μm] à la seringue.
- Prélever le volume complet du flacon d'Upstaza dans la seringue. Retourner le flacon et la seringue et retirer ou incliner partiellement l'aiguille si nécessaire pour maximiser la récupération du produit.

- Aspirer de l'air dans la seringue pour vider l'aiguille du produit. Retirer soigneusement l'aiguille de la seringue de 1 mL ou 5 mL contenant Upstaza. Purger l'air de la seringue jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de bulle d'air, puis boucher avec un capuchon de seringue.
- Envelopper la seringue dans un sac en plastique stérile (ou plusieurs sacs selon la procédure hospitalière standard), puis la placer dans un récipient secondaire approprié (par exemple une glacière en plastique dur) pour la livrer au bloc opératoire à température ambiante. L'utilisation de la seringue (c.-à-d. la connexion de la seringue au pousse-seringue et le démarrage de l'amorçage de la canule) doit commencer dans les 6 heures suivant le début de la décongélation du produit.

Administration au bloc opératoire

- Raccorder fermement la seringue contenant Upstaza à la canule ventriculaire SmartFlow.
- Installer la seringue d'Upstaza dans une pompe à perfusion de seringue compatible avec la seringue de 1 mL ou 5 mL. Pousser la seringue d'Upstaza avec la pompe à perfusion à un débit de 0,003 mL/min jusqu'à ce que la première goutte d'Upstaza soit visible à l'extrémité de l'aiguille. Arrêter et attendre jusqu'à ce que la perfusion soit prête à être réalisée.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament ou l'exposition accidentelle au médicament

- L'exposition accidentelle à l'éladocagène exuparvovec, y compris le contact avec la peau, les yeux et les muqueuses, doit être évitée.
- En cas d'exposition cutanée, la zone touchée doit être soigneusement nettoyée avec de l'eau et du savon pendant au moins 5 minutes. En cas d'exposition des yeux, la zone affectée doit être soigneusement rincée avec de l'eau, pendant au moins 5 minutes.
- En cas de blessure par piqûre d'aiguille, la zone touchée doit être soigneusement nettoyée avec de l'eau et du savon et/ou un désinfectant.
- Tout éladocagène exuparvovec non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux directives locales pour les déchets pharmaceutiques. Les éventuelles éclaboussures doivent être essuyées avec de la gaze absorbante et désinfectées au moyen d'une solution d'eau de Javel, puis de tampons imbibés d'alcool.
- Après l'administration, le risque d'excrétion est considéré comme faible. Il est recommandé que les soignants et les familles des patients soient informés des précautions de manipulation appropriées des fluides corporels et des déchets du patient et qu'ils les suivent pendant 14 jours suivant l'administration de l'éladocagène exuparvovec (voir rubrique 4.4).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PTC Therapeutics International Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1653/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 juillet 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

MassBiologics South Coast
1240 Innovation Way
Fall River
MA 02720
États-Unis

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Almac Pharma Services (Irlande) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, Co. Louth, A91 P9KD
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement d'Upstaza dans chaque État membre, le titulaire de l'AMM doit s'entendre sur le contenu et le format du matériel pédagogique (c.-à-d. guide chirurgical et manuel de pharmacie), notamment les moyens de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec l'autorité nationale compétente.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer qu'Upstaza est distribué aux centres de traitement sélectionnés effectuant l'administration du produit dans lesquels le personnel qualifié aura reçu du matériel pédagogique, notamment le guide chirurgical et le manuel de pharmacie d'Upstaza.

Les centres de traitement seront sélectionnés en s'appuyant sur les critères suivants :

- Présence de ou affiliation avec un neurochirurgien expérimenté en neurochirurgie stéréotaxique et capable d'administrer Upstaza ;
- Présence d'une pharmacie clinique capable de manipuler et de préparer des produits de thérapie génique à base de vecteurs viraux adéno-associés ;
- Congélateurs ultra-basse température ($\leq -65^{\circ}\text{C}$) disponibles dans la pharmacie du centre de traitement pour la conservation du traitement.

Il convient également de fournir une formation et des instructions traitant de la manipulation et de l'élimination en toute sécurité des matériaux concernés pendant les 14 jours suivant l'administration du produit, ainsi que des informations concernant l'exclusion du don de sang, d'organes, de tissus et de cellules pour la transplantation après l'administration d'Upstaza.

Le personnel qualifié (c.-à-d. les neurologues, les neurochirurgiens et les pharmaciens) des centres de traitement doit recevoir du matériel pédagogique comprenant les éléments suivants :

- Résumé des caractéristiques du produit approuvé
- Formation chirurgicale à l'administration d'Upstaza, comprenant la description de l'équipement requis, ainsi que le matériel et les procédures nécessaires pour effectuer l'administration stéréotaxique d'Upstaza. Le guide chirurgical d'Upstaza vise à assurer une utilisation correcte du produit afin de minimiser les risques liés à la procédure d'administration, notamment la fuite de liquide céphalorachidien.
- Formation en pharmacie, comprenant des informations sur la réception, la conservation, la distribution, la préparation, le retour et/ou la destruction d'Upstaza, et la comptabilisation du produit.

Avant de planifier la procédure, un représentant de PTC Therapeutics passera en revue le guide chirurgical d'Upstaza avec le neurochirurgien et le manuel de pharmacie avec le pharmacien.

Les patients et leurs aidants doivent recevoir le matériel suivant, comprenant :

- Notice d'information destinée aux patients, qui doit également être disponible dans d'autres formats (notamment en gros caractères et sous forme de fichier audio).
- Une carte d'alerte du patient pour
 - Mettre en évidence les mesures de précaution à prendre pour minimiser le risque d'excrétion.
 - Souligner l'importance des visites de suivi et de la déclaration des effets secondaires au médecin du patient.
 - Informer les professionnels de santé que le patient a reçu une thérapie génique, et l'importance de signaler les événements indésirables.
 - Fournir des coordonnées pour le signalement des événements indésirables.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Étude AADC-1602 (Suivi des essais cliniques) Afin de caractériser davantage l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme d'Upstaza chez les patients présentant un déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (AADC) et un phénotype sévère, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra les résultats de l'étude AADC-1602, et un suivi à 10 ans de la population de patients inclus dans les études cliniques AADC-CU/1601, AADC-010 et AADC-011.	Soumission annuelle, lors de chaque renouvellement annuel Rapport final : décembre 2032
Étude PTC-AADC-MA-406 (étude de registre) Afin de caractériser davantage l'efficacité et la sécurité d'emploi à long-terme d'Upstaza chez les patients présentant un déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (AADC) et un phénotype sévère, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché conduira et soumettra les résultats de l'étude observationnelle, multicentrique et longitudinale PTC-AADC-MA-406 chez des patients traités partout dans le monde par le produit commercial, s'appuyant sur les données d'un registre, conformément à un protocole convenu.	Soumission annuelle, lors de chaque renouvellement annuel

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ génomes de vecteur/0,5 mL, solution pour perfusion
éladocagène exuparvovec

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque 0,5 mL de solution contient $2,8 \times 10^{11}$ génomes de vecteur d'éladocagène exuparvovec

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : chlorure de potassium, chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de potassium, hydrogénophosphate disodique, poloxamère 188, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Administration unique par perfusion intraputaminale bilatérale en deux sites par putamen.
Lire la notice avant utilisation.
Utilisation intraputaminale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

À usage unique exclusivement.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter congelé à ≤ -65 °C.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur.
Après décongélation, utiliser le flacon dans les 6 heures. Ne pas recongeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter tout produit non utilisé.

Ce médicament contient un virus génétiquement modifié.

Éliminer conformément aux directives locales pour les déchets pharmaceutiques.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PTC Therapeutics International Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1653/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ vg/0,5 mL solution pour perfusion
éladocagène exuparvovec
Utilisation intraputaminale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 mL

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information du patient

Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ génomes de vecteur/0,5 mL, solution pour perfusion Éladocagène exuparvovec

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous ou votre enfant pouvez ressentir. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant que vous ou votre enfant ne receviez ce médicament car elle contient des informations importantes.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou infirmier/ère.
- Si vous ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Upstaza et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Upstaza ne soit administré à vous ou votre enfant
3. Comment Upstaza est administré à vous ou votre enfant
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Upstaza
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Upstaza et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'Upstaza

Upstaza est un médicament de thérapie génique qui contient la substance active éladocagène exuparvovec.

Dans quels cas Upstaza est-il utilisé

Upstaza est utilisé dans le traitement des patients âgés de 18 mois et plus, présentant un déficit de la protéine appelée décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (amino acid decarboxylase, AADC). Cette protéine est essentielle à la fabrication de certaines substances dont le système nerveux a besoin pour fonctionner correctement.

Le déficit en AADC est une maladie héréditaire causée par une mutation (changement) dans le gène qui contrôle la production d'AADC (également appelé gène *dopa décarboxylase* ou *DDC*). La maladie empêche le développement du système nerveux de l'enfant, ce qui entraîne le non développement de nombreuses fonctionnalités de l'enfant, notamment le mouvement, l'alimentation, la respiration, la parole et la capacité mentale.

Comment Upstaza fonctionne

La substance active présente dans Upstaza, l'éladocagène exuparvovec, est un type de virus appelé virus adéno-associé qui a été modifié pour inclure une copie du gène *DDC* qui fonctionne correctement. Upstaza est administré par perfusion (au goutte-à-goutte) dans une région du cerveau appelé le putamen, où l'AADC est fabriquée. Le virus adéno-associé permet au gène *DDC* de passer dans les cellules du cerveau. Ainsi, Upstaza permet aux cellules de produire de l'AADC afin que le corps puisse ensuite fabriquer les substances dont le système nerveux a besoin.

Les virus adéno-associés utilisés pour administrer le gène ne provoquent pas la maladie chez l'homme.

2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Upstaza ne soit administré à vous ou votre enfant

Vous ou votre enfant ne recevrez pas Upstaza :

- si vous ou votre enfant êtes allergique à l'éladocagène exuparvovec ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).

Avertissements et précautions

- Des mouvements saccadés incontrôlables légers à modérés (également appelés dyskinésie) ou des troubles du sommeil (insomnie) peuvent survenir ou s'aggraver un mois après le traitement par Upstaza et durer pendant plusieurs mois après le traitement. Votre médecin évaluera si un traitement est nécessaire pour contrôler ces symptômes.
- Le médecin vous surveillera ou surveillera votre enfant pour détecter toute complication du traitement par Upstaza, telle que la fuite du liquide entourant le cerveau, une méningite ou une encéphalite.
- Au cours des jours suivant l'intervention, le médecin vous surveillera ou surveillera votre enfant pour détecter toute complication secondaire à l'intervention, à la maladie et à l'anesthésie générale. Certains des symptômes de la maladie peuvent être amplifiés pendant cette période.
- Certains symptômes spécifiques du déficit en AADC pourraient persister après le traitement, des exemples de ces symptômes peuvent comprendre un effet sur l'humeur, la transpiration, et la température corporelle.
- Après le traitement, certains médicaments peuvent pénétrer dans vos fluides corporels ou dans les fluides corporels de votre enfant (par exemple les larmes, le sang, les sécrétions nasales et le liquide céphalorachidien) ; c'est ce qu'on appelle l'« excrétion ». Vous ou votre enfant et la personne qui s'occupe de lui/d'elle (en particulier si la personne est enceinte, si elle allaite ou si son système immunitaire est affaibli) doivent porter des gants et placer tous les pansements utilisés et autres déchets contenant des larmes et des sécrétions nasales dans des sacs scellés avant de les jeter. Vous devez suivre ces précautions pendant 14 jours.
- Vous ou votre enfant ne devez pas faire de don de sang, d'organes, de tissus et de cellules pour la transplantation après le traitement par Upstaza. En effet, Upstaza est un produit de thérapie génique.

Enfants et adolescents

Upstaza **n'a pas** été étudié chez les enfants de moins de 18 mois. Une expérience limitée est disponible chez les enfants de plus de 12 ans.

Autres médicaments et Upstaza

Informez le médecin si vous ou votre enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Votre médecin vous confirmera si vous ou votre enfant pouvez recevoir vos vaccinations comme d'habitude, ou si des ajustements du calendrier d'administration sont nécessaires.

Grossesse, allaitement et fertilité

La fréquence des effets de ce médicament sur la grossesse et l'enfant à naître est indéterminée.

Upstaza n'a pas été étudié chez les femmes qui allaitent.

Il n'existe aucune information sur l'effet d'Upstaza sur la fertilité masculine ou féminine.

Upstaza contient du sodium et du potassium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient moins de 1 mmol de potassium (39 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

3. Comment Upstaza est administré à vous ou votre enfant

- Upstaza sera administré à vous ou votre enfant au bloc opératoire par des neurochirurgiens expérimentés en chirurgie du cerveau.
- Upstaza est administré sous anesthésie. Le neurochirurgien vous parlera de l'anesthésie et de la manière dont elle sera administrée.
- Avant d'administrer Upstaza, le neurochirurgien réalisera deux petits trous dans votre crâne ou dans le crâne de votre enfant, un de chaque côté.
- Upstaza sera ensuite perfusé par ces trous dans quatre sites de votre cerveau ou du cerveau de votre enfant, dans une zone appelée le putamen.
- Après la perfusion, les deux trous seront refermés, et vous ou votre enfant passerez un scanner du cerveau.
- Vous ou votre enfant devrez rester à l'hôpital ou à proximité de celui-ci pendant quelques jours pour surveiller votre rétablissement et vérifier les éventuels effets indésirables de l'intervention chirurgicale ou de l'anesthésie.
- Le médecin vous verra ou verra votre enfant en consultation à l'hôpital deux fois : une fois à 1 semaine environ après l'opération, puis à 3 semaines, afin de suivre le rétablissement et de vérifier les éventuels effets indésirables de l'intervention chirurgicale et du traitement.

Si vous ou votre enfant recevez plus d'Upstaza que vous ne devriez

Comme ce médicament est administré à vous ou à votre enfant par un médecin, il est peu probable que vous ou votre enfant en receviez trop. Si cela se produit, le médecin traitera les symptômes, si nécessaire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations au médecin ou à l'infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec Upstaza :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- Insomnies (difficultés à dormir)
- Dyskinésie (mouvements saccadés incontrôlables)

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Difficultés à s'alimenter
- Irritabilité
- Augmentation de la production de salive

Les effets secondaires suivants peuvent se produire suite à l'intervention chirurgicale consistant à administrer Upstaza :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- Faible taux de globules rouges (anémie)
- Fuite du liquide entourant le cerveau (appelé liquide céphalorachidien) (les symptômes possibles comprennent maux de tête, nausées et vomissements, douleur ou raideur du cou, modification de l'audition, sensation de déséquilibre, étourdissements ou vertiges)

Les effets secondaires suivants peuvent survenir dans les 2 semaines suivant l'intervention pour administrer Upstaza, en raison des effets dus à l'anesthésie ou postérieurs à l'intervention :

Très fréquent (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

- Pneumonie
- Faible taux de potassium sanguin
- Irritabilité
- Hypotension (faible tension artérielle)
- Saignement gastro-intestinal, diarrhée
- Escarres
- Fièvre
- Bruits respiratoires anormaux

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Gastro-entérite
- Dyskinésie (mouvements saccadés incontrôlables)
- Cyanose (décoloration bleuâtre de la peau causée par le manque d'oxygène dans le sang)
- Choc hypovolémique (forte baisse du débit cardiaque et de la pression artérielle liée à une diminution aiguë du volume sanguin)
- Insuffisance respiratoire
- Ulcération buccale
- Érythème fessier, éruption cutanée
- Hypothermie (faible température corporelle)
- Extraction dentaire

Déclaration des effets secondaires

Si vous ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Upstaza

Les informations suivantes sont exclusivement destinées aux médecins.

Upstaza sera conservé à l'hôpital. Il doit être conservé et transporté congelé à $\leq -65^{\circ}\text{C}$. Il est décongelé avant utilisation et, une fois décongelé, doit être utilisé dans les 6 heures. Il ne doit pas être recongelé. N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP ».

6. Contenu de l'emballage et autres informations**Ce que contient Upstaza**

- La substance active est l'éladocagène exuparvovec. Chaque 0,5 mL de solution contient $2,8 \times 10^{11}$ génomes de vecteur d'élacacogène exuparvovec.
- Les autres composants sont le chlorure de potassium, le chlorure de sodium, le dihydrogénophosphate de potassium, l'hydrogénophosphate disodique, le poloxamère 188 et l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Upstaza contient du sodium et du potassium »).

Aspect d'Upstaza et contenu de l'emballage extérieur

Upstaza est une solution pour perfusion limpide à légèrement opaque, incolore à blanchâtre, fournie dans un flacon en verre transparent.

Chaque emballage contient 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

PTC Therapeutics International Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Irlande

Fabricant

Almac Pharma Services (Irlande) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, Co. Louth, A91 P9KD
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**AT, BE, BG, CY, CZ, DK, DE, EE, EL, ES,
HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MT, NL, NO,
PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE**

PTC Therapeutics International Ltd. (Irlande)
+353 (0)1 447 5165
medinfo@ptcbio.com

FR

PTC Therapeutics France
Tel: +33(0)1 76 70 10 01
medinfo@ptcbio.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de la maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Instructions sur la préparation, l'administration, les mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle et sur l'élimination d'Upstaza

Chaque flacon est à usage unique. Ce médicament ne doit être perfusé qu'avec la canule ventriculaire SmartFlow.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Ce médicament contient un virus génétiquement modifié. Pendant la préparation, l'administration et l'élimination, un équipement de protection individuelle (comprenant une blouse de laboratoire, des lunettes de sécurité, un masque et des gants) doit être porté pendant la manipulation de l'éladocagène exuparvovec et du matériel ayant été en contact avec la solution (déchets solides et liquides).

Décongélation à la pharmacie de l'hôpital

- Upstaza est livré à la pharmacie congelé et doit être conservé dans l'emballage extérieur à ≤ -65 °C jusqu'à ce qu'il soit prêt à l'emploi.
- Upstaza doit être manipulé de manière aseptique, dans des conditions stériles.

- Laisser décongeler le flacon congelé d'Upstaza en position verticale à température ambiante jusqu'à ce que le contenu soit complètement décongelé. Retourner délicatement le flacon environ 3 fois. Ne PAS secouer.
- Inspecter Upstaza une fois le mélange effectué. En présence de particules, d'un trouble ou d'une coloration anormale, ne pas utiliser le produit.

Préparation avant l'administration

- Transférer le flacon, la seringue, l'aiguille, le capuchon de la seringue, les sacs stériles ou les emballages stériles conformément à la procédure de l'hôpital pour le transfert et l'utilisation de la seringue remplie dans le bloc opératoire prévu, et étiqueter dans l'enceinte de sécurité biologique (Biological Safety Cabinet, BSC). Porter des gants stériles et d'autres équipements de protection individuelle (notamment blouse de laboratoire, lunettes de sécurité et masque) selon la procédure normale pour le travail dans la BSC.
- Ouvrir la seringue de 1 mL ou 5 mL [seringues en polypropylène de 1 mL ou 5 mL avec piston en élastomère sans latex, lubrifié avec de l'huile de silicone de qualité médicale]. Étiqueter la seringue en tant que seringue contenant le produit conformément à la procédure pharmaceutique et aux réglementations locales.
- Connecter l'aiguille filtre 18 ou 19 gauges [aiguilles 18 ou 19 gauges, 40 mm, en acier inoxydable, 5 µm] à la seringue.
- Prélever le volume complet du flacon d'Upstaza dans la seringue. Retourner le flacon et la seringue et retirer ou incliner partiellement l'aiguille si nécessaire pour maximiser la récupération du produit.
- Aspirer de l'air dans la seringue pour vider l'aiguille du produit. Retirez soigneusement l'aiguille de la seringue de 1 mL ou 5 mL contenant Upstaza. Purger l'air de la seringue jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de bulle d'air, puis boucher avec un capuchon de seringue.
- Envelopper la seringue dans un sac en plastique stérile (ou plusieurs sacs selon la procédure hospitalière standard), puis la placer dans un récipient secondaire approprié (par exemple une glacière en plastique dur) pour la livrer au bloc opératoire à température ambiante. L'utilisation de la seringue (c.-à-d. la connexion de la seringue au pousse-seringue et le démarrage de l'amorçage de la canule) doit commencer dans les 6 heures suivant le début de la décongélation du produit.

Administration au bloc opératoire

- Raccorder fermement la seringue contenant Upstaza à la canule ventriculaire SmartFlow.
- Installer la seringue d'Upstaza dans une pompe à perfusion compatible avec la seringue Luer-Lock de 1 mL ou 5 mL. Pousser la seringue d'Upstaza avec la pompe à perfusion à un débit de 0,003 mL/min jusqu'à ce que la première goutte d'Upstaza soit visible à l'extrémité de l'aiguille. Arrêter et attendre jusqu'à ce que la perfusion soit prête à être réalisée.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament ou l'exposition accidentelle au médicament

- L'exposition accidentelle à l'éladocagène exuparavec, y compris le contact avec la peau, les yeux et les muqueuses, doit être évitée.
- En cas d'exposition cutanée, la zone touchée doit être soigneusement nettoyée avec de l'eau et du savon pendant au moins 5 minutes. En cas d'exposition des yeux, la zone affectée doit être soigneusement rincée avec de l'eau, pendant au moins 5 minutes.
- En cas de blessure par piqûre d'aiguille, la zone touchée doit être soigneusement nettoyée avec de l'eau et du savon et/ou un désinfectant.
- Tout éladocagène exuparavec non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux directives locales pour les déchets pharmaceutiques.
- Les éventuelles éclaboussures doivent être essuyées avec de la gaze absorbante et désinfectées au moyen d'une solution d'eau de Javel, puis de tampons imbibés d'alcool.
- Après l'administration, le risque d'excrétion est considéré comme faible. Il est recommandé que les soignants et les familles des patients soient informés des précautions de manipulation appropriées des fluides corporels et des déchets du patient et qu'ils les suivent pendant 14 jours suivant l'administration de l'éladocagène exuparavec (voir RCP rubrique 4.4).

Posologie

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

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.

Mode d'administration

Utilisation intraputaminaire.

L'administration d'Upstaza peut provoquer une fuite de liquide céphalorachidien après l'intervention chirurgicale. Les patients traités par Upstaza doivent être étroitement surveillés après l'administration.

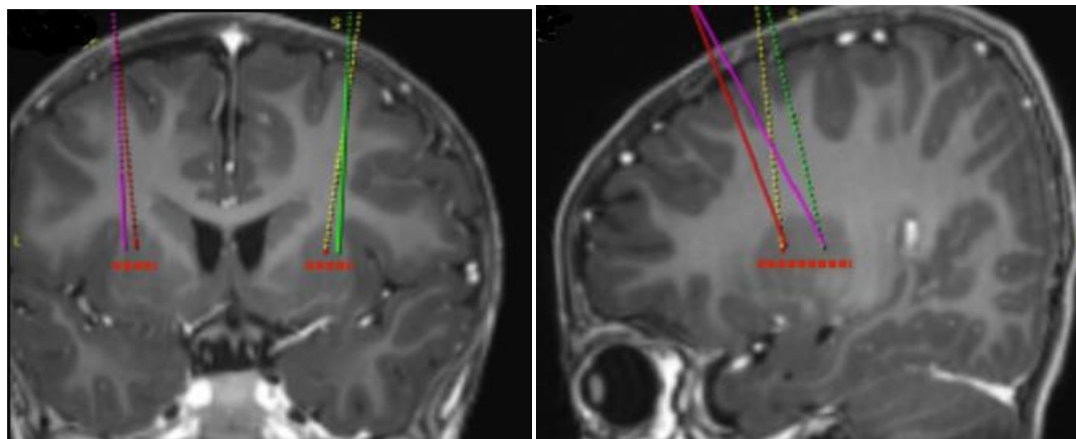
Administration neurochirurgicale

Upstaza est un flacon à usage unique administré par perfusion intraputaminaire bilatérale en une seule séance chirurgicale, au niveau de deux sites (2 sites 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.

Suivez les étapes ci-dessous pour administrer Upstaza :

- 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 (au-dessus des) des points cibles antérieurs et postérieurs dans le plan médian horizontal (Figure 1).

Figure 1 Quatre points cible pour les sites de perfusion



- Une fois l'enregistrement stéréotaxique terminé, le point d'entrée sur le crâne doit être marqué. Un accès chirurgical à travers l'os du crâne et la dure-mère doit être effectué.
- La canule de perfusion est placée au point défini dans le putamen à l'aide d'outils stéréotaxiques basés sur les trajectoires prévues. Il est à noter que le placement de la canule de perfusion et la réalisation de la perfusion sont effectués séparément pour chaque putamen.
- Upstaza est perfusé à un débit de 0,003 mL/min à chacun des 2 points cibles dans chaque putamen ; 0,08 mL d'Upstaza est perfusé par site putaminal, ce qui entraîne 4 perfusions pour un volume total de 0,320 mL (ou $1,8 \times 10^{11}$ vg).

- En commençant par le premier site cible, la canule est insérée par un orifice de trépanation dans le putamen puis lentement retirée, en distribuant 0,08 mL d'Upstaza sur la trajectoire prévue pour optimiser la distribution dans le putamen.
- Après la première perfusion, la canule est retirée puis réinsérée au point cible suivant, en répétant la même procédure pour les 3 autres points cibles (antérieur et postérieur de chaque putamen).
- Après les procédures de fermeture neurochirurgicale standard, un examen d'imagerie cérébrale post-opératoire (par imagerie par résonance magnétique [IRM] ou tomodensitométrie [TDM]) est réalisé sur le patient pour s'assurer de l'absence de complications (c.-à-d. de saignements).
- Le patient doit demeurer à proximité de l'hôpital où la procédure a été effectuée 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 neurochirurgien et le neurologue référent. 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 normales de pratique clinique.