



19 May 2022
EMA/CHMP/274542/2022
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Summary of opinion¹ (initial authorisation)

Upstaza

eladocogene exuparvovec

On 19 May 2022, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion, recommending the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances² for the medicinal product Upstaza³, intended for the treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. As Upstaza is an advanced therapy medicinal product, the CHMP positive opinion is based on an assessment by the Committee for Advanced Therapies. The applicant for this medicinal product is PTC Therapeutics International Limited.

Upstaza will be available as a 2.8×10^{11} vector genomes/0.5 mL solution for infusion. The active substance of Upstaza is eladocogene exuparvovec, a gene therapy product which infuses the gene encoding for the human AADC enzyme into the putamen region of the brain. The subsequent expression of AADC results in dopamine production and, as a result, development of motor function in patients with AADC deficiency.

The benefit of Upstaza is the improvement in motor function. The most common side effects are initial insomnia, irritability and dyskinesia.

The full indication is:

Upstaza is indicated for the treatment of patients aged 18 months and older with a clinical, molecular, and genetically confirmed diagnosis of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency with a severe phenotype (see section 5.1).

Upstaza should be administered by a qualified neurosurgeon in a centre specialised in stereotactic neurosurgery.

Detailed recommendations for the use of this product will be described in the summary of product

¹ Summaries of positive opinion are published without prejudice to the Commission decision, which will normally be issued 67 days from adoption of the opinion

² In exceptional circumstances, an authorisation may be granted subject to certain specific obligations, to be reviewed annually. This happens when the applicant can show that they are unable to provide comprehensive data on the efficacy and safety of the medicinal product, due to the rarity of the condition it is intended for, limited scientific knowledge in the area concerned, or ethical considerations involved in the collection of such data.

³ This product was designated as an orphan medicine during its development. EMA will now review the information available to date to determine if the orphan designation can be maintained



characteristics (SmPC), which will be published in the European public assessment report (EPAR) and made available in all official European Union languages after the marketing authorisation has been granted by the European Commission.



CHMP raccomanda Eladocagene exuparvovec di PTC Therapeutics™ come primo trattamento per i pazienti con carenza di AADC

Una volta ratificata, Eladocagene exuparvovec sarà la prima terapia genica somministrata direttamente a livello cerebrale

I risultati degli studi clinici hanno dimostrato miglioramenti sostenuti nella funzione motoria e cognitiva

Roma 20 maggio 2022 - PTC Therapeutics, Inc. ha annunciato oggi che l'approvazione del primo trattamento per modificare il decorso della malattia rara "deficit della decorabossilasi degli L-amminoacidi aromatici" (AADC) ha fatto un significativo passo avanti, dopo che l'autorizzazione alla commercializzazione è stata raccomandata dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Eladocagene exuparvovec, una terapia di sostituzione genica una tantum che corregge il difetto genetico alla base del disturbo, è raccomandata per i pazienti di età superiore ai 18 mesi.

"L'opinione positiva del CHMP rende disponibile una terapia genica una tantum per i pazienti che convivono con questa malattia devastante", ha dichiarato Riccardo Ena, Country Manager Italy. "È una testimonianza della nostra determinazione ad utilizzare la scienza più all'avanguardia, per promuovere terapie innovative per le patologie le cui esigenze rimangono a tutt'oggi insoddisfatte"

" Eladocagene exuparvovec, una terapia genica una tantum, può cambiare la vita", ha affermato Paul Wuh-Liang Hwu, M.D., Ph.D., ricercatore capo presso il National Taiwan University Hospital. "Il deficit di AADC è un disturbo neurologico devastante, in assenza di un trattamento efficace. Prima della terapia, i bambini affetti non riuscivano nemmeno a sollevare la testa, ma ora molti possono sedersi, stare in piedi se aiutati, mangiare da soli, e alcuni possono anche camminare e parlare" ha affermato il Prof. Vincenzo Leuzzi, Professore Ordinario di Neuropsichiatria Infantile presso l'Università di Roma La Sapienza e responsabile UOC di Neuropsichiatria Infantile presso il Dipartimento di Neuroscienze Umane del Policlinico Umberto I di Roma.

Il parere del CHMP si basa sui risultati di studi clinici condotti a Taiwan. Inoltre, nell'applicazione sono stati inclusi i dati dell'uso compassionevole del trattamento nei pazienti in Europa. Negli studi clinici, i pazienti sono passati dall'assenza di qualsiasi tappa motoria dello sviluppo, a sviluppare capacità motorie clinicamente significative, tra cui il controllo della testa, stare seduti e in piedi, fin dai tre mesi successivi al trattamento, con miglioramenti rapidi, con un progresso continuo, fino a nove anni dopo il trattamento.¹ Si è inoltre osservato un miglioramento delle capacità cognitive e comunicative in tutti i pazienti trattati.²³

La Commissione Europea dovrebbe ratificare l'autorizzazione alla commercializzazione di eladocagene exuparvovec in circostanze eccezionali entro circa due mesi. La decisione sarà applicabile a tutti i 27 Stati membri dell'Unione Europea, così come a Islanda, Norvegia e Liechtenstein.

Informazioni su Eladocagene exuparvovec

Eladocagene exuparvovec, precedentemente PTC-AADC, è una terapia una tantum del gene della sostituzione per il trattamento del deficit di AADC. È una terapia genica basata sul sierotipo del virus adeno-associato ricombinante 2 (AAV2), contenente il gene DDC umano.¹ È progettata per correggere il difetto genetico soggiacente, sviluppando un gene DDC funzionante direttamente nel putamen, aumentare l'enzima AADC e ripristinando la produzione di dopamina.¹



Il profilo di efficacia e sicurezza di eladocagene exuparvovec è stato dimostrato attraverso studi clinici e programmi di uso compassionevole. 1 La prima dose somministrata ad un paziente risale a oltre 10 anni fa. Negli studi clinici, eladocagene exuparvovec ha dimostrato miglioramenti neurologici rapidi, proseguiti per un massimo di nove anni dopo il trattamento. Gli effetti collaterali più comuni sono stati insonnia iniziale, irritabilità e discinesia. L'indicazione completa proposta dal CHMP per la ratifica è la seguente:

"Eladocagene exuparvovec è indicato per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 18 mesi con deficit di decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici (AADC) clinicamente, molecolarmente e geneticamente confermato, con un fenotipo grave."

La somministrazione di eladocagene exuparvovec avviene attraverso una procedura chirurgica stereotassica, una procedura neurochirurgica minimamente invasiva utilizzata per il trattamento di una serie di disturbi neurologici pediatrici e negli adulti.¹ La procedura di somministrazione di eladocagene exuparvovec sarà eseguita da un neurochirurgo qualificato in un centro specializzato in neurochirurgia stereotassica.

Carenza di L-aminoacido decarbossilasi aromatico (AADC)

La carenza di AADC è una malattia genetica fatale e rara che causa tipicamente disabilità grave e sofferenza fin dai primi mesi di vita, pregiudicante ogni funzione di vita - fisico, mentale e comportamentale. La sofferenza dei bambini con carenza di AADC può essere esacerbata da: episodi di crisi oculogriche invalidanti, simili a convulsioni, che possono accadere ogni giorno e durare per ore, facendo roteare gli occhi verso l'alto, causando vomito frequente, problemi comportamentali, difficoltà a dormire, oltre a complicazioni potenzialmente letali quali infezioni respiratorie e disturbi gastrointestinali.

Non esiste alcun trattamento che modifichi il decorso della malattia che sia stato approvato, per la carenza di AADC e le vite dei bambini affetti sono influenzate severamente ed abbreviate, con l'uso di molti farmaci differenti per contribuire a controllare i sintomi. Anche la terapia fisica, occupazionale e logopedica in corso, oltre che gli interventi, compresa la chirurgia, sono spesso necessari per gestire complicazioni potenzialmente pericolose, come infezioni, gravi problemi di alimentazione e respirazione e scoliosi.

Informazioni su PTC Therapeutics, Inc.

PTC è una società biofarmaceutica internazionale scientifica, focalizzata sulla scoperta, lo sviluppo e la commercializzazione di farmaci clinicamente differenziati, in grado beneficiare i pazienti affetti da malattie rare. La capacità di PTC di innovare, per identificare nuove terapie e commercializzare prodotti a livello globale sta alla base degli investimenti, in una pipeline di farmaci trasformativi solida e diversificata. La mission di PTC è quella di fornire l'accesso ai migliori trattamenti in classe per i pazienti che possiedono poche o nessuna opzione di trattamento. La strategia di PTC è di sfruttare la sua forte esperienza scientifica e clinica e l'infrastruttura commerciale globale per portare le terapie fino ai pazienti. PTC ritiene che questo



permetta di massimizzare il valore per tutti i suoi stakeholder. Per saperne di più su PTC, visitate www.ptcbio.com e seguiteci [su Facebook](#), [Instagram](#), [LinkedIn](#) e [Twitter](#) [su @PTCBio](#).

Per ulteriori informazioni:

Alessandra Baroni, Senior Medical Director PTC Italia

abaroni@ptcbio.com

medinfo@ptcbio.com

Dichiarazioni previsionali

Il presente comunicato stampa contiene dichiarazioni previsionali ai sensi del Private Securities Litigation Reform Act del 1995. Tutte le dichiarazioni contenute in questa versione, diverse dalle dichiarazioni di fatto storico, sono dichiarazioni previsionali, comprese le dichiarazioni riguardanti: le aspettative future, i piani e le prospettive per PTC, anche per quanto riguarda la tempistica prevista delle sperimentazioni cliniche e degli studi, disponibilità di dati, comunicazioni regolamentari e risposte e altre questioni; aspettative nei confronti di eladocagene exuparvovec, comprese eventuali decisioni normative adottate dalla Commissione europea; le aspettative di PTC in relazione alle licenze, alle dichiarazioni regolamentari e alla commercializzazione di altri prodotti e prodotti candidati; strategia di PTC, operazioni future, situazione finanziaria futura, entrate future, costi previsti; e gli obiettivi della gestione. Altre dichiarazioni lungimiranti possono essere identificate dalle parole, "guida", "piano", "anticipare", "credere", "stimare", "aspettarsi", "intendere", "poter", "obiettivo", "potenziale", "volontà", "volere", "potrebbe", "dovrebbe", "continuare", " " ed espressioni simili.

I risultati effettivi, la performance o i traguardi raggiunti da PTC potrebbero differire sostanzialmente da quelli espressi o impliciti dalle dichiarazioni previsionali fatte, a seguito di una serie di rischi e incertezze, compresi quelli relativi: al risultato dei prezzi, le trattative di copertura e rimborso con terzi, i quali pagano per i prodotti, o i prodotti candidati di PTC, che PTC commercializza o potrebbe commercializzare in futuro; aspettative rispetto a eladocagene exuparvovec e ad altri programmi nell'ambito della piattaforma di terapia genica di PTC, comprese eventuali osservazioni normative e potenziali approvazioni, le capacità di fabbricazione e il potenziale impatto finanziario, i benefici del suo impianto di produzione biologica in leasing e il potenziale conseguimento di tappe fondamentali di sviluppo, regolamentazione e vendita e pagamenti potenziali che le PTC possono essere obbligate a effettuare; effetti commerciali significativi, compresi gli effetti dell'industria, del mercato, delle condizioni economiche, politiche o regolamentari; modifiche delle leggi, dei regolamenti, delle tariffe e delle politiche fiscali e di altro tipo; la base di pazienti ammissibili e il potenziale commerciale dei prodotti e dei candidati del prodotto di PTC; l'approccio scientifico di PTC e il progresso generale dello sviluppo; e i fattori discussi nella sezione "Fattori di rischio" del rapporto annuale più recente di PTC sul modulo 10-K, nonché eventuali aggiornamenti di questi fattori di rischio archiviati di volta in volta in altri depositi di PTC con la SEC. Siete invitati a considerare attentamente tutti questi fattori.

Come per qualsiasi farmaco in fase di sviluppo, vi sono rischi significativi nello sviluppo, approvazione normativa e commercializzazione di nuovi prodotti. Non ci sono garanzie che qualsiasi prodotto riceverà o manterrà l'approvazione normativa in qualsiasi territorio, o si rivelerà un successo commerciale, incluso eladocagene exuparvovec.



Le dichiarazioni previsionali contenute nel presente documento rappresentano le opinioni di PTC solo a partire dalla data del presente comunicato stampa e PTC non si impegna né prevede di aggiornare o rivedere tali dichiarazioni previsionali, per riflettere i risultati effettivi o i cambiamenti di piani, prospettive, ipotesi, stime o proiezioni, o altre circostanze che si verificano dopo la data del presente comunicato stampa, salvo quanto previsto dalla legge.

Riferimenti:

¹Tai CH, et al. Efficacia a lungo termine e sicurezza dell'eladocagene exuparvovec in pazienti con carenza di AADC. *Mol Ther.* 2022;30(2):509-518.

²Chien et al. La terapia genica di ^{AGIL}-AADC provoca i miglioramenti sostenuti nelle tappe motorie e inerenti allo sviluppo con 5 anni in bambini con la carenza di AADC. Poster presentato al 48° incontro annuale della Child Neurology Society, Charlotte, NC, USA, 23-26 ottobre 2019.

³Chien YH, et al. Efficacia e sicurezza della terapia genica AAV2 nei bambini con carenza di L-amminoacido decarbossilasi aromatico: uno studio open-label di fase 1/2. *Lancet Child Adolesc Health.* 2017;1(4):265-273.