

OPERATIONSGUIDE

Upstaza™ (eladokagen-exuparvovek)

Version 1.0

▼ Detta läkemedel är föremål för ytterligare övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal ombes rapportera alla misstänkta biverkningar via det nationella rapporteringssystemet som anges på följande webbplats: www.lakemedelsverket.se

Denna operationsguide är avsedd att läsas tillsammans med den godkända produktresumén (SmPC) för Upstaza (eladokagen-exuparvovek), som finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) webbplats: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/upstaza

Meddelande om äganderättsskyddad information: Detta dokument innehåller konfidentiell information som ägs av eller innehas/kontrolleras av PTC Therapeutics, Inc. Förutom vad som annars tillåts skriftligen samtycker du, genom att acceptera eller granska detta material, till att denna information inte får lämnas ut till andra (förutom när det krävs enligt gällande lag) och inte bör användas för obehöriga ändamål. I händelse av faktiskt eller misstänkt brott mot denna förpliktelse ska PTC Therapeutics omedelbart meddelas.

INLEDNING

Upstaza™ (Eladokagen-exuparvovek) är indicerat för behandling av patienter i åldern 18 månader och äldre med en klinisk, molekylär och genetiskt bekräftad diagnos på brist på aromatisk L-aminosyra dekarboxylas (AADC) med en svår fenotyp.

Upstaza ska ges som infusion direkt i putamen bilateralt med hjälp av etablerade stereotaktiska procedurer med kommersiellt tillgängliga system, som ger MR-vägledning i realtid.

Doseringsinformation

Upstaza™ administreras under en enda kirurgisk session med hjälp av stereotaktisk vägledning till putamen bilateralt. Fyra separata infusioner av lika stora volymer görs till höger främre putamen, höger bakre putamen, vänster främre putamen och vänster bakre putamen.

Den totala dosen av Upstaza™ är $1,8 \times 10^{11}$ vektorgenom (vg) som levereras som fyra infusioner av 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) (två per putamen).

I operationssalen

- Infusionspump för låsbar spruta som kan infundera korrekt med en hastighet på 0,003 ml/minut.
- En stativklämma
- MR-kompatibel ventrikelkanyl (Smartflow)* med följande specifikationer:
 - Keramiskt patientkontaktmaterial
 - Polyetylentereftalatmaterial (PET) som kommer i kontakt med produkten.
 - Trubbig spets med ett enda hål med 16 G ytterdiameter, 200 µm innerdiameter, 18 mm spetslängd, 26,8 cm kanylkropp, 30,0 cm hållängd, 122cm (4 fot) total längd och 0,04 ml primingvolym [Om den totala längden är 305cm (10 fot) ska primingvolymen vara 0,10 ml].

* En reservkanyl ska finnas tillgänglig i händelse av en nödsituation eller fel på kanylen, inklusive men inte begränsat till kontaminering, tilltäppning eller brott på någon del av kanylen.

Kirurgisk metod

Upstaza™ administreras i operationssalen under kontrollerade aseptiska förhållanden av en kvalificerad neurokirurg.

Operationsmetoden för direkt CNS-administrering av Upstaza™ består av tre delar:

- 1) Stereotaktisk planering för identifiering av målpunkter i dorsala putamen och banor för kraniellt inträde till målpunkterna

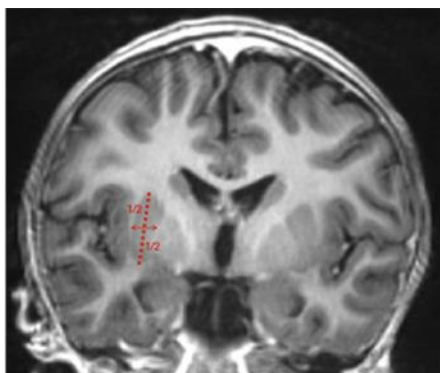
- 2) Det stereotaktiska neurokirurgiska ingreppet för intrakraniellt införande av infusionskanylen i hjärnan till de utsedda målpunkterna i putamen, och
- 3) Intraputaminell infusion av eladokagen-exuparvovek.

Enligt neurokirurgiska stereotaktiska standardingrepp ska patienten genomgå hjärnavbildning för stereotaktisk planering och/eller intraoperativ navigation som genomförs före ingreppet. Varje patient ska genomgå lämplig hjärnavbildning för att möjliggöra korrekt placering av infusionskatetern i putamen för att möjliggöra infusion av Upstaza™ till de fyra målområdena: främre och bakre delarna av bilaterala putamen.

Identifiering av målpunkter i putamen

Specifikt för Upstaza™-administreringen identifieras två målpunkter per putamen (en i främre och en i bakre) i den dorsala delen av höger och vänster putamen, dvs. sammanlagt fyra målpunkter för infusionen av eladokagen-exuparvovek: 1) vänster främre putamen, 2) vänster bakre putamen, 3) höger främre putamen och 4) höger bakre putamen. Ett stereotaktiskt avbildningssystem ska användas för att sammanfoga målinriktade T1-viktade MR-bilder med eventuella önskade sekundära sekvenser. Främre och bakre kommissuren (AC och PC) samt mittlinjepunkter identifieras för att orientera bilderna längs kommissurplanet. Därefter identifieras den koronala bild som har den längsta dorsala till ventrala bilden av varje putamen. Med hjälp av denna koronala bild delas putamen in i mediala och laterala halvor för att definiera mittlinjeaxeln för varje putamen ([Figur 1](#)).

Figur 1. Koronal bild som visar putamens mittlinjesaxel

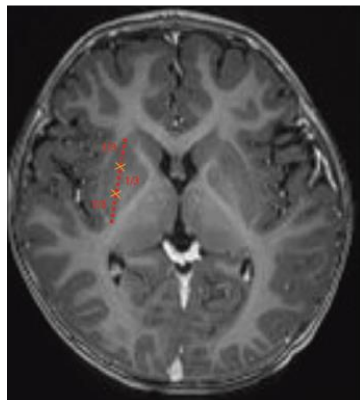


När mittlinjens axel har identifierats ska motsvarande horisontella (axiala) bild användas för att dela upp putamen i främre, mellersta och bakre tredjedelar längs mittlinjens axel. Två målpunkter ska markeras för varje putamen. Den första målpunkten markeras vid gränsen mellan den främre och mellersta tredjedelen av mittlinjens axel (framför den mellersta delen av putamen) och riktas därmed mot den främre putamen. Den andra

Operationsguide för Upstaza™ PV-SE-AADC-0204

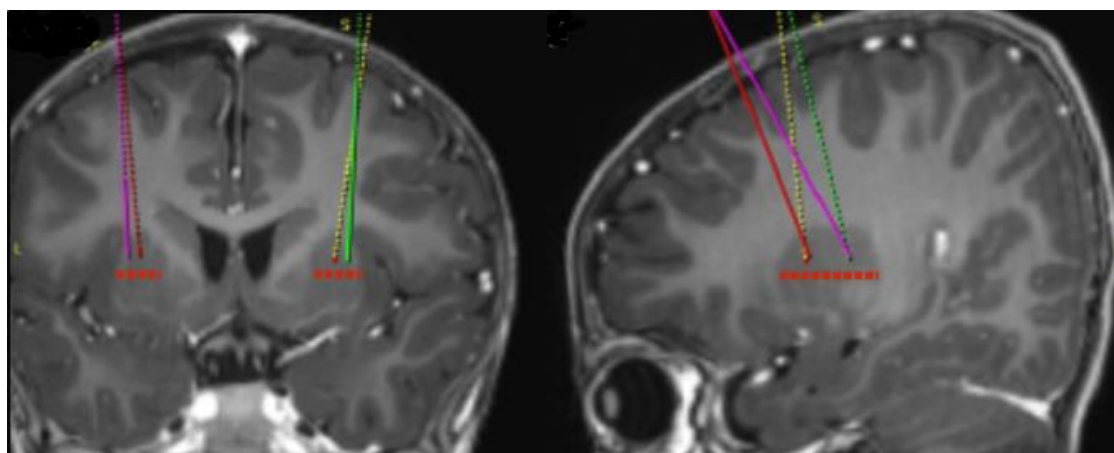
målpunkten markeras vid gränsen mellan den mellersta och bakre tredjedelen av mittlinjens axel (posteriort om putamens mittparti) och riktar sig därmed mot bakre putamen (Figur 2).

Figur 2. Axiell bild som visar putamens mittlinjesaxel



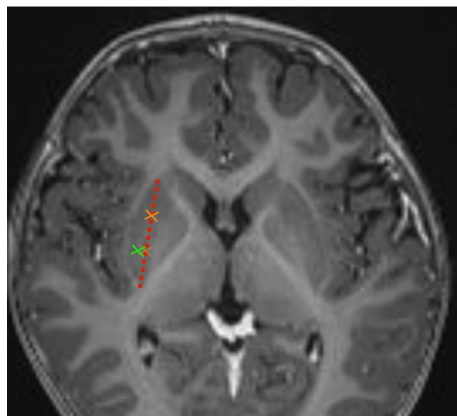
Dessa markerade platser anges sedan som de främre och bakre målpunkterna i både vänster och höger putamen. Därefter definieras enskilda ingångspunkter för varje sida i området för den koronala suturen och ungefär längs den mellersta pupillinjen i det koronala planet enligt stereotaktiska neurokirurgiska standardprinciper. En lätt justering av ingångspunkterna i det koronala planet utförs för att maximera längden på banans passage inom dorsala putamen, med små justeringar efter behov för att maximera säkerheten. De två vänstra målen delar samma vänstra ingångspunkt och de två högra målen delar samma högra ingångspunkt (Figur 3).

Figur 3. Bild av målpunkter för infusionen av Upstaza™



De bakre målpunkterna justeras lateralt på de horisontella bilderna så att de förblir mitt i laterala putamen (Figur 4).

Figur 4. Bakre målpunkter för infusionen



Intrakraniell stereotaktisk placering av injektionskanyl

När den stereotaktiska registreringen är klar ska ingångspunkten på skallen markeras med en precision på 1,5 mm. Borrhål av standardstorlek borrar på vardera sidan de valda ingångspunkterna, vilket medger flexibilitet i ingångspunktens bana efter behov. Dura ska öppnas tillräckligt för att tillåta både främre och bakre banor. Infusionen påbörjas med användning av stereotaktiska verktyg baserat på de planerade banorna. Proceduren upprepas på den motsatta putamen.

Infusion i operationssalen

1. Anslut sprutan med Upstaza™ till luer lock-kopplingen i den proximala änden av den intrakraniella infusionskatetern. Var försiktig när du ansluter det inre silikonlumen till sprutan för att undvika att skada den.
2. Ladda sprutan i en infusionspump och säkra den på lämpligt sätt.
3. På grund av kanylens höga motstånd ska infusionspumpens ocklusionsgräns ställas in på den högsta nivån för att förhindra att pumpen larmar eller stör infusionen.

Ställa in pumplarmet:

Tänk på att tillverkaren av den pump du använder kan ha ställt in ett standardvärde för pumplarm som kan behöva modifieras för den intraputaminale infusionen av eladokagen-exuparvovek.

Vid användning av en kanyl med de specifikationer som beskrivs ovan rekommenderas att ett trycklarmvärde större än 16 psi/825 mmHg väljs, eftersom kanylen förlitar sig på en tryckgradient för att leverera produkten. Detta värde kommer att vara mycket högre än vid normal användning.

4. Upprätthåll kanylens och slangens sterilitet under hela proceduren, med undantag för den mest proximala änden där luerkopplingen är ansluten till en icke-steril spruta som innehåller Upstaza™.

Operationsguide för Upstaza™ PV-SE-AADC-0204

5. Pumpa Upstaza™ med en hastighet på upp till 0,003 ml/minut (0,18 ml/tim) tills den första droppen av produkten kan ses vid nålspetsen. Stoppa pumpen när en droppe bildas.
6. Placera en steril absorberande dyna, t.ex. en 4x4-kompress, under kanylens spets för att samla upp eventuella droppar av Upstaza™ som kan uppstå under priming.
7. Före den första infusionen och mellan varje infusion måste kanylen mätas och markeras för det djup den kommer att föras fram till, och 2 mm-markeringar måste läggas till längs kanylen beroende på kanalens längd.
8. Stoppa och vänta tills det neurokirurgiska teamet är redo att påbörja infusionen.
9. Starta infusionspumpen före införandet och bekräfta att Upstaza™ flödar från spetsen omedelbart före införandet.
10. Infusionskanylen förs sedan in i hjärnan till den avsedda målpunkten i putamen på den första sidan. För att minimera risken för bakåtlöde får en stylett inte föras in i hjärnan före kanylen. Nollställ den totala infusionsvolyminställningen på infusionspumpen så snart kanylen förts in till målet och utför infusion. Pumpen kommer att köras kontinuerligt under hela den 27 minuter långa infusionen, inklusive under omplaceringen till de utsedda ställena längs infusionsbanan.
11. När infusionen till det första målet är klar förs samma infusionskanyl in till det avsedda målet i putamen på hjärnans andra sida och infusionen utförs.
12. Ovanstående steg upprepas för de återstående två målen i putamen i hjärnans båda sidor efter MR-avbildning och omjustering av det stereotaktiska verktyget till de återstående målen.
13. Mellan infusionerna ska kanylen på ett säkert sätt placeras på ett sterilt bord med spetsen placerad på en steril absorberande dyna för att samla upp eventuella droppar av Upstaza™. Kör pumpen en kort stund före varje infusion för att bekräfta flöde från kanylspetsen. Sterilitet ska alltid upprätthållas.

Intraputaminal infusion av eladokagen-exuparvovek

Upstaza™ bereds med en koncentration på $5,6 \times 10^{11}$ vg/ml och 0,08 ml ska administreras till var och en av fyra intraputaminala målpunkter med en tillförselhastighet på 0,003 ml/minut under 27 minuter per mål. En volym på 0,32 ml (eller $1,8 \times 10^{11}$ vg) kommer att administreras totalt till varje patient. Under varje infusion ska kanylen placeras vid den fastställda målpunkten och sedan dras tillbaka i 2 mm steg längs med den valda intraputaminala infusionsbanan under varje 27-minuters infusion.

Operationsguide för Upstaza™ PV-SE-AADC-0204

Längden på den intraputamina infusionsbanan är baserad på putamens storlek och mäts från målpunkten. Infusionsbanans längd bestäms genom preoperativ stereotaktisk planering. Som nämnts ovan ska infusionen utföras i steg om 2 mm. Den totala infusionstiden vid varje 2 mm-tidpunkt baseras på det totala antalet infusionssteg, vilket beror på infusionsbanans längd. Den sista infusionspunkten ska vara 2 mm från kanten på putamen.

Tabellen nedan ger ett exempel på det totala antalet steg och infusionstid per steg baserat på den stereotaktiskt definierade banans längd.

Banans längd*	Totalt antal infusionssteg längs banans längd	Total infusionstid per steg
2–3 mm	2	13 minuter, 30 sekunder
4–5 mm	3	9 minuter
6–7 mm	4	6 minuter, 45 sekunder
8–9 mm	5	5 minuter, 24 sekunder
10–11 mm	6	4 minuter, 30 sekunder
12–13 mm	7	3 minuter, 52 sekunder

*Om banans längd är ett udda tal ska du avrunda nedåt till närmaste jämna tal

Pumpen ska vara påslagen under hela den 27 minuter långa infusionen, inklusive under 2 mm-justeringen av punkt på banan. Vid slutet av varje 27-minuters infusion ska sprutpumpen pausas och infusionskanylen vara kvar på plats i 5 minuter. Efter 5 minuter avlägsnas infusionskanylen och placeras på ett sterilt bord med kanylspetsen över ett absorberande material för att samla upp eventuell Upstaza™. Kör pumpen en kort stund före varje efterföljande insättning för att bekräfta en droppe läkemedel. Upprepa ovanstående steg för var och en av de 4 infusionerna.

Hantering av kanylblockeringar eller -brott

Om det mot förmodan skulle uppstå en igentäppning, vilket framgår av ett pumplarm, ska processen och tidtagningen stoppas. Notera både vid vilken tidpunkt händelsen inträffade och hur mycket produkt som levererats. Dra sedan ut kanylen ur hjärnan. Om ingen droppbildning ses efter att infusionspumpen startats om innan kanylen förs in i hjärnan kan det också tyda på ocklusion av kanylen. Dessutom kan det uppstå ett

Operationsguide för Upstaza™ PV-SE-AADC-0204

kanylbrott på grund av felaktig hantering. Dessa scenarier kräver fyllning av en andra kanyl.

Fyll en andra kanyl enligt tidigare beskrivning och återuppta processen. Se till att det finns tillräckligt med volym kvar i sprutan för att rymma en andra kanylfyllning och återstående Upstaza™-infusioner.

Operationen förväntas ta cirka 6–8 timmar.

Administrerad måldos, vg	$1,8 \times 10^{11}$ vg ($5,6 \times 10^{11}$ vg/ml x 0,32 ml)
Målkoncentration	$5,6 \times 10^{11}$ vg/ml
Dos/infusion (sammanlagt 4 infusioner, 2 per putamen)	$0,45 \times 10^{11}$ vg (per infusion)
Dosvolym/infusion	0,080 ml
Dosvaraktighet per sida vid 0,003 ml/min	27 minuter

Postoperativ vård

Efter att infusionerna av Upstaza™ har slutförts ska neurokirurgiska standardprocedurer användas för att försluta operationsstället och patienten ska vårdas enligt institutionens standardvård. Sprutan och kanylen med överbliven Upstaza™ ska kasseras enligt institutionens standardrutiner för kassering av biologiskt riskavfall. En postoperativ hjärnabbildning (magnetresonanstomografi [MRT] eller datortomografi [CT-undersökning]) ska utföras för att bekräfta att det inte finns någon postoperativ blödning eller andra negativa fynd vid infusionsställena.

Spårbarhet

Enligt sjukhusets standardprocedur ska sats- och lotnummer av Upstaza™ som administrerats till patienten registreras.