



Guide opératoire Upstaza™ (éladocagène exuparovec)

Manuel d'administration d'Upstaza™ Informations destinées aux neurochirurgiens

REMARQUE IMPORTANTE

Veillez lire attentivement ce document ainsi que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice avant de prescrire ou d'administrer Upstaza™ (éladocagène exuparovec). Il est également important de remettre au patient les documents qui lui sont destinés (notice d'information des patients et la carte d'alerte patient).

Le présent guide est destiné à des neurochirurgiens expérimentés en neurochirurgie stéréotaxique formés à l'administration d'Upstaza™.

Il fournit des informations sur l'administration d'Upstaza™ (éladocagène exuparovec) et vise à réduire les risques liés à cette procédure d'administration, notamment la fuite de liquide céphalorachidien.

Si vous avez des questions sur la procédure d'administration et/ou sur le matériel utilisé pour administrer Upstaza™ (éladocagène exuparovec), veuillez contacter PTC Therapeutics France S.A.S.

Upstaza™ (éladocagène exuparovec) est un médicament de thérapie génique 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.

Le traitement doit être instauré et administré par des neurochirurgiens expérimentés en procédures de neurochirurgie stéréotaxique, au sein d'un centre de traitement spécialisé (établissements de santé répondant à un ensemble de critères qui ont été définis par un arrêté ministériel).

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Ce document est diffusé sous l'autorité de l'ANSM.

Avant l'opération, il est important de remettre au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il aura désignée) :

- la notice d'information du patient,
- la carte d'alerte patient (et une liste des numéros de téléphone à appeler en cas d'urgence : le patient doit pouvoir contacter à tout moment le neurochirurgien ou un autre neurologue impliqué dans sa prise en charge).

INTRODUCTION

Upstaza™ (éladocagène exuparavec) est indiqué pour le traitement des patients âgés de 18 mois et plus atteints d'un déficit en décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC). Il doit être injecté directement dans le putamen par perfusion bilatérale suivant une procédure de chirurgie stéréotaxique définie, avec un système de guidage par IRM en temps réel disponible dans le commerce.

Informations sur la posologie

Upstaza™ (éladocagène exuparavec) est administré par chirurgie stéréotaxique intraputaminaire bilatérale, sur 2 sites d'injection (2 sites par putamen). Quatre perfusions distinctes de même volume sont effectuées : une au niveau du putamen antérieur droit, une au niveau du putamen postérieur droit, une au niveau du putamen antérieur gauche et une au niveau du putamen postérieur gauche.

La dose totale d'Upstaza™ est de $1,8 \times 10^{11}$ génomes de vecteur (vg) délivrée en quatre injections de 0,08 mL ($0,45 \times 10^{11}$ vg) (deux par putamen).

Bloc opératoire

- Pompe à perfusion pour seringue à dispositif de verrouillage (type Luer Lock) capable de perfuser avec précision à un débit de 0,003 mL/minute
- Une pince de fixation
- Canule d'injection intracrânienne compatible avec une procédure d'IRM (Smart Flow)* avec les spécifications suivantes :
 - matériel en contact avec le patient en céramique
 - matériel en contact avec le produit en polytétrahydrofur (PTTH)
 - pointe émoussée avec diamètre extérieur unique de calibre 16 gauge, diamètre intérieur de 200 µm, longueur de pointe de 18 mm, corps de canule de 26,8 cm, longueur d'alésage de 30 cm, longueur totale de 122 cm et volume d'amorçage de 0,04 mL (si la longueur totale est de 305 cm alors le volume d'amorçage doit être de 0,10 mL)

*Prévoir une canule de secours en cas d'urgence ou de dysfonctionnement, y compris, entre autres, de contamination, de colmatage ou de bris d'une partie quelconque de la canule.

Procédure chirurgicale

Upstaza™ est administré au bloc opératoire par un neurochirurgien qualifié, dans des conditions aseptiques contrôlées.

L'approche chirurgicale pour l'administration directe d'Upstaza™ dans le cerveau comporte 3 volets :

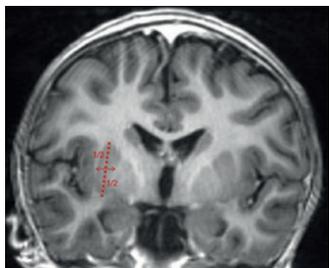
1. la planification stéréotaxique pour identifier les points cibles dans le putamen dorsolatéral et les trajectoires d'entrée crânienne en direction des points cibles,
2. la procédure neurochirurgicale stéréotaxique pour l'insertion intracrânienne de la canule d'injection dans le cerveau jusqu'aux points cibles putaminaux désignés, et
3. la perfusion intraputaminaire d'Upstaza™.

L'utilisation de procédures stéréotaxiques neurochirurgicales standards permet de disposer d'images de l'encéphale des patients pour la planification stéréotaxique et/ou la navigation per-opératoire avant l'intervention. Les examens d'imagerie cérébrale nécessaires doivent être réalisés pour chaque patient, afin de permettre la mise en place précise de la canule dans le putamen et d'injecter Upstaza™ dans les 4 zones cibles : les régions antérieures et postérieures de chaque putamen.

Identification des points cibles dans les putamens

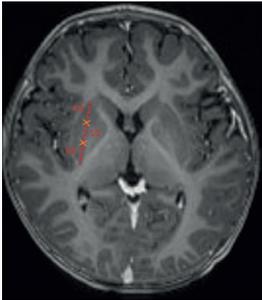
Pour l'administration Upstaza™, 2 points cibles par putamen (un antérieur et un postérieur) sont identifiés dans la partie dorsolatérale de chaque putamen droit et gauche, soit un total de 4 points cibles pour l'injection d'Upstaza™ : 1) putamen antérieur gauche, 2) putamen postérieur gauche, 3) putamen antérieur droit et 4) putamen postérieur droit. Il convient d'utiliser un système d'imagerie stéréotaxique pour fusionner les images d'IRM pondérées en T1 avec toutes les séquences secondaires souhaitées. Identifier les commissures antérieure et postérieure (CA et CP) ainsi que les points sur l'axe médian afin d'aligner les images le long du plan commissural. Identifier ensuite l'image coronale offrant la plus longue image dorso-ventrale de chaque putamen. À l'aide de cette image coronale, diviser chaque putamen en moitiés médiale et latérale pour définir son axe médian (Figure 1).

Figure 1. Image coronale montrant l'axe médian du putamen



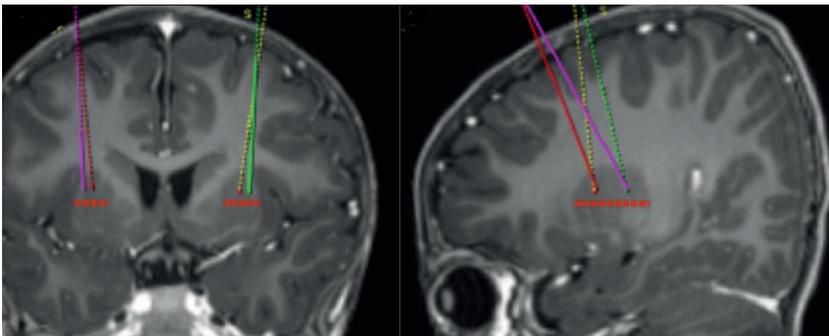
Une fois l'axe médian identifié, l'image horizontale (axiale) correspondante doit être utilisée pour diviser le putamen en tiers antérieur, médian et postérieur le long de l'axe médian. Deux points cibles doivent être marqués pour chaque putamen, le premier à la frontière entre le tiers antérieur et le tiers médian sur l'axe médian (antérieur par rapport au milieu du putamen) pour la cible dans le putamen antérieur, le deuxième à la frontière entre le tiers médian et le tiers postérieur sur l'axe médian (postérieur par rapport au milieu du putamen) pour la cible dans le putamen postérieur (Figure 2).

Figure 2. Image axiale montrant l'axe médian du putamen



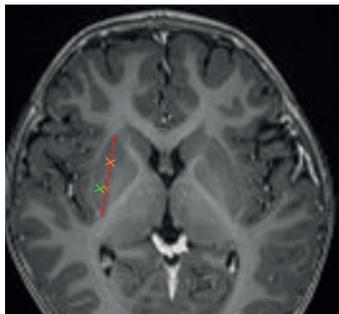
Ces emplacements marqués sont alors désignés comme les points cibles antérieur et postérieur dans chaque côté, gauche et droit, du putamen. Ensuite, les 2 points d'entrée et les 4 trajectoires sont planifiés conformément aux procédures de navigation per-opératoires standard avec le système de guidage approprié sur ces 4 points cibles. Les points cibles finaux pour chaque trajectoire doivent être définis comme étant à 2 mm en arrière (au-dessus) des points cibles premiers antérieurs et postérieurs dans le plan médio-horizontale (Figure 3).

Figure 3. Image des points cibles pour la perfusion d'Upstaza™



Les points cibles postérieurs finaux sont ajustés latéralement sur les images horizontales pour rester dans la partie centrale du putamen latéral (Figure 4).

Figure 4. Points cibles postérieurs finaux pour la perfusion



Positionnement stéréotaxique intracrânien de la canule d'injection

Une fois l'enregistrement stéréotaxique terminé, le point d'entrée sur le crâne doit être marqué, avec une tolérance de précision de 1,5 mm. Effectuer un accès chirurgical à travers l'os crânien et la dure-mère, puis à l'aide d'outils stéréotaxiques basés sur les trajectoires prévues, commencer l'injection. La procédure est répétée pour le putamen controlatéral.

Perfusion intraputaminaire d'Upstaza™

1. Monter solidement la seringue contenant Upstaza™ sur le raccord Luer Lock à l'extrémité proximale de la canule de perfusion intracrânienne. Prendre les précautions nécessaires pour ne pas endommager la lumière intérieure de la canule siliconée en la raccordant à la seringue.
2. Charger la seringue dans une pompe à perfusion et la fixer de manière appropriée.
3. Compte-tenu de la résistance élevée dans la canule, régler la limite d'occlusion de la pompe à perfusion au maximum afin de l'empêcher de passer en alarme ou de perturber la perfusion.

Réglage de l'alarme de la pompe :

Il est à noter que le fabricant de la pompe utilisée peut avoir défini un seuil d'alarme par défaut qui devra être modifié pour la perfusion intraputaminaire d'Upstaza™.

Avec la canule spécifiée ci-dessus, il est recommandé de sélectionner une valeur d'alarme de pression supérieure à 825 mmHg/16 psi car la canule fait appel à un gradient de pression pour administrer le produit. Cette valeur peut être beaucoup plus élevée que la valeur standard paramétrée par le fabricant.

4. Pendant toute la durée de la procédure, veiller à la stérilité de la canule et de la tubulure, à l'exception de l'extrémité la plus proximale où le raccord Luer Lock est connecté à une seringue non stérile contenant Upstaza™.
5. Pousser Upstaza™ à un débit de 0,003 mL/minute (0,18mL/h) jusqu'à ce que la première goutte de produit soit visible au niveau de l'extrémité de la canule. Arrêter la pompe quand la goutte se forme.
6. Placer une compresse absorbante stérile (p. ex. un carré de gaze de 4x4) sous l'extrémité de la canule, afin de retenir les gouttes d'Upstaza™ qui pourraient sortir pendant l'amorçage.
7. Avant la première perfusion et entre chaque perfusion, la canule doit être mesurée et marquée pour la profondeur à laquelle elle sera avancée, et des marques de 2 mm doivent être ajoutées le long de la canule en fonction de la longueur de la voie.
8. Arrêter la pompe et attendre que l'équipe neurochirurgicale soit prête à commencer la perfusion (avant la première perfusion et entre chaque perfusion).
9. Démarrer la pompe à perfusion avant l'insertion de la canule et vérifier qu'Upstaza™ s'écoule à l'extrémité de l'aiguille immédiatement avant son insertion.
10. Insérer ensuite la canule de perfusion dans le cerveau jusqu'au point cible désigné dans le putamen pour le premier côté. Pour réduire le risque de reflux, ne pas introduire de stilet dans le cerveau avant la canule. Remettre à zéro le volume total délivré sur la pompe à perfusion dès que la canule est insérée dans la cible et effectuer la perfusion. La pompe doit fonctionner en continu tout au long de la perfusion de 27 minutes, y compris lors du changement de position vers les sites désignés le long de la voie d'injection.
11. Après avoir terminé la perfusion de la première cible, insérer la même canule de perfusion dans la cible désignée dans le putamen de l'autre côté du cerveau et exécuter la perfusion.
12. Répéter les étapes ci-dessus pour les 2 cibles restantes dans le putamen de chaque côté du cerveau, après acquisition d'images d'IRM et réaligement de l'outil stéréotaxique sur les cibles restantes.
13. Entre les perfusions, la canule doit être placée en lieu sûr sur une table stérile, la pointe posée sur une compresse absorbante stérile pour retenir les gouttes d'Upstaza™. Faire fonctionner la pompe brièvement avant chaque perfusion, afin de vérifier le débit à l'extrémité de la canule. Veiller en permanence à la stérilité.

La concentration nominale d'Upstaza™ est de $5,6 \times 10^{11}$ vg/mL et un volume de 0,08 mL doit être administré à chacun des 4 points cibles intraputaminaux, avec un débit d'administration de 0,003 mL/minute. Un volume total de 0,32 mL, soit $1,8 \times 10^{11}$ vg, est administré au total à chaque patient. Pendant chaque injection, la canule doit être placée au point cible établi, puis retirée par incréments de 2 mm sur la longueur de la voie d'injection choisie au cours de chaque injection de 27 minutes.

La longueur de la voie d'injection intraputaminal, mesurée à partir du point cible, dépend de la taille du putamen. Elle est déterminée au cours de la planification stéréotaxique préopératoire. Comme indiqué ci-dessus, la perfusion doit être réalisée

en déplaçant la canule par incréments de 2 mm. La durée totale de perfusion à chaque pas de 2 mm dépend du nombre total d'incrément d'injection, lui-même déterminé par la longueur de la voie d'injection. Le point d'injection final doit se trouver à 2 mm du bord du putamen.

Le tableau ci-dessous donne un exemple du nombre total d'incrément et de la durée d'injection par incrément en fonction de la longueur de voie définie par stéréotaxie.

Longueur de la voie*	Nombre total d'incréments de perfusion sur la longueur de la voie	Durée totale de perfusion par incrément
2-3 mm	2	13 minutes 30 secondes
4-5 mm	3	9 minutes
6-7 mm	4	6 minutes 45 secondes
8-9 mm	5	5 minutes 24 secondes
10-11 mm	6	4 minutes 30 secondes
12-13 mm	7	3 minutes 52 secondes

*Si la longueur de la voie est un nombre impair, arrondir au nombre pair le plus proche par défaut

La pompe doit rester en marche pendant les 27 minutes que dure la perfusion, y compris pendant le déplacement local de 2 mm sur la voie. À la fin de chaque perfusion de 27 minutes, le pousse-seringue doit être mis en pause et la canule d'injection doit rester en place pendant 5 minutes. Au bout de 5 minutes, la canule de perfusion est retirée et placée sur une table stérile, l'extrémité posée sur un matériau absorbant afin de retenir l'Upstaza™ qui pourrait en sortir. Faire tourner la pompe brièvement avant chaque insertion suivante pour vérifier qu'une goutte de médicament sort de la canule. Répéter les étapes ci-dessus pour les 4 perfusions.

Gestion d'une éventuelle obstruction de la canule :

Dans le cas peu probable où une obstruction de la canule se produirait et serait signalée par une alarme de la pompe, arrêter la procédure et le chronométrage, noter l'heure de l'événement et la quantité de produit administrée et retirer la canule du cerveau. L'absence de formation d'une goutte lors du redémarrage de la pompe à perfusion avant l'insertion de la canule dans le cerveau peut également indiquer une occlusion de la canule. En outre, une fracture de la canule due à une mauvaise manipulation peut se produire. Ces scénarios nécessitent l'amorçage d'une deuxième canule.

Amorcer une deuxième canule de la manière décrite précédemment et reprendre l'intervention là où elle avait été interrompue. Assurez-vous que le volume dans la seringue est suffisant pour permettre un deuxième amorçage et les perfusions d'Upstaza™ restantes.

L'intervention chirurgicale dure, en principe, de 6 à 8 heures environ.

Objectif de dose administrée en vg	1,8x10 ¹¹ vg (5,6 x 10 ¹¹ vg/mL x 0,32 mL)
Objectif de concentration	5,6 x 10 ¹¹ vg/mL
Dose/perfusion (total de 4 perfusions, 2 par putamen)	0,45 x 10 ¹¹ vg (par perfusion)
Volume de dose/perfusion	0,080 mL
Durée d'administration de la dose par côté à 0,003 mL/min	27 minutes

Soins postopératoires

Après la fin des injections d'Upstaza™, les procédures neurochirurgicales standard doivent être utilisées pour fermer le site chirurgical et les patients doivent être soignés conformément aux normes de soins de l'établissement. La seringue et la canule contenant éventuellement des résidus d'Upstaza™ doivent être éliminées conformément aux procédures standards de l'établissement relatives aux déchets présentant un risque biologique. Une imagerie cérébrale (Imagerie par résonance magnétique [IRM] ou tomodensitométrie [CT-scan]) post-opératoire doit être réalisée afin de confirmer l'absence de saignement post-opératoire ou d'autres effets indésirables au niveau des sites de perfusion.

Traçabilité

Conformément aux procédures hospitalières standards, le lot d'Upstaza™ administré au patient doit être consigné.

Signalement des effets indésirables

Il est demandé aux professionnels de santé de signaler tout effet indésirable au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) ou via le portail de signalement du ministère de la santé <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

Vous pouvez également signaler les réactions indésirables à PTC Therapeutics à l'adresse suivante : pharmacovigilance@ptcbio.com

Si vous avez des questions ou si vous avez besoin d'informations supplémentaires, contactez PTC Therapeutics à l'adresse medinfo@ptcbio.com

Les informations complètes sur le produit sont disponibles dans la base de données publique sur les médicaments ou le site Web :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>