

ATU NOMINATIVE PROTOCOLISÉE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

**UPSTAZA™ (eladocagene exuparvovec),
2.8 x 10¹¹ génomes de vecteur/0,5 mL, solution pour perfusion**

Novembre 2020

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ATU 143-147, Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex Email : atu@ansm.sante.fr <u>Plateforme e-SATURNE :</u> https://icsaturne.ansm.sante.fr	Titulaire de l'ATU nominative protocolisée : <i>PTC Therapeutics International Ltd.</i> 5th Floor 3 Grand Canal Plaza Grand Canal Street Upper Dublin 4 D04 EE70 Contact : Cellule ATU UPSTAZA – Société AXONAL 215, Avenue Georges Clemenceau 92000 Nanterre Tél : 33 (0)1 56 38 21 50 Fax : 33 (0) 800 74 18 18 Email : atu-UPSTAZA@axonal.com
--	--

1	INTRODUCTION	3
1.1	Le Médicament	3
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation	3
1.2.1	Généralités	3
1.2.2	Le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).....	3
1.3	Informations pour les patients	4
2	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS	4
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	5
2.1.1	Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative.....	5
2.1.2	Suivi Médical des patients	6
2.2	Rôle du pharmacien hospitalier	9
2.3	Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM).....	10
2.4	Rôle de la cellule ATU UPSTAZA	10
3	PHARMACOVIGILANCE	10
3.1	Rôle des professionnels de santé	10
3.1.1	Qui déclare ?	10
3.1.2	Que déclarer ?	10
3.1.3	Quand déclarer ?	11
3.1.4	Comment déclarer ?	11
3.1.5	A qui déclarer ?.....	11
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	11
	Comment déclarer ?.....	11
3.3	Rôle du Laboratoire PTC Therapeutics	11
3.3.1	Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables graves dont PTC Therapeutics a connaissance	11
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM	12
3.4	Rôle de l'ANSM	12
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi de l'ATU	12
	ANNEXE A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur	14
	ANNEXE B: Note d'information destinée au représentant légal du patient	22
	ANNEXE C : Fiches de suivi médical :	31
	Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement.....	32
	Annexe C2: Fiche pour la visite d'administration du traitement dans le centre spécialisé	39
	Annexe C2b: Rapport de l'intervention de Neurochirurgie	42
	Annexe C3: Fiche de suivi du patient	45
	Annexe C4: Fiche de déclaration d'événement indésirable	49
	ANNEXE D: Recommandations pour la préparation de la dose d'UPSTAZA (eladocagene exuparvovec)	53
	ANNEXE E: Formulaire de commande	58
	ANNEXE F: Formulaire de transfert du patient dans l'étude de suivi à long terme	60
	ANNEXE G: Préparation du produit, Guide d'administration et de Chirurgie pour UPSTAZA	62

1 INTRODUCTION

1.1 Le Médicament

UPSTAZA™ (Eladocagene exuparvovec) est une thérapie génique basée sur un virus adéno-associé de sérotype 2 (AAV2), contenant le gène humain codant pour l'enzyme décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC), administrée par chirurgie stéréotaxique au niveau d'une structure cérébrale profonde (putamen). L'Eladocagene exuparvovec est dérivé de l'AAV naturel en utilisant des techniques d'ADN recombinant.

Le déficit en décarboxylase des acides aminés aromatique (Aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC) est un trouble monogénique de la synthèse des neurotransmetteurs qui se manifeste chez les jeunes enfants et qui se traduit le plus souvent par un arrêt complet du développement moteur. Le déficit en AADC est un trouble métabolique autosomique récessif rare résultant de mutations du gène de la Dopa décarboxylase (*DDC*) qui code pour l'AADC.

UPSTAZA n'est autorisé dans aucun pays à ce jour ; une demande d'autorisation de mise sur le marché est en cours d'évaluation au niveau européen.

Les ATU nominatives (ATUn) sont accordées au cas par cas pour le traitement de patients atteints de déficit en AADC avec validation préalable par une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Les données d'efficacité et de sécurité d'emploi d'UPSTAZA dans le traitement des déficits en AADC reposent sur 3 études cliniques conduites à Taiwan ayant inclus au total 26 patients âgés de 21 mois à 8,5 ans atteints d'un déficit en AADC.

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

L'ATU dite "nominative" permet, avant l'obtention de l'AMM, une mise à disposition exceptionnelle de certains médicaments lorsqu'ils répondent aux critères définis au 2° de l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- Ils sont destinés à traiter des patients nommément désignés qui ne peuvent participer à une recherche biomédicale ;
- Ils sont destinés à traiter des maladies graves ou rares ;
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice réel ;
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'ATU nominative est autorisée, pour une durée limitée, par l'ANSM, à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

L'ATUn, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament mais bien de traiter des patients.

L'ATUn peut être suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

1.2.2 Le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

Ce médicament ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU nominative est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'ANSM en concertation avec PTC Therapeutics. Le protocole décrit :

1. Le suivi et la surveillance des patients traités : tous les patients recevant le traitement dans le cadre de cette ATU sont suivis et surveillés selon les modalités décrites par le protocole. L'ensemble des données de surveillance collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par PTC Therapeutics et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

PTC Therapeutics a l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les 6 mois un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données d'efficacité et de pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile sur la tolérance du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM, est transmis par le laboratoire aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti Poison (CAP) pour information et est publié sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2. Toute information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un bon usage, avec notamment le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui fixe les critères d'utilisation du médicament, la note d'information destinée aux prescripteurs et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU,

3. les modalités de dispensation du médicament et de surveillance des patients traités,

4. le rôle de tous les acteurs du présent dispositif.

Un exemplaire de ce protocole est remis par PTC Therapeutics via la cellule ATU UPSTAZA – Société AXONAL à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est par ailleurs disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr – rubrique ATU) de même que la notice et le RCP.

1.3 Informations pour les patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient ou son représentant légal, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (cf Annexe B) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension.

Le représentant légal devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté.

2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

L'autorisation temporaire d'utilisation implique le strict respect des mentions définies dans la note d'information prescripteur notamment indications et contre-indications ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

Dans le cadre de l'ATU nominative protocolisée, UPSTAZA est réservé à l'usage hospitalier. La prescription est réservée aux spécialistes en neurologie et/ou pédiatrie, exerçant dans un centre de référence ou de compétence membre des filières Brain-Team ou G2M après avis de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. Son administration est limitée aux établissements de santé répondant à un ensemble de critères qui ont été définis par arrêté ministériel.

Seuls les prescripteurs et pharmaciens exerçant dans un établissement public ou privé qui a été autorisé par le Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (M.E.S.R.I) pour détenir et utiliser UPSTAZA (voir rubrique 2.1.1) peuvent prescrire, dispenser et injecter UPSTAZA.

UPSTAZA est un produit de thérapie génique et est un organisme génétiquement modifié. Les centres hospitaliers utilisant UPSTAZA doivent avoir une autorisation pour utiliser un OGM de classe 2 (obtenue par le MESRI).

Selon l'avis du MESRI en concertation avec le Haut Conseil des Biotechnologies, les recommandations à suivre pour la manipulation, la préparation et l'élimination de l'UPSTAZA sont :

- La préparation des échantillons à administrer (notamment la phase de décongélation et d'ouverture des contenants) sera effectuée en C1 sous PSMII ou dans un dispositif de type isolateur. La décongélation en C1, hors d'un PSM de type II ou d'un isolateur, est possible si les contenants ne sont pas ouverts.
L'administration du produit de thérapie génique (PTG) aux patients devra être effectuée dans un contexte C1 (TL1).
- Sur les dispositifs et contenants de produits congelés, il doit être apposé une information indiquant la présence d'OGM dans le produit, de même que sur les contenants issus du circuit d'élimination des déchets il doit figurer la mention « contient des OGMs ».
- L'élimination des matériels ayant été en contact avec le produit devra se faire par le circuit d'élimination des DASRI, avec notification de la présence d'OGM si le produit n'est pas inactivé par une méthode physique ou chimique validée. Les personnels soignants devront avoir reçu une information spécifique pour le traitement et l'inactivation de ces déchets biologiques (filière DASRI et étiquetage OGM).

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative

2.1.1.1. Pré-sélection des patients

La prescription est réservée aux spécialistes en neurologie et/ou pédiatrie, exerçant dans un centre de référence ou de compétence membre des filières Brain-Team ou G2M après avis de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

Lorsque le prescripteur souhaite instaurer un traitement par UPSTAZA pour un patient donné, il doit lors de la visite de sélection :

- Lire attentivement le PUT
- Vérifier l'indication de l'ATU nominative
- Vérifier l'absence de contre-indication
- Prendre connaissance des précautions d'emploi d'UPSTAZA, notamment celles liées à l'utilisation d'un Organisme Génétiquement Modifié (OGM). Il convient de suivre les recommandations locales de sécurité biologique pour ce type de médicament.

2.1.1.1 Soumission du cas à la réunion de concertation pluridisciplinaire

Si les conditions de sélection sont réunies, le médecin spécialiste du centre de référence ou du centre de compétence soumet le dossier du patient à la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire pour obtenir une collégialité sur la décision d'un traitement par UPSTAZA, en prenant compte en particulier :

- le diagnostic de déficit en AADC sur la base des critères génétiques et cliniques
- les mises en garde spéciales détaillées dans la fiche d'information au prescripteur

Il est important de considérer les risques potentiels associés à la neurochirurgie et les incertitudes liées à l'impact du traitement sur la progression de la maladie et aux effets indésirables associés au traitement à long terme. De ce fait, il est nécessaire de bien peser le rapport bénéfice/risque d'une telle administration.

2.1.1.2 Demande d'accès au traitement

Pour initier la demande d'autorisation nominative et après avoir obtenu la confirmation de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire quant au diagnostic et à la pertinence de l'instauration d'un traitement par UPSTAZA,

- le médecin prescripteur se connecte avec un ordinateur doté d'un lecteur de carte CPS (Carte de Professionnel de Santé) à la plateforme e-Saturne pour déposer une demande d'ATUn et y joint une fiche de demande d'accès au traitement (Annexe C1)



- Le pharmacien hospitalier doit se connecter à la plateforme e-Saturne via un ordinateur doté d'un lecteur de carte CPS et compléter la demande. Si la demande soumise répond au critère d'attribution de l'ATUn, l'ANSM adressera rapidement une réponse positive.

Si le praticien ne dispose pas du matériel nécessaire pour soumettre une demande via l'outil e-Saturne, il peut compléter le formulaire de demande d'accès au traitement (Annexe C1) le transférer au pharmacien hospitalier de son centre afin qu'il le complète, puis l'envoyer à l'ANSM par mail à : atu@ansm.sante.fr.

Après avoir pris connaissance de la demande transmise et après évaluation, l'ANSM envoie au prescripteur et au pharmacien un avis favorable avec notamment les initiales du patient ainsi que le numéro d'autorisation de l'ATU nominative et pour une durée de traitement précise ou, le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.

2.1.2 Suivi Médical des patients

Le calendrier des visites de suivi des patients est établi comme suivant :

Visite et documents à compléter	Visite d'information et demande d'accès au traitement	Administration du traitement	Visite de suivi S1, S2, S4, S6, S8, S12, S16, S20 et S24 puis trimestriellement
Évaluation du dossier par la réunion de concertation pluridisciplinaire avant la demande d'accès au traitement	X		
Dispensation au patient et/ou ses parents et/ou représentant légal de la feuille d'information (Annexe B)	X		
Demande d'accès au traitement (Annexe C1)	X		
Fiche de la visite d'administration du traitement (Annexe C2)		X	
Rapport neurochirurgical (Annexe C2b)		X	
Fiche de suivi du patient (Annexe C3)*			X
Fiche de déclaration d'événements indésirables (Annexe C4)		X	X

2.1.2.1 Visite d'information et demande de traitement

Après avoir obtenu l'avis favorable de l'ANSM, le médecin hospitalier prescripteur dans un centre

* Le suivi fait à chaque visite est détaillé dans le Tableau 1

spécialisé autorisé à utiliser UPSTAZA planifie une visite J1 d'administration du traitement en prenant en compte la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière de l'établissement.

Lors de cette visite, le médecin :

- Vérifie et confirme que le dossier a été évalué par la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire et que le patient est éligible à un traitement par UPSTAZA
- S'assure de l'absence de contre-indication au traitement depuis la demande d'accès au traitement
- Confirme que le titre d'anticorps neutralisants anti-AAV2 est $<1:1200$ ou une densité optique <1 mesurée par ELISA.
- Explique le traitement au représentant légal, ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations, et inscrit la procédure d'information suivie dans le dossier du patient,
- Remet au patient et/ou à son représentant légal la note d'information destinée au patient et la notice d'information (Annexe B)
- Prescrit UPSTAZA
- Informe le médecin traitant

**Pour toute information, vous pouvez contacter la
Cellule ATU UPSTAZA - Société AXONAL**

Tel. : 01 56 38 21 50

Fax : 33 (0) 800 74 18 18

E-mail : atu-upstaza@axonal.com

2.1.2.2 Visite 1 – Administration du traitement

Avant l'administration du traitement, le médecin hospitalier prescripteur dans un centre spécialité autorisé à utiliser UPSTAZA réévalue le patient pour s'assurer que le patient réponde bien aux critères de sélection :

- Confirme l'absence de contre-indication au traitement depuis la demande d'accès au traitement
- Donne au représentant légal tous les documents pour le patient
- Effectue un examen physique et clinique du patient
- Complète la feuille de visite correspondant au jour de l'administration (Annexe C2)

Après l'injection intra putamen du traitement, le médecin complète le formulaire d'administration (Annexe C2) et le neurochirurgien complète le rapport chirurgical (Annexe C2b). Ces documents sont transmis au pharmacien de l'établissement de santé qui l'adresse à :

Cellule ATU UPSTAZA - Société AXONAL

Tel. : 01 56 38 21 50

Fax : 33 (0) 800 74 18 18

E-mail : atu-upstaza@axonal.com

Remarque : Si au moment de la visite prévue pour l'administration du traitement, le médecin considère que l'administration d'UPSTAZA n'est plus appropriée il doit le mentionner sur la fiche pour la visite d'administration du traitement (annexe C2), en précisant les raisons motivant sa décision. Le formulaire doit être adressé sans délai à la Cellule ATU UPSTAZA - Société AXONAL (cf. coordonnées ci-dessous)

**Pour toute information, vous pouvez contacter la
Cellule ATU UPSTAZA - Société AXONAL**

Tel. : 01 56 38 21 50

Fax : 33 (0) 800 74 18 18

E-mail : atu-upstaza@axonal.com

UPSTAZA est un produit pour une **ADMINISTRATION UNIQUE**.

2.1.2.3 Visite de suivi (S1, S2, S4, S6, S8, S12, S16, S20 et S24 puis trimestriellement)

Les visites de suivi sont prévues toutes les semaines jusqu'à la semaine 2 (S1, S2) puis toutes les 2 semaines (S4, S6, S8) jusqu'au 2^{ème} mois puis tous les mois jusqu'au 6^{ème} mois (M3, M4, M5, M6) puis tous les trimestres (Q2, Q3, Q4, Q5, Q6).

Les visites de suivi peuvent être faites dans un centre spécialisé proche du domicile du patient et non uniquement dans le centre spécialisé ayant permis l'administration d'UPSTAZA.

Au cours de chaque visite de suivi, le médecin hospitalier doit :

- Effectuer un examen physique et clinique du patient
- Compléter la fiche de suivi (Annexe C3)
- Compléter la fiche de déclaration des événements indésirables (EI) si nécessaire (Annexe C4)

Le suivi spécifique inclut :

- Suivi des signes vitaux, examen physique et neurologique
- IRM cérébrale
- Dosage des métabolites de la dopamine dans le LCR
- ¹⁸F-fluorodopa-TEP scan cérébral
- GMFM-88, MACS, Bayley-III/ WISC-5

Tableau 1 : Suivi des patients

	Visite de sélection	Post-chirurgie	S1	S2	S4	S6	S8	S12	S16	S20	S24	M9	M12
Dosage anticorps anti AAV2	X							X			X		X
Suivi des signes vitaux, examen physique et neurologique	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dosage des métabolites de la dopamine dans le LCR	X	X											X
IRM cérébrale	X	X						X					
¹⁸ F-fluorodopa-TEP scan cérébral	X†				X								X
Examen biologique‡	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
GMFM-88	X							X			X		X
MACS	X							X			X		X
Bayley-III/WISC-5	X							X			X		X
Surveillance des EI		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Le déroulement du suivi de long terme est décrit dans le Tableau 2

† Si aucun ¹⁸F-fluorodopa-PET scan cérébral récent (<6 mois) n'est disponible

‡ Les examens biologiques sanguins incluent : Cytokines Proinflammatoires, Interferon et NFS

Tableau 2: Suivi à long terme

		M15	M18	M21	M24
Dosage anticorps anti AAV2			X		X
Suivi des signes vitaux, examen physique et neurologique		X	X	X	X
IRM cérébrale		X			
¹⁸ F-fluorodopa-TEP scan cérébral					
Examen biologique§		X	X	X	X
GMFM-88			X		X
MACS			X		X
Bayley-III/WISC-5			X		X
Surveillance des EI		X	X	X	X

Après avoir reçu UPSTAZA, il sera recommandé au patient de participer à une étude de suivi de long terme (5 ans) pour évaluer les potentiels EI et la durabilité de la réponse. L'importance d'un suivi à long terme sera bien expliquée au patient ou son représentant légal. Si le patient ou représentant légal accepte la participation à l'étude, il devra signer le formulaire de consentement éclairé et le prescripteur devra remplir le formulaire de transfert vers l'étude de long terme (Annexe F).

2.2 Rôle du pharmacien hospitalier

Lorsqu'un médecin hospitalier demande un PUT d'UPSTAZA, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire. Les fiches de déclaration d'effets indésirables doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation. Pour chaque patient, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose d'une ATU nominative de l'ANSM valide avant toute dispensation d'UPSTAZA.

Le pharmacien envoie systématiquement la fiche de demande d'accès au traitement ainsi que les fiches de suivi complétées par le prescripteur lors de chaque visite du patient à l'adresse suivante :

Cellule ATU UPSTAZA - Société AXONAL Tel. : 01 56 38 21 50 Fax : 33 (0) 800 74 18 18 E-mail : atu-upstaza@axonal.com
--

Le pharmacien assure une dispensation unique sur prescription du médecin.

Pour commander UPSTAZA, le pharmacien hospitalier adresse à PTC Therapeutics par e-mail (cmc_procurement@ptcbio.com) :

- Le formulaire de commande (annexe E)
- La copie de l'ATU octroyée

Pour le référencement d'UPSTAZA dans les bases de données hospitalières, le pharmacien d'établissement de santé doit contacter les référents de l'ATUn au sein de PTC Therapeutics.

Laurence CAMPION Directeur adjoint Affaires Réglementaires France Pharmacien Responsable Tel. : +33 (0)1 84 25 16 34 Email : lcampion@ptcbio.com	Xavier AMORES Directeur Médical France Tel. : +33 (0)1 84 25 16 33 Email : xamores@ptcbio.com
--	---

§ Les examens biologiques sanguins inclus : Cytokines Proinflammatoires, Interferon et NFS

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.
--

Les fiches de déclaration d'effets indésirables du PUT doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

2.3 Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM)

L'ANSM a mis en place avec PTC Therapeutics ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Le rôle de l'ANSM réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives d'UPSTAZA.

L'ANSM évalue tous les 6 mois le rapport de synthèse de l'ATU réalisé par PTC Therapeutics. Après validation par l'ANSM, un résumé de ces rapports sera transmis tous les 6 mois par PTC Therapeutics aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information et sera diffusé sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2.4 Rôle de la cellule ATU UPSTAZA

La cellule ATU UPTAZA est sous la responsabilité de PTC Therapeutics.

AXONAL est une société prestataire mandatée par PTC Therapeutics afin de coordonner les différents acteurs impliqués dans la mise en place et la gestion de l'ATU et la société AXONAL est le principal interlocuteur des professionnels de santé.

Le Laboratoire PTC Therapeutics par l'intermédiaire de la cellule ATU UPSTAZA - Société AXONAL :

- fournit un exemplaire de ce Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations aux médecins qui en font la demande et pharmaciens concernés exerçant dans un établissement de santé public ou privé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information,
- collecte toutes les fiches de suivi recueillies dans le cadre du PUT, et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance décrites au chapitre 3.3,
- analyse toutes les informations recueillies et les transmet à PTC Therapeutics pour inclusion dans le rapport de synthèse. PTC Therapeutics transmet un rapport de synthèse, tous les 6 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV de Paris HENRI MONDOR en charge du suivi de l'ATU.
- diffuse tous les 6 mois, après validation par l'ANSM, le résumé de ces rapports aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament en ATU, doit en faire la déclaration.

Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

3.1.2 Que déclarer ?

Conformément à la décision de l'ANSM du 2 février 2018 relative aux Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance, sont à déclarer tous les effets indésirables, graves et non graves, et autres données de tolérance y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle, d'une interaction médicamenteuse et d'un défaut qualité d'un médicament ou de médicament falsifié.

Toute suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale) en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente, toute suspicion de transmission d'agents infectieux liée à un médicament, ou toute situation que le professionnel juge pertinente de déclarer.

3.1.3 Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé en a connaissance au maximum dans les 24 heures après en avoir eu connaissance.

3.1.4 Comment déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexe C4).

3.1.5 A qui déclarer ?

Dans l'éventualité d'un effet indésirable, **le formulaire de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexe C4)** sera renseigné et envoyé sans délai au département pharmacovigilance de PTC Therapeutics.

Département de pharmacovigilance PTC Therapeutics

E-mail : pharmacovigilance@ptcbio.com

Fax: +1908-325-0355

Tel.: +443450754864

3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients

Le patient ou son représentant légal qu'il a désigné ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer :

- Les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments.
- Les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosage.

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables :

- Compléter, le formulaire* de déclaration par le patient d'évènement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé
- Le transmettre par email ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement

3.3 Rôle du Laboratoire PTC Therapeutics

3.3.1 Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables graves dont PTC Therapeutics a connaissance

PTC Therapeutics a l'obligation de transmettre à l'ANSM (par voie électronique directement ou via EudraVigilance module EVPM) tous les éléments suivants :

- Tout effet indésirable grave ayant été porté à sa connaissance et survenus en France, sans délai et dans un maximum de 15 jours après sa réception
- Tout effet indésirable grave ayant été porté à sa connaissance et survenus dans un autre pays, sans délai et dans un maximum de 15 jours après sa réception.

PTC Therapeutics doit s'assurer que les cas survenus dans un Etat membre de l'Union Européenne soient disponibles dans EudraVigilance (selon les procédures en vigueur dans le pays de survenue)

Les modalités pratiques de transmission de ces cas au CRPV chargé du suivi national sont définies par le CRPV et transmises à PTC Therapeutics.

Ces modalités ne concernent pas la transmission d'observations d'effets indésirables suspects, inattendus et graves (SUSARs), survenus dans le cadre d'essais cliniques interventionnels.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou d'un fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant

* ces documents sont disponibles sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr

d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), PTC Therapeutics contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM

PTC Therapeutics établit tous les 6 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de UPSTAZA, les informations relatives à l'efficacité et à la sécurité qui comprend l'ensemble des effets indésirables (graves et non graves) et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par PTC Therapeutics tous les 6 mois à l'ANSM par courrier et par e-mail (atuinfhep@ansm.sante.fr) et au CRPV en charge du suivi de l'ATU.

Après validation par l'ANSM, PTC Therapeutics transmet par l'intermédiaire de la société AXONAL tous les 6 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

Ce résumé est également diffusé sur le site Internet de l'ANSM.

3.4 Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par PTC Therapeutics ainsi que par le CRPV en charge du suivi de l'ATU et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament,
- informe PTC Therapeutics de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par PTC Therapeutics avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site Internet (www.ansm.sante.fr) le RCP, la notice destinée aux patients, le PUT ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi de l'ATU

Le CRPV de Paris HENRI MONDOR est désigné responsable du suivi des effets indésirables rapportés avec UPSTAZA.

Il est destinataire (via PTC Therapeutics) des effets indésirables graves transmis à l'ANSM, des rapports périodiques de synthèse et des résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents. Il peut demander à PTC Therapeutics de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

APPENDICES

ANNEXE A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

ANNEXE B : Note d'informations destinée au représentant légal du patient

ANNEXE C : Fiches de suivi médical :

- **Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement**
- **Annexe C2 : Fiche pour la visite d'administration du traitement dans le centre spécialisé**
- **Annexe C2b : Rapport Neurochirurgical**
- **Annexe C3 : Fiches de suivi du traitement**
- **Annexe C4 : Fiche de déclaration d'effets indésirables**

ANNEXE D : Recommandations pour la préparation d'UPSTAZA (eladocagene exuparvovec)

ANNEXE E : Formulaire de commande du produit

ANNEXE F : Fiche de transfert dans l'étude de suivi de long terme

ANNEXE G : Préparation du produit, Guide d'administration et de Chirurgie pour UPSTAZA

ANNEXE A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

Il est à noter que ce médicament fait l'objet d'une évaluation au niveau européen et les informations ci-dessous sont susceptibles d'évoluer.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

UPSTAZA 2,8 x 10¹¹ vg/0,5 ml solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

L'eladocagene exuparvovec est une thérapie génique composée d'un vecteur viral adéno-associé de sérotype 2 (*adeno-associated virus sérotype 2*, AAV2), contenant le gène humain *hAADC* codant pour l'enzyme décarboxylase des acides aminés aromatiques (*aromatic L-amino acid decarboxylase*, AADC). L'eladocagene exuparvovec est dérivé d'un AAV naturel à l'aide de techniques de l'ADN recombinant.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque flacon unidosé d'UPSTAZA contient 2,8 x 10¹¹ génomes du vecteur (vg) d'eladocagene exuparvovec dans 0,5 ml de solution extractible.

L'eladocagene exuparvovec est produit dans des cellules HEK293 par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Après décongélation, la solution injectable est un liquide stérile, limpide à légèrement opaque, incolore à blanchâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dans le cadre de l'ATU nominative, UPSTAZA est indiqué au cas par cas dans le traitement des patients atteints d'un déficit en décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC) après validation par une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Il est important de considérer les risques potentiels associés à la neurochirurgie et les incertitudes liées à l'impact du traitement sur la progression de la maladie et aux effets indésirables associés au traitement à long terme. De ce fait, il est nécessaire de bien peser le rapport bénéfice/risque d'une telle administration.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être administré par un neurochirurgien qualifié au bloc opératoire dans des conditions aseptiques contrôlées.

Posologie

UPSTAZA est administré par injection intracérébrale bilatérale par chirurgie stéréotaxique au niveau de deux sites par putamen.

Les patients recevront une dose totale de 1,8 x 10¹¹ vg administrée sous forme de quatre perfusions de 80 µl (0,45 x 10¹¹ vg) (deux par putamen).

Populations particulières

Population pédiatrique

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

La posologie est identique pour toute la population pédiatrique.

Mode d'administration

Utilisation intracérébrale.

Préparation

UPSTAZA est une solution stérile injectable qui nécessite une décongélation et une préparation par la pharmacie de l'hôpital avant l'administration (voir rubrique 6.6).

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

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés. Un équipement de protection individuelle (comprenant une blouse de laboratoire, des lunettes de sécurité et des gants) doit être porté pendant la préparation ou l'administration de l'eladocagene exuparvovec (voir rubrique 6.6).

Pour les instructions concernant la préparation, l'exposition accidentelle et l'élimination d'UPSTAZA, voir rubrique 6.6.

Administration neurochirurgicale

Le traitement doit être administré par un neurochirurgien qualifié, dans des conditions aseptiques contrôlées au bloc opératoire.

UPSTAZA est un flacon à usage unique administré par injection intracérébrale bilatérale en une séance chirurgicale, au niveau de deux sites par putamen.

Pour les instructions concernant la préparation de l'injection d'UPSTAZA au bloc opératoire, veuillez consulter la rubrique 6.6.

Les sites d'injection 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 sont situées 2 mm au-dessus du plan médian horizontal dans le tiers antérieur et postérieur de la moitié supérieure du putamen droit et gauche.

- Une fois les sites d'injection déterminés, une double trépanation est réalisée dans le crâne, une de chaque côté de la tête en dehors du putamen.
- UPSTAZA est perfusé à un débit de 3 µl/min au niveau des 2 points cibles dans chaque putamen ; 80 µl d'UPSTAZA sont perfusés par site du putamen, ce qui aboutit à un volume total de 320 µl administré par 4 perfusions.
- En commençant par le premier site cible, la canule est insérée par un orifice de trépanation dans le putamen puis lentement retirée, en distribuant 80 µl d'UPSTAZA sur la trajectoire prévue pour optimiser la distribution dans le putamen.
- Après la première perfusion, la canule est retirée puis réinsérée à travers le même trou de trépanation du même côté pour le deuxième point cible.
- La même procédure est ensuite répétée au niveau du putamen opposé sur les deux autres points cibles (antérieur et postérieur).
- Après les procédures de fermeture chirurgicale standard, un examen d'imagerie par tomodensitométrie (TDM) postopératoire est réalisé sur le patient pour s'assurer qu'il n'y ait pas de complications (c.-à-d. saignements).

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

Traçabilité

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

Immunogénicité

L'immunité pré-existante contre l'AAV2 doit être évaluée. Dans les essais cliniques elle constituait un critère d'exclusion (Anticorps neutralisants anti-AAV2 >1:1200 ou une densité optique >1 mesurée par ELISA).

Lors des essais cliniques, il a été constaté que les patients avant l'intervention chirurgicale avaient un titre d'anticorps anti-AAV2 inférieur à 1:20. L'efficacité et la sécurité d'emploi d'UPSTAZA chez des patients présentant, avant traitement, un titre d'anticorps anti-AAV2 >1:20 n'ont pas été évaluées.

Dans les trois études cliniques, les niveaux d'anticorps anti-AAV2 ont été évalués à l'aide d'un test immunoabsorbant enzymatique (ELISA). Selon ce test, aucun patient n'était positif pour les anticorps anti-AAV2 avant le traitement. Après le traitement, la plupart des patients (n=18) ont été considérés comme positifs pour les anticorps anti-AAV2 au moins une fois au cours des 12 premiers mois. En général, les niveaux d'anticorps se sont stabilisés ou ont diminué avec le temps.

La présence d'anticorps anti-AAV2 dans les essais cliniques n'a pas été associée à une augmentation de la gravité ou du nombre d'effets indésirables, ni à une diminution de l'efficacité.

Fuites de liquide céphalo-rachidien

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 bilatérale, donc une fuite de LCR peut se produire en postopératoire. Les patients qui suivent un traitement par eladocagene exuparvovec doivent être soigneusement surveillés après l'administration pour détecter les fuites de LCR.

Dyskinésie

Les patients présentant un déficit en AADC, en raison de leur déficience chronique en dopamine, ont une sensibilité accrue à la dopamine. Après un traitement par eladocagene exuparvovec, cette sensibilité excessive à la dopamine peut se manifester par une dyskinésie (voir section 4.8). La dyskinésie due à cette sensibilité à la dopamine commence généralement un mois après l'administration de la thérapie génique et diminue progressivement sur plusieurs mois. L'utilisation d'antagonistes de la dopamine peut être envisagée pour contrôler les symptômes de la dyskinésie.

Risque d'excrétion

Le risque d'excrétion est considéré comme faible en raison de la distribution systémique très limitée de l'eladocagene exuparvovec (voir section 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, sécrétions nasales, fuites de LCR...) de manière appropriée, ce qui peut inclure le stockage des déchets dans des sacs scellés avant leur élimination. Ces précautions de manipulation doivent être suivies pendant 1 mois après l'administration d'eladocagene 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 et d'immunodéficience des soignants.

Les patients traités avec UPSTAZA ne doivent pas donner de sang, d'organes, de tissus et de cellules pour la transplantation.

Complication liée à la procédure d'administration

Au vu des modalités d'administration, un risque d'hémorragie, accident vasculaire cérébral et infection au niveau du site d'administration ne peut être écarté qui sera pris en charge par le neurochirurgien en interaction avec la réanimation pédiatrique.

Teneur en sodium et en potassium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium », et moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c.-à-d. 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.

Vaccinations

Le calendrier vaccinal peut être poursuivi sans modification.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Compte tenu de l'absence d'exposition systémique et de la distribution négligeable de l'agent biologique 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'eladocagene exuparvovec chez la femme enceinte. Aucune étude sur la reproduction animale n'a été effectuée avec l'eladocagene exuparvovec (voir rubrique 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si l'eladocagene exuparvovec est excrété dans le lait maternel. L'eladocagene exuparvovec n'est pas absorbé par voie systémique après administration intracérébrale, 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'eladocagene exuparvovec sur la fertilité.

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

L'eladocagene exuparvovec a une influence mineure sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Les patients peuvent présenter une dyskinésie temporaire pendant plusieurs mois après l'administration. Les patients ne doivent pas conduire ou utiliser de machines lourdes tant que la dyskinésie n'est pas résolue, selon les conseils de leur neurologue.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les informations relatives à la sécurité d'emploi ont été observées dans 3 essais cliniques en ouvert dans lesquels UPSTAZA a été administré à 26 patients atteints d'un déficit en AADC, âgés de 21 mois à 8,5 ans au moment de l'administration. Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 45,7 mois (minimum de 6,1 mois à maximum de 68,3 mois). L'effet indésirable le plus fréquent était la dyskinésie ; elle a été rapportée chez 23 patients (88,5 %) et était fréquente au cours des 2 premiers mois qui suivaient le traitement. Tous les événements de dyskinésie associés au traitement ont été pris en charge par des soins médicaux standards, tels qu'un traitement anti-dopaminergique ou antiémétique, et la plupart des événements se sont résolus dans les 6 mois. Les autres effets indésirables rapportés fréquemment pendant les essais cliniques étaient : insomnie initiale, hypersécrétion salivaire, trouble alimentaire.

Liste des effets indésirables

Sont présentés dans le Tableau 1 les effets indésirables UPSTAZA présentés par classe de systèmes d'organes (*System Organ Class* SOC) 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 ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Effets indésirables survenant chez $\geq 5\%$ des patients dans 3 essais cliniques en ouvert après un traitement par UPSTAZA

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

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9 Surdosage

Il n'y a pas d'expérience clinique de surdosage d'eladocagene exuparvovec.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : {classe} Code ATC : {non encore attribué}

Mécanisme d'action

L'eladocagene exuparvovec est une thérapie génique basée sur le vecteur recombinant anti-rAAV2 contenant de l'ADNc humain pour le gène *DDC*, qui code pour l'enzyme AADC. 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 et cognitives chez les patients atteints d'un déficit en AADC traités.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de la thérapie génique par UPSTAZA a été évaluée dans 3 études cliniques (AADC-1601, AADC-010, AADC-011).

Les données cliniques sont en cours d'évaluation dans le cadre de la demande d'AMM européenne. Il est à noter que dans ces études 26 enfants âgés de 21 mois à 8.5 ans ont été traités. Le bénéfice, sur le plan moteur notamment, peut être partiel chez certains enfants et semble être plus important chez les enfants les plus jeunes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée avec l'eladocagene exuparvovec. UPSTAZA est perfusé directement dans le cerveau et, d'après les analyses, n'est pas distribué à l'extérieur du SNC.

Distribution

Des études menées chez le rat n'ont mis en évidence aucune excrétion virale dans le sang ou 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 points d'évaluation suivants (jour 30, jour 90 et jour 180), tous les échantillons étaient négatifs.

La biodistribution du vecteur viral AAV2-hAADC dans le sang et l'urine a été mesurée chez des patients en utilisant un test de réaction en chaîne par polymérase quantitative en temps réel (*real-time quantitative polymerase chain reaction*, RT-PCR) validé. Chez les patients traités par UPSTAZA, aucun vecteur viral détectable n'a été mis en évidence dans le sang ou l'urine à l'entrée dans l'étude ou 12 mois après le traitement.

Ce médicament fait l'objet d'une évaluation au niveau européen et les informations de cette section sont susceptibles d'évoluer.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Aucune toxicité n'a été observée 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).

Les données non cliniques sont en cours d'évaluation dans le cadre de la demande d'AMM européenne.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de potassium
Chlorure de sodium
Dihydrogénophosphate de potassium
Hydrogénophosphate de sodium
Poloxamère 188
Eau pour préparation injectable

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
Cf. date de péremption

Après décongélation et ouverture

Une fois décongelé, le médicament ne doit pas être recongelé et ne doit pas être laissé à température ambiante (inférieure à 25 °C) pendant plus de 30 minutes.

La seringue remplie préparée dans des conditions aseptiques pour l'administration au site chirurgical doit être immédiatement utilisée ; si elle n'est pas utilisée immédiatement, elle peut être conservée à température ambiante pendant une durée maximale de 60 minutes avant utilisation.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver et transporter congelé à une température ≤ -65 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur.

Pour les conditions de conservation après décongélation du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre borosilicaté de type I de 2 ml, avec bouchon en chlorobutyle siliconé et revêtement FluroTec® scellé avec une capsule Flip-off® en aluminium/plastique.

Boîte d'un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Chaque boîte contenant 1 flacon de solution injectable est à usage unique.

Exposition accidentelle

Une exposition accidentelle doit être évitée.

- Un équipement de protection individuelle (comprenant une blouse de laboratoire, des lunettes de sécurité et des gants) doit être porté pendant la préparation ou l'administration de l'eladocagene exuparvovec.
- L'exposition accidentelle à l'eladocagene exuparvovec, y compris le contact avec la peau, les yeux et les muqueuses, doit être évitée.
- Toutes les éclaboussures d'eladocagene exuparvovec doivent être traitées par un agent virucide tel que l'hypochlorite de sodium à 1 %.
- Tout matériau susceptible d'avoir été en contact avec l'eladocagene exuparvovec (par exemple, flacon, seringue, aiguille, compresse, gants, masques ou pansements) doit être éliminé conformément aux recommandations locales relatives à la biosécurité.
- Après 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 des fluides corporels et des déchets des patients et qu'ils les suivent pendant 1 mois suivant l'administration de l'eladocagene exuparvovec (voir section 4.4)

L'exposition accidentelle à l'eladocagene exuparvovec doit être évitée. En cas d'exposition de la peau, la zone affectée doit être nettoyée à fond avec de l'eau et du savon pendant au moins 15 minutes. En cas d'exposition des yeux, la zone touchée doit être soigneusement rincée à l'eau pendant au moins 15 minutes.

En cas de blessure par piqûre d'aiguille, la zone touchée doit être soigneusement nettoyée à l'eau et au savon et/ou à l'aide d'un désinfectant.

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés.

Préparation d'UPSTAZA

Pharmacie hospitalière

- UPSTAZA est délivré congelé à la pharmacie et doit être maintenu à une température $\leq -65^{\circ}\text{C}$ jusqu'à ce qu'il soit prêt à l'emploi.
- UPSTAZA doit être manipulé avec une technique stérile, dans des conditions aseptiques dans un poste de sécurité biologique à flux laminaire vertical de classe I.
- Laisser décongeler le flacon congelé d'UPSTAZA à température ambiante jusqu'à ce que le contenu soit complètement décongelé. Ne PAS secouer. Remplir la seringue dans les 30 minutes qui suivent la décongélation du flacon.
- Inspecter UPSTAZA avant l'administration. En présence de particules, d'un trouble ou d'une coloration anormale, ne pas utiliser le produit.
- Connecter l'aiguille stérile 18 gauges [calibre 18, 40 mm, siliconée, en acier inoxydable] à la seringue avec verrouillage stérile de 5 ml [5 ml, corps en polycarbonate transparent avec piston en élastomère sans latex, lubrifié avec de l'huile de silicone de qualité médicale].
- Prélever au moins 0,5 ml du flacon d'UPSTAZA dans la seringue.
- Remettre le capuchon sur l'aiguille, envelopper la seringue dans une poche en plastique stérile et la placer dans un récipient secondaire approprié (par ex. une glacière en plastique dur) pour la délivrer au bloc opératoire à température ambiante. La seringue remplie doit rester à température ambiante pendant une durée maximale de 60 minutes avant utilisation.

Bloc opératoire

- Raccorder hermétiquement la seringue contenant UPSTAZA à la canule d'injection intracrânienne [matériaux en contact avec le patient en céramique, matériaux en contact avec le produit en PEEK, pointe émoussée avec une seule lumière, diamètre extérieur 16 gauges, diamètre interne 0,2 mm, longueur de la pointe 18 mm, corps de la canule 26,9 cm, longueur de la lumière 30,0 cm, longueur totale 120 cm et volume d'amorçage 0,04 ml], compatible avec une procédure d'IRM
- Pousser la seringue contenant UPSTAZA avec une pompe à perfusion à un débit de 3 µl/min jusqu'à ce que la première goutte d'UPSTAZA soit visible au niveau de l'extrémité de l'aiguille.
- Arrêter et attendre jusqu'à ce que la perfusion soit prête à être réalisée.

ANNEXE B : Note d'information destinée au représentant légal du patient

ANNEXE B : Note d'information destinée au patient

À remettre au représentant légal du patient et avant toute prescription

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE

UPSTAZA (eladocagene exuparvovec)

Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative au cas par cas et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.

- Lisez attentivement cette notice avant l'administration de ce médicament : elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien hospitalier ou l'infirmier/ère.
- Si vous 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.

1) Informations générales sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)

UPSTAZA est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite « nominative » accordée par l'ANSM. Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition précoce en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité de ce médicament dans le traitement de la maladie de l'enfant (dont vous êtes le représentant légal) sont d'ores et déjà fortement présumées.

Etant donné que UPSTAZA n'a pas encore d'AMM en France, son utilisation dans le cadre de l'ATU fait l'objet d'une surveillance étroite par l'ANSM, notamment en ce qui concerne les effets indésirables potentiels.

L'utilisation du médicament ainsi que le suivi de tous les patients traités se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM tous les 6 mois. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Informations sur le traitement de vos données personnelles

Votre médecin devra remplir des documents destinés à recueillir des informations, en particulier en ce qui concerne la tolérance de UPSTAZA pendant le traitement de l'enfant dont vous êtes le représentant légal. Ces informations confidentielles seront transmises à PTC Therapeutics et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé visant à garantir le respect des exigences en matière d'utilisation du médicament et la surveillance des patients traités conformément au PUT. Ni l'identité de l'enfant ni celle du représentant légal ne seront communiquées à PTC Therapeutics ou ses représentants (notamment la société AXONAL en charge de la mise en œuvre opérationnelle de l'ATU dite « nominative »). Les résultats scientifiques du traitement informatisé pourront également faire l'objet de publications, en particulier en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité du médicament dans le cadre des programmes d'accès précoce. Dans toute correspondance, l'enfant ne sera identifié que par les trois premières lettres de son nom et les deux premières lettres de son prénom, ainsi que par sa date de naissance (jour/mois/année). Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de UPSTAZA en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance de Paris HENRI MONDOR chargé du suivi de cette ATU à l'échelle nationale.

Les données concernant l'enfant dont vous êtes le représentant légal ne seront conservées en base active dans la limite de deux (2) ans suivant l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse puis archivées pendant une durée maximum de dix (10) ans.

Par ailleurs, ces informations sont aussi susceptibles d'être transmises à des tiers agissant en toute indépendance ou dans le cadre des processus mis en place pour les programmes d'accès précoce de UPSTAZA. Si des données sont transférées hors de l'Union européenne, PTC Therapeutics veillera à ce qu'elles soient protégées de manière appropriée, notamment au moyen d'un encadrement par des clauses contractuelles classiques garantissant d'un niveau de protection suffisant des données à caractère personnel.

PTC Therapeutics traite les données de l'enfant dont vous êtes le représentant légal en conformité avec la réglementation applicable à la protection des données personnelles incluant notamment le Règlement général sur la protection des données personnelles (RGPD) du 27 avril 2016 et la loi « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018.

Conformément à la réglementation applicable, vous bénéficiez en tant que représentant légal de l'enfant, d'un droit d'accès, de rectification, d'un droit d'opposition et d'un droit à l'effacement des données à caractère personnel de l'enfant, du droit de limiter le traitement des données de l'enfant, du droit d'introduire une réclamation auprès de la CNIL et du droit de définir des directives particulières relatives au sort des données de l'enfant après un décès par l'intermédiaire de son médecin.

Il est bien entendu que la décision d'accepter le traitement par UPSTAZA est à prendre de votre plein gré et que vous pouvez le refuser si vous le souhaitez.

2) Informations sur UPSTAZA (notice destinée au patient et/ou au représentant légal)

Vous trouverez ci-dessous la notice d'information destinée au représentant légal de l'enfant pour cet enfant. Cette notice contient des informations importantes pour le traitement de l'enfant dont vous êtes le représentant légal et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter pour cet enfant.

3) Modalités de signalement des effets indésirables concernant l'enfant

Le représentant légal de l'enfant pour cet enfant ou le représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments.

Les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages font également l'objet d'une déclaration.

La déclaration doit-être faite le plus tôt possible après la survenue de l'évènement sur le site internet de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique déclarer un effet indésirable.

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de la maladie de l'enfant dont vous êtes le représentant légal, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de la prise en charge de la maladie. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il examine l'enfant et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire.

DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, **le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant**. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

Personne ayant présenté l'événement indésirable Nom Prénom E-mail Téléphone Adresse Code postal Commune Sexe ☐ F ☐ M Poids Taille Date de Naissance / / Ou Age au moment de l'effet Antécédents du patient	Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable) Nom Prénom E-mail Téléphone Adresse Code postal Commune Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament : par le nouveau-né directement par la mère pendant l'allaitement par la mère durant la grossesse lors du trimestre(s) si disponible, indiquer la date des dernières règles par le père	Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable Nom Prénom E-mail Téléphone Adresse Code postal Commune Qualification
--	---	---

	Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1							
2							
3							
5							
6							

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexée

Événement indésirable Date de survenue / / Jour mois année Durée de l'effet Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après	Evolution Guérisson sans séquelle avec séquelles, lesquelles en cours Sujet non encore rétabli Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...) NON ☐ OUI ☐ Préciser :
--	---

Description de l'événement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'événement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des événements. Préciser également si :

- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- il y a eu disparition de l'événement après arrêt ou diminution de posologie du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement indésirable après reprise
- d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment.

Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'événement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site www.ansm.sante.fr.

Il est à noter que ce médicament fait l'objet d'une évaluation au niveau européen et les informations ci-dessous sont susceptibles d'évoluer.

Notice : Information du patient

UPSTAZA 2,8 x 10¹¹ vg/0,5 ml solution injectable eladocagene 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 observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative au cas par cas et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.

- Lisez attentivement cette notice avant que votre enfant ne reçoive ce médicament : elle contient des informations importantes pour vous ou votre enfant.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien hospitalier ou l'infirmier/ère.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à son 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
3. Comment UPSTAZA vous est-il administré
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

UPSTAZA est un type de médicament appelé « thérapie génique ». Il contient la substance active l'eladocagene exuparvovec.

UPSTAZA est utilisé dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative au cas par cas pour le traitement des patients atteints d'un déficit en protéine appelée décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC).

Le recul sur ce médicament est limité. A ce jour, un total de 26 patients âgés de 21 mois à 8,5 ans atteints d'un déficit en AADC ont reçu UPSTAZA dans le cadre d'essais cliniques à Taïwan. L'évaluation de ces données est toujours en cours au niveau européen. Ils montrent que le bénéfice, au niveau moteur notamment, peut être partiel chez certains enfants et semble être plus important chez les enfants les plus jeunes. Par ailleurs, l'administration d'UPSTAZA nécessite une chirurgie au niveau du cerveau. Aussi, la décision de traitement doit être prise dans le cadre d'une collégialité au niveau hospitalier qui déterminera si UPSTAZA constitue la prise en charge la plus adaptée pour votre enfant. La décision de traitement prendra en compte les risques potentiels associés à la neurochirurgie et les incertitudes liées à l'impact du traitement sur la progression de la maladie et aux effets indésirables associés au traitement à long terme.

La substance active d'UPSTAZA, l'eladocagene exuparvovec, est un vecteur viral modifié qui contient une copie du gène *DDC* qui fonctionne correctement. UPSTAZA est perfusé dans une zone du cerveau appelée le putamen, qui est l'endroit où est fabriquée l'AADC. UPSTAZA permet aux cellules du putamen de produire de l'AADC afin que l'organisme puisse ensuite fabriquer les substances chimiques nécessaires au système nerveux.

UPSTAZA n'est autorisé dans aucun pays à ce jour ; une demande d'autorisation de mise sur le marché est en cours d'évaluation au niveau européen.

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

Le médecin de votre enfant évaluera si votre enfant est susceptible d'avoir une allergie incompatible avec l'administration d'UPSTAZA dont la substance active est l'eladocagene exuparvovec et les autres composants contenus dans ce médicament sont mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Pour toutes questions, adressez-vous au médecin ou à l'infirmier/ère de votre enfant avant qu'il reçoive ce médicament.

Le médecin de votre enfant déterminera si ce médicament lui convient. Pour vérifier cela, certains examens seront réalisés avant le début du traitement. En particulier, avant de prescrire UPSTAZA votre médecin vérifiera que votre enfant n'a pas d'immunité contre une partie du produit (appelée vecteur viral AAV2).

Des mouvements saccadés incontrôlables peuvent survenir ou s'aggraver et durer pendant plusieurs mois après l'administration de l'eladocagene exuparvovec. Votre médecin évaluera si un traitement est nécessaire pour contrôler ces symptômes.

Par mesure de précaution, les soignants/aidants doit placer les déchets générés par les pansements et les déchets ayant été en contact avec des sécrétions (larmes, écoulement du nez, liquide entourant le cerveau...) dans des sacs scellés avant de les jeter. Les soignants/aidants doivent porter des gants lors du changement et de l'élimination des pansements et autres déchets. Vous devez suivre ces précautions pendant 1 mois à compter de la date de l'opération.

Votre médecin surveillera votre enfant pour détecter des complications postopératoires, comme la fuite du liquide entourant le cerveau.

Enfants et adolescents

UPSTAZA n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 18 mois.

Autres médicaments et UPSTAZA

Informez votre médecin si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

Les effets de ce médicament sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus. Par précaution, UPSTAZA ne doit pas vous être administré chez la femme enceinte.

UPSTAZA n'a pas été étudié chez les femmes qui allaitent. Demandez à votre médecin si vous devez arrêter d'allaiter après avoir reçu UPSTAZA.

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

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant qu'UPSTAZA ne vous soit administré.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'impact d'UPSTAZA sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines est inconnu. Veuillez consulter votre médecin.

Informations importantes concernant certains des ingrédients d'UPSTAZA

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium », et moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium ».

3. Comment UPSTAZA est-il administré

UPSTAZA sera administré à votre enfant au bloc opératoire par des chirurgiens expérimentés en chirurgie du cerveau.

UPSTAZA est administré sous anesthésie. Votre médecin vous parlera de l'anesthésie et de la manière dont elle sera administrée à votre enfant.

Avant de recevoir UPSTAZA, votre médecin réalisera deux petits trous dans le crâne de votre enfant, un de chaque côté. UPSTAZA sera ensuite injecté par ces trous dans quatre sites du cerveau, dans une zone appelée le putamen. Après les injections, les deux trous seront refermés et un scanner du cerveau sera réalisé. Votre enfant devra rester à l'hôpital pendant quelques jours pour surveiller son rétablissement et vérifier les éventuels effets secondaires de l'intervention chirurgicale ou de l'anesthésie.

UPSTAZA sera administré à votre enfant UNE FOIS seulement

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre 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 secondaires suivants peuvent survenir avec UPSTAZA :

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

- Mouvements saccadés incontrôlables
- Insomnie

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

- Production de salive accrue
- Problèmes d'alimentation et de déglutition

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver UPSTAZA

UPSTAZA sera conservé dans votre hôpital. Il doit être conservé et transporté congelé à une température $\leq -65^{\circ}\text{C}$. Il est décongelé avant utilisation et, une fois décongelé, doit être utilisé immédiatement. Il n'est pas recongelé.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après EXP.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient UPSTAZA

- La substance active est l'eladocagene exuparvovec.
- Les autres composants sont le chlorure de potassium, le chlorure de sodium, le dihydrogénophosphate de potassium, l'hydrogénophosphate de sodium, le poloxamère 188 et de l'eau pour préparations injectables (voir fin de la rubrique 2).

Comment se présente UPSTAZA et contenu de l'emballage extérieur

UPSTAZA est une solution injectable limpide à légèrement opaque, incolore à blanchâtre, fournie dans un flacon en verre transparent.

Chaque boîte contient 1 flacon.

ANNEXE C : Fiches de suivi médical :

- **Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement**
- **Annexe C2 : Fiche pour la visite d'administration du traitement dans le centre spécialisé**
- **Annexe C2b : Rapport Neurochirurgical**
- **Annexe C3 : Fiches de suivi du traitement**
- **Annexe C4 : Fiche de déclaration d'effets indésirables**

Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement

Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement ATU nominative protocolisée – UPSTAZA, 2.8 x 10¹¹ génomes de vecteur (vg)/0,5ml, solution pour injection intracérébrale	N° ATU. (à compléter par la cellule ATU)	

bénéfice/risque d'une telle administration. - d'une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (Chlorure de potassium Chlorure de sodium, Dihydrogénophosphate de potassium, Phosphate disodique, Poloxamer 188) - de l'absence de contre-indications (médicales, diagnostic ou de traitements concomitants qui pourraient faire courir un risque trop important au patient. - De l'âge du patient (au moins 18 mois) - d'une anomalie significative de la structure du cerveau ou de tout problème de santé (notamment contre-indication à l'anesthésie générale ou à l'IRM) ou neurologique ou de traitements concomitants qui pourraient augmenter le risque d'une intervention chirurgicale et de l'administration d'UPSTAZA.		
Le parent ou tuteur du patient comprend et accepte l'utilisation du produit dans le cadre de l'ATU et comprend l'importance d'un suivi à long terme (traitement par thérapie génique)	☐	☐

Éléments à prendre en compte dans l'approche thérapeutique UPSTAZA : Immunogénicité : L'immunité pré-existante contre l'AAV2 doit être évaluée. Dans les essais cliniques elle constituait un critère d'exclusion (Anticorps neutralisants anti-AAV2>1:1200 ou une densité optique >1 mesurée par ELISA). Lors des essais cliniques, il a été constaté que les patients avant l'intervention chirurgicale avaient un titre d'anticorps anti-AAV2 inférieur à 1:20. L'efficacité et la sécurité d'emploi d'UPSTAZA chez des patients présentant, avant traitement, un titre d'anticorps anti-AAV2 >1 :20 n'ont pas été évaluées. Dans les trois études cliniques, les niveaux d'anticorps anti-AAV2 ont été évalués à l'aide d'un test immunoadsorbant enzymatique (ELISA). Selon ce test, aucun patient n'était positif pour les anticorps anti-AAV2 avant le traitement. Après le traitement, la plupart des patients (n=18) ont été considérés comme positifs pour les anticorps anti-AAV2 au moins une fois au cours des 12 premiers mois. En général, les niveaux d'anticorps se sont stabilisés ou ont diminué avec le temps. La présence d'anticorps anti-AAV2 dans les essais cliniques n'a pas été associée à une augmentation de la gravité ou du nombre d'effets indésirables, ni à une diminution de l'efficacité. Fuites de liquide céphalo-rachidien 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 bilatérale, donc une fuite de LCR peut se produire en postopératoire. Les patients qui suivent un traitement par eladocagene exuparvovec doivent être soigneusement surveillés après l'administration pour détecter les fuites de LCR. Dyskinésie Les patients présentant un déficit en AADC, en raison de leur déficit chronique en dopamine, ont une sensibilité accrue à la dopamine. Après un traitement par eladocagene exuparvovec, cette sensibilité excessive à la dopamine peut se manifester par une dyskinésie (voir section 4.8). La dyskinésie due à cette sensibilité à la dopamine commence généralement un mois après l'administration de la thérapie génique et diminue progressivement sur plusieurs mois. L'utilisation d'antagonistes de la dopamine peut être envisagée pour contrôler les symptômes de la dyskinésie. Complication liée à la procédure d'administration Au vu des modalités d'administration, un risque d'hémorragie, accident vasculaire cérébral et infection au niveau du site d'administration ne peut être écarté qui sera pris en charge par le neurochirurgien en interaction avec la réanimation pédiatrique.

EVALUATION CLINIQUE DU PATIENT.

Évaluation des fonctions motrices

- ☐ Contrôle de la tête
- ☐ S'assoie sans aide
- ☐ Se tient debout avec un appui
- ☐ Marche avec assistance

Bayley-III (applicable pour les enfants âgés de 1 à 42 mois)

- Score composite de communication

 - Réceptive
 - Expressive
- Cognitif

--	--	--
- Score composite moteur

 - Moteur global
 - Moteur fin

Score Total Bayley-III

Échelle WISC-5 (applicable pour les enfants âgés de plus de 42 mois)

- Indice de compréhension Verbale,
- Indice de visualisation Spatiale,
- Indice de fluidité de raisonnement,
- Indice de mémoire de travail,
- Indice de vitesse de traitement

GMFM-88

Coucher et rouler	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>					%
Assis	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>					%
Ramper et s'agenouiller	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>					%
Debout	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>					%
Marcher, courir et sauter	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>					%

Score Total

Échelle MACS

Score MASC Niveau

--	--

Symptômes actuels :

☐ Aucun	☐ Dystonie des membres
☐ Mollesse	☐ Épisodes de crises oculogyres, préciser : Fréquence Durée moyenne
☐ Dystonie provoquée par les stimuli	

Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement ATU nominative protocolisée – UPSTAZA, 2.8 x 10¹¹ génomes de vecteur (vg)/0,5ml, solution pour injection intracérébrale	N° ATU. (à compléter par la cellule ATU)	

Tests biologiques			
Type	Date	Résultats	Interprétation (selon les valeurs du laboratoire)
Métabolite de la Dopamine dans le LCR	_ _ _ _ _ _ _		Si anormal, préciser :
Anticorps neutralisants Anti AAV2	_ _ _ _ _ _ _	1: _ _ _ _	Si anormal, préciser :
Cytokines proinflammatoires	_ _ _ _ _ _ _		Si anormal, préciser :
Interféron	_ _ _ _ _ _ _		Si anormal, préciser :
NFS	_ _ _ _ _ _ _		Si anormal, préciser :
Globules rouges		_ /mm ³	Si anormal, préciser :
Hémoglobine		_ g/dl	Si anormal, préciser :
Hématocrite		_ %	Si anormal, préciser :
V.G.M.		_ fl	Si anormal, préciser :
T.C.M.H.		_ pg	Si anormal, préciser :
C.C.M.H.		_ g/dl	Si anormal, préciser :
Leucocytes		_ /mm ³	Si anormal, préciser :
Poly. Neutrophiles		_ _ _ /mm ³	Si anormal, préciser :
Poly. Éosinophiles		_ _ _ /mm ³	Si anormal, préciser :
Poly. Basophiles		_ _ _ /mm ³	Si anormal, préciser :
Lymphocytes		_ _ _ /mm ³	Si anormal, préciser :
Monocytes		_ /mm ³	Si anormal, préciser :
Plaquettes		_ /mm ³	Si anormal, préciser :
TRAITEMENTS CONCOMITANTS			
☐ Non ☐ Oui, compléter :			
Nom	Posologie	Date de début	En cours / Indication date de fin
Traitement non-pharmacologique ☐ Non ☐ Oui, compléter en précisant la prescription :			

Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement ATU nominative protocolisée – UPSTAZA, 2.8 x 10 ¹¹ génomes de vecteur (vg)/0,5ml, solution pour injection intracérébrale	N° ATU. (à compléter par la cellule ATU)	

PRESCRIPTION D'UPSTAZA
Dose prescrite : ☐ UPSTAZA est administré par injection intracérébrale bilatérale au niveau de deux sites par putamen. Les patients recevront une dose totale de 1,8 x 10¹¹ vg administrée sous forme de quatre perfusions de 80 µl (0,45 x 10¹¹ vg) (deux par putamen).

Médecin Prescripteur
Je soussigné(e) Dr/Pr Spécialité : Service : Établissement : Ville : Tél : Fax : Email :@..... M'engage à : - Fournir à la cellule ATU UPSTAZA (Société AXONAL) les fiches de suivi médical ainsi que, le cas échéant, la fiche de déclaration d'effets indésirables, - Informer et remettre au représentant légal la note d'information accompagnée du formulaire de signalement d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament et de la notice destinée au patient, - Confirme que l'information sur le patient rapportée ci-dessus est exacte au mieux de ma connaissance. Date : _ _ _ _ _ _ _ _ Cachet et signature du médecin :

Pharmacien hospitalier de l'établissement du prescripteur
Je soussigné(e) Dr/Pr Établissement : Ville : Tél : Fax : Email :@..... Date : _ _ _ _ _ _ _ _ Cachet et signature du pharmacien :

Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement ATU nominative protocolisée – UPSTAZA, 2.8 x 10¹¹ génomes de vecteur (vg)/0,5ml, solution pour injection intracérébrale	N° ATU. (à compléter par la cellule ATU)	

Merci de bien vouloir adresser cette fiche avec le formulaire de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de la déposer sur la plateforme e-SATURNE:	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ATU 143-147 Bd Anatole France - 93285 Saint Denis Cedex E-mail : atu@ansm.sante.fr Plateforme e-SATURNE : https://icsaturne.ansm.sante.fr
---	--

Merci d'adresser également cette fiche par fax ou par e-mail à :

Cellule ATU UPSTAZA - Société AXONAL Tél : 33 (0)1 56 38 21 50 Fax : 33 (0) 800 74 18 18 E-mail : atu-UPSTAZA@axonal.com
--

Vos données personnelles collectées par PTC PTC pharmaceuticals Therapeutics peuvent faire l'objet d'un traitement informatique interne ou pour le compte de PTC PTC pharmaceuticals Therapeutics. Vos données sont conservées pendant une durée limitée de 2 ans après notre dernier contact. La base légale du traitement repose sur votre consentement. Conformément à la réglementation en matière de protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'information, d'accès, d'interrogation, de rectification, d'effacement, de portabilité et de limitation des informations qui vous concernent. Vous disposez également d'un droit d'opposition, notamment à ce que ces données soient utilisées à des fins de prospection commerciale. Vous disposez enfin du droit de définir des directives générales et particulières quant aux modalités d'exercice de ces droits après votre décès et celui d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL - 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 – 75334 PARIS cedex 07). Pour exercer vos droits ou plus généralement pour toute question en relation avec vos données personnelles, vous devez adresser un courriel à notre délégué à la protection des données à l'adresse suivante : Gregory Park, VP Global Business Operations and Data Protection Officer, 100 Corporate Court, South Plainfield NJ 07080, Etats-Unis : DataPrivacy@PTCBio.com

Page 6/6

Annexe C2 : Fiche pour la visite d'administration du traitement dans le centre spécialisé

Annexe C2 : Fiche pour la visite d'administration du traitement dans le centre spécialisé	N° ATU. (à compléter par la cellule ATU)	

MODIFICATION DES TRAITEMENTS CONCOMITANTS

☐ Non ☐ Oui, préciser les prescriptions ajoutées/ modifiées/ supprimées :

Nom	Posologie	Date de début	En cours date de fin	Indication

Modification des traitements non-pharmacologique

☐ Non ☐ Oui, préciser les prescriptions ajoutées/ modifiées/ supprimées :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

MEDECIN PRESCRIPTEUR Nom / Prénom : Spécialité : Hôpital : Service : Ville : Téléphone : Fax : Email : @ Date : Cachet et signature :	PHARMACIEN HOSPITALIER Nom / Prénom : Hôpital : Ville : Téléphone : Fax : Email : @ Date : Cachet et signature :
--	---

Merci de bien vouloir remplir cette fiche et de l'adresser par fax ou par e-mail à :

Cellule ATU UPSTAZA - Société AXONAL Tel. : 01 56 38 21 50 Fax : 33 (0) 800 74 18 18 E-mail : atu-upstaza@axonal.com
--

Vos données personnelles collectées par PTC Therapeutics peuvent faire l'objet d'un traitement informatique interne ou pour le compte de PTC Therapeutics. Vos données sont conservées pendant une durée limitée de 2 ans après notre dernier contact. La base légale du traitement repose sur votre consentement. Conformément à la réglementation en matière de protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'information, d'accès, d'interrogation, de rectification, d'effacement, de portabilité et de limitation des informations qui vous concernent. Vous disposez également d'un droit d'opposition, notamment à ce que ces données soient utilisées à des fins de prospection commerciale. Vous disposez enfin du droit de définir des directives générales et particulières quant aux modalités d'exercice de ces droits après votre décès et celui d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL - 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS cedex 07). Pour exercer vos droits ou plus généralement pour toute question en relation avec vos données personnelles, vous devez adresser un courriel à notre délégué à la protection des données à l'adresse suivante : Gregory Park, VP Global Business Operations and Data Protection Officer, 100 Corporate Court, South Plainfield NJ 07080, Etats-Unis ; DataPrivacy@PTCBio.com

Annexe C2b : Rapport de l'intervention de Neurochirurgie

Annexe C2b : Rapport de l'intervention de Neurochirurgie ATU nominative protocolisée – UPSTAZA, 2.8 x 10 ¹¹ génomes de vecteur (vg)/0,5ml, solution pour injection intracérébrale	N° ATU. (à compléter par la cellule ATU)	

N° ATU.
(à compléter par la
cellule ATU)

Opération	Traitement par injection dans les putamens.	
Neurochirurgien (nom)		
Anesthésiste (nom)		
Date de l'intervention	_ _ _ _ _ _ _ _	
Technique chirurgicale		
Prémédication		
Anesthésie et IRM		
Installation du cadre stéréotaxique et acquisition et calibrage de l'imagerie		
Incision du côté gauche, forage et injection		

Neurochirurgien (nom)

Anesthésiste (nom)

Date de l'intervention

Technique chirurgicale

Prémédication

Anesthésie et IRM

Installation du cadre stéréotaxique et acquisition et calibrage de l'imagerie

Incision du côté gauche,
forage et injection

Annexe C2b : Rapport de l'intervention de Neurochirurgie ATU nominative protocolisée – UPSTAZA, 2.8×10^{11} génomes de vecteur (vg)/0,5ml, solution pour injection intracérébrale	N° ATU. (à compléter par la cellule ATU)	

Incision du côté droit, forage et injection	
IRM de contrôle finale et retrait du cadre stéréotaxique	

Merci de bien vouloir remplir ce rapport et de l'adresser par Fax ou par e-mail à :

Cellule ATU UPSTAZA - Société AXONAL Tel. : 01 56 38 21 50 Fax : 33 (0) 800 74 18 18 E-mail : atu-upstaza@axonal.com
--

Vos données personnelles collectées par PTC Therapeutics peuvent faire l'objet d'un traitement informatique interne ou pour le compte de PTC Therapeutics. Vos données sont conservées pendant une durée limitée de 2 ans après notre dernier contact. La base légale du traitement repose sur votre consentement. Conformément à la réglementation en matière de protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'information, d'accès, d'interrogation, de rectification, d'effacement, de portabilité et de limitation des informations qui vous concernent. Vous disposez également d'un droit d'opposition, notamment à ce que ces données soient utilisées à des fins de prospection commerciale. Vous disposez enfin du droit de définir des directives générales et particulières quant aux modalités d'exercice de ces droits après votre décès et celui d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL - 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 – 75334 PARIS cedex 07). Pour exercer vos droits ou plus généralement pour toute question en relation avec vos données personnelles, vous devez adresser un courriel à notre délégué à la protection des données à l'adresse suivante : Gregory Park, VP Global Business Operations and Data Protection Officer, 100 Corporate Court, South Plainfield NJ 07080, Etats-Unis ; DataPrivacy@PTCBio.com

Page 2/2

Annexe C3 : Fiche de suivi du patient

Annexe C3 : Fiche de suivi du patient ATU nominative protocolisée – UPSTAZA, 2.8 x 10¹¹ génomes de vecteur (vg)/0,5ml, solution pour injection intracérébrale	N° ATU. (à compléter par la cellule ATU)	

Date de consultation de suivi : |__| |__| |__| |__| |__|
Date de l'administration du traitement : |__| |__| |__| |__| |__|

PATIENT
 Initiales du patient : Nom (3 première lettres): |__| |__| |__| Prénom (2 premières lettres): |__| |__|
 Date de naissance |__| |__| |__| |__| |__| (JJ/MM/AAAA) Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin
 Poids |__| |__| |__| kg Taille : |__| |__| |__| (cm)

VISITE DE SUIVI
 S1 : ☐ date : |__| |__| |__| |__| |__|
 S2 : ☐ date : |__| |__| |__| |__| |__|
 S4 : ☐ date : |__| |__| |__| |__| |__|
 S6 : ☐ date : |__| |__| |__| |__| |__|
 M2 : ☐ date : |__| |__| |__| |__| |__|
 M3 : ☐ date : |__| |__| |__| |__| |__|
 M4 : ☐ date : |__| |__| |__| |__| |__|
 M5 : ☐ date : |__| |__| |__| |__| |__|
 M6 : ☐ date : |__| |__| |__| |__| |__|
 Suivi trimestriel : ☐ Mois date : |__| |__| |__| |__| |__|

TOLÉRANCE DU TRAITEMENT
 Le patient a-t-il présenté un (ou plusieurs) événement(s) indésirable(s) depuis la dernière visite ?
☐ Non ☐ Oui Si oui* merci de préciser
 (*) Compléter et transmettre sans délai la « fiche de déclaration d'effet indésirable » (cf. Annexe C4)

EVALUATION CLINIQUE DU PATIENT.
Évaluation des fonctions motrices
☐ Contrôle de la tête
☐ S'assoie sans aide
☐ Se tient debout avec un appui
☐ Marche avec assistance
Bayley-III (applicable pour les enfants âgés de 1 à 42 mois)
 - Score composite de communication |__| |__|
 - Réceptive |__| |__|
 - Expressive |__| |__|
 - Cognitif |__| |__|
 - Score composite moteur |__| |__|
 - Moteur global |__| |__|
 - Moteur fin |__| |__|
 Score Total Bayley-III |__| |__|

Annexe C3 : Fiche de suivi du patient ATU nominative protocolisée – UPSTAZA, 2.8 x 10¹¹ génomes de vecteur (vg)/0,5ml, solution pour injection intracérébrale	N° ATU. (à compléter par la cellule ATU)	

MODIFICATION DES TRAITEMENTS CONCOMITANTS

☐ Non ☐ Oui, préciser les prescriptions ajoutées/ modifiées/ supprimées :

Nom	Posologie	Date de début	En cours date de fin	Indication

Modification des traitements non-pharmacologique

☐ Non ☐ Oui, préciser les prescriptions ajoutées/ modifiées/ supprimées :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

MEDECIN PRESCRIPTEUR Nom / Prénom : Spécialité : Hôpital : Service : Ville : Téléphone : Fax : Email : @ Date : Cachet et signature :	PHARMACIEN HOSPITALIER Nom / Prénom : Hôpital : Ville : Téléphone : Fax : Email : @ Date : Cachet et signature :
--	---

Merci de bien vouloir remplir cette fiche et de l'adresser par fax ou par mail à :

Cellule ATU UPSTAZA - Société AXONAL Tel. : 01 56 38 21 50 Fax : 33 (0) 800 74 18 18 E-mail : atu-upstaza@axonal.com
--

Vos données personnelles collectées par PTC Therapeutics peuvent faire l'objet d'un traitement informatique interne ou pour le compte de PTC Therapeutics. Vos données sont conservées pendant une durée limitée de 2 ans après notre dernier contact. La base légale du traitement repose sur votre consentement. Conformément à la réglementation en matière de protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'information, d'accès, d'interrogation, de rectification, d'effacement, de portabilité et de limitation des informations qui vous concernent. Vous disposez également d'un droit d'opposition, notamment à ce que ces données soient utilisées à des fins de prospection commerciale. Vous disposez enfin du droit de définir des directives générales et particulières quant aux modalités d'exercice de ces droits après votre décès et celui d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL - 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS cedex 07). Pour exercer vos droits ou plus généralement pour toute question en relation avec vos données personnelles, vous devez adresser un courriel à notre délégué à la protection des données à l'adresse suivante : Gregory Park, VP Global Business Operations and Data Protection Officer, 100 Corporate Court, South Plainfield NJ 07080, Etats-Unis ; DataPrivacy@PTCBio.com

Annexe C4 : Fiche de déclaration d'événements indésirables

Annexe C4 Fiche de déclaration d'événements indésirables – ATU nominative protocolisée – UPSTAZA, 2.8 x 10 ¹¹ génomes de vecteur (vg)/0,5ml, solution pour injection intracérébrale	N° ATU. (à compléter par la cellule ATU)	Version 1.0

Section A – Information administrative

N° de rapport, le cas échéant :	Date à laquelle vous a été rapporté l'Événement(s) indésirable(s) (JJ-MM-AAAA) :
Type de rapport : ☐ Initial ☐ Suivi, N° de suivi # _____ ☐ Modification du rapport précédent	
Le rapport a-t-il été envoyé aux Autorités de santé : ☐ Oui ☐ Non	
Si oui : ☐ CRPV _____ ☐ Site internet (signalement-sante.gouv.fr) ☐ Autre (précisez) _____	
Méthode : ☐ De visu ☐ Par téléphone ☐ Par Fax ☐ Par courrier ☐ E-mail ☐ Autre (précisez) :	

Section B – Information sur le patient

Initiales du patient :	Date de naissance (JJ-MM-AAAA) :	Âge au moment de l'événement :	Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin
Poids : kg		Taille : cm	

Med Antécédents médicaux (événements concomitants, passés, y compris allergies, facteurs de risque, interventions chirurgicales etc.)

Antécédents	Événement en cours ?	Date de début (JJ/MM/AAAA)	Date de fin (JJ/MM/AAAA)
	☐ Oui ☐ Non		
	☐ Oui ☐ Non		
	☐ Oui ☐ Non		
	☐ Oui ☐ Non		
	☐ Oui ☐ Non		
	☐ Oui ☐ Non		

Section C – Informations sur le médicament

Produit suspecté : UPSTAZA Voie d'administration : Perfusion N° de lot si connu : Date d'expiration :	Date d'administration (JJ/MM/AAAA) : Dose administrée :	Indication :
--	--	---------------------

Annexe C4 Fiche de déclaration d'événements indésirables – ATU nominative protocolisée – UPSTAZA, 2.8 x 10 ¹¹ génomes de vecteur (vg)/0,5ml, solution pour injection intracérébrale	N° ATU. (à compléter par la cellule ATU)	Version 1.0

Si d'autre(s) traitement(s) concomitants sont administrés, précisez svp :

Nom de médicament	Date de début	Date d'arrêt ou « en cours »	Dosage	Posologie	Voie d'adm.	Indication
		☐ En cours				
		☐ En cours				
		☐ En cours				
		☐ En cours				

Pensez-vous que l'un des médicaments concomitants mentionnés ci-dessus puisse être suspecté ?

☐ Non ☐ Si Oui ; précisez le/les noms et mentionnez la/les actions qui a/ont été faite(s) _____

Section D – Information sur le (ou les) événement(s) indésirable(s) (EI)

N° de l'EI #	Information concernant l'EI ¹	Date de survenue (JJ/MM/AAAA)	Date de fin (JJ/MM/AA)	Conséquence ² merci de mentionner le n° correspondant	Grade CTCAE ³ , merci de mentionner le n° correspondant	EI grave ?	Si grave ⁴ , merci de mentionner le n° correspondant	Imputabilité avec le traitement par UPSTAZA ⁵ , merci de mentionner le n° correspondant
						Oui Non		
						Oui Non		
						Oui Non		

¹ : Merci de décrire l'événement. Si applicable, merci d'inclure aussi les traitements/procédures qui ont été réalisées pour prendre en charge l'événement indésirable. S'il ne s'agit pas d'un EI mais d'un problème de sécurité du médicament, merci de le décrire et de préciser qu'il ne s'agit pas d'un EI

² : 1. Résolu sans séquelle ; 2. Résolu avec séquelle(s) ; 3. En cours de résolution ; 4. Non résolu ; 5. Aggravation ; 6. Inconnu ; 7. Non rapporté ; 8. Décès.

³ : 1. Léger ; 2. Modéré ; 3. Sévère ; 4. Mise en jeu du pronostic vital ; 5. Décès

⁴ : 1. Décès ; 2. Mise en jeu du pronostic vital ; 3 Hospitalisation initiale ; 4 Prolongation d'hospitalisation ; 5 Invalidité ou incapacité importante ou durable ; 6 Autre événement médicalement significatif

⁵ : 1. incompatible ; 2. Douteuse ; 3. plausible ; 4. vraisemblable ; 5 Très vraisemblable

Informations sur l'Événement(s) indésirable(s) : décrire l'événement(s) rapporté(s), incluant les examens complémentaires. Le cas échéant, préciser les médicaments/actes administrés/effectués pour traiter l'Événement(s) indésirable(s) ; (si un événement indésirable n'est pas rapporté mais qu'une situation de pharmacovigilance l'est, le décrire et préciser "Aucun événement indésirable")

Si décès :	Date du décès (JJ/MM/AAAA) :	Cause du décès	Une autopsie a-t-elle été réalisée : ☐ Oui ☐ Non Si oui, date de l'autopsie (JJ/MM/AAAA) : Conclusion de l'autopsie :
-------------------	------------------------------	----------------	--

Annexe C4 Fiche de déclaration d'événements indésirables – ATU nominative protocolisée – UPSTAZA, 2.8 x 10 ¹¹ génomes de vecteur (vg)/0,5ml, solution pour injection intracérébrale	N° ATU. (à compléter par la cellule ATU)	Version 1.0

L'Événement(s) indésirable(s) est-il lié à un défaut de qualité du médicament : Oui ☐ Non ☐
Si oui, préciser en indiquant le n° de lot :
.....
.....

En raison de l'événement (s), le traitement du médicament suspecté a été :
☐ Maintenu ☐ Immédiatement arrêté ☐ Inconnu

Paramètres biologiques : décrire les paramètres biologiques et leurs résultats avec les dates de prélèvement

Section E – Information sur le notificateur	
Nom : Prénom : Catégorie : ☐ Médecin ☐ Pharmacien ☐ Infirmière ☐ Autre professionnel de santé, merci de préciser : ☐ Représentant légal ☐ Autre, merci de préciser : Coordonnées téléphoniques : Coordonnées fax : Coordonnées email : Autorisation de contacter le notificateur pour disposer d'information complémentaire ☐ Oui ☐ Non	Autorisation de contacter le professionnel de santé (si différent du notificateur) en charge du suivi du patient ☐ Oui ☐ Non Si Oui, Merci de compléter : Nom et titre du professionnel de santé à contacter : Coordonnées téléphoniques : Coordonnées fax : Coordonnées email :
Nom et fonction de la personne remplissant le formulaire : Téléphone : Fax : Email : _____ @ _____	Signature et cachet : Date de déclaration :

Merci de bien vouloir remplir cette fiche et de l'adresser par fax ou par mail :

Département de pharmacovigilance PTC therapeutics E-mail : pharmacovigilance@ptcbio.com Fax: 00 1908 325 03 55 Tel.: 00 44 3450 75 48 64
--

Vos données personnelles collectées par PTC Therapeutics peuvent faire l'objet d'un traitement informatique interne ou pour le compte de PTC Therapeutics. Vos données sont conservées pendant une durée limitée de 2 ans après notre dernier contact. La base légale du traitement repose sur votre consentement. Conformément à la réglementation en matière de protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'information, d'accès, d'interrogation, de rectification, d'effacement, de portabilité et de limitation des informations qui vous concernent. Vous disposez également d'un droit d'opposition, notamment à ce que ces données soient utilisées à des fins de prospection commerciale. Vous disposez enfin du droit de définir des directives générales et particulières quant aux modalités d'exercice de ces droits après votre décès et celui d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL - 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 – 75334 PARIS cedex 07). Pour exercer vos droits ou plus généralement pour toute question en relation avec vos données personnelles, vous devez adresser un courriel à notre délégué à la protection des données à l'adresse suivante : Gregory Park, VP Global Business Operations and Data Protection Officer, 100 Corporate Court, South Plainfield NJ 07080, Etats-Unis ; DataPrivacy@PTCBio.com

ANNEXE D : Recommandations pour la préparation de la dose d'UPSTAZA (eladocagene exuparvovec)

RECOMMANDATIONS POUR LA PREPARATION DE DOSE D'UPSTAZA (eladocagene exuparvovec)

NOTE :

Le présent document a pour objet de fournir au personnel de la pharmacie les modalités de préparation des doses d'UPSTAZA (eladocagene exuparvovec) en vue de leur administration, conformément à la note d'information destinée au prescripteur.

UPSTAZA (eladocagene exuparvovec) est indiqué au cas par cas pour le traitement des patients présentant un déficit en AADC dans le cadre de l'ATU nominative après validation par une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Pour plus d'informations, veuillez-vous référer à la note d'information destinée au prescripteur.

Si vous avez des questions sur la préparation de l'UPSTAZA (eladocagene exuparvovec), veuillez contacter PTC Therapeutics (contacts ci-dessous)

Laurence Campion
Pharmacien Responsable

Tel. : +33 (0)1 84 25 16 34
Email : lcampion@ptcbio.com

RÉCEPTION ET CONDITIONS DE STOCKAGE D'UPSTAZA

Les flacons d'UPSTAZA (eladocagene exuparvovec) sont transportés et stockés congelés à $\leq -65^{\circ}\text{C}$.

La durée totale de péremption des flacons conservés à $\leq -65^{\circ}\text{C}$ est en cours d'évaluation au niveau européen dans le cadre de la procédure d'AMM. A ce stade, une péremption de 6 mois à partir de la date de fabrication du produit fini peut être établie pour les flacons conservés à $\leq -65^{\circ}\text{C}$.

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

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés. Un équipement de protection individuelle (comprenant une blouse de laboratoire, des lunettes de sécurité et des gants) doit être porté pendant la préparation ou l'administration de l'eladocagene exuparvovec.

1. Forme Pharmaceutique et dosage

- Chaque flacon unidosé d'UPSTAZA contient $2,8 \times 10^{11}$ génomes de vecteur (vg) d'eladocagene exuparvovec dans 0,5 ml de solution extractible.
- Après décongélation, la solution injectable est un liquide stérile, limpide à légèrement opaque, incolore à blanchâtre.

2. Préparation d'une dose d'UPSTAZA

Avant utilisation, les flacons doivent être décongelés à température ambiante. Ne pas utiliser UPSTAZA si le produit n'est pas décongelé. Après avoir été décongelé, le médicament ne doit pas être recongelé et ne doit pas rester à température ambiante (inférieure à 25°C) plus de 60 minutes.

Préparation d'UPSTAZA

UPSTAZA est une solution stérile injectable qui nécessite une décongélation et une préparation par la pharmacie de l'hôpital avant l'administration

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

Ce produit contient des organismes génétiquement modifiés. Un équipement de protection individuelle (comprenant une blouse de laboratoire, des lunettes de sécurité et des gants) doit être porté pendant la préparation ou l'administration de l'eladocagene exuparvovec.

- UPSTAZA est délivré congelé à la pharmacie et doit être maintenu à une température $\leq -65^{\circ}\text{C}$ jusqu'à ce qu'il soit prêt à l'emploi.
- UPSTAZA doit être manipulé avec une technique stérile, dans des conditions aseptiques dans un poste de sécurité biologique à flux laminaire vertical de classe I.
- Laisser décongeler le flacon congelé d'UPSTAZA à température ambiante jusqu'à ce que le contenu soit complètement décongelé. Ne pas secouer. Remplir la seringue dans les 30 minutes qui suivent la décongélation du flacon.
- Inspecter UPSTAZA avant l'administration. En présence de particules, d'un trouble ou d'une coloration anormale, ne pas utiliser le produit.
- Connecter l'aiguille stérile 18 gauges [calibre 18, 40 mm, siliconée, en acier inoxydable] à la seringue avec verrouillage stérile de 5 ml [5 ml, corps en polycarbonate transparent avec piston en élastomère sans latex, lubrifié avec de l'huile de silicone de qualité médicale].
- Prélever au moins 0,5 ml d'UPSTAZA dans la seringue.
- Remettre le capuchon sur l'aiguille, envelopper la seringue dans une poche en plastique stérile et la placer dans un récipient secondaire approprié (par ex. une glacière en plastique dur) pour la délivrer au bloc opératoire à température ambiante. La seringue remplie doit rester à température ambiante pendant une durée maximale de 60 minutes avant utilisation.

Une exposition accidentelle doit être évitée. Les recommandations locales relatives à la biosécurité pour la préparation, l'administration et la manipulation de l'eladocagene exuparvovec doivent être suivies.

- Un équipement de protection individuelle (comprenant une blouse de laboratoire, des lunettes de sécurité et des gants) doit être porté pendant la préparation ou l'administration de l'eladocagene exuparvovec.
- L'exposition accidentelle à l'eladocagene exuparvovec, y compris le contact avec la peau, les yeux et les muqueuses, doit être évitée. Toute plaie exposée doit être recouverte avant la manipulation.
- Toutes les éclaboussures d'eladocagene exuparvovec doivent être traitées par un agent virucide tel que l'hypochlorite de sodium à 1 % et séchées avec un matériau absorbant.
- Tout matériau susceptible d'avoir été en contact avec l'eladocagene exuparvovec (par exemple, flacon, seringue, aiguille, compresse, gants, masques ou pansements) doit être éliminé conformément aux recommandations locales relatives à la biosécurité.

3. Posologie et méthode d'administration

Le traitement doit être administré par un neurochirurgien qualifié au bloc opératoire dans des conditions aseptiques contrôlées.

L'administration d'UPSTAZA peut provoquer un écoulement de LCR après l'intervention chirurgicale. Les patients sous traitement par UPSTAZA doivent faire l'objet d'une surveillance attentive après l'administration.

Posologie

UPSTAZA est administré par injection intracérébrale bilatérale en une séance chirurgicale au niveau de deux sites par putamen.

Les patients recevront une dose totale de $1,8 \times 10^{11}$ vg administrée sous forme de quatre perfusions de 80 µl ($0,45 \times 10^{11}$ vg) (deux par putamen).

Administration neurochirurgicale

Le traitement doit être administré par un neurochirurgien qualifié, dans des conditions aseptiques contrôlées au bloc opératoire.

Pour plus d'information, voir la note d'information destinée au prescripteur.

Selon l'avis du MESRI en concertation avec le Haut Conseil des Biotechnologies, les recommandations à suivre pour la manipulation, la préparation et l'élimination d'UPSTAZA sont :

UPSTAZA est un médicament de thérapie génique : c'est un organisme génétiquement modifié (OGM).

Les centres hospitaliers utilisant UPSTAZA doivent disposer d'une autorisation d'utilisation d'OGM (obtenu auprès du MESRI).

- la préparation des échantillons à administrer (notamment la phase de décongélation et d'ouverture des contenants) sera effectuée en C1 sous PSMII ou dans un dispositif de type isolateur. La décongélation en C1, hors d'un PSM de type II ou d'un isolateur, est possible si les contenants ne sont pas ouverts.
L'administration du PTG aux patients devra être effectuée dans un contexte C1 (TL1).
- Sur les dispositifs et contenants de produits congelés, il doit être apposé une information indiquant la présence d'OGM dans le produit, de même que sur les contenants issus du circuit d'élimination des déchets il doit figurer la mention « contient des OGMs ».
- L'élimination des matériels ayant été en contact avec le produit devra se faire par le circuit d'élimination des DASRI, avec notification de la présence d'OGM si le produit n'est pas inactivé par une méthode physique ou chimique validée. Les personnels soignants devront avoir reçu une information spécifique pour le traitement et l'inactivation de ces déchets biologiques (filière DASRI et étiquetage OGM).

Le médicament non utilisé doit être éliminé conformément aux recommandations locales relatives à la sécurité biologique.

En cas d'exposition accidentelle du personnel soignant

- L'exposition accidentelle à l'eladocagene exuparvovec doit être évitée.
- En cas d'exposition de la peau, la zone concernée doit être nettoyée à fond avec de l'eau et du savon pendant au moins 15 minutes.
- En cas d'exposition des yeux, la zone touchée doit être soigneusement rincée à l'eau pendant au moins 15 minutes.
- En cas de blessure par piqûre d'aiguille, la zone touchée doit être soigneusement nettoyée à l'eau et au savon et/ou à l'aide d'un désinfectant.
- Après administration, le risque d'excrétion est considéré comme faible. Il est recommandé que les soignants soient informés des précautions de manipulation des fluides corporels et des déchets des patients et qu'ils les suivent pendant 1 mois suivant l'administration de l'eladocagene exuparvovec. Par mesure de précaution, il convient de conseiller aux patients/soignants de manipuler les déchets générés par les pansements et/ou toute sécrétion (larmes, sécrétions nasales, fuites de LCR...) de manière appropriée, ce qui peut inclure le stockage des déchets dans des sacs scellés avant leur élimination. Ces précautions de manipulation doivent être suivies pendant 1 mois après l'administration d'eladocagene 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 et d'immunodéficience des soignants.

ANNEXE E : Formulaire de commande

Annexe E : Formulaire de commande ATU nominative protocolisée – UPSTAZA (2,8 x 10¹¹ génomes de vecteurs (vg) / 0.5 mL) solution pour injection intracérébrale	Merci d'envoyer votre formulaire de commande à PTC Therapeutics par email à l'adresse :
	E-mail : cmc_procurement@ptcbio.com
	<u>Merci de joindre une copie de l'autorisation temporaire d'utilisation accordée par l'ANSM</u>

En cas de questions, contactez :
 Laurence Campion, Pharmacien Responsable PTC Therapeutics France
 Tel. : +33 (0)1 84 25 16 34 Email : lcampion@ptcbio.com

PATIENT :

Initiales du patient |__|__|__| - |__|__| (3 premières lettres du nom + 2 premières lettres du prénom)

MEDECIN PRESCRIPTEUR Nom / Prénom : Spécialité : Hôpital : Service : Ville : Téléphone : Fax : Email : @ Date : Cachet et signature :	PHARMACIEN HOSPITALIER Nom / Prénom : Hôpital : Ville : Téléphone : Fax : Email : @ Date : Cachet et signature :
--	---

Nombre de flacons commandés	Date de la commande	Signature du pharmacien	Tampon de l'hôpital	N° de commande de l'hôpital
1 flacon	__ / __ / ____			

Vos données personnelles collectées par PTC Therapeutics peuvent faire l'objet d'un traitement informatique interne ou pour le compte de PTC Therapeutics. Vos données sont conservées pendant une durée limitée de 2 ans après notre dernier contact. La base légale du traitement repose sur votre consentement. Conformément à la réglementation en matière de protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'information, d'accès, d'interrogation, de rectification, d'effacement, de portabilité et de limitation des informations qui vous concernent. Vous disposez également d'un droit d'opposition, notamment à ce que ces données soient utilisées à des fins de prospection commerciale. Vous disposez enfin du droit de définir des directives générales et particulières quant aux modalités d'exercice de ces droits après votre décès et celui d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL - 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 – 75334 PARIS cedex 07). Pour exercer vos droits ou plus généralement pour toute question en relation avec vos données personnelles, vous devez adresser un courriel à notre délégué à la protection des données à l'adresse suivante : Gregory Park, VP Global Business Operations and Data Protection Officer, 100 Corporate Court, South Plainfield NJ 07080, Etats-Unis ; DataPrivacy@PTCBio.com

ANNEXE F : Formulaire de transfert du patient dans l'étude de suivi à long terme

ANNEXE G : Préparation du produit, Guide d'administration et de Chirurgie pour UPSTAZA

Introduction

UPSTAZA est indiqué dans le cadre d'ATU nominative au cas par cas après validation par une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire pour le traitement du déficit en décarboxylase des acides aminés aromatiques et doit être injecté directement dans le putamen au niveau bilatéral en utilisant des procédures stéréotaxiques établies avec des systèmes de guidage disponibles dans le commerce.

Posologie

UPSTAZA est administré par chirurgie stéréotaxique intraputaminale bilatérale, sur 2 sites d'injection par putamen : putamen antérieur droit, putamen postérieur droit, putamen antérieur gauche, putamen postérieur gauche.

La dose totale d'UPSTAZA est de $1,8 \times 10^{11}$ génomes de vecteur (vg) délivrée en quatre injections de 0,080 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) (2 par putamen).

Préparation et manipulation

Fournitures et équipement

Pharmacie hospitalière

- 1 flacon à dose unique d'UPSTAZA
- 1 seringue à dispositif de verrouillage (type Luer-Lock) stérile (5 ml, fût transparent en polycarbonate avec piston en élastomère sans latex, lubrifiée avec de l'huile de silicone de qualité médicale)
- Une aiguille stérile (calibre 18, 40 mm, siliconée, acier inoxydable)

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.
- Canule d'injection intracrânienne avec les spécifications suivantes :
 - Matériel en contact avec les patients en céramique
 - Matériel en contact avec le produit en PEEK
 - Pointe émoussée avec diamètre extérieur unique de calibre 16, diamètre interne de 200 μ m, longueur de pointe de 18 mm, corps de canule de 26,8 cm, longueur d'alésage de 30,0 cm, longueur totale de 122 cm et volume d'amorçage de 0,04 ml
 - Compatible avec une procédure d'IRM

Préparation d'UPSTAZA

Pharmacie hospitalière

1. UPSTAZA est congelé et doit être maintenu à une température ≤ -65 °C jusqu'à ce qu'il soit prêt à l'emploi.
2. UPSTAZA doit être manipulé en utilisant une technique aseptique, dans des conditions aseptiques dans une enceinte de sécurité biologique à flux laminaire vertical de classe I.



3. Laisser décongeler le flacon d'UPSTAZA à température ambiante jusqu'à ce que le contenu soit complètement décongelé. Remplir la seringue dans les 30 minutes qui suivent la décongélation du flacon.
4. Contrôler UPSTAZA avant l'administration. Si des particules, un liquide trouble ou une décoloration sont visibles, ne pas utiliser le produit.
5. Raccorder l'aiguille de calibre 18 à la seringue à dispositif de verrouillage (type Luer-Lock) de 5 ml.
6. Prélever au moins 0,5 ml d'UPSTAZA dans la seringue.
7. Remettre le capuchon sur l'aiguille, envelopper la seringue dans une poche en plastique stérile et la placer dans un récipient secondaire approprié (par ex. une glacière en plastique dur) pour la livrer au bloc opératoire à température ambiante. La seringue remplie doit rester à température ambiante pendant une durée maximale de 60 minutes avant utilisation.

Perfusion au bloc opératoire

1. Raccorder fermement la seringue contenant UPSTAZA à la canule d'injection intracrânienne.
2. Pousser UPSTAZA à un débit de 3 µl/minute jusqu'à ce que la première goutte du produit soit visible au niveau de l'extrémité de l'aiguille.
3. Arrêter et attendre que l'équipe neurochirurgicale soit prête à commencer la perfusion.

Traçabilité

Conformément à la procédure hospitalière standard, enregistrer le numéro de lot d'UPSTAZA administré au patient.

Procédure chirurgicale

UPSTAZA est administré au bloc opératoire par un neurochirurgien qualifié, dans des conditions d'asepsie contrôlées.

L'approche chirurgicale pour l'administration directe d'UPSTAZA dans le putamen comporte 3 volets :

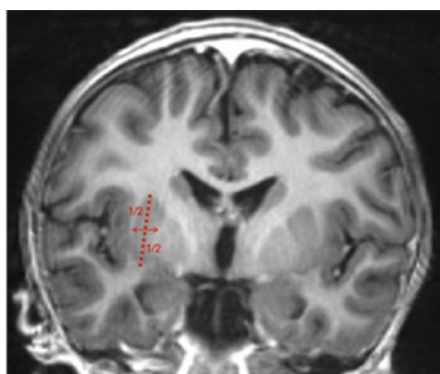
- 1) la planification stéréotaxique pour identifier les points cibles dans le putamen dorsolatéral et les trajectoires d'entrée crânienne en direction des points cibles,
- 2) la procédure neurochirurgicale stéréotaxique pour l'insertion intracrânienne de la canule d'injection dans le cerveau vers les points cibles putaminaux désignés, et
- 3) la perfusion intraputaminale d'UPSTAZA.

En utilisant des procédures stéréotaxiques neurochirurgicales standard, les patients devraient disposer d'une planification stéréotaxique d'imagerie cérébrale pour la navigation peropératoire. Chaque patient doit bénéficier d'une imagerie cérébrale appropriée pour permettre la mise en place précise de la canule dans le putamen afin de permettre l'injection d'UPSTAZA dans les 4 zones cibles : les régions antérieures et postérieures de chaque putamen.

Identification des points cibles au sein du putamen

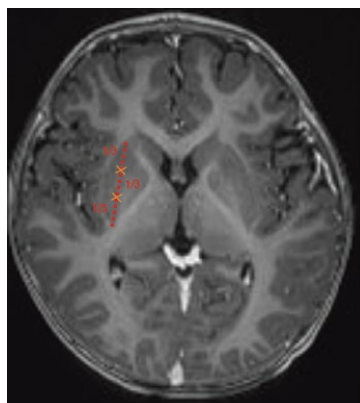
Pour l'administration de l'UPSTAZA, 2 points cibles par putamen (un antérieur et un postérieur) sont identifiés dans la partie dorsolatérale de chaque putamen droit et gauche, soit un total de 4 points cibles pour l'injection d'UPSTAZA : 1) putamen antérieur gauche, 2) putamen postérieur gauche, 3) putamen antérieur droit et 4) putamen postérieur droit. Il convient d'utiliser un système d'imagerie stéréotaxique pour identifier l'image coronale offrant la plus longue image dorso-ventrale de chaque putamen. À l'aide de cette image coronale, le putamen est divisé en moitiés médiales et latérales pour définir l'axe médian de chaque putamen (Figure 1).

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



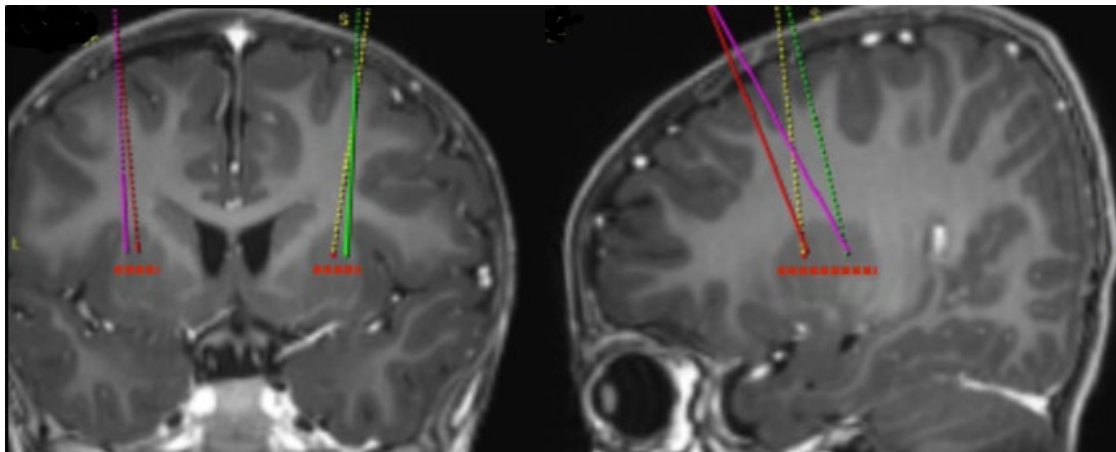
Une fois l'axe médian identifié, il convient d'utiliser l'image horizontale (axiale) sur le système de guidage par imagerie approprié afin de diviser le putamen en tiers antérieur, médian et postérieur le long de l'axe médian. Deux points cibles doivent être marqués entre le tiers antérieur et le tiers médian et entre le tiers médian et le tiers postérieur de chaque putamen (Figure 2).

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



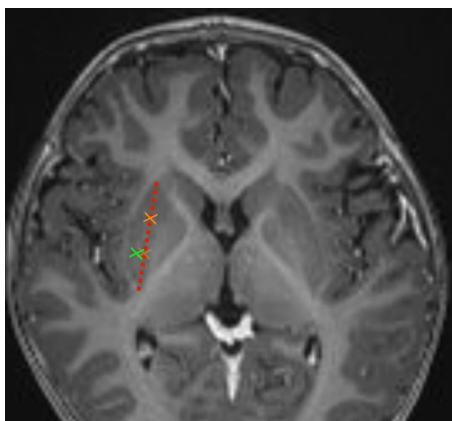
Ces emplacements marqués sont alors désignés comme points cibles antérieurs et postérieurs dans chaque côté, gauche et droit, du putamen. Ensuite, les 2 points d'entrée et les 4 trajectoires sont planifiés conformément aux procédures de navigation peropératoire standard avec le système de guidage approprié 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 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

UPSTAZA est préparé à la concentration de $5,6 \times 10^{11}$ vg/ml et 80 μ l doivent être délivrés à chacun des 4 points cibles intraputaminaux à un débit de 0,003 ml/minute. Un volume total de 320 μ l ou $1,8 \times 10^{11}$ vg sera administré en tout à chaque patient. Pendant chaque injection, la canule doit être placée au point cible établi, puis retiré par incréments de 2 mm sur la longueur de la voie d'injection choisie au cours de chaque injection de 27 minutes.

Pour une voie d'injection de 4 mm, la canule doit être tirée de 2 mm après chaque incrément de 9 minutes sur la perfusion totale de 27 minutes. Pour une voie d'injection de 6 mm, la canule doit être tirée de 2 mm après chaque incrément de 6 minutes et 45 secondes sur la perfusion totale de

27 minutes. Pour une voie d'injection de 8 mm, la canule doit être tirée de 2 mm après chaque incrément de 5 minutes et 24 secondes sur l'injection totale de 27 minutes.

À la fin de chaque injection 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 d'injection est retirée et doit être repositionnée dans l'appareil stéréotaxique pour la perfusion suivante jusqu'à ce que les 4 perfusions soient terminées.

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.