Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung erstellt und mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) abgestimmt. Dieser wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauflagt, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Eladocagene exuparvovec verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Operateur

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu Upstaza™

▼ Upstaza™ (Eladocagene exuparvovec)

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt "Meldung von Nebenwirkungen".

EINFÜHRUNG

Upstaza™ (Eladocagene exuparvovec) ist indiziert für die Behandlung von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schwerem Phänotyp.

Dosierungsinformationen

Upstaza™ wird in einem einmaligen chirurgischen Eingriff unter stereotaktischer Führung bilateral in das Putamen verabreicht. Vier separate Infusionen zu gleichen Volumina werden in das rechte anteriore Putamen, das rechte posteriore Putamen, das linke anteriore Putamen und das linke posteriore Putamen appliziert.

Die Gesamtdosis des Präparates beträgt $1{,}8 \times 10^{11}$ Vektorgenome (Vg), die als vier Infusionen von je 0,08 ml ($0{,}45 \times 10^{11}$ Vg) (2 pro Putamen) appliziert werden.

Operationsausstattung

- Infusionspumpe für Verriegelungsspritze zur Infusion mit einer Infusionsgeschwindigkeit von genau 0,003 ml/Minute.
- Eine Pole-Klemme
- MRT-kompatible Ventrikelkanüle (SmartFlow)* mit folgenden Spezifikationen:

  - Patientenberührende Teile aus Keramik

  - Produktberührende Teile aus Polyethylenterephthalat (PET)

  - mit 16-Gauge-Außendurchmesser, 200 µm Innendurchmesser, 18 mm Spitzenlänge, 26,8 cm Kanülenkörper, 30,0 cm Bohrungslänge, mit einer Gesamtlänge von 1,2 m (4 ft) und mit 0,04 ml Vorfüllvolumen, (bei einer Kanüle mit einer Gesamtlänge von 3 m (10 ft) soll das Vorfüllvolumen 0,10 ml betragen).

* Eine Reservekanüle ist bereitzuhalten für den Notfall oder für den Fall einer Fehlfunktion der Kanüle, einschließlich Kontamination, Verstopfung oder Bruch eines Teils der Kanüle.

Operationsverfahren

Upstaza™ wird im Operationssaal unter kontrollierten aseptischen Bedingungen durch einen stereotaktisch erfahrenen Neurochirurgen verabreicht.

Das neurochirurgische Vorgehen zur direkten intrazerebralen Applikation von Upstaza™ umfasst 3 Schritte:

1) Stereotaktische Planung zur Identifizierung der Zielpunkte im dorsalen Putamen und der Trajektorien für den kranialen Zugang zu den Zielpunkten,

2) Stereotaktischer neurochirurgischer Eingriff zur intrakranialen Insertion der Infusionskanüle in das Gehirn bis zu den vorgesehenen putaminalen Zielpunkten und

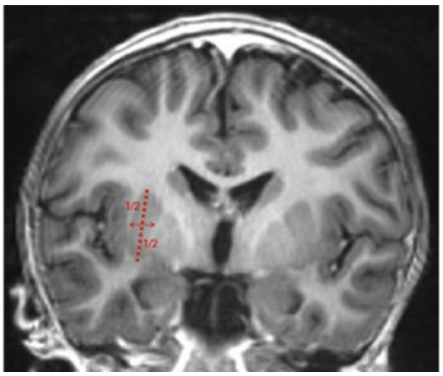
3) Intraputaminale Infusion von Eladocagene exuparvovec.

Bei der Verwendung von neurochirurgischen stereotaktischen Standardverfahren wird bei den Patienten eine bildgebende Untersuchung des Gehirns zur stereotaktischen Planung und/oder intraoperativen Navigation vor dem Eingriff durchgeführt. Jeder Patient sollte einer entsprechenden bildgebenden Diagnostik des Gehirns unterzogen werden, um die exakte Platzierung des Infusionskatheters im Putamen für die Infusion von Upstaza™ in die 4 Zielbereiche, die anterioren und posterioren Regionen des bilateralen dorsalen Putamens, zu ermöglichen.

Identifizierung der Zielpunkte im Putamen

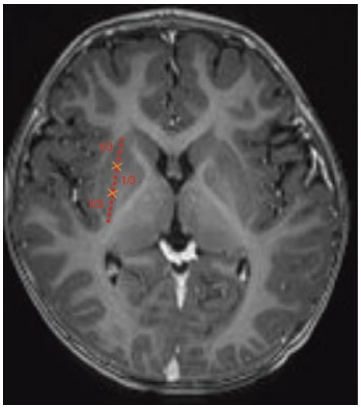
Zur Verabreichung von Upstaza™ werden je 2 spezifische Zielpunkte (einer anterior und einer posterior) im dorsalen Teil des rechten und des linken Putamens, d. h. insgesamt 4 Zielpunkte für die Infusion von Eladocagene exuparvovec, identifiziert: 1) linkes anteriores Putamen, 2) linkes posteriores Putamen, 3) rechtes anteriores Putamen und 4) rechtes posteriores Putamen. Ein stereotaktisches Bildgebungssystem sollte verwendet werden, zur Fusion von zielgerichteten T1-gewichteten MRT-Bildern mit beliebigen Sekundärsequenzen. Anschließend wird die koronare Aufnahme mit der längsten dorsoventralen Abbildung jeder Seite des Putamens identifiziert. Anhand dieser koronaren Aufnahme wird das Putamen in eine mediale und eine laterale Hälfte unterteilt, um die Mittellinienachse jedes Putamens zu bestimmen (Abbildung 1).

Abbildung 1. Koronare Aufnahme mit Darstellung der Mittellinienachse des Putamens



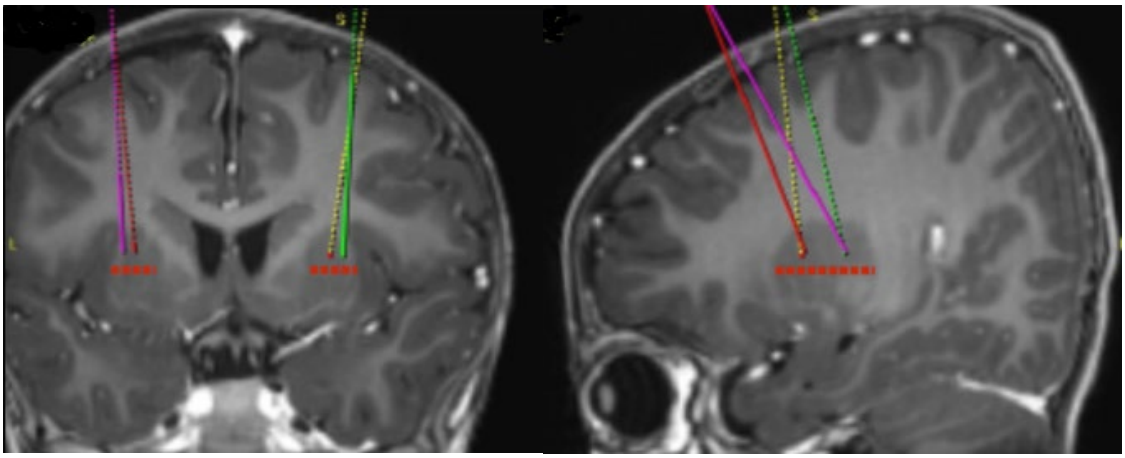
Wenn die Mittellinienachse identifiziert ist, sollte die entsprechende axiale (horizontale) Aufnahme verwendet werden, um das Putamen entlang der Mittellinienachse in ein anteriores, mittleres und posteriores Drittel zu unterteilen. Für jedes Putamen sollten zwei Zielpunkte markiert werden. Der erste Zielpunkt wird an der Grenze zwischen dem anterioren und dem mittleren Drittel der Mittellinienachse (anterior des mittleren Teils des Putamens) markiert und zielt somit auf das anteriore Putamen. Der zweite Zielpunkt wird an der Grenze zwischen dem mittleren und dem posterioren Drittel der Mittellinienachse (posterior des mittleren Teils des Putamens) markiert und zielt somit auf das posteriore Putamen (Abbildung 2).

Abbildung 2. Axiale Aufnahme mit Darstellung der Mittellinienachse des Putamens



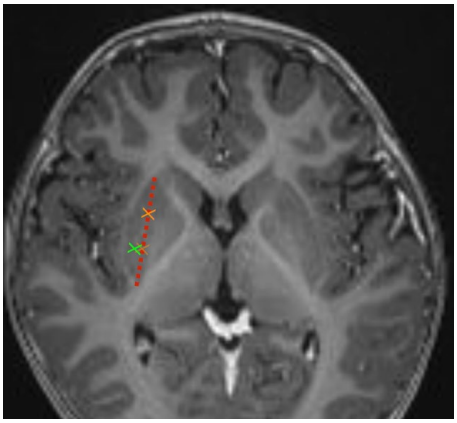
Diese markierten Positionen werden dann als anteriorer und als posteriorer Zielpunkt sowohl im linken als auch im rechten Putamen bestimmt. Anschließend wird der Eintrittspunkt für jede Seite in der Region der Sutura coronalis und etwa entlang der Mediopupillarlinie in der Koronarebene gemäß stereotaktischen neurochirurgischen Standardprinzipien definiert. Eine geringe Anpassung der Eintrittspunkte in der Koronarebene wird vorgenommen, um die Länge der Trajektorie innerhalb des dorsalen Putamens zu maximieren, bei Bedarf mit geringen Anpassungen zur Maximierung der Sicherheit. Die 2 linken Zielpunkte haben denselben linken Eintrittspunkt, und die 2 rechten Zielpunkte haben denselben rechten Eintrittspunkt. Die endgültigen Zielpunkte für jede Trajektorie sollten 2 mm dorsal (über) den anterioren und posterioren vorläufigen Zielpunkten in der mittleren horizontalen Ebene definiert werden (Abbildung 3).

Abbildung 3. Abbildung der Zielpunkte für die Infusion von Upstaza™



Die posterioren Zielpunkte werden auf den axialen (horizontalen) Aufnahmen lateral angepasst, um im zentralen Teil des lateralen Putamens zu bleiben (Abbildung 4).

Abbildung 4. Posteriore Zielpunkte für die Infusion



Chirurgischer Ablauf

An beiden Seiten wird je ein Bohrloch in Standardgröße am gewählten Eintrittspunkt gebohrt; diese erlauben einen flexiblen Trajektoriewinkel am Eintrittspunkt. Die Dura wird für eine größtmögliche Flexibilität der Trajektorie soweit wie nötig geöffnet. Die Infusion beginnt unter Verwendung von stereotaktischen Instrumenten auf Basis der geplanten Trajektorien. Der Vorgang wird am gegenüberliegenden Putamen wiederholt.

Infusion im Operationssaal

1. Verbinden Sie die Spritze mit Upstaza™ fest mit dem Luer-Lock-Konnektor am proximalen Ende des intrakranialen Infusionskatheters. Dabei ist beim Einführen des inneren Silica-Lumens in die Spritze sorgfältig darauf zu achten, dass dieses nicht beschädigt wird.
2. Setzen Sie die Spritze in eine Infusionspumpe ein und befestigen Sie die Spritze ordnungsgemäß.
3. Stellen Sie aufgrund des hohen Widerstands der Kanüle die Okklusionsgrenze der Infusionspumpe auf die höchste Stufe, um zu verhindern, dass die Pumpe einen Alarm auslöst oder die Infusion unterbricht.

   Einstellen des Pumpenalarms:

   Beachten Sie, dass der Hersteller der verwendeten Pumpe möglicherweise einen Standardwert für den Pumpenalarm voreingestellt hat, der für die intraputaminale Infusion von Eladocagene exuparvovec eventuell geändert werden muss.

   Bei Verwendung einer Kanüle mit den oben angegebenen Spezifikationen wird empfohlen, einen Druckalarmwert über 16 psi/825 mmHg einzustellen, da die Kanüle einen Druckgradienten zur Applikation des Präparates benötigt. Dieser Wert ist sehr viel höher als im normalen Betrieb.
4. Während der gesamten Dauer des Eingriffs muss die Sterilität der Kanüle und des Schlauchs aufrechterhalten werden, mit Ausnahme des proximalsten Endes, an dem der Luer an eine unsterile Spritze mit Upstaza™ angeschlossen wird.

5. Pumpen Sie Upstaza™ mit einer Rate von bis zu 0,003 ml/Minute, bis der erste Tropfen des Präparates an der Spitze der Nadel zu sehen ist.
6. Legen Sie eine sterile saugfähige Kompresse, zum Beispiel eine 4x4-Mullkompresse, unter die Spitze der Kanüle, um Tropfen von Upstaza™ aufzunehmen, die beim Vorfüllen austreten können.
7. Stoppen und warten Sie, bis das neurochirurgische Team bereit ist, um die Infusion zu beginnen.
8. Nehmen Sie vor dem Einführen der Kanüle die Infusionspumpe in Betrieb und vergewissern Sie sich unmittelbar vor dem Einsetzen, dass Upstaza™ an der Spitze austritt.
9. Anschließend wird die Infusionskanüle in das Gehirn bis zum vorgesehenen Zielpunkt im Putamen auf der ersten Seite eingeführt. Setzten Sie das Gesamtabgabevolumen an der Infusionspumpe auf null, sobald die Kanüle bis zum Zielpunkt eingeführt ist, und führen Sie die Infusion durch. Die Pumpe läuft kontinuierlich während der gesamten 27-minütigen Infusion, auch während der Repositionierung an die vorgesehenen Stellen entlang der Infusionsstrecke.
10. Nach Abschluss der Infusion am ersten Zielpunkt wird dieselbe Infusionskanüle in den vorgesehenen Zielpunkt im Putamen auf der anderen Hirnseite eingeführt und die Infusion durchgeführt.
11. Nach MRT-Aufnahmen und Neuausrichtung des Stereotaxiesystems auf die 2 verbleibenden Zielpunkte werden die obigen Schritte für diese Zielpunkte im Putamen auf beiden Seiten des Gehirns wiederholt.
12. Zwischen den Infusionen sollte die Kanüle sicher auf einem sterilen Tisch platziert werden, wobei die Spitze auf eine sterile saugfähige Kompresse gelegt wird, um eventuell austretende Tropfen von Upstaza™ aufzunehmen. Lassen Sie die Pumpe vor jeder Infusion kurz laufen, um sicherzugehen, dass das Präparat an der Spitze der Kanüle austritt. Die Sterilität muss jederzeit aufrechterhalten werden.

Intraputaminale Infusion von Upstaza™

Upstaza™ enthält eine Nennkonzentration von $5{,}6 \times 10^{11}$ Vg/ml. In jeden der 4 intraputaminalen Zielpunkte sind 0,08 ml mit einer Infusionsrate von 0,003 ml/Minute über 27 Minuten pro Zielpunkt zu applizieren. Jedem Patienten wird ein Gesamtvolumen von 0,32 ml bzw. $1{,}8 \times 10^{11}$ Vg verabreicht. Während jeder Infusion sollte die Kanüle an den vorgesehenen Zielpunkt platziert und anschließend entlang der gewählten intraputaminalen Infusionsstrecke während jeder 27-minütigen Infusion in 2-mm-Schritten zurückgezogen werden.

Die Länge der intraputaminalen Infusionsstrecke hängt von der Größe des Putamens ab und wird vom Zielpunkt aus gemessen. Die Länge der Infusionsstrecke wird bei der präoperativen stereotaktischen Planung bestimmt. Wie oben erwähnt, sollte die Infusion in 2-mm-Schritten erfolgen. Der doralste Infusionspunkt ist so zu wählen, dass in der koronaren Schnittebene noch mindestens 2 mm darüber Putamengewebe nachweisbar ist, so soll möglichst ein Backflow außerhalb des Putamens vermieden werden. Die Gesamtinfusionsdauer an jedem 2-mm-Schritt

hängt von der Gesamtzahl der Infusionsschritte ab, die wiederum von der Länge der Infusionsstrecke bestimmt wird.

Die folgende Tabelle zeigt ein Beispiel für die Gesamtzahl an Schritten und die Infusionsdauer pro Schritt entsprechend der stereotaktisch bestimmten Länge der Infusionsstrecke.

Infusionsstrecke*	Gesamtinfusionsschritte entlang der Strecke	Gesamtinfusionsdauer pro Schritt
4-5 mm	3	9 Minuten
6-7 mm	4	6 Minuten 45 Sekunden
8 mm	5	5 Minuten 24 Sekunden

*Wenn die Streckenlänge eine ungerade Zahl ist, soll sie auf die nächstniedrigere gerade Zahl abgerundet werden

Die Pumpe muss für die Dauer der 27-minütigen Infusion laufen, und zwar auch während der 2-mm-Positionswechsel auf der Infusionsstrecke. Am Ende jeder 27-minütigen Infusion sollte die Spritzenpumpe angehalten werden, und die Infusionskanüle sollte für 5 Minuten liegen bleiben. Dann, nach 5 Minuten, wird die Infusionskanüle entfernt und auf einen sterilen Tisch gelegt, wobei die Kanülenspitze auf einer saugfähigen Unterlage liegen sollte, um eventuell austretendes Upstaza™ aufzunehmen. Lassen Sie die Pumpe vor dem nächsten Einführen der Kanüle kurz laufen, um sicherzugehen, dass ein Tropfen des Präparats austritt. Die obigen Schritte sind für jede der 4 Infusionen zu wiederholen.

Vorgehensweise bei Verstopfen:

Im unwahrscheinlichen Fall, dass es zu einem Verstopfen der Kanüle kommt, was durch einen Pumpenalarm angezeigt wird, stoppen Sie den Infusionsvorgang und die Zeitmessung, notieren Sie den Zeitpunkt des Ereignisses und die Menge an bereits appliziertem Präparat und ziehen Sie die Kanüle aus dem Gehirn heraus.

Verwenden Sie eine zweite Kanüle, füllen Sie diese wie oben beschrieben vor und setzen Sie den Infusionsvorgang fort.

Der chirurgische Eingriff dauert voraussichtlich etwa 6-8 Stunden.

Verabreichte Vg-Zieldosis	$1{,}8 \times 10^{11}$ Vg ($5{,}6 \times 10^{11}$ Vg/ml * 0,32 ml)
Zielkonzentration	$5{,}6 \times 10^{11}$ Vg/ml
Dosis/Infusion (insgesamt 4 Infusionen, je 2 pro Putamen)	$0{,}45 \times 10^{11}$ Vg (pro Infusion)

Dosisvolumen/Infusion	0,080 ml
Dosisdauer pro Seite bei 0,003 ml/min	27 Minuten

Postoperative Versorgung

Nach Abschluss der Upstaza™ Infusionen sollte die Operationsstelle mit neurochirurgischen Standardverfahren verschlossen und der Patient oder die Patientin gemäß den Standardmaßnahmen der Einrichtung versorgt werden. Die Spritze und die Kanüle mit restlichem Upstaza™ sollten gemäß den Standardverfahren der Einrichtung für die Entsorgung von biogefährdenden Abfällen entsorgt werden. Eine postoperative radiologische Bildgebung (z.B. MRT-T2-Aufnahme, CT) sollte angefertigt werden, um sicherzugehen, dass keine postoperative Blutung oder andere unerwünschte Komplikationen an den Infusionsstellen eingetreten sind. Ferner sollte durch eine radiologische Bildgebung (MRT-T2-Aufnahme) die korrekte Applikation von Upstaza™ dokumentiert werden.

Risiko von Verfahrenskomplikationen einschließlich Liquorlecks

Zu den Risiken einer Eingriffskomplikation gehören Blutungen, Infektionen (um die Operationsstelle herum) und Liquorlecks. In 3 offenen klinischen Studien wurde ein postoperativer Austritt zerebrospinaler Flüssigkeit (Liquorleck) bei 3 von 28 Patienten berichtet; Fälle von schweren Blutungen oder Infektionen traten nicht auf.

Patienten, die sich einer Upstaza™-Behandlung unterziehen, sollten nach der Verabreichung sorgfältig auf Liquorlecks überwacht werden, insbesondere in Bezug auf das Risiko einer Meningitis und Enzephalitis.

Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Upstaza™.

Rückverfolgbarkeit

Dokumentieren Sie gemäß den Standardverfahren Ihrer Einrichtung die Set- und Chargennummer des verabreichten Upstaza™ Präparats.

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51- 59, 63225 Langen, www.pei.de, anzuzeigen. Email: pharmakovigilanz2@pei.de

Sie können Nebenwirkungen auch an PTC Therapeutics unter pharmacovigilance@ptcbio.com melden.

Wenn Sie Fragen haben oder weitere Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an PTC Therapeutics unter medinfo@ptcbio.com.

Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Upstaza™ sowie auf der deutschen Website von PTC Therapeutics:

www.ptcbio.de