

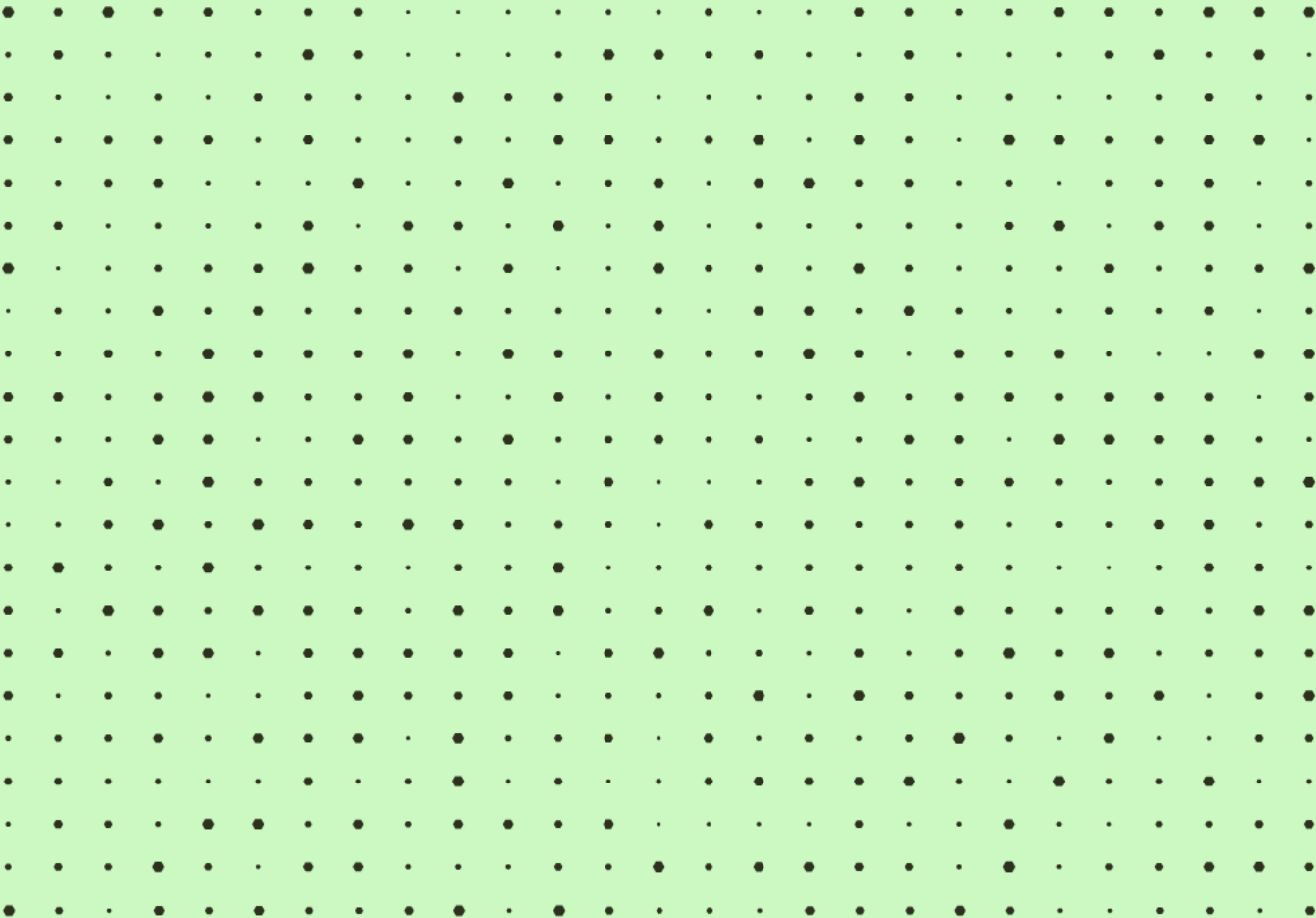
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Eladocageneksuparvovek (Upstaza)

til behandling av pasienter i alderen 18 måneder og eldre med en klinisk, molekylær og genetisk bekreftet diagnose av aromatisk L-aminosyredekarboksylase (AADC)-mangel med en alvorlig fenotype

ID2020_068

30.09.2024



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Upstaza (eladokageneksuparvovek, forkortet EE). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at EE har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse på særskilt grunnlag. Markedsføringstillatelse på særskilt grunnlag er en type markedsføringstillatelse til legemidler der produsenten ikke kan gi omfattende data om effekt og sikkerhet, fordi tilstanden som skal behandles er sjelden eller fordi innhenting av slik informasjon ikke er mulig eller er uetisk. I metodevurderingen er effekt, sikkerhet og behandlingskostnader belyst. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av PTC Therapeutics International Limited.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2020_068: En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eladocagene exuparvovec (Upstaza) til behandling av pasienter i alderen 18 måneder og eldre med en klinisk, molekylær og genetisk bekreftet diagnose av aromatisk L-aminosyredekarboksylase (AADC)-mangel med en alvorlig fenotype.
Legemiddelfirma	PTC Therapeutics International Limited
Preparat	Upstaza
Virkestoff	Eladokageneksuparvovek
ATC-kode	A16A B26
Aktuell indikasjon	Behandling av pasienter i alderen 18 måneder og eldre med en klinisk, molekylær og genetisk bekreftet diagnose av aromatisk L-aminosyredekarboksylase (AADC)-mangel med en alvorlig fenotype.
Virkningsmekanisme	EE er et genterapilegemiddel som uttrykker det humane aromatiske L-aminosyredekarboksylase-enzymet (hAADC)
Dosering	Engangsbehandling der en total dose på $1,8 \times 10^{11}$ vg blir levert som fire infusjoner i hjernen (to per putamen). Krever nevrokirurgisk administrering ved hjelp av stereotaktisk verktøy.

Sykdom

AADC-mangel	
Om sykdommen	AADC-mangel er en sjelden og alvorlig nevrologisk lidelse forårsaket av patogene varianter i genet som koder for AADC-enzymet. Sykdommen fører til mangel på nevrotransmitterne dopamin, serotonin, adrenalin og noradrenalin. Fenotype ved AADC-mangel er et spektrum som går fra forsinket intellektuell, kognitiv og motorisk utvikling og til alvorlig fenotype hvor den motoriske utviklingen har stoppet fullstendig opp.
Pasientgrunnlag i Norge	Man kjenner til <5 norske pasienter med AADC-mangel per i dag. Ingen av disse er aktuelle for behandling med EE. Behandling med EE kan være aktuelt dersom det tilkommer nye pasienter. I løpet av en femårsperiode kan det forventes i gjennomsnitt 0 – 1 nye norske pasienter. Kun pasienter med AADC-mangel med en alvorlig fenotype vil være aktuelle for genterapi.
Behandling i norsk klinisk praksis	Standardbehandling av AADC-mangel gis av multidisiplinære team og omfatter både medikamentell behandling, pleie ved funksjonstap og oppfølging i spesialisthelsetjenesten.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av alvorlighet:

AADC-mangel er en svært sjelden og alvorlig nevrologisk lidelse forårsaket av mangel på neurotransmitterne dopamin, serotonin, adrenalin og noradrenalin. Pasientene fødes med sykdommen og symptomene viser seg tidlig etter fødsel ved alvorlig fenotype.

Pasientene med AADC-mangel har typisk komplekse symptomer med utslag i redusert motorisk, kognitiv og atferdsmessig utvikling samt symptomer fra det autonome nervesystemet.

Mangelen på dopamin fører til manglende viljestyrt motorisk utvikling. Ved alvorlig fenotype vil pasientene være fullstendig pleietrengende. De motoriske symptomene inkluderer bl.a. hypotoni (mangel på muskelkraft), dystoni (ukontrollerte muskelbevegelser), tilstivninger og okulogyr krise (OGC) med langvarig, ufrivillig fiksering av øyne. Pasientene vil ikke utvikle hodekontroll eller evnen til å sitte, stå eller gå. Både dopamin og serotonin er viktig for kognitiv utvikling og de reduserte eller manglende nivåene av disse neurotransmitterne gir seg utslag i manglende språkutvikling og kommunikasjonsferdigheter. Dopamin og serotonin er også viktige for å kontrollere følelseslivet. Mangelen på adrenalin og noradrenalin viser seg i form av symptomer fra det sympatiske nervesystemet, f.eks. overdreven svette og ustabil temperaturregulering. I kroppen har serotonin funksjoner i alle kroppens organsystemer, som også blir rammet av AADC-mangel.

Pasienter med alvorlig AADC-mangel har en forhøyet risiko for å dø i løpet av de første ti leveårene som følge av komplikasjoner ved sykdommen, slik som lungebetennelse, aspirasjon og kardiorespiratoriske hendelser.

Livskvalitet og forventet levealder ved alvorlig AADC-mangel er betydelig redusert sammenlignet med normalbefolkningen. Ettersom det er bestilt en forenklet metodevurdering er det ikke gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad. DMP vurderer imidlertid at prognosetapet for pasienter med AADC-mangel med alvorlig fenotype er i samme størrelsesorden som ved et naturlig forløp av for eksempel spinal muskelatrofi (SMA) type 1 eller type 2, jfr. ID2017_001.

DMPs vurdering av nytte:

Hvilken symptombyrde og alvorlighetsgrad pasienter med AADC-mangel har, avhenger bl.a. av eventuell restfunksjon av AADC-enzymet. I klinisk praksis vil man forsøke annen medikamentell behandling dersom pasientene har tilstrekkelig restfunksjon. Behandling med EE er kun aktuelt å tilby pasienter som ikke har effekt av annen medikamentell behandling.

Til sammen 30 pasienter har fått EE i studiesammenheng. EE administreres til putamen i hjernen. For inklusjon i studiene måtte pasientene være eldre enn 18 måneder slik at kraniet var sterkt nok for den kirurgiske prosedyren knyttet til administrasjon.

Pasientene var gjennomsnittlig 3,8 år gamle da de mottok EE. Den yngste pasienten var 19 måneder og den eldste 8,5 år. Ingen av pasientene hadde fullstendig hodekontroll, og hadde dermed en betydelig lavere motorisk funksjon ved baseline enn forventet for barn på denne alderen. Det primære endepunktet i EE studiene var motorisk utvikling og oppnåelse av nye motoriske milepæler, målt ved det standardiserte måleverktøyet Peabody Development Motor scale 2 (PDSM-2).

Ved siste datakutt var pasientene fulgt mellom 2 - 10,5 år etter administrasjon av EE. Etter behandling var det stor variasjon i observert effekt på motorisk utvikling mellom pasientene. 20 % av pasientene oppnådde aldri hodekontroll, samtidig som rundt 30 % av pasientene kunne gå med assistanse.

Til tross for usikkerhet rundt i hvilken grad studieresultatene er overførbare til norsk klinisk praksis, ser det ut til at over halvparten av pasientene utviklet mindre avansert (men likevel klinisk betydningsfull) motorisk funksjon på tvers av studiene. For 63,3 % av pasientene ble det målt full hodekontroll og 63,3 % av pasientene kunne også sitte med assistanse i 8 sekunder eller lengre, på to eller flere målinger. Når det gjelder livskvalitet vurderer DMP at det har stor klinisk betydning dersom pasienten oppnår begge disse motoriske milepælene, ettersom bl.a. selvstendig spising, gripe etter gjenstander og visuell orientering i større grad er mulig dersom pasienten kan sitte med hodekontroll. Det vil imidlertid være viktig at pasientene opprettholder disse funksjonene i lengre tidsperioder enn 8 sekunder, og på gjentatte målinger, for at man skal kunne omtale effekten som god.

Effekten på motoriske endepunkter så i studiene ut til å avta etter noe tid for noen av pasientene. Man vet per i dag ikke om effekten av genterapien vil vare livet ut, eller hva avtagende effekt eventuelt skyldes.

Det er kjent at 6 av de 30 studiepasientene per i dag er døde. Ettersom man vet så lite om levealder ved et naturlig sykdomsforløp er det ikke mulig å si om behandling med EE kan forlenge levealder for pasienter med alvorlig AADC-mangel.

Det vil være noe risiko knyttet til den kirurgiske prosedyren, men ingen av studiepasientene døde som følge av administrasjon eller bivirkninger av EE. Det antas at pasienter behandlet med EE lever minst like lenge som ubehandlede pasienter så lenge den stereotaktiske prosedyren utføres i henhold til gitte anbefalinger. Norske pasienter som skal behandles med EE vil måtte motta denne på et kvalifisert utenlandsk senter.

I norsk klinisk praksis vil behandlingsmålet for EE være økt livskvalitet. Medisinske fageksperter legger ikke til grunn økt overlevelse og forventer ikke at flertallet av pasientene vil lære seg å gå. Sammen med motorisk utvikling, er reduksjon i dystonier en forutsetning for at pasientene skal kunne bruke rullestol på en god måte. Mange av de parameterne som man forventer at gir bedret livskvalitet og klinisk signifikant nytte har ikke vært målt eller er ikke godt nok rapportert fra de kliniske studiene. Erfaring fra klinisk praksis bekrefter imidlertid tendenser som er beskrevet fra de kliniske studiene

DMPs vurdering av ressursbruk:

Ifølge medisinske fageksperter må behandling med EE administreres i utlandet, på utenlandsk senter med spesialisert kompetanse og riktig stereotaktisk utstyr. PTC har ikke søkt om maksimalpris for Upstaza i Norge, men referer i innsendt dokumentasjon til en referansepris (uten mva) nærmere referanseprisen i

UK (€ 3,0 millioner) (1). Avhengig av i hvilket land behandlingen gis, må det gjøres påslag for merverdiavgift (mva) etter lokale regler og satser. I Norge er merverdiavgiften 25 %.

Ressursbruk blir i overkant av 50,6 millioner NOK per pasient når kostnader knyttet til transport og kirurgi på et utenlandsk sykehus legges til. Legemiddelkostnaden for EE er svært høy og vil resultere i en betydelig ressursbruk ved en eventuell innføring av legemiddelet med dagens referansepris. Med mindre PTC velger å redusere prisen vesentlig, er denne ressursbruken høy sammenlignet med andre legemidler til behandling av sjeldne og svært alvorlige sykdommer, samtidig som graden av sykdomsmodifiserende effekt på kort sikt og effektvarighet på lang sikt er usikker.

Sykehusinnkjøp håndterer eventuelle pristilbud fra PTC og skriver prisnotat.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

Samlede budsjettkonsekvenser avhenger av hvor mange pasienter som tilkommer neste femårsperiode, og insidensen for AADC-mangel er usikker. DMP anslår, basert på estimater fra nyfødtscreening i Europa, at det i løpet av en femårsperiode kan være aktuelt å behandle 0-1 norske pasienter med Upstaza (EE). De samlede utgiftene per pasient for legemiddel, stereotaktisk kirurgi og utenlandsreise vil være på om lag 50,6 millioner NOK. Budsjettkonsekvensene er forenklete.

Dersom insidensen er høyere og 1-2 nye pasienter er aktuelle for behandling vil budsjettkonsekvensene bli om lag 50,6-101,2 millioner NOK denne perioden. Siden insidensen er så lav og det er noe tilfeldig når det fødes pasienter med sykdommen, kan det også hende at det ikke vil tilkomme noen nye pasienter kommende femårsperiode.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Alvorlig AADC-mangel fører til flere komplekse symptomer hos pasientene. Behandling med EE ser ut til å ha effekt på noen av symptomene som skyldes mangelen på dopamin, adrenalin og noradrenalin, mens det ikke forventes effekt på andre symptomer som skyldes mangelen på serotonin.

Det har ikke vært mulig å kvantifisere hvor mange gode leveår pasientene vinner som følge av behandling med EE. Dette skyldes dels at sykdommen er svært sjelden og at man per i dag har for lite kunnskap om det naturlige forløpet inkludert forventet levealder. På grunn av dette har man ikke et godt nok referansepunkt for å etablere relativ effekt av EE.

Det var innad i studiene målt store variasjoner i effekt på motoriske endepunkt mellom pasientene, og dette bidrar også til usikkerhet rundt hvilken effekt man kan forvente å se i klinisk praksis. Yngre alder ved administrasjon er trolig gunstig for effekten av behandlingen, og i Norge vil man tilstrebe å gi behandling med EE nærmere 18 måneders alder/når kraniet er sterkt nok for den kirurgiske prosedyren. Studieresultatene kan også tyde på at en dose EE som er 30 % høyere enn den markedsførte dosen gir en bedre effekt på motoriske endepunkter, og det er usikkert om resultatene fra disse pasientene kan overføres til pasienter som mottar kommersielt tilgjengelig (markedsført) Upstaza.

Medisinske fageksperter vil ønske å se på resultatene fra individuelle studiepasienter ved predikering av overførbarhet av effekt til norsk klinisk praksis. Viktige parametere og karakteristika knyttet til dette er alder ved symptomdebut, alder ved behandling med EE, genotypens antatte eller kjente korrelasjon med fenotype og restfunksjon for AADC-enzymet, motorisk funksjon og nivåer av neurotransmittere, særlig dopamin i cerebros spinalvæsken.

Det er usikkert om administrasjon av genterapi til putamen eller midthjernen vil gi best effekt og/eller ha best sikkerhetsprofil ved AADC-mangel. Da EMA innvilget MT for EE ble det kommentert at administrasjon til midthjernen trolig er like sikkert som administrasjon til putamen, i tillegg til at (dopamin)effekten trolig er bedre med administrasjon til midthjernen, bl.a. fordi tilgangen på L-Dopa, forløperen til dopamin og substratet for AADC enzymet, er bedre i midthjernen hvor denne syntesen vanligvis foregår. Per i dag foreligger det kun markedsføringstillatelse for EE administrert til putamen. Genterapi med administrasjon til midthjernen undersøkes i kliniske studier. Medisinske fageksperter oppgir at det er ønskelig å ha genterapi med begge administrasjonsformer tilgjengelige, fordi det per i dag foreligger for lite data til at man kan si om man foretrekker den ene behandlingen over den andre.

DMPs vurdering av veiledende kriterier for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand:

Prioriteringsmeldingen åpner for at det kan godtas lavere kvalitet på dokumentasjon og høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak for legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om legemiddelet er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand. Alle de tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt. DMP vurderer at kriterium 1 om særskilt liten pasientgruppe og kriterium 2 om svært alvorlig sykdom er oppfylt. Hvor mange gode leveår pasientene kan vinne ved behandling med EE, er ikke mulig å tallfeste basert på den dokumentasjonen som foreligger, og kriterium 3 om stor forventet nytte må vurderes skjønnsmessig. Vurdering av om nytten er stor kan gjøres på gruppenivå basert på foreliggende dokumentasjon som er presentert i denne metodevurderingen, og/eller stadfestes for den enkelte pasient etter at behandling er gitt.

Vurdering av om man kan forvente stor nytte (kriterium 3) på gruppenivå:

DMP vurderer at gevinsten av behandling med EE, målt i gode leveår, trolig er lavere enn ved for eksempel genterapi til behandling av SMA pasienter. Dette skyldes bl.a. at det er usikkert om EE har effekt på levealder mens det er vist at genterapi til SMA (post-symptomatisk) på gruppenivå forlenger overlevelsen. Det er ikke grunnlag for å forvente at behandling med EE vil ha effekt på alle symptomene pasienter med AADC mangel har. Ved SMA er det muskelatrofi som er den kausale årsaken til tap av gode leveår, men utover dette har pasientene normal kognitiv og adferdsmessig utvikling. Pasienter med AADC-mangel har komplekse symptomer utover redusert motorisk utvikling. Pasientene med AADC-mangel vil trolig fremdeles være pleietrengende etter behandling med EE, men man kan altså forvente at over halvparten av pasientene utvikler noe motorisk funksjon og bedret livskvalitet, som er mer enn man forventer ved naturlig forløp.

For pasientene med AADC-mangel vil flere parametere enn oppnåelse av motoriske milepæler også påvirke livskvalitet. En del av de parameterne knyttet til livskvalitet som man gjerne skulle hatt mer informasjon om har ikke blitt målt på en god måte i de kliniske studiene, og de vil også være vanskelig å måle i klinisk praksis. Det framstår imidlertid som betydningsfullt dersom pasientene etter behandling opplever bedring av dystoni og alvorlige tilstivninger, hypotoni, OGC, smerter, søvn og autonome symptomer. Dette vil medføre klare forbedringer av pasientenes livskvalitet. Mobilitet i form av å kunne bruke rullestol og kommunikasjon ved hjelp av nettbrett vil også øke livskvaliteten. Slike forbedringer har medisinske fageksperter erfart hos egne pasienter etter behandling med en lignende genterapi administrert til midthjernen (utenlandsbehandling).

Vurdering av om man har oppnådd stor nytte (kriterium 3) på individnivå:

DMP vurderer at pasienter minimum bør oppnå hodekontroll og evnen til å sitte med eller uten støtte for at man skal kunne si at behandlingen har gitt stor nytte. Det vil også være vesentlig at funksjonsnivået opprettholdes over noe tid og på gjentatte målinger.

I studiene tok det mellom 3 og 36 måneder før pasientene nådde full hodekontroll, noe som tilsier større forskjeller blant pasientene for hvor lang tid det tar før effekten på motorisk utvikling kan måles/evalueres. For noen av studiepasientene kan det også se ut som om effekten av EE avtok etter noe tid. Individuelle pasienter må i klinisk praksis følges over flere år før man kan si om og hvor godt behandlingen virker.

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	2
SAMMENDRAG	4
Metode	4
Sykdom	5
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	6
INNHALDSFORTEGNELSE	11
LISTE OVER TABELLER.....	13
LISTE OVER FIGURER	14
LOGG.....	15
ORDLISTE	17
1 BAKGRUNN	19
1.1 Oversikt over oppdraget.....	19
1.1.1 Intervensjon.....	19
1.1.2 Oppdragsramme.....	19
1.2 Aromatisk L-aminosyredekarboksylase (AADC)-mangel	20
1.2.1 Definisjon av alvorlig fenotype	22
1.3 Behandling av AADC-mangel	23
1.3.1 Symptomatisk medikamentell standardbehandling med formål å bedre AADC funksjonen eller kompensere for dopaminmangel	23
1.3.2 Annen medikamentell eller ikke-medikamentell standardbehandling av symptomer og sykdomsmanifestasjoner	25
1.3.3 Behandling med eladokageneksuparvovek	25
1.3.4 Andre genterapier ved AADC-mangel	27
1.4 Forventet plassering av eladokageneksuparvovek i behandlingsalgoritmen.....	27
2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG	28
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier.....	28

3	PICO.....	33
3.1	Pasientpopulasjon	33
3.1.1	Innsendt klinisk dokumentasjon.....	33
3.1.2	Norsk klinisk praksis	34
3.1.3	DMPs vurdering.....	36
3.2	Intervensjon	37
3.2.1	Innsendt dokumentasjon.....	37
3.2.2	Norsk klinisk praksis	38
3.2.3	DMPs vurdering.....	38
3.3	Komparator	39
3.4	Kliniske utfallsmål	39
3.4.1	Effekt	39
3.4.2	DMPs oppsummering av effekt	50
3.4.3	Uønskede medisinske hendelser	52
3.4.4	DMPs vurdering sikkerhet	54
3.5	Ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand	55
4	BUDSJETTBREGNINGER	57
	REFERANSER	59
	APPENDIKS 1.....	61
	Andre endepunkt	61
	Peabody Development Motor scale 2 / PDMS-2 score.....	61
	Endring i PDMS-2 score.....	61
	Endring i Alberta Infant Motor Scale / AIMS	62
	Okulogyr krise (OGC)	63
	Hypotoni, dystoni i lemmer og stimulusprovosert dystoni	63
	Kognitiv funksjon og kommunikasjonsferdigheter målt ved Bayley-III	63
	Kroppsvekt	65
	Søvn	66
	Symptomer fra det autonome nervesystemet	66
	Livskvalitet	66
	Farmakodynamiske endepunkt	67
	APPENDIKS 2.....	69
	APPENDIKS 3.....	72
	APPENDIKS 4 EVALUERTE MILEPÆLER	75
	APPENDIKS 5 DEMOGRAFISKE KARAKTERISTIKA.....	77

VEDLEGG.....	78
--------------	----

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	19
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	19
Tabell 3: Typiske sykdomstegn og symptomer rapportert for pasienter med AADC-mangel (4).....	21
Tabell 4. Studier av EEs effekt og sikkerhet (kilde, PTC dokumentasjonspakke).....	28
Tabell 5. AADC-CU/1601 studien (compassionate use)	29
Tabell 6. AADC-10 studien.....	30
Tabell 7. AADC-011 studien.....	31
Tabell 8: Forpliktelser overfor EMA som en del av at EE har fått MT på særskilt grunnlag (3)	31
Tabell 9. Samlede baseline karakteristika i AADC-CU/1601, AADC-010 og AADC-011 studiene (kilde PTC)	33
Tabell 10. Oversikt patogenisitet av variantkombinasjoner hos studiepasientene.....	34
Tabell 11. Effektpopulasjon, oppfølgingsstudien AADC-1602. DCO 16. juni 2023 (kilde PTC).	40
Tabell 12. Normal utvikling motoriske endepunkter hos friske barn (kilde PTC)	41
Tabell 13. Akkumulerte data for beste måloppnåelse, antall pasienter som oppnådde en PDMS-2 score 1 eller 2 målt minimum en gang ilt oppfølgingstiden i foreldre eller oppfølgingsstudien (kilde PTC).....	42
Tabell 14. Pasienter som har mottatt genterapi i studieprogrammet og er kjent døde (kilde PTC).....	46
Tabell 15. Sikkerhetspopulasjon. Sammensetning med oppfølgingsstid fra foreldrestudiene til oppfølgingsstudien AADC-1602 sammensetning. DCO 16. juni 2023 (kilde PTC).....	52
Tabell 16. Bivirkninger som oppstår hos ≥ 2 pasienter (n = 30) (3)	52
Tabell 17. Behandlingsrelaterte bivirkninger knyttet til den kirurgiske prosedyren (1).....	53
Tabell 18. Alvorlige bivirkninger > 1 pasient. DCO 16. juni 2023 (Kilde PTC).....	54
Tabell 19. Utgifter knyttet til legemiddelbehandling med Upstaza per pasient, med en referansepris tilsvarende UK lagt til grunn.....	57
Tabell 20. Eksempler på kognitive evner og hvor mange pasienter som tilegnet seg evner ilt 24 måneder, studie AADC-010 (1).....	64
Tabell 21. Eksempler på språkevner og hvor mange pasienter som tilegnet seg evner ilt 24 måneder, studie AADC-010 (1).....	65
Tabell 22. Nivåer av dopamin og serotonin metabolitter (nmol/L) i CNS ved baseline og i måned 6 og 12, AADC-CU/1601. Totalt 8 pasienter mottok EE i denne studien, men metabolitter ble ikke målt for alle disse pasientene (1)	67
Tabell 23. Nivåer av dopamin og serotonin metabolitter (nmol/L) i CNS ved baseline og i måned 12, AADC-010, N=10 (1).....	67
Tabell 24. Endring av dopamin og serotonin metabolitter (nmol/L) i CNS fra baseline og til måned 12, AADC-011, pasienter som mottok markedsført dose EE, N=3 (1)	68
Tabell 25. PET spesifikt opptak av 18F-Dopa i putamen ved baseline, etter 12 mnd og etter 24 måneder, AADC-010 (1).....	68
Tabell 26. Evaluerte motormilepæler i EE genterapi programmet.....	75
Tabell 27. Demografiske karakteristika inkludert mutasjonsvarianter for 26 av studiepasientene. Merk at totalt 30 pasienter og ikke 26 fikk EE i studiesetting. DCO 31 desember 2020 (16).	77

Liste over figurer

Figur 1: Symptomer assosiert med reduserte nivåer av nevrotransmittere hos pasienter med AADC mangel (kilde, PTC).....	21
Figur 2: Oppnåelse av motoriske milepæler hos friske barn sammenlignet med pasienter med alvorlig AADC-mangel (1).....	22
Figur 3. Legemidler til symptomatisk standardbehandling ved AADC-mangel (6)	24
Figur 4. Genmateriale levert ved AAV vektor (12)	26
Figur 5. Stereotaktisk administrasjon til putamen (13)	26
Figur 6. Oppnåelse av motoriske milepæler (PDMS-2 score = 1 eller 2) for ITT populasjonen (N=30). Svømmebaner med administrasjon av genterapi per kronologiske alder (måneder) og individuelle oppfølgingstider. Kilde PTC.	42
Figur 7. PDMS-2 score per pasient etter kronologisk alder, N=30, hvorav 10 pasienter fra studie AADC-010 (grønn), 12 pasienter fra studie AADC-011 (blå) og 8 pasienter fra studie AADC-CU/1601 (gul) (kilde, PTC)	62
Figur 8. AIMS totalscore per pasient etter kronologisk alder, N=30. Kilde PTC.....	63
Figur 9. Endring i Bayley-III score med opp til fire års oppfølgingstid etter administrasjon av genterapien EE. AADC-010 studien, N=10 (1).....	64
Figur 10. Endring i kroppsvekt fra AADC-010 med ett års oppfølgingstid (1).....	66
Figur 11. De viktigste dopaminerge signalveiene i hjernen, med VTA, substantia nigra og putamen tegnet inn (22)	69
Figur 12. De viktigste serotonerge signalveiene i hjernen, med raphe nuclei tegnet inn (22).....	70
Figur 13: Viktige afferente og efferente koblinger mellom dorsal striatum (putamen) og deres rolle i motorkontroll og kognitive og limbiske funksjoner (28)	73

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	18-07-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	26-10-2020
Dokumentasjon mottatt hos DMP	27-11-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	14-05-2024
Saken tildelt saksutreder	02-02-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	05-03-2024
Rapport ferdigstilt	30-09-2024
Total tid hos DMP ¹	308 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	77 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	231 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	169 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	67 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Vladislava Badnjar	Helse Midt-Norge
Andreas Øberg	Helse Sør-Øst
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Reidun Os Husteli	Saksutreder	Seniorrådgiver
Kirsti Hjelme	Saksveileder	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Ordliste

3-OMD	3-O-methyldopa (forløper til dopamin)
5-HIAA	5-hydroxyindoleacetic acid (metabolitt av serotonin)
5-HTP	5-hydroksytryptamin (forløper til serotonin)
AADC	Aromatisk L-aminosyredekarboksylase (enzym)
AADC-mangel	Mangel på AADC enzymet
AAV-2	Adeno-assosierte virus 2 (vektor)
AIMS	Alberta Infant Motor Scale
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BSC	Best supportive care
CSF	Cerebrospinal fluid
DDC	Dopa-dekarboksylase (gen)
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
EE	Eladokageneksuparvovek (Upstaza)
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
HVA	Homovanillic acid (metabolitt av dopamin)
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
L-DOPA	L-3,4- dihydroksyfenylalanin (forløper til dopamin)
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
OGC	Okulogyr krise
PDMS-2	Peabody Development Motor scale 2
PET	Positron Emission Tomography
QALY	Kvalitetsjustert leveår

TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
vg	Vektorgenomer
VTA	Ventral tegmental area

1 Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

Metodevurdering av legemiddelet Upstaza (eladokageneksuparvovek, forkortet EE). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at EE har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse på særskilt grunnlag. Markedsføringstillatelse på særskilt grunnlag er en type markedsføringstillatelse til legemidler der produsenten ikke kan gi omfattende data om effekt og sikkerhet, fordi tilstanden som skal behandles er sjelden eller fordi innhenting av slik informasjon ikke er mulig eller er uetisk. I metodevurderingen er effekt, sikkerhet og behandlingskostnader belyst. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av PTC Therapeutics International Limited.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Eladokageneksuparvovek (Upstaza) (2)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Eladokageneksuparvovek til behandling av pasienter i alderen 18 måneder og eldre med en klinisk, molekylær og genetisk bekreftet diagnose av aromatisk L-aminosyredekarboksylase (AADC)-mangel med en alvorlig fenotype*.
Andre godkjente indikasjoner	Behandlingen har ingen andre godkjente indikasjoner.
Virkningsmekanisme	EE er et genterapilegemiddel som uttrykker det humane aromatiske L-aminosyredekarboksylase-enzymet (AADC).
Dosering ved relevant indikasjon	Engangsbehandling med en total dose på $1,8 \times 10^{11}$ vg levert som fire 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) infusjoner i hjernen; to per putamen. Doseringen er den samme for hele populasjonen som omfattes av indikasjonen. Behandlingen skal administreres ved et senter som er spesialisert i stereotaktisk nevrokirurgi, av en kvalifisert nevrokirurg under kontrollerte aseptiske forhold.

* EE har fått markedsføringstillatelse på særskilt grunnlag, se kapittel 2 for en beskrivelse av dette.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 18. juli 2022. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen	
Bestilling	ID2020_068: En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eladocagene exuparvovec (Upstaza) til

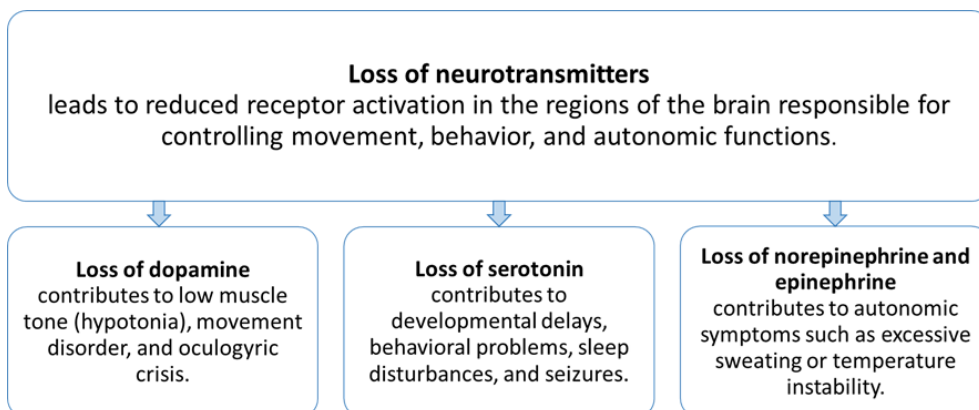
	behandling av pasienter i alderen 18 måneder og eldre med en klinisk, molekylær og genetisk bekreftet diagnose av aromatisk L-aminosyredekarboksylase (AADC)-mangel med en alvorlig fenotype.	
Analysetype(r)	Forenklet metodevurdering (løp D) med tilhørende prisnotat	
PICO definert av bestillingen		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Pasienter i alderen 18 måneder og eldre med en klinisk og genetisk bekreftet diagnose på AADC-mangel med en alvorlig fenotype.	3.1
Intervensjon	Engangsbehandling med en total dose på $1,8 \times 10^{11}$ vg EE genterapi. Putamen administrasjon.	3.2
Komparator	Standard støttebehandling (best supportive care, BSC)	Feil! Fant ikke referanse kilden.
Utfallsmål	Livskvalitet, overlevelse, motorisk-, kognitiv-, sosial- og språklig utvikling, vekt, søvn og sikkerhetsprofil.	3.4

1.2 Aromatisk L-aminosyredekarboksylase (AADC)-mangel

AADC mangel og symptomer

AADC-mangel er en sjelden, arvelig og alvorlig nevrologisk lidelse forårsaket av patogene varianter i dopa-dekarboksylasegenet (DDC-genet) (3). Genfeilen er medfødt ved autosomal recessiv arv. DDC-genet koder for AADC-enzymet som er involvert i nevrotransmitter-biosyntesen og konverterer L-3,4-dihydroksyfenylalanin (L-DOPA) til dopamin og 5-hydroksytryptamin (5-HTP) til serotonin (2) (4). Dopamin er videre en forløper til to andre viktige nevrotransmittere; adrenalin og noradrenalin (5). Ved AADC-mangel er nivåene av essensielle nevrotransmittere redusert, og dette fører til manglende eller forsinket oppnåelse av utviklingsmessige milepæler hos de fleste pasientene (4).

Figuren under viser symptomer assosiert med reduserte nivåer av disse fire nevrotransmitterne.



Figur 1: Symptomer assosiert med reduserte nivåer av neurotransmittere hos pasienter med AADC mangel (kilde, PTC)

Pasientene med AADC mangel har typisk komplekse symptomer med utslag i redusert motorisk, kognitiv og atferdsmessig utvikling samt symptomer fra det autonome nervesystemet (6).

Tabell 3: Typiske sykdomstegn og symptomer rapportert for pasienter med AADC-mangel (5)

Common	Less Common	Non-neurologic
Hypokinesia	Epileptic seizures	Short stature
Hypotonia (proximal)	Sleep disturbance	Diarrhea
Hypertonia (proximal)	Irritability	Constipation
Oculogyric crises	Dysphoria	Feeding difficulties
Developmental delay	Autism-like symptoms	Nasal congestion
Ptosis	Temperature instability	
Excessive sweating		Gastroesophageal reflux
Dystonia		Hypoglycemia

Den motoriske utviklingen er forsinket eller manglende til tross for bevart neurofysiologi og neuroanatomi. Pasientene opplever også forsinket intellektuell utvikling og irritabilitet (2).

Diagnostikk

Symptomene på sykdom oppstår kort tid etter fødsel og gjerne før seks måneders alder (6). AADC-mangel er en sjelden sykdom som tidligere har vært vanskelig å identifisere, og diagnosen har i mange tilfeller vært stilt relativt sent i sykdomsforløpet ved median 3,5 års alder (2 måneder til 23 års alder) (2).

Diagnosen stilles ved kliniske og genetiske undersøkelser (2). Medisinsk fageksperter utdyper at nivå av neurotransmittere måles i cerebrospinalvæske eller plasma. AADC-enzymaktivitet i plasma brukes som supplerende diagnostikk når genetikk ikke er konklusiv. Som beskrives i kapittel 3.1 går diagnostikk raskere nå enn før, og man forventer at en diagnose vil stilles i god tid før pasienten fyller 18 måneder/når EE tidligst kan administreres.

1.2.1 Definisjon av alvorlig fenotype

AADC-mangel er en heterogen sykdom; fenotype ved AADC-mangel er et spektrum som går fra forsinket intellektuell, kognitiv og motorisk utvikling og til alvorlig fenotype hvor den motoriske utviklingen har stoppet fullstendig opp (7).

Genotype-fenotype korrelasjon

Det er flere patologiske mutasjoner som kan føre til AADC mangel og 581 ulike DDC varianter er identifisert. Graden av restfunksjon eller patogenisitet kan variere mellom disse (8). Sykdommen er recessiv, og pasienten må ha arvet to patologiske varianter fra foreldrene. Pasientene kan ha arvet to like eller ulike varianter av foreldrene, altså ha homozygot eller heterozygot kombinasjon. Dette gir utslag i at det varierer hvor betydelig AADC mangelen er og hvilke fenotypiske utslag som ses hos den enkelte pasient (2, 5). For 90 % av fenotypene er variantkombinasjonene klassifisert som patogene eller trolig patogene (8). Den «taiwanske» founder-mutasjonen IVS6 + 4A > T trekkes fram med en sterk korrelasjon mellom genotype og alvorlig fenotype (7). Tidligere har det ikke vært kjent i hvilken grad andre mutasjoner er forbundet med alvorlig fenotype, men det er relativt nylig publisert en skjematisk oversikt hvor dette er predikert eller stadfestet for mange av de kjente mutasjonene (8).

Prognose ved alvorlig fenotype

AADC-mangel som resulterer i fullstendig stans av motorisk utvikling er den vanligste fenotypen, observert hos om lag 80 % av pasientene. Ved denne fenotypen når ikke pasientene viktige motoriske milepæler i det hele tatt, og de vil ikke ha fullstendig hodekontroll eller evnen til å sitte, stå eller gå (2).



Figur 2: Oppnåelse av motoriske milepæler hos friske barn sammenlignet med pasienter med alvorlig AADC-mangel (2)

Pasientene med AADC-mangel vil nesten uten unntak ha en form for intellektuell funksjonshemming, også pasienter med mild fenotype. Det var imidlertid per 2019 ikke identifisert noen systematiske studier av naturlig forløp hvor kognitive utfallsmål var målt (5).

Pasientene med alvorlig AADC-mangel risikerer å dø i ung alder pga. komplikasjoner av sykdommen, slik som lungebetennelse og aspirasjon. Det er beskrevet at pasientene plutselig kan dø av årsaker som ikke er helt klarlagte, men som antageligvis skyldes bl.a. kardiopulmonære hendelser (6).

I en nyere publisering som baserer seg på systematisk litteratursøk, Bergkvist 2022 (9), har man identifisert 237 unike pasienter med alle alvorlighetsgrader av sykdommen. I publiseringen er det vurdert at man har informasjon av høy kvalitet for 185 av disse pasientene. For 185 av disse pasientene foreligger det informasjon om at 16 av dem er døde. Gjennomsnittsalderen ved død for de 16/185 pasientene var 8

år (standardavvik 12 år). Denne gjennomsnittsalderen må man være forsiktig med å tolke, ettersom man ikke vet noe om levealderen til majoriteten av pasientene i datagrunnlaget.

Det mangler gode registre eller studier som har systematisert informasjon om hvor lenge pasientene med AADC-mangel lever. Det er derfor vanskelig å estimere forventet levealder ved et naturlig forløp basert på publiserte kilder, men man sier at pasientene har en risiko for å dø i løpet av det første tiåret etter fødsel (2).

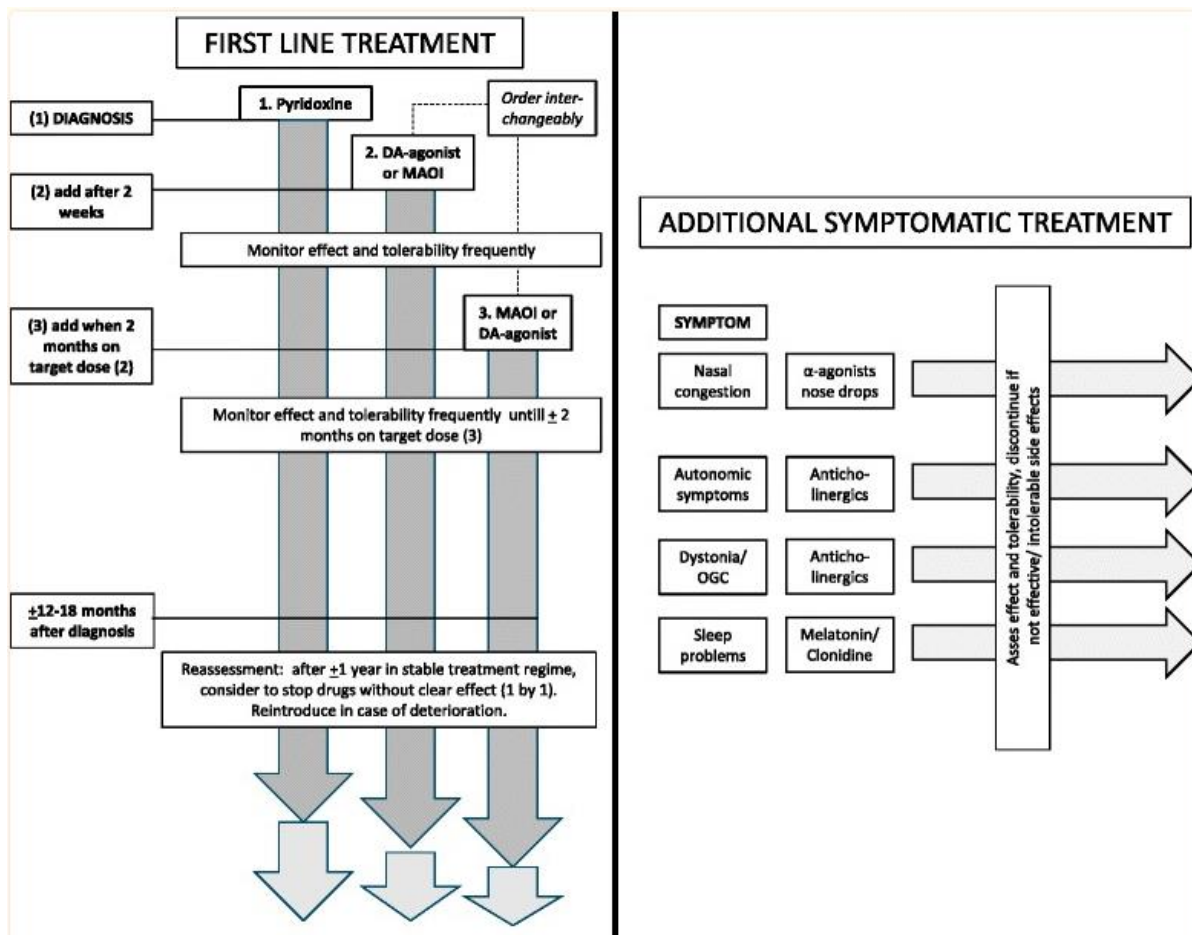
1.3 Behandling av AADC-mangel

Standardbehandling av AADC-mangel gis av multidisiplinære team og omfatter både medikamentell behandling, pleie ved funksjonstap og oppfølging i spesialisthelsetjenesten.

Behandlingsmål ved AADC-mangel er å forbedre livskvalitet, maksimere motorisk og kognitiv funksjon og redusere byrden av komplikasjoner ved sykdommen (6).

1.3.1 Symptomatisk medikamentell standardbehandling med formål å bedre AADC funksjonen eller kompensere for dopaminmangel

Hverken dopamin eller serotonin passerer blod-hjernebarrieren (BBB) og ved AADC-mangel kan man derfor ikke gi pasienten disse monaminene i tablettform/systemisk (10, 11). Pasientene gis isteden andre legemidler som kan passere BBB. Slik behandling har intensjon om å bedre AADC-funksjonen eller kompensere for mangel på nevrotransmitterne (6).



Figur 3. Legemidler til symptomatisk standardbehandling ved AADC-mangel (7)

Standard medikamentell behandling består av pyridoksin, dopaminagonister og MAO-inhibitorer (monoamin oksidase inhibitorer) (6):

- **Pyridoksin** (vitamin B6): Kofaktor til AADC enzymet, bidrar til å optimalisere restfunksjonen av AADC.
- **Folsyre**: Forebygging og behandling av cerebral folatmangel.
- **Levodopa (også kalt L-Dopa)**: AADC enzymet omdanner levodopa til dopamin. Det kan være aktuelt å gi levodopa med eller uten karbidopa til pasienter som har en viss AADC enzymfunksjon, slik at eventuell restfunksjon kan optimaliseres. Dersom pasienten har ingen eller svært få AADC enzymer/svært lav enzymfunksjon, vil ikke tilførsel av levodopa føre til at det dannes dopamin i adekvate nivåer.
- **MAO-inhibitorer**: Enzymet monoamin oksidase (MAO) bryter naturlig ned serotonin og dopamin. Ved AADC-mangel kan MAO-inhibitorer gis med hensikt å forhindre denne nedbrytningen og øke mengden av de sirkulerende nevrotransmitterne.
- **Dopaminagonister**: Dopaminagonister virker ved å binde seg til og aktivere dopaminreseptorer i hjernen. Dette fører til at effektene til dopamin blir forsterket. (12).

Pasientene får også antikolinerge midler, melatonin og benzodiazepiner (8).

Noen få pasienter viser god respons på levodopa eller dopaminagonister, men de aller fleste pasientene viser ingen eller dårlig respons. Hos de fleste pasientene kan ikke behandlingsrespons predikeres (7, 8).

Det er ikke vist at pasientene har effekt av å eventuelt motta 5-HTP (5-hydroksytryptofan, substrat for serotonin) eller SSRIer (selektive serotonin re-opptakshemmere), og dette er ikke anbefalt behandling per i dag (7).

1.3.2 Annen medikamentell eller ikke-medikamentell standardbehandling av symptomer og sykdomsmanifestasjoner

Pasienter med alvorlig fenotype vil være fullstendig pleietrengende ved et naturlig forløp (7). Etter at diagnosen er stilt, evalueres behovet for annen medikamentell og ikke-medikamentell behandling og oppfølging av multidisiplinært team.

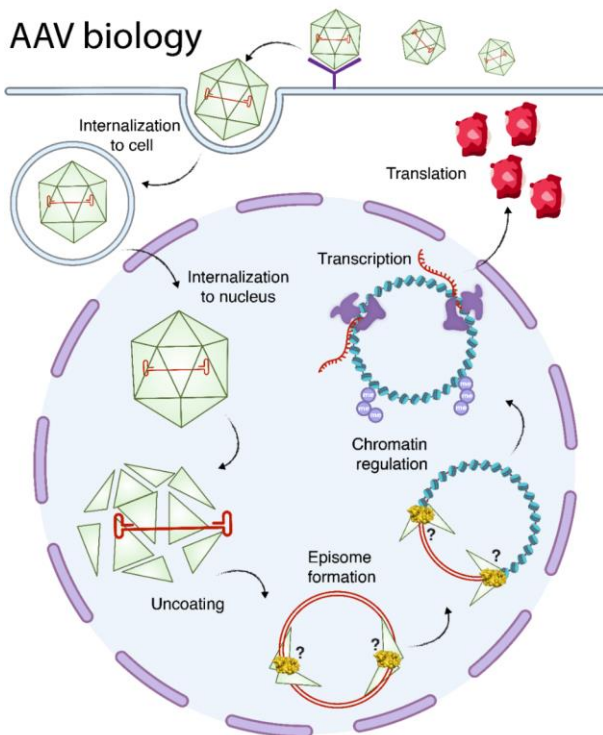
En lang rekke multidisiplinære behandlinger (6) kan være aktuelt og gis ved behov for å behandle eller forebygge tilstander slik som blant annet:

- Lav vekt eller lav vektøkning
- Okulogyre kriser (OGC)
- Autonome dysfunksjoner
- Epilepsi
- Forsinket intellektuell utvikling
- Muskel-skjelett tilstander
- Nedsatt tarmfunksjon
- Synshemming
- Unormal hjerterytme eller -funksjon
- Søvnapné
- Søvnforstyrrelser
- Hypoglykemi
- Støtte til pårørende

1.3.3 Behandling med eladokageneksuparvovek

Virkningsmekanisme

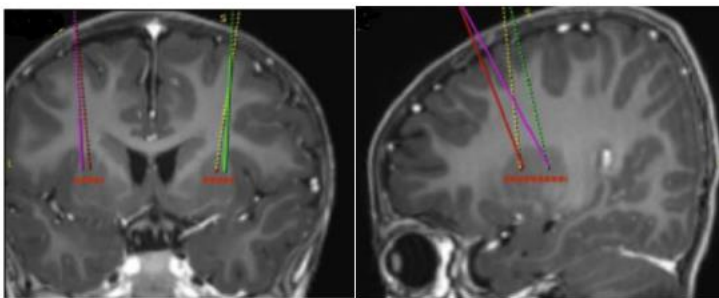
EE er et genterapilegemiddel som uttrykker det humane AADC-enzymet. Genmaterialet leveres til målcellene i putamen i hjernen ved hjelp av en viral vektor (AAV-2). Virusvektoren kan transdukere (gå inn i) celler som ikke deler seg, slik som nevrale celler. I cellene legger genmaterialet seg hovedsakelig som episomer i cellekjernen. Genmaterialet leses så av AADC-enzymet produseres.



Figur 4. Genmateriale levert ved AAV vektor (13)

Nevrokirurgisk administrasjon:

Behandling med EE skal administreres ved et senter som er spesialisert i stereotaktisk nevrokirurgi. EE administreres ved bilateral intraputaminale infusjon ved hjelp av borehull. Kraniet må være sterkt nok for den kirurgiske prosedyren og behandlingen er godkjent for pasienter som er 18 måneder gamle eller eldre (2).



Figur 5. Stereotaktisk administrasjon til putamen (14)

Appendiks 3 beskriver utviklingen av EE nærmere.

Immunogenisitet: Preparatomtalen oppgir at det ikke finnes sikkerhets- eller effektdata for pasienter med nøytraliserende antistoffnivåer mot AAV2 som var $> 1:50$ før behandling (2).

1.3.4 Andre genterapier ved AADC-mangel

En annen genterapi som leverer DDC genet, men som administreres til områdene substantia nigra og ventral tegmental area (VTA) i midthjernen er også under utvikling (15).

Norske pasienter har tidligere mottatt eksperimentell behandling med genterapi med administrasjon til midthjernen ved et senter i Polen. Denne behandlingen har per i dag ikke markedsføringstillatelse.

Appendiks 2 og 3 forklarer forskjellen på administrasjon til putamen og midthjernen.

1.4 Forventet plassering av eladokageneksuparvovek i behandlingsalgoritmen

Dersom EE genterapi innføres i Norge vil den gis i tillegg til dagens standardbehandling for AADC-mangel med alvorlig fenotype. Pasienter med alvorlig AADC mangel som er aktuelle for behandling med genterapi vil først ha forsøkt annen medikamentell behandling uten å ha tilstrekkelig effekt av denne.

Genterapi ved AADC mangel er engangsbehandling, og det er ikke aktuelt å gi EE til pasienter som tidligere har mottatt genterapi.

DMPs konklusjon om komparator:

Standard støttebehandling (best supportive care, BSC) for AADC-mangel med alvorlig fenotype er komparator for EE. Dagens støttebehandling er symptomatisk.

2 Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

EE fikk europeisk markedsføringstillatelse på bakgrunn av resultater fra 3 enkeltarmstudier; en retrospektiv compassionate use studie og to prospektive studier i fase 1/2 og 2b. EMA vurderte også data fra en oppfølgingsstudie. Til sammen 30 pasienter var inkludert i disse studiene. Planlagt oppfølgingstid var 10 år per pasient på tvers av disse studiene.

Tabell 4. Studier av EEs effekt og sikkerhet (kilde, PTC dokumentasjonspakke)

Studiefase	Beskrivelse	Antall pasienter	Status	Planlagt oppfølgingstid	Del av vurderingen ved original MT-utstedelse?	Oppfølgingstid på data levert DMP
Compassionate use	AADC-CU/1601 Retrospektiv, enkeltarm, observasjonsstudie	N=8 (Alle pasienter 1.8×10^{11} dose)	Avsluttet	5 år	Ja	Alle pasienter fulgt hele 5 års perioden. Database lock 7. august 2018. Pasientene ble fulgt like lenge for effekt og sikkerhet.
Fase I/II	AADC-010 (NCT01395641) Åpen, enkeltarmet studie	N=10 (Alle pasienter 1.8×10^{11} dose)	Avsluttet	5 år	Ja	Alle pasienter (N=10) fulgt 12 måneder. 9 pasienter fulgt 24 måneder. 5 pasienter (50 %) fulgt 60 måneder.
Fase IIb	AADC-011 (NCT02926066) Åpen, enkeltarmet studie	N=12 (3 pasienter 1.8×10^{11} dose og 9 pasienter 2.4×10^{11} dose)	Avsluttet	1 år	Ja	Effekt: 12 pasienter fulgt 6 måneder. 10 pasienter fulgt 12 måneder (grunnet reiserestriksjoner ved COVID-19). Sikkerhet: 12 pasienter fulgt 12 måneder.
Oppfølgingsstudie	AADC-1602 Pasienter fra AADC-CU/1601, AADC-010 og AADC-011. Langtids effekt og sikkerhet	N=26*	Pågående	10 år per pasient på tvers av foreldre- og oppfølgingsstudiene.	De fleste pasientene inkludert etter at data var levert inn til EMA.	Siste datacut: 16 juni 2023. Neste datacut er planlagt 16 juni 2024.

*Til sammen 30 pasienter har mottatt EE i studiene. 3 pasienter døde før inklusjon i oppfølgingsstudien. I offentlige kilder er det oppgitt at den fjerde pasienten ikke har møtt på visitter i oppfølgingsstudien, men ifølge PTC har denne pasienten møtt på visitt etter juni 2023 (som var siste datakutt).

Tabell 5. AADC-CU/1601 studien (compassionate use)

AADC-CU/1601 (2)	
Studie ID	Studien mangler NCT-nummer ettersom den ble startet som compassionate use
Design	Retrospektiv, enkeltarmet observasjonsstudie (Studien startet som compassionate use, fase I)
Studielokasjon	1 studiesenter, National Taiwan University Hospital
Populasjon	Pasienter >2 år med AADC-mangel og klassiske symptomer, N=8 <u>Inklusjonskriterier:</u> Bekreftet AADC-mangel • Reduserte nivå av metabolittene HVA og HIAA • Enzymaktivitetstest • AADC genmutasjon <u>Eksklusjonskriterier:</u> • Risikovurdering rundt det kirurgiske inngrepet • Antistoffer mot AAV-2 >1:1200
Intervensjon	Eladokageneksuparvovek $1,8 \times 10^{11}$ (= markedsført dose) Intraputaminale administrasjon
Primært endepunkt	Motoriske milepæler ved 60 mnd etter genterapi, målt ved PDMS-2 • Andel pasienter med hodekontroll • Andel pasienter som kunne sitte selvstendig • Andel pasienter som kunne stå med støtte • Andel pasienter som kunne gå med støtte
Sekundære endepunkt	• PDMS-2 totalscore og subscores • AIMS totalscore og subscores • CDIIT totalscore og subscore • Endring fra baseline kroppsvekt • Nevrologiske undersøkelser: Muskeltonus (eks ustabilitet), OCG episoder, dystoni, muskelkraft, DTR
Farmakodynamiske endepunkt	• Endring fra baseline for HVA, 5-HIAA i CSF • Putamin 18F-Dopa målt ved PET
Sikkerhetsendepunkt	• Alle TEAE • Funn fra nevrologiske undersøkelser (utenom muskeltonus, OCG episoder, dystoni, muskelkraft, DTR) • «Viral shedding» (utskillelse av viruspartikler fra cellene)
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, støttestudie

Forkortelser: AADC = Aromatisk L-aminosyredekarboksylase (enzym), HVA = Homovanillic acid (metabolitt av dopamin), HIAA = 5-hydroxyindoleacetic acid (metabolitt av serotonin), AAV-2 = Adeno-assosierte virus 2 (vektor), PDMS-2 = Peabody Development Motor scale 2, AIMS = Alberta Infant Motor Scale, CDIIT = Cognition, Language, Motor, Social, and Self-help, OCG = Okulogyr krise, CSF = Cerebrospinal fluid, PET = positron emission tomography, TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event, DTR = deep tendon reflex

Tabell 6. AADC-10 studien

AADC-010 (2)	
Studie ID	NCT01395641
Design	Åpen, enkeltarmet studie, fase I/II
Studielokasjon	1 studiesenter, National Taiwan University Hospital
Populasjon	Pasienter >2 år med AADC-mangel og klassiske symptomer, eller en hodeomkrets stor nok for kirurgi/administrasjon, N=10 <u>Inklusjonskriterier:</u> Bekreftet AADC-mangel • Reduserte nivå av metabolittene HVA og HIAA, forhøyede nivå av L-Dopa • Mer enn en AADC genmutasjon <u>Eksklusjonskriterier:</u> • Signifikant abnormal hjernestruktur • Antistoffer mot AAV-2 >1:1200
Intervensjon	Eladokageneksuparvovek $1,8 \times 10^{11}$ (= markedsført dose) Intraputaminale administrasjon
Primært endepunkt	Motoriske milepæler ved 24 mnd etter genterapi, målt ved PDMS-2 • Andel pasienter med full hodekontroll • Andel pasienter som kunne sitte selvstendig • Andel pasienter som kunne stå med støtte • Andel pasienter som kunne gå med støtte
Sekundære endepunkt	• PDMS-2 totalscore og subscores • AIMS totalscore og subscores • Bayley-III totalscore og subscores • Endring fra baseline kroppsvekt • Nevrologiske undersøkelser: Muskeltonus (eks ustabilitet), OCG episoder, dystoni, muskelkraft, DTR • Anti-AAV2 OD verdier.
Farmakodynamiske endepunkt	• Endring fra baseline for HVA, 5-HIAA i CSF • Putamin 18F-Dopa målt ved PET
Sikkerhetsendepunkt	• Alle TEAE • Funn fra nevrologiske undersøkelser (utenom muskeltonus, OCG episoder, dystoni, muskelkraft, DTR) • «Viral shedding» (utskillelse av viruspartikler fra cellene)
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal

Forkortelser: AADC = Aromatisk L-aminosyredekarboksylase (enzym), HVA = Homovanillic acid (metabolitt av dopamin), HIAA = 5-hydroxyindoleacetic acid (metabolitt av serotonin), AAV-2 = Adeno-assosierte virus 2 (vektor), PDMS-2 = Peabody Development Motor scale 2, AIMS = Alberta Infant Motor Scale, CDIIT = Cognition, Language, Motor, Social, and Self-help, OCG = Okulogyr krise, CSF = Cerebrospinal fluid, PET = positron emission tomography, TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event, OD = optical density

Tabell 7. AADC-011 studien

AADC-011 (2)	
Studie ID	NCT02926066
Design	Åpen, enkeltarmet studie, fase IIb
Studielokasjon	1 studiesenter, National Taiwan University Hospital
Populasjon	Pasienter >2 år og ≤6 år med AADC-mangel og klassiske symptomer En hodeomkrets stor nok for kirurgi/administrasjon Minst en patologisk mutasjon for AADC
Intervensjon	Eladokageneksuparvovek $1,8 \times 10^{11}$ (= markedsført dose) for pasienter ≥3 år. N=3 Eladokageneksuparvovek $2,4 \times 10^{11}$ (høyere enn markedsført dose) for pasienter <3 år. N=9 Intraputaminale administrasjon
Primært endepunkt	PDMS-2 motoriske milepæler ved 12 mnd etter genterapi.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, støttestudie

Forpliktelser overfor EMA ved MT på særskilt grunnlag:

Behandling med EE genterapi har fått MT på særskilt grunnlag, ettersom det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens. Som en del av denne typen MT har MT-innehaver (PTC) forpliktet seg til å årlig levere oppdaterte resultater for effekt og sikkerhetsdata til EMA, slik som beskrevet i tabellen under. Resultatene leveres i form av årlig rapporter. DMP har som en del av metodevurderingen av Upstaza bedt firma om å få en kopi av de siste rapportene som ble levert til EMA, og firma har levert dette.

Tabell 8: Forpliktelser overfor EMA som en del av at EE har fått MT på særskilt grunnlag (4)

Beskrivelse	Forfallsdato
Studie AADC-1602 (Oppfølging av kliniske studier): For å videre karakterisere den langsiktige effekten og sikkerheten av eladokageneksuparvovek hos pasienter med aromatisk L-aminosyredekarboksylase (AADC)-mangel og med alvorlig fenotype, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen innlevere resultatene av studie AADC-1602, en 10-års oppfølging av pasientpopulasjonen innrullert i de kliniske studiene AADC-CU/1601, AADC-010 og AADV_011	Årlig innlevering ved hver årlig fornyelse. Endelig rapport 30. juni 2030
Studie PTC-AADC-MA-406 (Registerbasert studie): For å videre karakterisere langtidseffekten og sikkerheten av Upstaza hos pasienter med aromatisk L-aminosyre- dekarboksylase (AADC)- mangel og med en alvorlig fenotype, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen utføre og innlevere resultatene av studie PTC-AADC-MA-406, en observasjons, multisenter og longitudinell studie av pasienter behandlet globalt med det kommersielle produktet, basert på data fra et register, i henhold til en avtalt protokoll.	Årlig innlevering ved hver årlig fornyelse.

DMPs vurdering:

De tre studiene AADC-CU/1601, AADC-010 og AADC-011 er enkeltarmede fase I eller fase II studier, hvorav den ene studien (AADC-CU/1601) startet som en compassionate use studie. Samtlige pasienter er behandlet ved det samme senteret i Taiwan. De tre studiene er vurdert av EMA i MT prosessen. I likhet med EMA, vurderer DMP det som rimelig at det ikke er utført en (placebo)-kontrollert studie, siden sykdommen er svært sjelden og ettersom det ikke finnes andre målrettede behandlingsalternativer.

AADC-mangel er en ultra orphan sykdom og EE har fått MT på særskilt grunnlag. Dette innebærer at dokumentasjonsgrunnlaget er begrenset. DMP vurderer at data fra de tre opprinnelige studiene sammen med oppfølgingsstudien AADC-1602 er egnet for å belyse effekt og sikkerhet av EE.

Referansepunkt for et naturlig forløp av AADC-mangel har i MT-prosessen hos EMA vært publikasjonene fra Hwu, 2018 (16) og Wassenberg (7). Dokumentasjonsgrunnlaget for det naturlige forløpet med forventet levealder er mangelfullt, og dette fører til at det ikke er mulig å etablere om behandling med EE medfører forskjell i relativ overlevelse. At det er lav kvalitet på data for det naturlige forløp gjør at det ikke kan etableres en ekstern kontrollarm for de enarmede studiene, og dette introduserer utfordringer i vurderingen av relativ effekt. Utover dette er det et gjennomgående problem at effekt på noen av studienes endepunkter har vært mangelfullt rapportert.

Ettersom evidensgrunnlaget er svært begrenset, har det i denne saken vært svært viktig at DMP har fått anledning til å vurdere data med så lang oppfølgingstid som mulig, og det er en styrke at PTC har delt resultater fra flere oppdaterte datakutt med DMP. Rapportering av resultater og pasientflyt i de offentlige publikasjonene er noe mangelfull. På forespørsel fra DMP, har imidlertid PTC oppklart uklarheter rundt pasientflyt.

3 PICO

3.1 Pasientpopulasjon

3.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Baseline data i studiene AADC-CU/1601, AADC-010 og AADC-011

De inkluderte pasientene var alle homozygote eller heterozygote for foundermutasjonen c.714+4A>T (IVS6 + 4A > T). Pasientene var gjennomsnittlig 3,8 år gamle da de mottok EE, den yngste pasienten var 19 måneder gammel og den eldste var 8,5 år gammel (2).

Tabell 9. Samlede baseline karakteristika i AADC-CU/1601, AADC-010 og AADC-011 studiene (kilde PTC)

Variable	Category	All Subjects (N=30)
Age at baseline (months)	Mean (SD)	45.7 (26.20)
	Median (Min, Max)	33.0 (19.0, 102.0)
Age group	≤36 months	17 (56.7%)
	>36 months and ≤72 months	6 (20.0%)
	>72 months	7 (23.3%)
Sex	Male	16 (53.3%)
	Female	14 (46.7%)
Race	Other	1 (3.3%)
	Asian-Chinese	17 (56.7%)
	Asian-Others	11 (36.7%)
	White	1 (3.3%)
Genotype	Homozygous founder mutation	18 (60.0%)
	Heterozygous founder mutation	12 (40.0%)
Siblings with AADC deficiency?	Yes	0 (0.0%)
	No	29 (96.7%)
	Unknown	1 (3.3%)
Number of siblings diagnosed with AADC deficiency	0	30 (100.0%)
	1	0 (0.0%)
	2	0 (0.0%)
	3	0 (0.0%)
Age of symptom onset	<6 months	17 (56.7%)
	6-12 months	5 (16.7%)
	>12 months	0 (0.0%)
	Unknown	8 (26.7%)
Age at diagnosis (months)	N	29
	Mean (SD)	12.9 (8.07)
	Median (Min, Max)	11.0 (1.0, 29.0)
Baseline height (cm)	N	30
	Mean (SD)	92.4 (13.68)
	Median (Min, Max)	89.0 (75.0, 126.0)
Baseline weight (kg)	N	30
	Mean (SD)	11.1 (3.31)
	Median (Min, Max)	10.1 (7.5, 20.5)

Abbreviations: AADC, aromatic L-amino acid decarboxylase; Max, maximum; Min, minimum; SD, standard deviation

Source: Study AADC-1602, Table 14.1.2.1.1

AADC-011 studien var den siste studien som inkluderte pasienter, og pasientene i denne studien skiller seg noe fra pasientene i de to andre studiene. Pasientene i AADC-011 var yngre enn i de andre studiene (gjennomsnittlig alder 31,3 måneder vs. 52,5 mnd og 58,8 mnd). Mens 87,5 % av pasientene i studie AADC-CU/1601 og 60 % av pasientene i studie AADC-010 var homozygote for den patogene «founder»/den taiwanske mutasjonen c.714+4A>T (sterkt korrelert med alvorlig genotype), var tilsvarende andel i AADC-011 studien 33,3 % (kilde PTC). For inklusjon i studie AADC-010 og studie AADC-011 var kravet at pasientene måtte ha minst en patologisk mutasjon. I studie AADC-011 fikk pasientene ≥3

år (N=3) EE i den markedsførte dosen ($1,8 \times 10^{11}$ vg), mens pasientene <3 år (N=9) fikk EE i dose som var 30 % høyere ($2,4 \times 10^{11}$ vg). I begge disse gruppene var andelen homozygote pasienter 33,3 %.

Tabell 10. Oversikt patogenisitet av variantkombinasjoner hos studiepasientene

	Homozygot founder mutasjon (patogen)	Heterozygot P/P (patogen)	Heterozygot P/LP (trolig patogen)	Heterozygot P/X (ukjent patogenisitet)
AADC-CU/1601	7	-	-	1
AADC-010	6	1	2	1
AADC-011	4	5	-	3
Summert	17/30	6/30	2/30	5/30

Forklaring til tabell:

Homozygot founder mutasjon = Biallelisk c.714+4A>T. Patogen kombinasjon.

Heterozygot P/P = Biallelisk variantkombinasjon med c.714+4A>T + en annen patogen mutasjon. Patogen kombinasjon.

Heterozygot P/LP = Biallelisk variantkombinasjon med c.714+4A>T + en annen trolig patogen mutasjon. Trolig patogen kombinasjon.

Heterozygot P/X = Biallelisk variantkombinasjon med c.714+4A>T + en annen mutasjon med ukjent patogenisitet. Ukjent patogenisitet av kombinasjon.

Se Appendiks 5 for nærmere beskrivelse av mutasjonene.

Ulike tabeller og oversikter fra firma PTC, viser ulik informasjon om pasientenes hodekontroll ved baseline:

- Motor Milestone Achievement Data Listings fra PTC (datert senere enn EPAR) angir at 20 pasienter ikke hadde oppnådd delvis hodekontroll ved baseline i de tre studiene, mens 6 pasienter hadde oppnådd delvis hodekontroll. For 4 pasienter er det ikke oppgitt om det er målt hodekontroll ved baseline.
- Motoriske milepæler presentert i «svømmebanene» i Figur 6 tilsendt fra PTC viser at 6 og 24 pasienter henholdsvis hadde og ikke hadde delvis hodekontroll ved baseline.

Det er dermed noe uklart hvor mange pasienter som ikke hadde oppnådd noen motoriske milepæler ved baseline, men det ser ut som om dette ikke var oppnådd for majoriteten av pasientene.

Noen av studiepasientene fikk symptomer på AADC-mangel etter at de var fylt 12 måneder. Dette regnes som sent i forhold til når man kan forvente at pasienter med alvorlig AADC-mangel viser symptomer ved et naturlig forløp. Ingen av disse pasientene hadde imidlertid oppnådd noen motoriske milepæler før de mottok behandling med EE (2).

Det foreligger ikke detaljert informasjon om hvilken ikke-medikamentell støttebehandling studiepasientene eventuelt mottok, for eksempel ernæring og pleie ved baseline. Det er heller ikke kjent om noen av pasientene som mottok EE i studiesammenheng hadde mottatt annen medikamentell behandling før de fikk EE, og om de eventuelt hadde noe effekt av denne.

3.1.2 Norsk klinisk praksis

Definisjon alvorlig fenotype

Wassenberg beskriver at pasienter med alvorlig fenotype ved et naturlig forløp har ingen eller svært begrenset oppnåelse av utviklingsmilepæler, og at pasienten forblir fullstendig pleietrengende (7).

I Norge vil genterapi være aktuelt for pasienter som har svært lav restfunksjon av AADC-enzymet eller som er uten restfunksjon/uten dopaminsyntese. Disse pasientene har alvorlige anfall med dystoni og hypotoni med høy alvorlighetsgrad. Pasientene vil ha fravær av motorisk funksjon og kognitiv utvikling, typiske øyebevegelser (okulogyr krise, OGC), og symptomer fra det sympatiske nervesystemet, slik som svetting og nesetetthet. Ved alvorlig dystoni vil pasienten kunne ha så kraftige tilstivninger at det er vanskelig å flytte pasienten fra senga og over til rullestol, og dermed å kunne komme seg ut av huset. Dystoniene kan også være smertefulle.

Det er relevant å se på symptomdebut ved omtale av alvorlig fenotype, ettersom denne fenotypen vil gi tidlige symptomer. Alvorlig fenotype vil bli diagnostisert før 18 måneder, som er tidligst mulige alder for behandling med EE i henhold til godkjent preparatomtale. Medisinsk fagekspert har ikke inntrykk av at selve fenotypen vil kunne endre seg i løpet av livet ved et naturlig forløp. Det foreligger ikke et biologisk rasjonale for at mengden AADC-enzym og dopaminnivå (kausalt for fenotype) endrer seg som følge av sykdommen. En moderat fenotype kan imidlertid progrediere selv om dopamin nivået ikke har begynt å avta.

Dersom behandling med EE er aktuelt, vil man gjøre en vurdering av om pasientene har helse til å motta behandlingen, inkludert å gjennomgå den kirurgiske prosedyren.

Diagnostikk

Medisinske fagekspert forventer at norske pasienter med symptomer på alvorlig AADC-mangel vil fanges opp tidlig pga. kliniske kjennetegn som typiske øyebevegelser (okulogyr krise, OGC) og manglende hodekontroll ved 3 måneders alder/ikke kunne sitte ved 6 måneders alder. De fleste pasientene med AADC mangel vil debutere med symptomer som dystoni, hypotoni, spisevansker, mye svette, m. m. kort tid etter fødsel. I klinisk praksis forventes det at foreldre tidlig tar kontakt og får henvisning til spesialisthelsetjenesten dersom barnet deres har slike alvorlige symptomer.

Per i dag vil det nok gå raskere enn tidligere å stille riktig diagnose. Helsetjenesten fanger opp pasienter med symptomer både ved metabolsk screening, måling av nevrotransmittere i cerebrospinalvæsken (CSF) og genetisk utredning med genpanel, og man vet nå hvilke pasienter som skal undersøkes basert på symptomer. Det tar om lag 1-2 måneder å få svar på genetiske analyser. I Norge er det nå velfungerende diagnostikk, sammenlignet med en del andre land.

Medisinske fagekspert oppgir at genterapien ser ut til å ha best effekt dersom den gis tidlig. For norske pasienter vil man tilstrebe å gi behandling så snart kraniet er sterkt nok for den kirurgiske prosedyren (rundt 18 måneders alder). Medisinske fagekspert oppgir at nye pasienter som kan være aktuelle for behandling med EE vil ha en diagnose i god tid før pasienten fyller 18 måneder.

Populasjon aktuell for EE

Medisinske fagekspert oppgir at de helt klart vil ønske å tilby genterapi i norsk klinisk praksis dersom det tilkommer pasienter som er homozygot for den taiwanske mutasjonen (c.714+4A>T). Ved andre mutasjonskombinasjoner vil man vurdere behandling utfra om begge mutasjonene er patogene. I tillegg vil man se på hvilken restfunksjon av AADC-enzymet pasienten i praksis har. Dette gjøres ved å måle nivåene av nevrotransmittere i CSF og ved å teste om pasientene har effekt av medikamentell behandling som gis for å optimalisere dopaminsyntesen. Dersom dopamin ikke er til stede eller dersom nivåene er svært lave, vil man si at pasienten har alvorlig fenotype og ønske å tilby behandling med genterapi.

Ifølge medisinske fageksperter vil man forsøke annen medikamentell behandling (som beskrevet i kapittel 1.3.1) hos alle pasienter, og man fortsetter behandlingen dersom den har nytte. Genterapi er ikke aktuelt til pasienter som har effekt av annen medikamentell behandling eller dersom pasienten ikke har alvorlig fenotype.

Norske pasienter

Medisinske fageksperter oppgir at [REDACTED] kjente norske pasienter diagnostisert med AADC-mangel, men oppgir at det også kan være andre pasienter man ikke kjenner til. [REDACTED]

[REDACTED] De norske pasientene følges opp ved senter for sjeldne sykdommer, OUS.

[REDACTED]

[REDACTED]

3.1.3 DMPs vurdering

EE har fått MT til behandling av pasienter med AADC mangel og alvorlig fenotype. Det er flere patologiske mutasjoner som kan føre til AADC-mangel og 581 ulike DDC varianter er identifisert (8). I EE studiene hadde alle pasientene minst en patogen founder mutasjon som er sterkt korrelert med en alvorlig fenotype. 56,7 % av pasientene var homozygot for founder mutasjonen, og henholdsvis 20 % og 6,7 % hadde annen heterozygot variantkombinasjon som var patogen eller trolig patogen. For 16,7 % har ikke DMP informasjon om patogenisitet for variantkombinasjonen.

DMP legger til grunn at norske pasienter aktuelle for behandling med EE vil ha:

- 2 patogene bialleliske mutasjoner i DDC genet,
- En fraværende eller svært lav restfunksjon av AADC enzymet, og
- Ingen effekt av annen medikamentell behandling (klinisk vurdering).

Aktuelle pasienter vil ha en tidlig symptomdebut, fravær av motorisk og kognitiv utvikling, alvorlige anfall med dystoni og en rekke andre alvorlige symptomer. Genterapi gis som engangsbehandling og EE vil ikke tilbys pasienter som allerede har mottatt slik behandling.

Per i dag er det ingen norske pasienter som er aktuelle for behandling med genterapier slik som EE, men dette kan endre seg dersom det fødes et barn med sykdommen, eller dersom en pasient flytter til Norge. For pasienter som fødes i Norge vil man ønske å gi behandlingen så tidlig som mulig, det vil rundt 18 måneders alder/når kraniet er sterkt nok for den kirurgiske prosedyren. Pasientene i EE-studiene var gjennomsnittlig 45,7 måneder (3,8 år) gamle ved administrasjon og eldre enn hva man kan forvente for den neste pasienten som kan behandles i Norge. Yngre alder er trolig gunstig for effekten av behandlingen, dette diskuteres i kapittel 3.4.1.

Andre viktige parametere og karakteristika knyttet til overførbarheten av effekt av EE fra studiesetting og til norsk klinisk praksis er alder ved symptomdebut av sykdommen, mutasjonsvariantenes patogenisitet og restfunksjon av AADC enzymet, motorisk funksjon og nivåer av nevrotransmittere, særlig dopamin i CSF. Medisinske fagekspertene forteller at de vil se på resultatene fra individuelle studiepasienter ved tolkning av overførbarhet og vurdering av forventet effekt hos konkrete pasienter i norsk klinisk praksis.

DMP mener utover dette at det også kan være relevant å se på hvilken dose EE pasientene i AADC-011 studien fikk administrert ved vurdering av overførbarheten av data fra denne studien til klinisk praksis, ettersom pasientene som var yngre enn tre år i denne studien fikk en høyere dose EE enn hva som er markedsført og kommersielt tilgjengelig. Det kan se ut som om en høyere dose kan påvirke effekten av EE behandling positivt. Dette beskrives nærmere i kapittel 3.4.1.

Som beskrevet i appendiks 1 var rapporteringen av baselinenivåer av nevrotransmitter metabolitter (som sier noe om restfunksjon) noe mangelfull. Pasientene i studiene AADC-CU/1601 og AADC-010 hadde lave nivå av metabolittene HVA og 5-HIAA ved baseline, noe som indikerer lave nivå av henholdsvis dopamin og serotonin og lav restfunksjon av AADC-enzymet. For de 12 pasientene som mottok behandling i studie AADC-011 er baselinenivå kun rapportert for de 3 pasientene som mottok det som senere ble markedsført dose. Disse tre pasientene hadde høyere nivå av metabolitter både før og etter behandling med EE enn de andre pasientene, noe som gjør at disse pasientene skiller seg noe fra de andre pasientene som fikk markedsført dose EE i studie AADC-CU/1601 og AADC-010. Disse pasientene hadde en bedre restfunksjon av AADC enzymet, noe som kan påvirke effekten av EE behandling positivt. Dette beskrives også nærmere i kapittel 3.4.1.

Det foreligger ikke spesifikk informasjon om hvorvidt studiepasientene hadde forsøkt eller hadde hatt nytte av annen medikamentell behandling før de mottok EE. Dette bidrar til usikkerhet rundt hvilken restfunksjon av AADC enzymet pasientene hadde ved baseline. I litteraturen er det beskrevet at de aller fleste pasienter vil ha ingen eller dårlig respons på slik behandling, men DMP kan ikke utelukke at noen av studiepasientene kunne hatt nytte av annen medikamentell behandling.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

Per i dag er det ingen norske pasienter som er aktuelle for behandling med EE, men dette kan endre seg dersom det fødes et barn med sykdommen, eller dersom en pasient flytter til Norge.

De medisinske fagekspertene forteller at de vil se på resultatene fra individuelle studiepasienter ved tolkning av overførbarhet og vurdering av forventet effekt hos konkrete pasienter i norsk klinisk praksis.

3.2 Intervensjon

3.2.1 Innsendt dokumentasjon

Som en del av EE studiene har til sammen 30 pasienter fått behandling med EE. 21 pasienter fikk en engangsdose på $1,8 \times 10^{11}$ vg, og 9 pasienter <3 år en 30 % høyere dose på $2,4 \times 10^{11}$ vg, levert som fire infusjoner (to infusjoner per putamen).

Samtlige pasienter fikk behandlingen administrert ved samme studiesenter i Taiwan.

3.2.2 Norsk klinisk praksis

DMP antar at behandling med EE vil være i henhold til godkjent preparatomtale dersom metoden tas i bruk. Markedsført dose er 1.8×10^{11} vg administrert til putamen, som en engangsbehandling.

EE skal i henhold til preparatomtalen for Upstaza administreres ved et senter som er spesialisert i stereotaktisk nevrokirurgi, av en kvalifisert nevrokirurg under kontrollerte aseptiske forhold. Med tanke på sikkerhet, så mener medisinske fageksperter at eventuell administrasjon av genterapi bør gis ved senter i utlandet som har erfaring med stereotaktisk kirurgi hos barn. Siden sykdommen er så sjelden vil man ikke kunne opparbeide seg denne erfaringen i Norge. Dersom EE skal gis norske pasienter vil man f.eks. vurdere å henvende seg til noen av de sentrene som har kompetanse og allerede har administrert EE.

Per April 2024 oppgir PTC at kommersielt tilgjengelig Upstaza har blitt administrert ved følgende Europeiske sentre:

- Montpellier University Hospital (Frankrike)
- Rothschild Foundation Hospital (Frankrike)
- Policlinico Umberto I (Italia)
- Great Ormond Street Hospital, London (UK)
- University Hospital Heidelberg (Tyskland)

3.2.3 DMPs vurdering

Samtlige 30 pasienter som mottok EE i studiesammenheng gjennomførte den stereotaktiske prosedyren for administrasjon av EE ved samme studiesenter.

Effekt og sikkerhet av EE avhenger i stor grad av om den stereotaktiske prosedyren gjennomføres på en trygg og godt planlagt måte. For norske pasienter vil man måtte henvende seg til utenlandske studiesentre dersom det er aktuelt å gi norske pasienter denne typen behandling.

DMP antar at behandling med EE vil være i henhold til godkjent preparatomtale dersom metoden tas i bruk. Markedsført dose er 1.8×10^{11} vg administrert til putamen, som en engangsbehandling. 21 av 30 pasienter fikk denne dosen i studiesammenheng. 9 av pasientene i studie AADC-011 mottok en høyere dose EE (2.4×10^{11} vg) enn den markedsførte dosen. DMP diskuterer effekt av de ulike dosene i kapittel 3.4.1.

Noen av studiepasientene mottok behandling med dopaminerge legemidler etter at de hadde mottatt EE. Ifølge EPAR har MT-innehaver oppgitt at det er vurdert at disse pasientene ikke oppnådde flere motoriske endepunkt som følge av denne tilleggsbehandlingen, men at behandlingen ble gitt for å kontrollere andre symptomer (2). Også i norsk klinisk praksis vil det være tilgang til å gi denne typen tilleggsbehandling etter EE, dersom det vurderes at dette kan gi pasientene nytte.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP antar at behandling med EE vil være i henhold til godkjent preparatomtale. Markedsført dose med EE vil administreres ved et utenlandsk senter som er spesialisert i stereotaktisk nevrokirurgi, av en kvalifisert nevrokirurg.

3.3 Komparator

Relevant komparator for EE er standard støttebehandling, slik som beskrevet i kapittel 1.4.

Medikamentell og ikke-medikamentell behandling i klinisk praksis er beskrevet i kapittel 1.3.1 og 1.3.2.

Som beskrevet i kapittel 2 var EE-studiene enarmede, og gir dermed ikke svar på effekten av EE sammenlignet med relevant komparator.

3.4 Kliniske utfallsmål

I dette kapittelet presenteres effektresultater for pasienter behandlet med EE. Disse presenteres relativt til studiepopulasjonens funksjon ved baseline og baselinekarakteristika, og tolkes i lys av det som er kjent om det naturlige forløpet for AADC-mangel med alvorlig fenotype. Som beskrevet i kapittel **Feil! Fant ikke referanse kilden.** er mange parametere knyttet til det naturlige forløpet ved AADC-mangel med alvorlig fenotype ukjent per i dag, bl.a. forventet levealder.

Det er pasienter som ikke har hatt effekt av annen medikamentell behandling som er aktuelle for behandling med EE. Disse pasientene med AADC-mangel og alvorlig fenotype vil ved et naturlig forløp ha ingen eller svært begrenset oppnåelse av utviklingsmilepæler, og pasientene forblir fullstendig pleietrengende ved et naturlig forløp (7).

3.4.1 Effekt

3.4.1.1 Oppfølgingstid effekt

26 av 30 pasienter informerer effektdata til oppfølgingsstudien AADC-1602. Fire pasienter har vært fulgt i 10 år som er maksimal samlet oppfølgingstid (DCO 16 juni 2023) (kilde Annual Assessment Addendum – Summary of Clinical Efficacy).

Tabell 11. Effektpopulasjon, oppfølgingsstudien AADC-1602. DCO 16. juni 2023 (kilde PTC).

Variable	All Subjects (N=30)
Enrolled in Study AADC-CU/1601, AADC-010, or AADC-011	30 (100.0%)
Discontinued ^a	4 (13.3%)
Reason for discontinuation	
Investigators decision: death reason for encephalitis due to Influenza B.	1 (3.3%)
Other: The subject died on 09 August 2021 ^b	1 (3.3%)
Other: The subject died on 09 July 2015	1 (3.3%)
Withdrawn	1 (3.3%)
Completed through Month 12	27 (90.0%)
Completed through Month 24	26 (86.7%)
Completed through Month 36	23 (76.7%)
Completed through Month 48	20 (66.7%)
Completed through Month 60	17 (56.7%)
Completed through Month 72	13 (43.3%)
Completed through Month 84	9 (30.0%)
Completed through Month 96	6 (20.0%)
Completed through Month 108	4 (13.3%)
Completed through Month 120	4 (13.3%)
Completed original study and actively participated in Study AADC-1602	26 (86.7%)
Duration of follow-up (months)	
Mean (SD)	70.2 (36.23)
Median (Min, Max)	69.7 (5.1, 126.5)

Abbreviations: Max, maximum; Min, minimum; SD, standard deviation

^a Percentage is based on the number of subjects who received gene therapy.

Per april/mai 2024 har PTC oppgitt at til sammen 6 av 30 pasienter er kjent døde, 3 pasienter døde før inklusjon i oppfølgingsstudien og 3 pasienter har dødd etter inklusjon i oppfølgingsstudien.

3.4.1.2 Motoriske endepunkt

Motorisk funksjon ved baseline:

Hos friske barn kan man forvente at hodekontroll i sittende posisjon gradvis utvikles fram mot 9 måneders alder, slik at de fleste 9 måneder gamle barn kan sitte uten assistanse og ha den hodekontrollen som kreves for å trygt kunne svelge og spise selv. Ved rundt 11 måneders alder kan et barn normalt stå med støtte.

Tabell 12. Normal utvikling motoriske endepunkter hos friske barn (kilde PTC)

	Time Frame			
	3 to 4 Months	5 to 6 Months	9 Months	11 Months
Milestone achieved	Develop head control against gravity	Truncal control for sitting posture	Sitting unassisted	Standing with support
Important characteristics	- Visualise environment - Hold head upright when seated vertically - Eye contact with others, visual orientation - Track objects - Proper alignment of oropharyngeal portion of alimentary tract (chewing and swallowing)	Head control required for sitting posture, even when supported	- Head control required for visual orientation, assessing the environment - Head control required to visualise and reach for objects (toys, playing, caregiver) - Head control required for proper swallowing (self-feeding)	Maintenance of previously achieved milestones to enable visualisation of the surrounding environment

Source: (Bertenthal 1998, Folio 2000, WHO 2006)

Studiepasientene var gjennomsnittlig 46 måneder og median 33 måneder gamle ved baseline/da de mottok EE. Den yngste pasienten mottok EE ved 19 måneders alder. Samtlige pasienter hadde en betydelig lavere motorisk funksjon ved baseline enn forventet for alderen. Av de 30 barna i studiene var det ingen som hadde full hodekontroll, 6 som hadde delvis hodekontroll og 20 som ikke hadde delvis hodekontroll ved baseline. For 4 barn er det uklart om delvis hodekontroll var målt ved baseline.

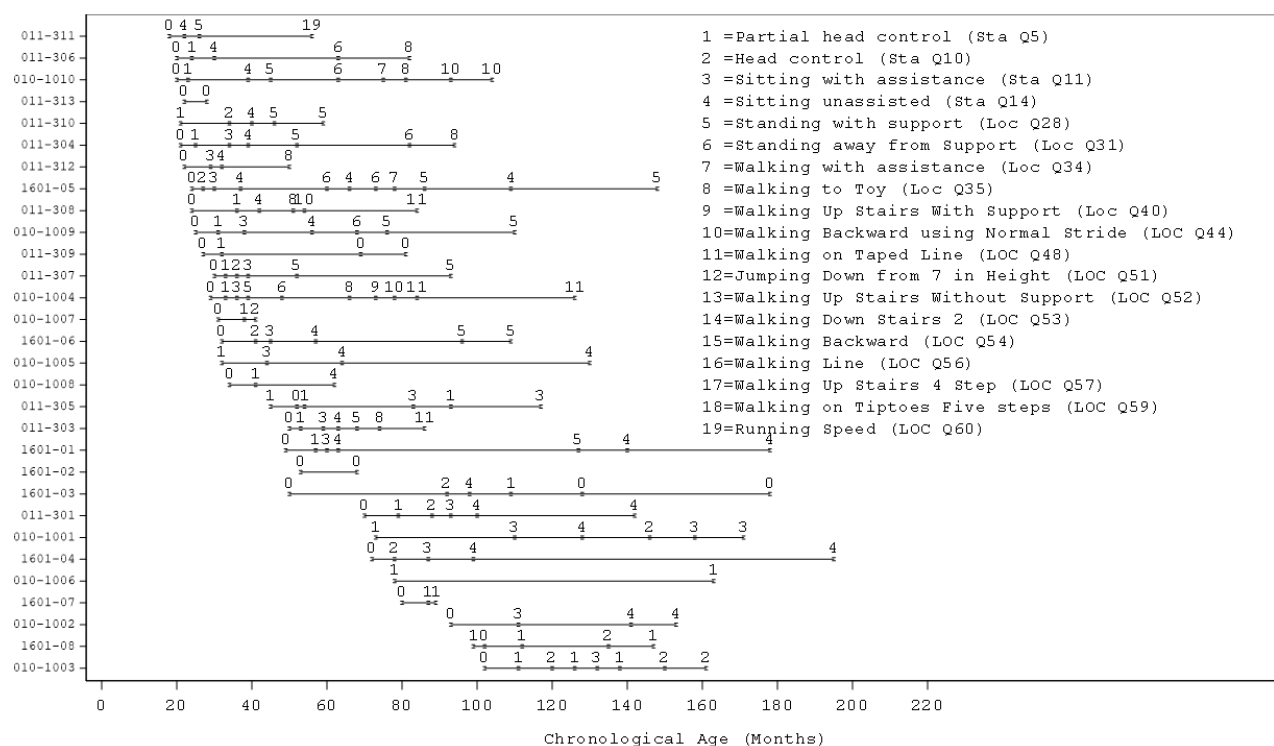
Det er nærliggende å tenke at pasienter som allerede har noe (om enn en liten) motorisk funksjon ved baseline, kan få bedre effekt av behandling med EE, men DMP vurderer basert på resultater slik de er presentert i Figur 6 at pasientene med delvis hodekontroll ser ut til å ha oppnådd sammenlignbare resultater som andre pasienter.

3.4.1.2.1.1 Motoriske milepæler

Motorisk funksjon var planlagt målt ved baseline og hver 3. måned det første året, og deretter hver 6. måned i studiene.

Tidspunkt for første gang en ny motorisk milepæl ble oppnådd for samtlige 30 pasienter som var inkludert i studiene (datakutt 16. juni 2023) vises i figuren under. Pasientene er fordelt i «svømmebaner» utfra kronologisk alder for administrasjon av EE. I svømmebanene framkommer også tidspunkt for oppnåelse av ulike nye motoriske milepæler, dvs. første gang pasienten scoret 1 eller 2 på aktuelle items på Peabody Development Motor scale 2 (PDMS-2). Ved siste datakutt i juni 2023 hadde pasientene en oppfølgingstid mellom 27,2 – 126,5 måneder (2 - 10,5 år). Figuren må tolkes med forsiktighet da det er uklart om 4 pasienter hadde oppnådd noen motoriske milepæler ved baseline (jf. kapittel 3.1). Baselinefunksjon for disse er satt til null i figuren under.

Som man kan se av figuren er det en trend til bedre effekt hos pasienter som var relativt yngre ved administrasjon av EE.



Figur 6. Oppnåelse av motoriske milepæler (PDMS-2 score = 1 eller 2) for ITT populasjonen (N=30). Svømmebaner med administrasjon av genterapi per kronologiske alder (måned) og individuelle oppfølgingstider. Kilde PTC.

Tabellen under viser andelen pasienter som hadde nådd utvalgte milepæler minimum en gang i løpet av oppfølgingstiden per juni 2023. Om en pasient har scoret 2 vil den også ha scoret 1 på samme milepæl. Milepælene var ikke nødvendigvis opprettholdt ved påfølgende studiebesøk, og resultatene under må tolkes som «beste» akkumulerte måloppnåelse.

Tabell 13. Akkumulerte data for beste måloppnåelse, antall pasienter som oppnådde en PDMS-2 score 1 eller 2 målt minimum en gang ilt oppfølgingstiden i foreldre eller oppfølgingsstudien (kilde PTC)

Milepæl	Alle pasienter som mottok EE totalt N = 30	Alle pasienter som mottok EE i AACD-010 studien N = 10	Alle pasienter som mottok EE i AACD-011 studien N = 12	Alle pasienter som mottok EE i AACD-CU/1601 studien N=8
Full hodekontroll Score 1: 4-7 sekunder	24 pasienter (80 %)	9 pasienter (90 %)	9 pasienter (75 %)	6 pasienter (75 %)
Score 2: 8 sekunder	21 pasienter (70 %)	7 pasienter (70 %)	9 pasienter (75 %)	5 pasienter (62,5 %)
Sitte med assistanse Score 1: Opprettholder balansen i 3-7 sekunder	23 pasienter (76,7 %)	8 pasienter (80 %)	10 pasienter (83,3 %)	5 pasienter (62,5 %)
Score 2: Opprettholder balansen i 8 sekunder	22 pasienter (73,3 %)	7 pasienter (70 %)	10 pasienter (83,3 %)	5 pasienter (62,5 %)
Sitte uten assistanse Score 1: 4-7 sekunder	21 pasienter (70 %)	8 pasienter (80 %)	9 pasienter (75 %)	5 pasienter (62,5 %)
Score 2: 8 sekunder	20 pasienter (66,7 %)	7 pasienter (70 %)	9 pasienter (75 %)	4 pasienter (50 %)

Stå med støtte Score 1: 2-3 steg med annethvert ben	14 pasienter (46,7 %)	3 pasienter (30 %)	8 pasienter (66,7 %)	3 pasienter (37,5 %)
Score 2: 4 steg med annethvert ben	14 pasienter (46,7 %)	3 pasienter (30 %)	8 pasienter (66,7 %)	3 pasienter (37,5 %)
Gå med assistanse Score 1: Skritt med annethvert ben i 4-7 «feet»/1,22-2,13 meter	9 pasienter (30 %)	2 pasienter (20 %)	6 pasienter (50 %)	1 pasient (12,5 %)
Score 2: Skritt med annethvert ben i 8 «feet»/2,44 meter	8 pasienter (26,7 %)	2 pasienter (20 %)	5 pasienter (41,7 %)	1 pasient (12,5 %)
Gå mot en leke/gå fritt Score 1: Gå uten hjelp 1-4 steg	8 pasienter (26,7 %)	2 pasienter (20 %)	6 pasienter (50 %)	0 pasienter (0 %)
Score 2: Gå uten hjelp 5 steg	8 pasienter (26,7 %)	2 pasienter (20 %)	6 pasienter (50 %)	0 pasienter (0 %)
Gå baklengs Score 1: Gå baklengs 1-9 «feet»/0,3-2,74 meter	5 pasienter (16,7 %)	2 pasienter (20 %)	3 pasienter (25 %)	0 pasienter (0 %)
Score 2: Gå baklengs 10 «feet»/3,05 meter	5 pasienter (16,7 %)	2 pasienter (20 %)	3 pasienter (25 %)	0 pasienter (0 %)
Gå opp trapper med støtte Score 1: Gå 1-3 trinn	3 pasienter (10 %)	0 pasienter (0 %)	3 pasienter (25 %)	0 pasienter (0 %)
Score 2: Gå 4 trinn	3 pasienter (10 %)	0 pasienter (0 %)	3 pasienter (25 %)	0 pasienter (0 %)
Løpe Score 1: Løpe 30 «feet»/9,14 meter ≤ 7-9 sekunder	1 pasient (3,3 %)	0 pasienter (0 %)	1 pasient (8,3 %)	0 pasienter (0 %)
Score 2: Løpe 30 «feet»/9,14 meter ≤ 6 sekunder	0 pasienter (0 %)	0 pasienter (0 %)	0 pasienter (0 %)	0 pasienter (0 %)

Oppnåelse av milepæler (særlig delvis og full hodekontroll) ble for noen pasienter bare målt en gang. Dette skyldes for noen pasienter at de ikke hadde rukket å ha flere målinger etter at milepælen ble oppnådd ved siste datakutt, men for andre pasienter skyldes det at milepælen bare ble målt oppnådd en gang og at samme resultat ikke ble oppnådd ved påfølgende målinger (disse resultatene vises ikke i detalj her).

3.4.1.2.1.2 Vurdering av effekt på motoriske milepæler:

DMP vurderer fra foreliggende studieresultater at det ser ut til at yngre pasienter kan ha en noe bedre effekt av behandling målt på motoriske endepunkter.

Jevnt over var det også tilfelle for flere av pasientene at de ikke nødvendigvis hadde opprettholdt beste score for måloppnåelse ved siste studiebesøk. DMP er ikke kjent med om dette for eksempel skyldes forhold ved hvordan målingene av motorisk funksjon er utført, om det skyldes svingninger i pasientenes funksjon eller avtagende effekt. Som man kan se av Figur 6 var det også stor variasjon mellom pasientene med hensyn på hvor raskt de oppnådde nye milepæler etter behandling. For pasienter som oppnådde

hodekontroll og kunne sitte med støtte på 2 eller flere gjentatte målinger, så tok det mellom 3 måneder og 36 måneder før dette ble målt oppnådd første gang.

Oppnåelse og opprettholdelse av de første motoriske milepælene etter behandling med EE:

Oppnåelsen av de tidligste motoriske milepælene var ganske jevnt fordelt mellom pasientene i de tre foreldrestudiene. DMP vurderer at dette er motoriske milepæler som pasienter med alvorlig AADC-mangel ikke ville ha oppnådd uten behandling med genterapi, og at effekten kan tilskrives behandlingen med EE. Effekten på motoriske endepunkter varierte mellom pasientene. Det var ikke alle pasientene som hadde like god effekt, og noen pasienter har tilsynelatende ikke effekt i det hele tatt. Effekten ser også ut til å avta etter noe tid for noen av pasientene.

For 63,3 % av pasientene ble full hodekontroll og å sitte med assistanse opprettholdt i 8 sekunder eller mer målt på to eller flere målinger. Når det gjelder livskvalitet vurderer DMP at det har stor betydning dersom pasientene både oppnår hodekontroll og evnen til å sitte selvstendig, ettersom dette blant annet er nødvendig for at pasientene skal kunne ha mulighet til å spise selv, for visuell orientering og for å kunne gripe etter gjenstander, jf. **Feil! Fant ikke referansekilden..** DMP vurderer at å opprettholde stabil kontroll i både 4-7 sekunder og 8 sekunder er relativt kort dersom pasienten også skal ha mulighet til å for eksempel spise i en sittende posisjon. Det framkommer ikke hvor mye lengre enn 8 sekunder pasientene eventuelt kunne opprettholde funksjon, og DMP vurderer at informasjonen rundt opprettholdelse da er noe mangelfull.

For noen av pasientene ble det etter behandling med EE målt liten eller ingen effekt på motoriske endepunkter. 20 % av pasientene hadde ikke oppnådd hodekontroll på noen målinger. For 10 % av pasientene ble det ikke målt full hodekontroll som varte i minimum 8 sekunder på noen målinger.

DMP vurderer at det er vesentlig at funksjonsnivået opprettholdes over noe tid og på gjentatte målinger for at man skulle kunne si at pasientene har hatt god effekt av behandlingen.

Medisinske fageksperter kommenterer at resultatene på de motoriske endepunkter i EE studiene tilsvarer erfaringen fra de norske pasientene som har mottatt genterapi ved AADC-mangel, [redacted]. Man vet enda ikke hvor lenge genterapien vil virke eller være på plass. Avtagende motorisk funksjon kan skyldes at mindre genmateriale er intakt eller leses av etter at det har gått noe tid, men dette vet man ikke.

Spredning i resultatene for oppnåelse og opprettholdelse av mer avanserte motoriske milepæler:

Flere pasienter fra studie AADC-011 enn fra de to andre studiene hadde etter behandling nådd mer avanserte milepæler slik som å kunne stå med støtte (66,7 % vs. 33,3 %) og å gå med assistanse (50 % vs. 16,7 %). Den eneste pasienten som kunne løpe var inkludert i AADC-011 studien.

Trendene må selvsagt tolkes med forsiktighet siden pasientantallet er lavt, men det må også vurderes om resultatene i noen grad kan skyldes den lavere andelen pasienter som var homozygote for foundermutasjonen i AADC-011 studien. «Founder» mutasjonen/den taiwanske mutasjonen c.714+4A>T er den mutasjonen med sterkest korrelasjon til alvorlig fenotype av AADC-mangel (2, 5). Dette er en såkalt «spleise»-mutasjon som gir trunkerte eller forkortede AADC-enzym som ikke har samme funksjonalitet som vanlige AADC enzym (2). Mens 87,5 % av pasientene i studie AADC-CU/1601 og 60 % av pasientene i studie AADC-010 var homozygote c.714+4A>T, var tilsvarende andel i AADC-011 studien 33,3 %.

Medisinske fageksperter trekker fram at pasientene i AADC-011 studien også var noe yngre enn i de andre EE-studiene. Fagekspertene påpeker i tillegg at det er noe varierende effekt også innen denne studien, og lurer på om dette kan skyldes at flere av pasientene genetisk er sammensatte heterozygote, hvor noen varianter kan være assosiert med noe restfunksjon.

Som beskrevet i kapittel 3.1.1 mangler det informasjon om hvilke mutasjonsvarianter fire av de sist inkluderte pasientene i studie AADC-011 har, men man vet at en pasient er homozygot for founder mutasjonen, mens tre pasienter er heterozygote med founder mutasjonen. Blant disse fire pasientene hadde en pasient (nummer 313) enda ikke oppnådd delvis hodekontroll ved siste måling 6 måneder etter administrasjon av EE. To andre pasienter hadde etter 36 måneder oppnådd evnen til å stå med støtte (pasient nummer 310) og å løpe (pasient nummer 311) og den siste pasienten kunne etter 24 måneder gå «fritt» (pasient nummer 312). Oppsummert er det altså ukjent hvilken patogenisitet som er forbundet med genotypene til noen av de pasientene som oppnådde de høyeste motoriske milepælene.

I tillegg til dette fikk 9 av 12 pasienter i studie AADC-011 dosen $2,4 \times 10^{11}$ vg EE som var 30 % høyere enn hva de 18 pasientene i studiene AADC-CU/1601 og AADC-010 fikk ($1,8 \times 10^{11}$ vg EE). Denne dosen er også 30 % høyere enn hva som er markedsført ($1,8 \times 10^{11}$ vg EE). Da EMA vurderte MT med de studiedata som forelå i 2021 var pasientene fulgt relativt kortere tid enn nå, og på dette tidspunktet hadde kun 5 av 9 pasienter mottatt EE i dosen $2,4 \times 10^{11}$ vg (2). EMA vurderte på dette tidspunktet at den høyere dosen så ut til å ha sammenlignbar effekt og sikkerhet med den markedsførte dosen, men denne vurderingen ble altså gjort basert på mer umodne data. Det må også nevnes at ettersom dette legemiddelet ble godkjent på særskilt grunnlag for en svært sjelden sykdom hvor det er få pasienter som kan inkluderes i kliniske studier, så var det ikke krav om eller gjennomført dosefinnende studier slik som for andre legemidler. DMP utelukker ikke at en høyere dose EE kan ha en bedre effekt enn den markedsførte dosen, og DMP mener derfor det er usikkert hvorvidt effektdata fra pasientene som mottok EE med 30 % høyere dose kan overføres til klinisk praksis.

Det var de ni yngste pasientene <3 år som fikk den høye dosen EE i studie AADC-011. Pasienter ≥ 3 år ($N=3$) fikk den markedsførte dosen ($1,8 \times 10^{11}$ vg). Disse 3 pasientene hadde høyere nivå av metabolittene HVA (metabolitten til dopamin) og 5-HIAA (metabolitten til serotonin) ved baseline sammenlignet med de to andre studiene. Dette kan tyde på at restfunksjonen av AADC-enzymet var noe høyere hos disse pasientene. For HVA (metabolitten til dopamin) var også gjennomsnittsnivåene noe høyere 12 måneder etter behandling med EE hos pasientene i AADC-011, sammenlignet med de to andre studiene. Det er ikke kjent hva baselinenivåene var hos de 9 pasientene som mottok EE i dosen $2,4 \times 10^{11}$ vg, eller hvilke nivåer disse hadde etter administrasjon av EE.

Appendiks 3 beskriver utviklingen av EE nærmere.

3.4.1.3 Overlevelse

Totaloverlevelse var ikke et endepunkt i EE-studiene. Studiene var enarmede og ikke designet for å kunne fange opp hvorvidt overlevelse endrer seg ved behandling med EE sammenlignet med et naturlig forløp av sykdommen. I oppfølgingen av EE-studiene har dødsfall blitt vurdert sammen med sikkerhetsdata, og da i kontekst av om noen av dødsfallene kan skyldes bivirkninger av EE. I metodevurderingen av EE er det likevel relevant å diskutere hvorvidt behandlingen kan forlenge overlevelse hos pasienter med alvorlig AADC-mangel.

Per April 2024 har PTC opplyst at 6 pasienter er døde. Ingen av dødsfallene er vurdert til å være relatert til genterapien, selv om tre pasienter døde etter å ha opplevd en SAE (alvorlig hendelse). PTC oppgir at gjennomsnittlig alder ved død var 11,7 år blant disse seks pasientene. Median alder eller gjennomsnittsalder ved død for hele populasjonen på 30 pasienter er enda ikke nådd.

Tabell 14. Pasienter som har mottatt genterapi i studieprogrammet og er kjent døde (kilde PTC)

Pasient-nummer	Alder ved administrasjon og dato for administrasjon	Alder ved død og dato for død	Tid mellom administrasjon og død	Oppnåelse av motoriske milepæler før død
010-1007	2 år og 8 mnd N/A	Ca 4 år N/A	12,3mnd	Pasienten hadde ikke delvis hodekontroll ved baseline. Beste måloppnåelse var score 1 på (fullstendig) hodekontroll 9 mnd etter administrasjon av genterapi.
	Dødsårsak: Encefalitt grunnet influensa B Pasienten hadde homozygot c.714+4A>T mutasjon i DDC genet.			
1601-02	4 år og 5 mnd 27 mars 2010	Ca 10 år 09 juli 2015	5 år og 4 mnd	Hadde ikke delvis hodekontroll ved baseline. Siste studievisitt var 18 mnd etter administrasjon av genterapi. Pasienten oppnådde aldri noen motoriske endepunkt.
	Dødsårsak: Underliggende AADC-mangel. Konkret dødsårsak er ukjent, men pasienten hadde kjente respirasjonsproblemer. Pasienten hadde homozygot c.714+4A>T mutasjon i DDC genet.			
010-1008	2 år og 11 mnd 06 mai 2015	Ca 9 år 08 juli 2021	Ca 6 år	Pasienten hadde ikke delvis hodekontroll ved baseline. Beste måloppnåelse var score 2 på å sitte uten assistanse 24 mnd etter administrasjon av genterapi. Det er ikke registrert resultater fra senere tidspunkt enn 24 mnd etter administrasjon av genterapi.
	Dødsårsak: Dehydrering kombinert med dårlig hjertefunksjon grunnet adrenalin og noradrenalin mangel. Pasienten hadde heterozygot c.714+4A>T og c.286G>A mutasjon i DDC genet.			
1601-08	8 år og 3 mnd 14 desember 2011	Ca 15 år Januar 2019	Ca 7 år	Pasienten hadde delvis hodekontroll ved baseline. Beste måloppnåelse var score 1 på (fullstendig) hodekontroll 36 mnd etter administrasjon av genterapi. Pasienten scoret 0 på denne milepælen påfølgende besøk ved måned 48.
	Dødsårsak: Aspirasjon Pasienten hadde homozygot c.714+4A>T mutasjon i DDC genet.			
010-1002	7 år og 9 mnd 19 november 2014	Ca 14 år 11 juli 2020	Ca 5,5 år	Pasienten hadde ikke delvis hodekontroll ved baseline. Beste måloppnåelse var score 2 på å sitte uten assistanse 48 mnd og 54 mnd etter administrasjon av genterapi.
	Dødsårsak: Respirasjonsstans Pasienten hadde homozygot c.714+4A>T mutasjon i DDC genet.			
1601-06	2 år og 9 mnd 07 september 2011	Ca 13 år 09 august 2021	Ca 10 år	Pasienten hadde ikke delvis hodekontroll ved baseline. Beste måloppnåelse var score 2 på å stå med støtte 60 mnd og 72 mnd etter administrasjon av genterapi.
	Dødsårsak: Organsvikt Pasienten hadde homozygot c.714+4A>T mutasjon i DDC genet.			

De seks pasientene som døde hadde variabel effekt på motoriske endepunkt etter behandling med EE. Pasienten med dårligst effekt nådde ingen motoriske milepæler, mens pasientene med den beste måloppnåelsen kunne stå med støtte 60 mnd. og 72 mnd. etter behandling. Både pasienter som hadde ingen eller liten effekt og pasienter med bedre effekt målt på motoriske endepunkter har altså dødd i EE studiene.

3.4.1.4 Vurdering av effekt på overlevelse

Som beskrevet i kapittel 1.2 er det ikke mulig å estimere forventet levealder ved et naturlig forløp basert på publiserte kilder, men man kan forvente en betydelig redusert levealder for pasienter med alvorlig fenotype. Ettersom ingen av de seks dødsfallene vurderes til å være relatert til EE, mener DMP at man kan anta at ingen av studiepasientene har fått en forkortet levetid som følge av behandlingen. Administrasjon av EE er en kompleks kirurgisk prosedyre, og det er viktig at EE administreres ved et kvalifisert senter for at sikkerhetsprofilen fra studien skal være overførbart til klinisk praksis.

Medisinske fageksperter mener at ettersom man vet så lite om levealder ved naturlig forløp, så er det ikke mulig å si om behandling med EE kan forlenge levealder for pasienter med alvorlig AADC-mangel. Også fagekspertene savner en overlevelseskurve for naturlig forløp.

Fagekspertene mener at det ikke er grunn til å tro at dødsfallene i EE studiene kan knyttes til forhold ved eller bivirkninger av behandlingen. De kommenterer derimot at det kan se ut til at dødsfallene kan knyttes til forløpet av sykdommen, kanskje grunnet at effekten av behandlingen har avtatt eller at behandlingen ikke har hatt så god effekt.

EE genterapi administreres til putamen i hjernen og i MT-søknaden var det uttalte behandlingsmålet med EE å øke den motoriske funksjonen hos pasientene (2). Når det gjelder overlevelse vil også andre parametere enn økt dopaminsyntese i putamen/CNS og motorisk funksjon kunne ha en innvirkning på forløpet av sykdommen, inkludert forventet levealder. Som forklart i appendiks 2 trengs dopamin, adrenalin, noradrenalin og serotonin i en rekke signalveier og prosesser både i CNS og kroppen, og behandling med EE administrert til putamen vil ikke kunne bedre funksjonen i alle disse.

3.4.1.5 Andre relevante endepunkt

Resultater fra følgende endepunkt er presentert i appendiks 1:

- Andre motoriske endepunkt
- Kognitiv funksjon og kommunikasjon
- Kroppsvekt
- Søvn
- Symptomer fra det autonome nervesystemet
- Livskvalitet
- Farmakodynamiske endepunkt

Resultater fra flere av disse endepunktene er til dels mangelfullt rapportert.

3.4.1.6 Vurdering av effekt på kognitiv funksjon og kommunikasjon:

Det er ikke identifisert noen systematiske studier hvor kognitive utfallsmål ved et naturlig forløp er målt (5). Ved baseline i studie AADC-010 viste de fleste pasientene (N=10, gjennomsnittsalder 52,5 mnd/4,4 år)

minimale kognitive evner ved baseline, det vil for eksempel si at de fleste barna ikke kjente igjen egne omsorgspersoner og at de ikke responderte på stimuli.

Kognitiv funksjon og språklig utvikling ble i AADC-010 og AADC-011 studiene (totalt 22 pasienter) målt ved subskalaer av Bayley-III. 31 av 91 elementer var inkludert for kognitiv utvikling, og 25 av 91 elementer var inkludert for språk. Gjennomsnittlig score for den kognitive og den språklige subkalaen var ved baseline henholdsvis 12 og 18 poeng (N=22). 24 måneder etter behandling var score på de to skalaene økt med henholdsvis 16,4 og 10,1 poeng (4). Studieresultatene viser altså noe bedring i kognitiv funksjon etter behandling med EE, men DMP er usikker på hvor stor klinisk betydning endringene hadde på gruppenivå. Tabell 20 og Tabell 21 viser at det også for dette endepunktet var individuelle forskjeller med hensyn på utvikling.



3.4.1.7 Vurdering av effekt på andre endepunkt:

Rapportering av effekt på andre motoriske endepunkt slik som endring i OGC, hypotoni og dystoni, endring i symptomer fra det autonome nervesystemet, kroppsvekt, søvn, livskvalitet og farmakodynamiske endepunkter er delvis mangelfull når det kommer til antallet pasienter som informerer både baselinemålinger og endringer. Beskrivelse av metodikk er også mangelfull for disse endepunktene. Offentlige kilder slik som Tai et al, 2022 (17) presenterer positive endringer, men det er vanskelig å skulle generalisere funn fra analysene i denne publikasjonen til hele populasjonene (N=30) behandlet med EE i studiesammenheng, ettersom det fremstår som mer vilkårlig hvilke og hvor mange pasienter som informerer analysene. At den ene studien (AADC-CU/1601) startet som et compassionate use program og ikke en klinisk studie kan nok delvis forklare en noe mangelfull rapportering, men dette er nok ikke årsaken alene.

3.4.1.8 Klinisk nytte av EE vurdert av medisinske fageksperter:

For å bedre kunne sette den kliniske nytten av behandling med EE i kontekst har DMP konsultert medisinske fageksperter.

I lys av at sykdommen er så sjelden, mener fagekspertene at det er en styrke at det finnes resultater fra 26-30 studiepasienter.

AADC-mangel er en sykdom som er til stede allerede i fosterlivet, og medisinske fageksperter legger ikke til grunn at pasientene kan bli friske med behandling. Etter behandling med genterapi vil pasientene fremdeles ha mange utfordringer og de vil være langt fra friske, men erfaringen er at livskvaliteten bedrer seg med behandling.

Ettersom man vet så lite om levealder ved naturlig forløp, så er det ikke mulig å si om behandling med EE kan forlenge levealder for pasienter med alvorlig AADC-mangel. Ved vurdering av klinisk nytte vektlegges derfor en forventet bedring av livskvalitet.

Hos de norske pasientene som har mottatt annen genterapi ved AADC mangel, er det sett en del positive gevinster som ikke nødvendigvis er målt eller fanget like godt opp i EE studiene.

Betydningsfulle symptomer ved alvorlig sykdomsgrad inkluderer bl.a. alvorlige anfall med dystonier. Ved alvorlig dystoni vil pasienten kunne ha så kraftige tilstivninger at det er vanskelig å flytte pasienten fra senga og over til rullestol, og dermed er det også vanskelig å komme seg ut av huset. Dystoniene kan også være smertefulle. Sykdommen er også kjennetegnet av hypotoni med høy alvorlighetsgrad, OGC/okulogyr krise, og symptomer fra det sympatiske nervesystemet, slik som svetting og nesetetthet. [REDACTED]

Fagekspertene har også erfart at pasientene [REDACTED]

De fleste pasientene vil ikke lære seg å gå, men for pasienter som etter hvert klarer å sitte og som kan bruke rullestol, vil det ha stor betydning for mobilitet. At dystoni avtar slik at pasienten kan flyttes fra seng til rullestol er viktig.

DMP har også spurt de medisinske fagekspertene hvordan effekt etter behandling med EE eventuelt kan måles.

I forbindelse med behandling med EE vil man optimalt sett ønske å gjøre baselinemålinger og deretter følge pasientene opp regelmessig for å måle effekt. De samme måleverktøyene som benyttes for å måle motorisk utvikling ved spinal muskelatrofi (SMA) vil i utgangspunktet kunne være aktuelle ved måling av motorisk funksjon ved oppfølging av AADC-mangel. Aktuelle verktøy for å måle motorisk og kognitiv funksjon er f.eks. Vineland, Bayley, HINE og AIMS. Vurdering av søvnkvalitet og ernæring er også aktuelt. [REDACTED]

Oppsummert er det altså en del parametere man ikke kan måle på en valid måte i etterkant av behandling med genterapi ved AADC mangel, men medisinske fageeksperter mener at man likevel helt klart kan si at pasientenes livskvalitet bedrer seg som en følge av forbedret dystoni, hypotoni, OGC, smerter, søvn, autonome symptomer, mobilitet ved bruk av rullestol og muligheten til å spise noe mat selv.

Det er usikkert om administrasjon av genterapi til putamen eller midthjernen vil gi best effekt og/eller ha best sikkerhetsprofil ved AADC-mangel. Da EMA innvilget MT for EE ble det kommentert at administrasjon til midthjernen trolig er like sikkert som administrasjon til putamen, i tillegg til at (dopamin)effekten trolig er bedre med administrasjon til midthjernen, bl.a. fordi tilgangen på L-Dopa, forløperen til dopamin og substratet for AADC enzymet, er bedre i midthjernen hvor denne syntesen vanligvis foregår, se appendiks 3 for utdyping. Medisinske fageeksperter oppgir at det er ønskelig å ha både EE med putamen administrasjon og annen genterapi med midthjerne administrasjon tilgjengelige for behandling av norske pasienter. Per i dag foreligger det for lite data til at man kan si om man foretrekker den ene behandlingen over den andre.

3.4.1.9 Hvilke effekter kan man ikke forvente at EE administrert til putamen vil ha, og hva er usikkert:

Ved behandling med EE leveres genet som koder for AADC-enzymet til et spesifikt sted i hjernen (putamen) hvor dopamin vanligvis virker. Imidlertid er de fire neurotransmitterne dopamin, adrenalin, noradrenalin og serotonin virksomme i mange ulike deler av hjernen via mange ulike signalveier.

Serotonin:

De aktuelle pasientene har lave nivåer av serotonin i CSF ved baseline, og det er ikke vist at behandling med EE genterapi administrert til putamen vil gi en signifikant endring i dette nivået. Putamen har ikke syntese av serotonin som sin normale oppgave, og det forventes ikke at cellene i putamen klarer å begynne å produsere denne neurotransmitteren selv om AADC enzymet tilføres cellene via genterapi.

Serotonin er viktig for flere basale funksjoner, blant annet humør og stemningsleie, våkenhet, søvn, oppmerksomhet, temperaturregulering, appetitt, hukommelse/læring i tillegg til kardiovaskulære og endokrine funksjoner (18-20). Dopamin, adrenalin og noradrenalin har også effekt på noen av disse funksjonene, og dersom nivåene av disse neurotransmitterne øker, kan nok det i noen grad kompensere for at nivåene av serotonin fremdeles er reduserte. Denne totaliteten er imidlertid vanskelig å måle med formelle måleverktøy og det er fremdeles mye man ikke vet om hvordan pasientenes livskvalitet påvirkes av at serotonininnivåene forblir svært lave.

Serotonin og ca. femten forskjellige serotoninreseptorer har funksjoner i alle kroppens organsystemer, inkludert hjertekar, lunger, nyrer, kjertelekskresjon og magetarm, i tillegg til CNS (18-20). Pasienter med AADC-mangel vil mangle serotonin både i CNS og ellers i kroppen. Ettersom EE kun administreres til putamen og behandlingen ikke passerer BBB, vil ikke serotonininnivåene øke i kroppen etter behandling, og pasientene vil fremdeles kunne ha symptomer her.

Se appendiks 2 for en utfyllende beskrivelse av hvilken rolle de ulike neurotransmitterne har i ulike signalveier og områder av hjernen.

3.4.2 DMPs oppsummering av effekt

DMPs oppsummering av effekt:

Etter behandling med EE ble det målt større variasjoner i effekt på motorisk utvikling mellom pasientene. 20 % av pasientene oppnådde aldri hodekontroll, samtidig som rundt 30 % av pasientene kunne gå med assistanse. Flere pasienter fra studie AADC-011 enn i de to andre studiene hadde etter behandling nådd mer avanserte milepæler slik som å kunne stå med støtte (66,7 % vs. 33,3 %) og å gå med assistanse (50 % vs. 16,7 %). Den eneste pasienten som kunne løpe var inkludert i AADC-011 studien. Det er usikkert i hvilken grad effekten på mer avanserte motoriske endepunkter fra studie AADC-011 fullt ut vil være overførbar til norsk klinisk praksis, ettersom flertallet i denne studien fikk en høyere dose EE enn hva som er markedsført og fordi det er usikkerhet knyttet til hvilken restfunksjon av AADC enzymet disse pasientene hadde.

Til tross for dette ser det ut til at over halvparten pasientene utviklet betydningsfull motorisk funksjon på tvers av studiene. For 63,3 % av pasientene ble det på to eller flere målinger målt full hodekontroll og pasientene kunne sitte med assistanse i 8 sekunder eller lengre. Når det gjelder livskvalitet vurderer DMP at det har stor klinisk betydning dersom pasienten oppnår begge disse motoriske milepælene, ettersom

bl.a. selvstendig spising, gripe etter gjenstander og visuell orientering i stor grad påvirkes av om pasienten kan sitte med hodekontroll.

Effekten på motoriske endepunkter ser ut til å avta etter noe tid for noen av pasientene. Man vet per i dag ikke om effekten av genterapien vil vare livet ut, eller hva avtagende effekt eventuelt skyldes.

Ved siste datakutt var pasientene fulgt mellom 2 - 10,5 år etter administrasjon av EE. Det er en styrke at flere av pasientene har blitt fulgt over en lengre periode på rundt ti år. To års oppfølgingstid kan i denne sammenhengen være noe kort ettersom den motoriske utviklingen hos noen av pasientene går svært langsomt etter behandling, for en pasient tok det for eksempel 36 måneder å utvikle hodekontroll. DMP utelukker derfor ikke at flere pasienter kan nå nye motoriske milepæler med lengre oppfølgingstid. Samtidig har man også for noen av pasientene observert at effekten av EE begynte å avta etter noe tid, og DMP utelukker ikke at avtagende effekt for flere pasienter kan ses med en lengre oppfølging. Langtidseffekten av EE er enda ikke kjent.

Yngre alder ved administrasjon er trolig gunstig for effekten av behandlingen, og i Norge vil man tilstrebe å gi behandling med EE nærmere 18 måneders alder/når kraniet er sterkt nok for den kirurgiske prosedyren.

6 av de 30 pasientene er nå kjent døde. Ettersom man vet så lite om levealder ved et naturlig sykdomsforløp er det ikke mulig å si om behandling med EE kan forlenge levealder for pasienter med alvorlig AADC-mangel. Det vil være noe risiko knyttet til den kirurgiske prosedyren, men ingen pasienter har i studiesammenheng omkommet som følge av hendelser knyttet til denne eller andre bivirkninger relatert til behandlingen med EE. Det antas at pasienter behandlet med EE lever minst like lenge som ubehandlede pasienter så lenge den stereotaktiske prosedyren utføres i henhold til gitte anbefalinger.

I norsk klinisk praksis vil behandlingsmålet for EE være økt livskvalitet. De medisinske fagekspertene legger ikke til grunn at EE vil gi økt overlevelse og forventer ikke at flertallet av pasientene vil lære seg å gå. Sammen med motorisk utvikling, er reduksjon i dystonier en forutsetning for at pasientene skal kunne bruke rullestol på en god måte. Mange av de parameterne som fagekspertene forventer at gir bedret livskvalitet og klinisk signifikant nytte har ikke vært målt eller er ikke godt nok rapportert fra de kliniske studiene, for eksempel effekt på dystonier, smerter, søvn, spising, svetting og nesetetthet. Erfaring fra klinisk praksis bekrefter imidlertid tendenser som er beskrevet fra de kliniske studiene. [REDACTED]

[REDACTED]

DMP vurderer at gevinsten i antall gode leveår etter behandling med EE trolig er lavere enn ved for eksempel genterapi til behandling av SMA pasienter, bl.a. fordi det er usikkert om EE har effekt på overlevelse mens det er vist at genterapi til SMA (post-symptomatisk) på gruppenivå forlenger overlevelsen. Det er heller ikke grunnlag for å forvente at behandling med EE vil ha effekt på alle symptomene pasienter med AADC-mangel har. Ved SMA er det muskelatrofi som er den kausale årsaken til tap av gode leveår, men utover dette har pasientene normal kognitiv og adferdsmessig utvikling. Pasienter med AADC-mangel har komplekse symptomer utover redusert motorisk utvikling. Pasientene

med AADC-mangel vil fremdeles være pleietrengende etter behandling med EE, men man kan altså forvente at flertallet av pasientene utvikler noe motorisk funksjon og bedret livskvalitet.

3.4.3 Uønskede medisinske hendelser

3.4.3.1 Oppfølgingstid sikkerhet

Sikkerhetspopulasjonene fra oppfølgingsstudien AADC-1602 består av 26 pasienter. Siste datakutt fra denne var 16. juni 2023 (kilde Annual Assessment Addendum – Summary of Clinical Safety). Det er kun pasienter som ble inkludert i oppfølgingsstudien som inngår i denne sikkerhetspopulasjonen. Sikkerhetsdata for 3 pasienter som døde før inklusjon og en fjerde pasient som ikke har møtt på visitter per juni 2023 inngår dermed ikke.

Tabell 15. Sikkerhetspopulasjon. Sammensetning med oppfølgingstid fra foreldrestudiene til oppfølgingsstudien AADC-1602 sammensetning. DCO 16. juni 2023 (kilde PTC)

	Number (%) of Subjects			
	AADC-CU/1601	AADC-010	AADC-011	Overall
Contributing safety data to Study AADC-1602 ^a	7	8	11	26
Ongoing at data cutoff ^b	5 (71.4%)	7 (87.5%)	11 (100.0%)	23 (88.5%)
Discontinued ^c	2 (28.6%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	3 (11.5%)
Duration of follow-up from time of gene therapy (months) ^d				
Mean (SD)	111.6 (28.31)	83.6 (13.93)	54.5 (17.11)	78.8 (30.53)
Median	120.2	84.5	61.2	73.6
Min, Max	47.7, 126.5	59.1, 97.1	27.2, 74.3	27.2, 126.5

Abbreviations: Max, maximum; Min, minimum; SD, standard deviation

^a All percentages were based on the number of subjects who contributed data to Study AADC-1602.

^b Data cutoff took place on 16 June 2023.

^c Subject 010-1002 died on 11 July 2020; Subject 1601-06 died on 09 August 2021; Subject 1601-08 died in January 2019.

^d Duration of follow-up from time of gene therapy is the difference between the date of gene therapy and either the date of disposition or the date of last visit.

Source: Study AADC-1602, Table 14.1.1.1.2

Som tidligere nevnt er det imidlertid 30 pasienter som har mottatt EE i studiesammenheng, og totalt 6 pasienter er nå kjent døde, jf. kapittel **Feil! Fant ikke referanse-kilden..** I ulike kilder rapporteres sikkerhetsresultater av og til/stedvis for N=30 og av og til for N=26, avhengig av om det refereres til sikkerhetspopulasjonen for oppfølgingsstudien eller ikke.

3.4.3.2 Utvalgte bivirkninger – som beskrevet i preparatomtalen

Preparatomtalen omtaler bivirkninger basert på N=30. Den vanligste bivirkningen var dyskinesi; som ble rapportert hos 26 av 30 (86,7 %) pasienter og var utbredt i løpet av de første 2 månedene etter behandling (4).

Tabell 16. Bivirkninger som oppstår hos ≥ 2 pasienter (n = 30) (4)

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Spiseforstyrrelser
Psykiatriske lidelser	Initial insomni	Irritabilitet
Nevrologiske sykdommer	Dyskinesi	
Gastrointestinale sykdommer		Hypersekresjon av spytt

*Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Av de 37 hendelsene med dyskinesi var 35 hendelser milde til moderate og 2 var alvorlige. De fleste hendelsene forsvant etter ca. 2 måneder, og alle forsvant innen 7 måneder fra symptomdebut. Gjennomsnittlig tid til inntreden av hendelser med dyskinesi var 25 dager etter å ha mottatt genterapi. Hendelser med dyskinesi ble behandlet med rutinemessig medisinsk behandling, slik som anti-dopaminergisk behandling (4).

3.4.3.3 Bivirkninger knyttet til den kirurgiske prosedyren

26 pasienter inngikk i sikkerhetspopulasjonen som EMA vurderte for sikkerhet knyttet til den kirurgiske prosedyren. 10/26 pasienter opplevde bivirkninger som kunne være knyttet til inngrepet.

Tabell 17. Behandlingsrelaterte bivirkninger knyttet til den kirurgiske prosedyren (2)

Adverse Event Category ^a :	1.8x10 ¹¹ vg Dose (N=21)	2.4x10 ¹¹ vg Dose (N=5)	Overall (N=26)
Post-operative skull defect	1 (4.8%)	0	1 (3.8%)
Injury, poisoning and procedural complications			
Endotracheal intubation complication	1 (4.8%)	0	1 (3.8%)
Skin injury	1 (4.8%)	0	1 (3.8%)
Subcutaneous haematoma	1 (4.8%)	0	1 (3.8%)
Transfusion reaction	0	1 (20.0%)	1 (3.8%)
Wound complication	1 (4.8%)	0	1 (3.8%)
Nervous system disorders			
Cerebrospinal fluid leakage	3 (14.3%)	0	3 (11.5%)
Vascular Disorders			
Hypotension	3 (14.3%)	3 (60.0%)	6 (23.1%)

Abbreviations: MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; vg, vector genome

^a Adverse events were coded in MedDRA Version 19.1.

Source: ISS, Modified from Table 2.4

Tre pasienter som fikk EE i kliniske studier, opplevde CSF-lekkasjer. En pasient rapporterte to separate hendelser, disse er vurdert som alvorlige bivirkninger som potensielt kan være relatert til den kirurgiske prosedyren. Andre rapporterte hendelser knyttet til den kirurgiske prosedyren ble ikke er vurdert som alvorlige (4).

3.4.3.4 Bivirkninger – Oppfølgingsstudien AADC-1602

26 pasienter gikk inn i sikkerhetspopulasjonen for studie AADC-1602. Per 16. juni 2023 hadde 23 pasienter (88,5 %) opplevd minst en hendelse (TEAE). Hendelsene ledet til død hos 3 av pasientene. I tillegg var tre pasienter døde før de kunne inkluderes i studie AADC-1602. Det er vurdert at disse hendelsene ikke kan tilskrives behandlingen med EE.

De hyppigst rapporterte bivirkningene etter behandling med EE var gingivitt (46,2 %), skoliose (34,6 %) og lungebetennelse (26,9 %).

7 av 26 (26,9 %) pasienter opplevde minst en alvorlig bivirkning.

15 pasienter (57,7 %) opplevde alvorlige bivirkninger med en mild eller moderat intensitet.

Tabell 18. Alvorlige bivirkninger > 1 pasient. DCO 16. juni 2023 (Kilde PTC)

Adverse Event Category ^a	Overall (N=26)
Total Number of SAEs	69
Subjects With ≥1 SAE	15 (57.7%)
Pneumonia	7 (26.9%)
Gastroenteritis	6 (23.1%)
Influenza	3 (11.5%)
COVID-19	2 (7.7%)
Dehydration	2 (7.7%)
Respiratory distress	2 (7.7%)
Developmental hip dysplasia	2 (7.7%)
Hypotension	2 (7.7%)

Abbreviations: SAE, serious adverse event

^a Adverse events were coded in MedDRA Version 24.0

Source: Study AADC-1602, Table 14.3.1.9

3.4.4 DMPs vurdering sikkerhet

Bivirkninger ved behandling med EE er knyttet bl.a. til (2):

- Den nevrokirurgiske prosedyren: bl.a. CSF lekkasje, hypotensjon, komplikasjoner knyttet til intubasjon, postoperative bivirkninger knyttet til skallen, hudskade, blødninger under huden og reaksjoner på anestesi. Mange pasienter fikk infeksjoner i de øvre luftveiene, feber og blødninger i øvre GI etter den kirurgiske prosedyren inkludert intubasjon.
- Virusvektoren: bl.a. feber, utvikling av antistoffer
- Nevrologiske effekter som tydet på genterapien hadde effekt: initial dyskinesi

Sikkerhet ved administrasjon av EE avhenger i stor grad av om den stereotaktiske prosedyren gjennomføres på en trygg og godt planlagt måte. Selve administrasjonen av EE foregår ved et invasivt inngrep som bl.a. krever at kraniet er sterkt nok for den kirurgiske prosedyren.

I EE studiene gjennomgikk samtlige pasienter den kirurgiske prosedyren ved samme senter i Taiwan. For norske pasienter vil man måtte henvende seg til utenlandske studiesentre dersom det er aktuelt å gi norske pasienter denne typen behandling.

Alvorlig AADC-mangel har ved et naturlig forløp en alvorlig prognose. EMA har vurdert at nytte-risikobalansen med denne behandlingen er positiv (2).

DMPs oppsummering av sikkerhet:

Bivirkninger er i hovedsak knyttet til den nevrokirurgiske prosedyren ved administrasjon av EE. Sikkerhet ved administrasjon av EE avhenger i stor grad av om den stereotaktiske prosedyren gjennomføres på en trygg og godt planlagt måte.

Øvrige bivirkninger er forbigående og fremstår som akseptable gitt sykdommens alvorlighet.

3.5 Ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand

Prioriteringsmeldingen sier at det ved hurtig metodevurdering av legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand kan aksepteres følgende:

- et lavere krav til dokumentasjon
- en høyere ressursbruk for enkelte tiltak sammenliknet med andre tiltak

Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om legemiddelet er til behandling av slike grupper. Disse er som følger:

1. Særskilt liten pasientgruppe:
 - a) Mindre enn ca 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel
 - b) Mindre enn cirka 50 pasienter i Norge per legemiddel
2. Svært alvorlig tilstand: Alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum cirka 30 tapte gode leveår.
3. Stor forventet nytte av legemiddelet: Forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum cirka 2 vunnet gode leveår sammenliknet med standard behandling.

Alle disse tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt for at et legemiddel skal kunne vurderes iht. legemiddelforskriften § 14-5 tredje ledd.

DMP vurderer at kriterium 1 om særskilt liten pasientgruppe og kriterium 2 om svært alvorlig sykdom er oppfylt. Hvor mange gode leveår pasientene kan vinne ved behandling med EE, er ikke mulig å tallfeste basert på den dokumentasjonen som foreligger, og kriterium 3 om stor forventet nytte må vurderes skjønnsmessig. Vurdering av om nytten er stor kan på gruppenivå predikeres basert på foreliggende dokumentasjon som er presentert i denne metodevurderingen, og/eller stadfestes for den enkelte pasient etter at behandling er gitt.

Vurdering av om man kan forvente stor nytte (kriterium 3) på gruppenivå:

DMP vurderer at gevinsten av behandling med EE, målt i gode leveår, trolig er lavere enn ved for eksempel genterapi til behandling av SMA pasienter. Dette skyldes bl.a. at det er usikkert om EE har effekt på levealder mens det er vist at genterapi til SMA (post-symptomatisk) på gruppenivå forlenger overlevelsen. Det er ikke grunnlag for å forvente at behandling med EE vil ha effekt på alle symptomene pasienter med AADC-mangel har. Ved SMA er det muskelatrofi som er den kausale årsaken til tap av gode leveår, men utover dette har pasientene normal kognitiv og adferdsmessig utvikling. Pasienter med AADC-mangel har komplekse symptomer utover redusert motorisk utvikling. Pasientene med AADC-mangel vil trolig fremdeles være pleietrengende etter behandling med EE, men man kan altså forvente at over halvparten av pasientene utvikler noe motorisk funksjon og bedret livskvalitet, som er mer enn man forventer ved naturlig forløp.

For pasientene med AADC-mangel vil flere parametere enn oppnåelse av motoriske milepæler også påvirke livskvalitet. En del av de parameterne knyttet til livskvalitet som man gjerne skulle hatt mer informasjon om har ikke blitt målt på en god måte i de kliniske studiene, og de vil også være vanskelig å måle i klinisk praksis. Det framstår imidlertid som betydningsfullt dersom pasientene etter behandling

opplever bedring av dystoni og alvorlige tilstivninger, hypotoni, OGC, smerter, søvn og autonome symptomer. Dette vil medføre klare forbedringer av pasientenes livskvalitet. Mobilitet i form av å kunne bruke rullestol og kommunikasjon ved hjelp av nettbrett vil også øke livskvaliteten.

Vurdering av om man har oppnådd stor nytte (kriterium 3) på individnivå:

DMP vurderer at pasienter minimum bør oppnå hodekontroll og evnen til å sitte med eller uten støtte for at man skal kunne si at behandlingen har gitt stor nytte. Det vil også være vesentlig signifikant at funksjonsnivået opprettholdes over noe tid og på gjentatte målinger.

I studiene tok det mellom 3 og 36 måneder før pasientene nådde full hodekontroll, noe som tilsier større forskjeller blant pasientene for hvor lang tid det tar før effekten på motorisk utvikling kan måles/evalueres. For noen av studiepasientene kan det også se ut som om effekten av EE avtok etter noe tid. Individuelle pasienter må i klinisk praksis følges over flere år før man kan si om og hvor godt behandlingen virker.

4 Budsjettberegninger

Pasientantall:

Per i dag er ingen pasienter aktuelle for behandling med EE genterapi i Norge.

I 2023 ble det født 51 980 barn i Norge (21). Insidensen av AADC mangel i EU har tidligere vært estimert til 1/118 000 fødte barn, men basert på europeiske piloter for nyfødtscreening kan det nå se ut som om den er nærmere 1/500 000 fødte barn (2, 8). Det antas at om lag 80 % av pasientene med AADC mangel har en alvorlig fenotype (2). I DMPs anslag tas det utgangspunkt i europeisk insidens fra nyfødtscreening, og at det vil fødes 0,5 pasienter med alvorlig fenotype i Norge kommende femårsperiode. Dette estimatet er usikkert. Dersom den virkelige insidensen er høyere, kan man se 1-2 nye pasienter med alvorlig fenotype kommende femårsperiode. Siden insidensen er så lav og det er noe tilfeldig når det fødes pasienter med sykdommen, kan det også hende at det ikke vil tilkomme noen nye pasienter neste femårsperiode.

Dersom det fødes en pasient med alvorlig AADC mangel i dag vil det ta rundt 18 måneder før denne pasienten tidligst kan behandles med Upstaza.

Estimat av legemiddelkostnad per pasient:

PTC har ikke søkt om maksimalpris for Upstaza i Norge, men referer i innsendt dokumentasjon til en referansepris (uten mva) nærmere referanseprisen i UK (€ 3,0 millioner) (1). I norske kroner tilsvarer dette rundt 40-42 millioner NOK avhengig av kronekurs. Dersom det senere skulle bli aktuelt å administrere behandling med Upstaza i Norge, må firma søke DMP om maksimalpris.

Ifølge medisinske fagekspertene kan ikke behandlingen administreres i Norge. Behandling på et utenlandsk senter med spesialisert kompetanse og riktig stereotaktisk utstyr er aktuelt. Avhengig av hvilket land behandlingen gis i, må det gjøres påslag for merverdiavgift (mva) etter lokale regler og satser. I Norge er merverdiavgiften 25 %.

Sykehusinnkjøp håndterer eventuelle pristilbud fra PTC og skriver prisnotat.

PTC har selv undersøkt kostnader knytte til den stereotaktiske prosedyren ved Skåne universitetssykehus, dersom Upstaza skal administreres ved dette sykehuset, og oppgir at denne kostnaden vil komme på om lag 500 000 SEK. Videre oppgir firma at transportkostnader tur-retur Norge-Skåne vil komme på rundt 80 000 NOK, og at dette inkluderer følgeperson med medisinsk kompetanse. Disse utgiftene kommer i tillegg til legemiddelkostnadene. DMP har ikke validert disse anslagene.

Tabell 19. Utgifter knyttet til legemiddelbehandling med Upstaza per pasient, med en referansepris tilsvarende UK lagt til grunn

Utgiftsposter knyttet til legemiddelbehandlingen	Kostnader
Legemiddelkostnad Upstaza uten mva.	40 millioner NOK
Påslag dersom mva. er 25 %	10 millioner NOK

Stereotaktisk prosedyre	0,5 millioner NOK
Transportkostnader	0,08 millioner NOK
Samlede kostnader	50,6 millioner NOK

Legemiddelkostnaden for EE er svært høy og vil resultere i en betydelig ressursbruk ved en eventuell innføring av legemiddelet med dagens referansepris. Med mindre PTC velger å redusere prisen vesentlig, er denne ressursbruken høy sammenlignet med andre legemidler til behandling av sjeldne og svært alvorlige sykdommer, samtidig som graden av sykdomsmodifiserende effekt på kort sikt og effektvarighet på lang sikt er usikker. DMP vurderer bl.a. at gevinsten av behandling med EE, målt i gode leveår, trolig er lavere enn ved for eksempel genterapi til behandling av SMA pasienter.

DMP anslår basert på estimater fra nyfødtscreening i Europa at det i løpet av en femårsperiode kan være aktuelt å behandle 0 - 1 norske pasienter med Upstaza. De samlede utgiftene per pasient for legemiddel, stereotaktisk kirurgi og utenlandsreise vil være på om lag 50,6 millioner NOK.

Budsjettkonsekvensene er usikre og forenklete. Samlede budsjettkonsekvenser avhenger av hvor mange pasienter som tilkommer neste femårsperiode. Dersom 1-2 nye pasienter er aktuelle for behandling vil budsjettkonsekvensene bli om lag 50,6-101,2 millioner NOK. Det kan også hende at ingen pasienter vil være aktuelle for behandling.

Referanser

1. Pharma F. England's NICE signs off on PTC Therapeutics' \$3.7M gene therapy for ultra-rare disease. 2023.
2. EMA. Assessment report. Upstaza. 2022. Report No.: 19.05.2022.
3. Roubertie A. et al. Patient selection considerations for AADC deficiency gene therapy. *Annals of the Child Neurology Society*. 2024;1-7.
4. EMA. Produktinformasjon for Upstaza. 2022.
5. Himmelreich N, Montioli R, Bertoldi M, Carducci C, Leuzzi V, Gemperle C, et al. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: Molecular and metabolic basis and therapeutic outlook. *Mol Genet Metab*. 2019;127(1):12-22.
6. Blau N, Pearson TS, Kurian MA. Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency. 2023 October 12 2023. In: GeneReviews [Internet]. Seattle: University of Washington. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK595821/>.
7. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, Hoffmann GF, Assmann B, Blau N, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):12.
8. Himmelreich N. et al. Prevalence of DDC genotypes in patients with aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency and in silico prediction of structural protein changes. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2023;139.
9. Bergkvist M, Stephens C, Schilling T, Wang A, Yu X, Goodwin E, et al. Aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency – a systematic review. *Future Neurology* 2022.
10. Store medisinske leksikon. Dopamin. 2023.
11. Goswami A. et al. Role of microbes in the pathogenesis of neuropsychiatric disorders. Chapter 3.2.2. Enterochromaffin cells 2021.
12. Store medisinske leksikon. Dopaminagonister. 2019.
13. Stanford Medicine.
14. EMA. Upstaza Product Information 2023 [updated 09.06.2023. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/upstaza-epar-product-information_en-0.pdf.
15. Pearson T. S. et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by MR-guided direct delivery of AAV2-AADC to midbrain dopaminergic neurons. *Nat Commun*. 2021;12(4251).
16. Hwu W L et al. Natural History of Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency in Taiwan. *JIMD Rep*. 2018;40:1-6.
17. Tai CH, Lee NC, Chien YH, Byrne BJ, Muramatsu SI, Tseng SH, et al. Long-term efficacy and safety of eladocogene exuparvovec in patients with AADC deficiency. *Mol Ther*. 2022;30(2):509-18.
18. Bertrand P. P. & Bertrand R. L. Serotonin release and uptake in the gastrointestinal tract. *Autonomic Neuroscience*. 2010;153(1-2):47-57.
19. Oxford Reference. Enterochromaffin cell 2024 [
20. Institutt for biovitenskap. Universitet i Oslo. Serotonin 2024 [
21. Statistisk sentralbyrå. Levendefødte 2023. 2024.
22. Gantz S. C. et al. The Evolving Understanding of Dopamine Neurons in the Substantia Nigra and Ventral Tegmental Area. *Annual Review of Physiology*. 2018;80:219-41.

23. Boggio PS et al. Social and Affective Neuroscience of Everyday Human Interaction: From Theory to Methodology 2023.
24. Ghandili M. and Munakomi S. Neuroanatomy, Putamen 2023.
25. Institutt for biovitenskap Universitet i Oslo. Adrenalin 2023 [
26. Store medisinske leksikon. Adrenalin. 2022.
27. Berger M. et al. The Expanded Biology of Serotonin. Annu Rev Med. 2009;60:355-66.
28. Store medisinske leksikon. Serotonin. 2023.
29. Hwu W L et al. Gene therapy in the putamen for curing AADC deficiency and Parkinson's Disease. EMBO Mol Med. 2021.

Appendiks 1

Andre endepunkt

Peabody Development Motor scale 2 / PDMS-2 score

Motorisk utvikling ble i studiene målt ved bl.a. PDMS-2 score. Dette måleverktøyet er validert for barn mellom 0-5 år.

Det komplette PDMS-2 verktøyet har 6 subskalaer, med 241 items som hvert kan scores med 0, 1 eller 2 poeng. En frisk toåring vil ha en score på rundt 200 (17).

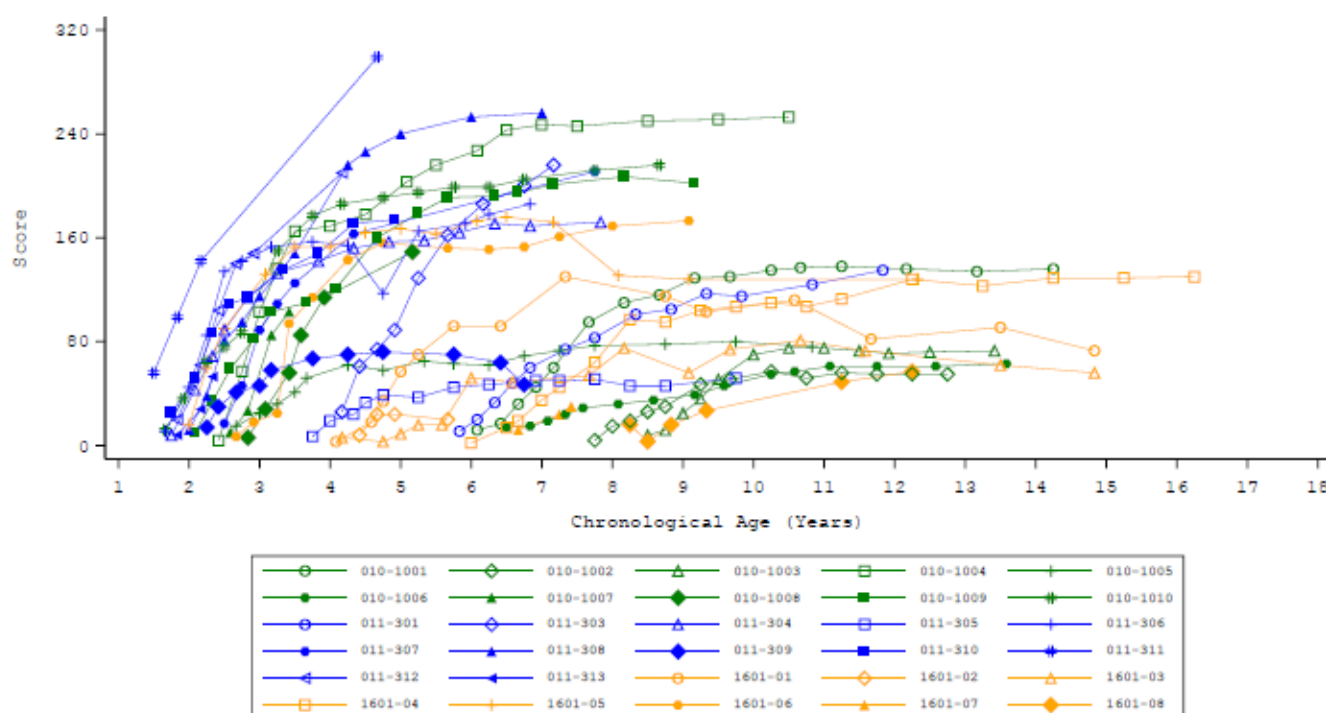
PDMS-2 inneholder følgende 6 subskalaer:

- Syn-motorikk, for eksempel øye-hånd koordinasjon (visual motor integration): Score 0-144
- Kroppskontroll og likevekt, for eksempel holde seg sittende (stationary): Score 0-60
- Reflekser (reflexes): Score 0-16 (ikke brukt i EE studiene)
- Manipulering av objekt, for eksempel kaste, ta imot og sparke ball (object manipulation): Score 0-48
- Forflytting (locomotion): Score 0-178
- Gripe (grasping): Score 0-52

I EE studiene ble en modifisert versjon av PDMS-2 hvor subskalaen for den motoriske subtesten «refleks» var utelatt. Det var mulig å oppnå en maksscore på 482 poeng (kilde Annual Reassessment Addendum, Summary of Clinical Efficacy).

Endring i PDMS-2 score

Figuren under viser at man på gruppenivå hadde en økning i PDMS-2 totalscore for totalpopulasjonen (N=30, sammenstilte data fra EE-studiene), ved datakuttet 16. juni 2023.



Abbreviations: PDMS-2, Peabody Developmental Motor Scale, second edition

Source: Study AADC-1602, Figure 14.2.2.3

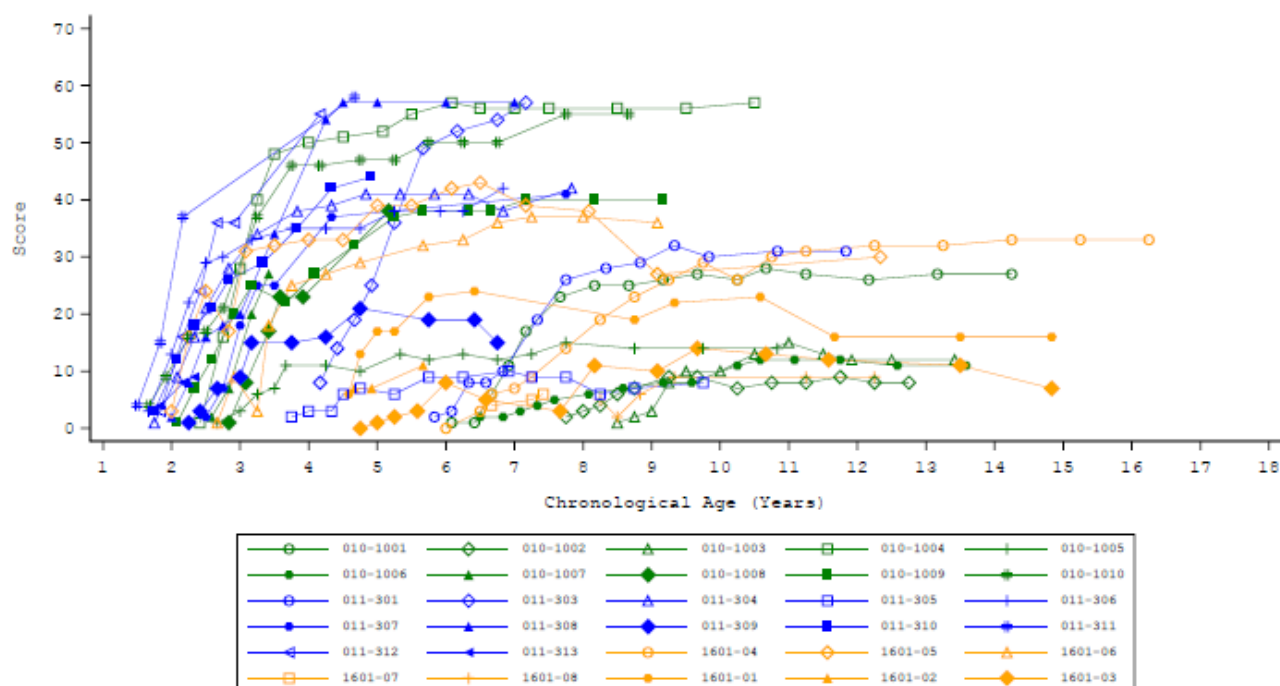
Figur 7. PDMS-2 score per pasient etter kronologisk alder, N=30, hvorav 10 pasienter fra studie AADC-010 (grønn), 12 pasienter fra studie AADC-011 (blå) og 8 pasienter fra studie AADC-CU/1601 (gul) (kilde, PTC)

Resultatene viser at det er store individuelle forskjeller i respons, med en trend i retning av at pasienter som var yngre da de fikk EE ser ut til å oppnå en bedre effekt målt ved PDMS-2.

Endring i Alberta Infant Motor Scale / AIMS

AIMS er et måleverktøy designet for å score ulike observerte/ikke observerte motoriske endepunkt hos spedbarn; målt liggende med hodet ned (prone), liggende med hodet opp (supine), sittende, stående. Maksscore er 58 poeng ved bruk av det komplette verktøyet, og det er dette som er anvendt i EE studiene. Verktøyet er utviklet for barn opptil 18 mnd alder. Ved full score (58 poeng) har barnet en utvikling tilsvarende et friskt barn på 18 måneder med normal utvikling.

Figuren viser utvikling i AIMS score per datakuttet 26. juni 2023 for totalpopulasjonen N=30. På gruppenivå økte AIMS totalscore med tiden, men også for AIMS score kan man se at det er individuelle forskjeller som tilsynelatende er assosiert med alder ved administrasjon av EE genterapi. Flere av de barna som fikk administrert genterapi ved yngre alder, oppnådde en score som reflekterer motorisk utvikling på nivå med et barn på 18 måneders alder.



Abbreviations: AIMS, Alberta Infant Motor Scale

Source: Study AADC-1602, Figure 14.2.3.3

Figur 8. AIMS totalscore per pasient etter kronologisk alder, N=30. Kilde PTC

Okulogyr krise (OGC)

Endring i OGC er rapportert for 21 av studiepasientene. Den gjennomsnittlige tiden i OGC var 11,90 timer/uke ved baseline (N=21). Denne tiden ble redusert etter behandling med EE med 1,39 timer per uke ved måned 3 (N=19) og til 4,82 timer per uke ved måned 12 (N=6) (4).

Hypotoni, dystoni i lemmer og stimulusprovosert dystoni

Endring i hypotoni og dystoni er rapportert for 22 av studiepasientene. 55,0 % av pasientene hadde hypotoni ved baseline (N=22). Denne andelen var redusert til 23,5 % 12 måneder etter behandling med EE (N = 17) (4).

Henholdsvis 40,0 % og 11,1 % av pasientene hadde dystoni i lemmer og stimulusprovosert dystoni ved baseline (N = 22). 12 måneder etter behandling med EE hadde ingen pasienter dystonier (4).

Kognitiv funksjon og kommunikasjonsferdigheter målt ved Bayley-III

Kognitiv funksjon var målt ved Bayley Scales of Infant Development, 3. utgave hos 22 pasienter i studie AADC-010 og AADC-011 (2, 4). Verktøyet er utviklet for barn ved 1-42 måneders alder. Fra disse to studiene har DMP fått tilgang til resultater fra 10 pasienter i AADC-010 studien.

Et fullverdig Bayley-III måleverktøy består av fem ulike deler som måler kognitiv utvikling, språk, motorisk utvikling, sosial-emosjonell utvikling og adaptiv oppførsel. I EE-studiene var de tre sistnevnte delene ikke

inkludert, i tillegg til at de delene av verktøyet som var i bruk også var ytterligere redusert i studiene. 31 av 91 items var inkludert for kognitiv utvikling, og 25 av 91 items var inkludert for språk.

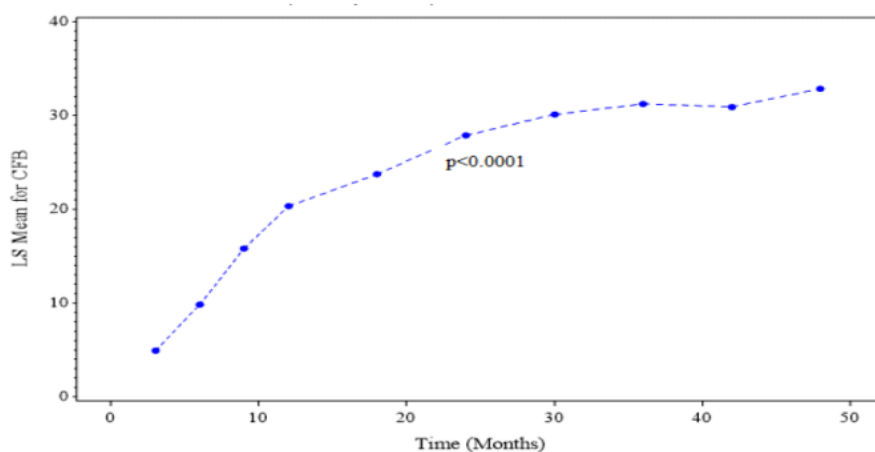
Gjennomsnittlig score for den kognitive og den språklige subskalaen var ved baseline henholdsvis 12 og 18 (N=22). 24 måneder etter behandling var score på de to skalaene økt med henholdsvis 16,4 og 10,1 poeng (4).

I studie AADC-CU/1601 ble et annet måleverktøy for kognitiv funksjon og språk benyttet, og rapporteringen fra denne studien er mer deskriptiv og det framkommer ikke hvordan endring er målt.

Resultater fra studie AADC-10

Fra studiene AADC-010 og 011 har DMP hatt best tilgang til resultater fra 10 pasienter i AADC-010 studien.

Ved baseline i studie AADC-010 viste de fleste pasientene (N=10, gjennomsnittsalder 52,5 mnd/4,4 år) minimale kognitive evner, det vil si at de fleste barna for eksempel ikke kjente igjen egne omsorgspersoner ved baseline, og at de ikke responderte på stimuli. 24 måneder etter administrasjon av genterapi så man statistisk signifikante endringer på Bayley-III totalscore fra studie AADC-010 (2).



Abbreviations: Bayley-III, Bayley Scales of Infant Development – Third Edition; CFB, change from baseline; ITT, intent-to-treat; LS, least squares

Figur 9. Endring i Bayley-III score med opp til fire års oppfølgingstid etter administrasjon av genterapien EE. AADC-010 studien, N=10 (2)

Tabellen under viser eksempler på kognitive evner pasientene hadde 24 måneder etter at de mottok behandling med genterapi.

Tabell 20. Eksempler på kognitive evner og hvor mange pasienter som tilegnet seg evner 24 måneder, studie AADC-010 (2)

Kognitiv evne	Antall pasienter med ervervet evne
Utforske gjenstand	6/10
Reaksjon når omsorgspersons ansikt ikke vises	3/10
Strekke seg gjentatte ganger etter en gjenstand	7/10

Reaksjon på eget speilbilde	9/10
Leke med tråd	5/10
Se etter leke som falt på gulvet	6/10
Holde en bjelle og ringe med den med vilje	5/10
Strekke seg etter en ny klosse mens man allerede holder en	5/10

Tabellen under viser eksempler på språklige evner pasientene hadde 24 måneder etter at de mottok behandling med genterapi.

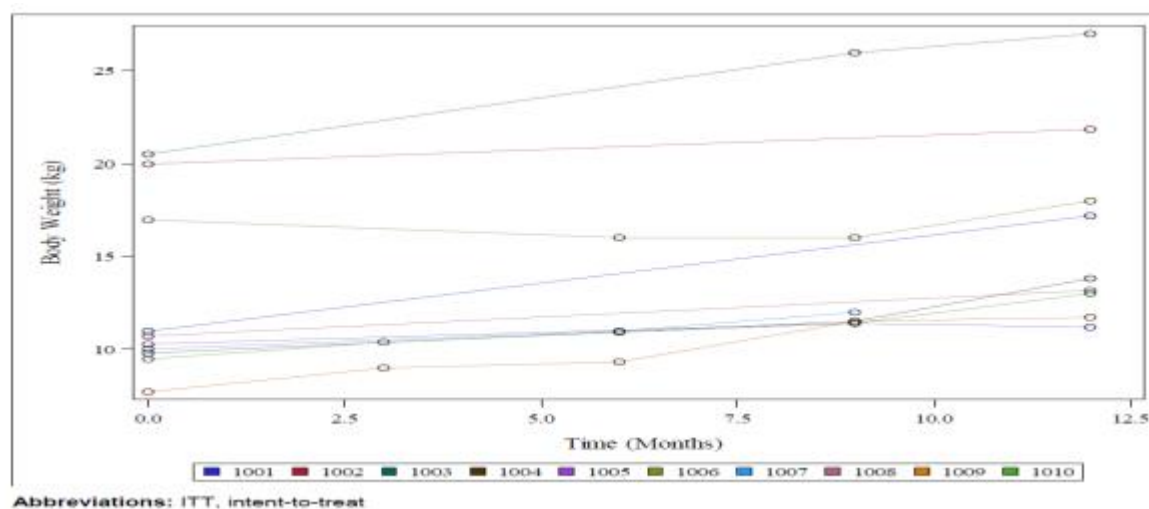
Tabell 21. Eksempler på språkevner og hvor mange pasienter som tilegnet seg evner 24 måneder, studie AADC-010 (2)

Språkevne	Antall pasienter med ervervet evne
Snu hodet i retning lyd	6/10
Interaksjon med gjenstand i minimum 60 sekunder	7/10
Slutte å strekke seg mot gjenstand som repons på «nei-nei»	4/10
Opprettholde oppmerksomhet og sette pris på interaksjon/lek med omsorgsperson i minimum 60 sekunder	3/10
Passende respons på minst en forespørsel	9/10
Lage lyd med to vokaler	3/10
Lage lyd med to konsonanter	5/10
Imitasjon av minst en konsonant-vokal kombinasjon	9/10
Deltagelse i minst en lekeaktivitet	5/10
Uttrykksfull babling	8/10
Lage lyd som lignet på et ord	6/10

1 pasient (pasient nummer 010-1010) kunne snakke 3,4 år etter administrasjon av genterapien (17). Oppfølgingsdata fra studie AADC-1602 viste at målte forbedringer ble opprettholdt i oppfølgingsstudien (2).

Kroppsvekt

Endring i kroppsvekt ble målt i studie AADC-010. Det ble vist statistisk signifikant økning på gruppenivå (N=10, gjennomsnittsalder 52,5 mnd/4,4 år og gjennomsnittsvekt 12,5 kg ved baseline), men det var individuelle forskjeller og ikke all endring var signifikant bedring (2).



Figur 10. Endring i kroppsvekt fra AADC-010 med ett års oppfølgingstid (2)

I studie AADC-011 økte kroppsvekten i gjennomsnitt med henholdsvis 1,77 og 3,2 kg ila 12 mnd. for pasienter som mottok $1,8 \times 10^{11}$ vg og $2,4 \times 10^{11}$ vg (2).

Tai et al (2022) rapporterer for N=24 pasienter en statistisk signifikant vektøkning 12 måneder etter administrasjon av genterapi (17). Disse dataene må imidlertid tolkes med forsiktighet ettersom 30 pasienter var i live et år etter administrasjon, men pasientflyten er noe uklar og det mangler data fra 6 pasienter. 2 år etter administrasjon av genterapien er det rapportert en økning som ikke er statistisk signifikant i forhold til baseline for N=21 pasienter (17).

Søvn

For studie AADC-CU/1601 rapporterer EPAR at det foreligger søvndata for 2 av 8 pasienter. 1 av pasientene hadde unormal søvn før administrasjon av genterapien og normal søvn etterpå. Den andre pasienten hadde normal søvnkvalitet både før og etter administrasjon av genterapien (2). Det er ikke oppgitt nærmere detaljer for hvordan søvnkvalitet har vært målt og rapportert. DMP har ikke kjennskap til andre rapporterte resultater for søvn i studiesetting.

Symptomer fra det autonome nervesystemet

Status på symptomer fra det autonome nervesystemet (som skyldes mangelen på adrenalin og noradrenalin hos pasienter med AADC-mangel) var kun registrert ved baseline dersom pasientene hadde symptomer. Data ble ikke hentet inn systematisk og ble analysert post hoc. Det er i studiesammenheng rapportert om bedring av symptomer som ptosis (hengende øyelokk), diaforese (overdreven svette), ustabil temperaturregulering, nesetetthet, motilitetsforstyrrelser i GI og profuse (overskudds) sekresjon.

Livskvalitet

Et «in-house symptom questionnaire» for scoring av «dårlig humør», «overdreven svetting», «ustabil temperatur» og alvorligheten av OGC» ble sendt retrospektivt ut til 18/30 av de behandlede barnas mødre. Skjemaet ble kun sendt til mødre dersom de hadde det primære pleieansvaret for barnet, slik at score fra barn som hadde far eller andre slektninger som primær pleieperson, eller som eventuelt hadde en annen pleiesituasjon, ikke ble samlet inn. Mødrene scoret nåsituasjon for barna, og scoret baselineverdier utfra hukommelse. Mødrene rapporterte symptombedring for alle de fire kategoriene (17).

Farmakodynamiske endepunkt

Endring fra baseline i nivåene av neurotransmitter metabolitter

Nivåene av neurotransmitter metabolitter ved baseline er noe sprikende i EE studiene, og resultatet av målingene er ikke rapport for alle pasienter. Lave nivå av metabolittene HVA og 5-HIAA ved baseline indikerer lave nivå av henholdsvis dopamin og serotonin i CSF.

I AADC-CU/1601 studien ble nivå av metabolittene HVA og 5-HIAA målt ved baseline hos 5 av 8 studiepasienter (2). Det er derfor usikkert hvilken restfunksjon av AADC enzymet de tre siste pasientene hadde ved baseline.

Det foreligger resultater for nye målinger hos 3 av pasientene 12 måneder etter behandling med EE, disse viser at HVA (metabolitten til dopamin) hadde økt mens 5-HIAA (metabolitten til serotonin) ikke var målbart til stede.

Tabell 22. Nivåer av dopamin og serotonin metabolitter (nmol/L) i CNS ved baseline og i måned 6 og 12, AADC-CU/1601. Totalt 8 pasienter mottok EE i denne studien, men metabolitter ble ikke målt for alle disse pasientene (2)

Variable Statistic	BL (n=5)	CFB Month 6 (n=3)	CFB Month 12 (n=3)
HVA ^a (nmol/L)			
Mean (SD)	4.60 (2.27)	27.50 (5.41)	11.17 (7.59)
Median (Min, Max)	5.00 (2.50, 8.00)	29.00 (21.50, 32.00)	12.50 (3.00, 18.00)
5-HIAA ^b			
Mean (SD)	2.50 (0.00)	0.83 (1.44)	0.00 (0.00)
Median (Min, Max)	2.50 (2.50, 2.50)	0.00 (0.00, 2.50)	0.00 (0.00, 0.00)

Abbreviations: 5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid; BL, baseline; CFB, change from baseline; HVA, homovanillic acid; ITT, intent -to-treat; Max, maximum; Min, minimum; SD, standard deviation

^a Reference ranges varied based on lab and included 176-955 nmol/L, 218-852 nmol/L, 478-895 nmol/L, or 233-929 nmol/L.

^b Reference ranges varied based on lab and included 63-503 nmol/L, 66-338 nmol/L, 231-618 nmol/L, and 74-345 nmol/L.

Note: Not all patients had baseline and postbaseline data. The following patients had data at baseline and 6 months: 04, 05, and 07. The following subjects had data at baseline and 12 months: 04, 07, and 08.

Pasientene i studie AADC-010 hadde lave nivå av HVA og 5-HIAA ved baseline. Medianverdien av HVA (metabolitten til dopamin) hadde økt 12 mnd etter administrasjon av EE. Medianverdiene av 5-HIAA (metabolitten til serotonin) hadde ikke økt, men gjennomsnittsverdien hadde gått opp, muligens grunnet fluktuasjoner hos enkeltpasienter (2).

Tabell 23. Nivåer av dopamin og serotonin metabolitter (nmol/L) i CNS ved baseline og i måned 12, AADC-010, N=10 (2)

	Baseline N=10	CFB at Month 12 N=9
HVA		
Mean (SD)	5.65 (7.95)	26.56 (21.57)
Median (min, max)	2.50 (2.50, 28.00)	19.50 (0.00, 54.50)
5-HIAA		
Mean (SD)	3.10 (1.29)	6.56 (12.72)
Median (min, max)	2.50 (2.50, 6.00)	0.00 (0.00, 34.50)

Abbreviations: 5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid; CFB, change from baseline; HVA, homovanillic acid; max, maximum; min, minimum

Source: Data Table 23

Pasientene som mottok det som senere ble markedsført dose EE i studie AADC-011 hadde høyere nivå av metabolittene HVA (metabolitten til dopamin) og 5-HIAA (metabolitten til serotonin) ved baseline sammenlignet med de to andre studiene.

Tabell 24. Endring av dopamin og serotonin metabolitter (nmol/L) i CNS fra baseline og til måned 12, AADC-011, pasienter som mottok markedsført dose EE, N=3 (2)

Variable Statistic	Baseline (n=3)	Change from Baseline at Month 12 (n=3)
HVA (nmol/L)		
Mean (SD)	16.17 (17.58)	15.17 (3.88)
Median (Min, Max)	10.00 (2.50, 36.00)	14.00 (12.00, 19.50)
5-HIAA		
Mean (SD)	15.17 (10.98)	-12.67 (10.98)
Median (Min, Max)	21.00 (2.50, 22.00)	-18.50 (-19.50, 0.00)

Abbreviations: 5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid; HVA, homovanillic acid; Max, maximum; Min, minimum; SD, standard deviation; vg, vector genome

Tai et al (2022) rapporterer for et ukjent antall pasienter fra EE studieprogram at HVA var $6,6 \pm 11,2$ nmol/L ved baseline, og at disse hadde økt til $30,2 \pm 16,7$ nmol/L 12 måneder etter administrasjon av genterapien. Økningen var signifikant. Tilsvarende for 5-HIAA var $9,2 \pm 14,5$ nmol/L før administrasjon av genterapi, og $5,0 \pm 10,1$ nmol/L 12 måneder etter administrasjon. Reduksjonen var ikke signifikant (17).

DMP er ikke kjent med hva referanseområdene nøyaktig vil være for disse nevrotransmitterne og metabolittene.

Putamen spesifikt opptak av L-Dopa

^{18}F -Dopa er en radioaktiv versjon av L-Dopa, substratet for AADC enzymet ved produksjon av dopamin. Det PET spesifikke opptaket av ^{18}F -Dopa i putamen var statistisk signifikant økt ved 12 og 24 måneder etter administrasjon av EE, noe som tyder på at putamen hadde flere AADC-enzym etter 12 og 24 måneder (2).

Tabell 25. PET spesifikt opptak av ^{18}F -Dopa i putamen ved baseline, etter 12 mnd og etter 24 måneder, AADC-010 (2)

	Baseline N=10	CFB at Month 12 N=9	CFB at Month 24 N=9
Mean (SD)	0.22 (0.11)	0.42 (0.21)	0.47 (0.22)
LS Mean (SE)	0.2 (0.05)	0.6 (0.06)	0.7 (0.06)
95% CI of LS Mean	0.1, 0.3	0.5, 0.7	0.5, 0.8

Abbreviations: CFB, change from baseline; LS, least squares; PET, positron emission tomography; SE, standard error

Tai et al (2022) rapporterer for N=24 at ^{18}F -Dopa opptaket var $0,23 \pm 0,14$ ved baseline. ^{18}F -Dopa opptaket var $0,60 \pm 0,20$ fem år etter administrasjon hos 13 pasienter (17). Disse dataene må tolkes med forsiktighet ettersom resultater ved år fem kun foreligger for under halvparten av pasientene.

Appendiks 2

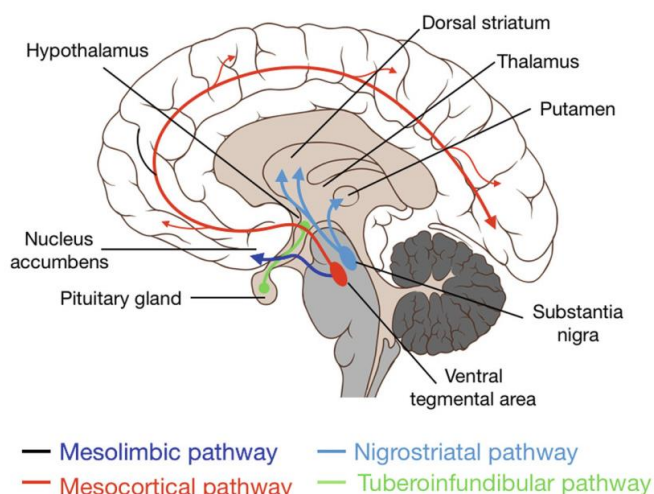
Nevrotransmittere og AADC enzymet

AADC enzymet

Under normale forhold er AADC enzymet hovedsakelig til stede i midthjernen/hjernestammen (10, 12). Hos friske personer som har normale mengder AADC enzym, produseres dopamin av dette enzymet i substantia nigra og VTA (midthjernen), mens serotonin produseres ved AADC enzymet i raphe nuclei (hjernestammen). I kroppen produseres mesteparten av serotoninet av enterokromaffine celler (en type neuroendokrine celler) i tarmen (18-20).

Substantia nigra og VTA er to dopaminerge områder som ligger tett på hverandre i **midthjernen**, forenklet er substantia nigra assosiert med bevegelse og VTA er involvert i ulike kognitive og emosjonelle prosesser (22). Dopamin syntetiseres også i hypothalamus (5).

Dopamin og dopaminerge nevroner, det vil si dopaminerge signalveier, går fra midthjernen (substantia nigra og VTA) og til flere steder i hjernen. En signalvei går fra substantia nigra til putamen og caudate nuclei (striatum) (2). Dopamin som nevrotransmitter virker imidlertid også flere andre steder i hjernen, og er involvert i bl.a. følelsesliv og belønningssystemer i hjernen. Dopamin regulerer også frigjøring av hormoner fra hypofysen. Dopamin hemmer frigjøring av prolaktin, og stimulerer frigjøring av veksthormon (10, 12).



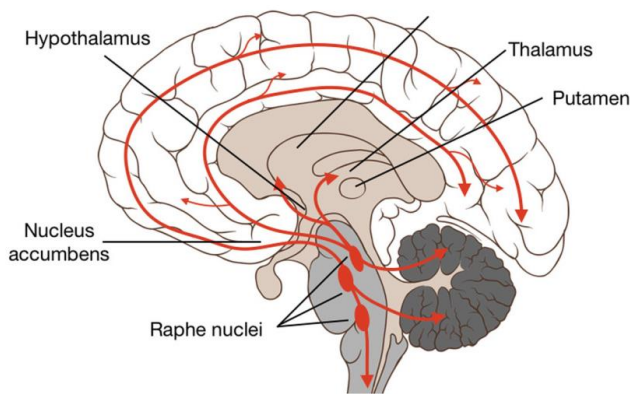
Figur 11. De viktigste dopaminerge signalveiene i hjernen, med VTA, substantia nigra og putamen tegnet inn (23)

Putamen ligger i forhjernen og er involvert i læring og motorisk kontroll, språklig artikulasjon og andre språkfunksjoner, belønning, avhengighet og kognitive funksjoner. Forskning har vist dysfunksjoner i putamen ved en rekke sykdommer med symptomer på motoriske og kognitive dysfunksjoner, slik som Parkinsons sykdom, Huntingtons sykdom, Alzheimers sykdom, depresjon og autisme (24).

I sentralnervesystemet (CNS) er dopamin en forløper til **adrenalin og noradrenalin**, disse **nevrotransmitterne** produseres i et lite antall nevroner i den forlengede marg (medulla oblongata). Adrenalin og noradrenalin virker som transmittere i det sympatiske nervesystemet og gir signaler til kroppens organer (25). Reduserte mengder adrenalin og noradrenalin i CNS kan påvirke humør, oppmerksomhet, normale søvn mønstre, kognisjon og nivåene av stresshormoner (5).

Adrenalin og noradrenalin virker også som **hormoner** i kroppen. Alt adrenalinet i kroppen produseres i binyremargen fra andre forløpere enn dopamin, mens det meste av noradrenalin produseres i nervecellene (fra dopamin) og slippes til kroppen fra nerveendene. I kroppen gir adrenalin og noradrenalin bl.a. signaler som kontrollerer blodtilførsel og hjerterytme, og har ellers virkning på adrenerge reseptorer over hele kroppen (26).

I CNS produseres serotonin (nesten) eksklusivt i raphe nuclei i midthjernen (27). **Serotonerge nevroner** går fra midthjernen/hjernestammen til en rekke andre regioner. Serotonin er viktig for flere basale funksjoner, blant annet humør og stemningsleie, våkenhet, søvn, oppmerksomhet, temperaturregulering, appetitt, hukommelse/læring i tillegg til kardiovaskulære og endokrine funksjoner (5, 27, 28).



— Serotonergic pathway

Figur 12. De viktigste serotonerge signalveiene i hjernen, med raphe nuclei tegnet inn (23)

Også utenfor CNS, er det AADC-enzymet som syntetiserer serotonin fra 5-HTP. Det er det samme genet som koder for AADC enzymet både i og utenfor CNS, slik at dersom en pasient har reduserte nivå av enzymet i CNS, så har den reduserte nivåer også ellers i kroppen. Det meste av produksjonen og lagringen av serotonin foregår her i enterokromaffine celler (en type nevroendokrine celler) i tarmen (18-20).

I kroppen har serotonin og ca. femten forskjellige serotoninreseptorer funksjoner i alle kroppens organsystemer, inkludert hjertekarsystemet, lunge- og respirasjonssystemet, for nyrer og ekskresjon, og i magetarmsystemet i tillegg til CNS (20).

Omtrent 95 % av kroppens serotonin skilles ut i tarmen fra de intestinale enterokromaffine cellene. Serotonin deltar her i regulering av matinntak og ernæringsmetabolisme, regulering av betaceller i pankreas og enzymsekresjon, tømming av magesekken, peristaltikk i tarmen, regenerering av lever, samt påvirker kvalme og oppkast (20).

I hjertekarsystemet bidrar serotonin til å regulere blodgjennomstrømming og blodtrykk. Blodplatene trenger serotonin for plateaggregering og vasokonstriksjon, og tar opp dette opp fra sirkulerende plasma (20).

Oppsummert

Oppsummert trengs dopamin, adrenalin, noradrenalin og serotonin i en rekke signalveier og prosesser både i CNS og ellers i kroppen. At EE genterapi administreres til putamen innebærer at AADC-enzymet uttrykkes på kun et av flere steder hvor dopamin i hovedsak slippes som nevrotransmitter. Administrasjon til putamen innebærer også at man ikke når serotonerge nevroner. Det er viktig å ha kjennskap til dette når man vurderer EE genterapiens virkningsmekanisme og effektresultater.

Appendiks 3

Vektor serotype, administrasjonssted og vektordose for eladokageneksuparvovek (EE genterapi)

Valg av vektor

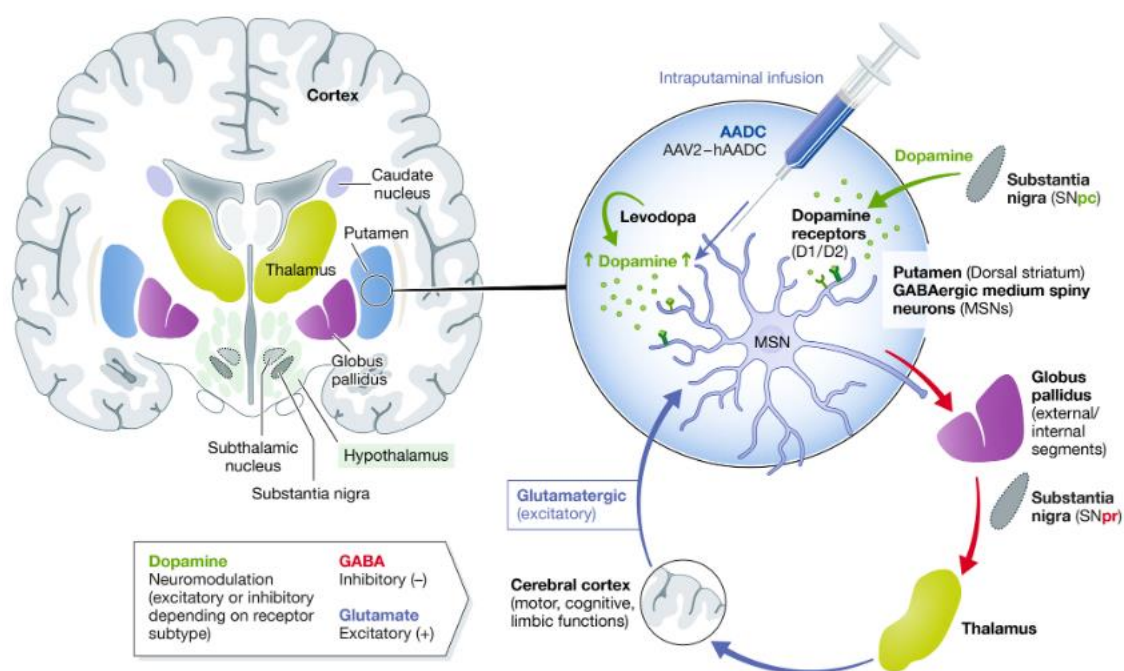
Adeno-assosierte virus (AAV) vektorer har klinisk vist seg trygge i CNS og kan transdukere celler som ikke deler seg, slik som nevroner. AAV-2 vektoren spesifikt, som benyttes for EE genterapi, har vist seg å kunne transdukere, det vil si overføre genmateriale til, nevrane celler (2). En alternativ vektor kunne kanskje ha vært AAV-9 som også transdukerer nevroner, men denne ble ikke undersøkt for EE genterapi. Man håper at selve genmaterialet (episomene) vil være til stede lenge i målcellene, men langtidseffekten er enda ikke kjent.

Valg av administrasjonssted

Fordi man var bekymret for at andre celler enn målcellene skulle uttrykke AADC enzymet og begynne å produsere dopamin og serotonin (ektopisk produksjon) valgte man ved utvikling av metoden å gi EE genterapi lokalt i hjernen heller enn å administrere genterapien systemisk. Andre forsøk med global administrasjon i hjernen (intracerebroventrikulært) av en lignende vektor, AAV-9, har imidlertid ikke vist farging av substantia nigra, en indikasjon på at målområdet ikke ble nådd med global administrasjon. Det er heller ikke vist transduksjon av serotonerge nevroner ved slik administrasjon (2).

Målet ved å administrere EE genterapi lokalt til putamen var dermed å øke produksjonen av dopamin på et gunstig sted i CNS. Man forventer ikke økt produksjon av serotonin ved slik lokal administrasjon. Målet med EE behandling er i EPAR uttalt å være forbedring av motorisk funksjon, men man har også undersøkt effekt på bl.a. kognitiv funksjon i studiene (2).

Som beskrevet i appendiks 2 produseres dopamin naturlig i VTA og substantia nigra i midthjernen, dopaminerge nevroner går herfra videre til striatum som inkluderer putamen og caudate nuclei, og dopamin slippes her fra nervesynapsene. At EE genterapi administreres til putamen og ikke midthjernen innebærer at AADC-enzymet uttrykkes/dopamin produserer på kun et av flere steder hvor man ideelt sett kunne ha ønsket seg en høyere konsentrasjon av dopamin. Putamen er som tidligere nevnt bare et av flere endepunkter for dopaminerge signalveier utgående fra midthjernen. Som figuren under viser, er imidlertid også putamen del av et stort nettverk, og medium spiny nevroner (MSN) i putamen aktiveres lokalt av dopamin via D1 og D2 reseptorer. MSN i putamen virker ved indirekte koblinger og kontrollerer slik motoriske, kognitive og limbiske funksjoner. I en artikkel fra 2021 skriver Hwu at det kanskje ikke er nødvendig å gi målrettet administrasjon til substantia nigra og VTA når putamen-administrasjon kan benyttes (29).



Figur 13: Viktige afferente og efferente koblinger mellom dorsal striatum (putamen) og deres rolle i motorkontroll og kognitive og limbiske funksjoner (29)

For EE til behandling av AADC-mangel var administrasjon av genmateriale til putamen valgt fordi man ville bygge videre på erfaring fra eksperimentell behandling av pasienter med Parkinsons sykdom (PD), en annen sykdom med symptomer som skyldes mangel på dopamin. For PD er det imidlertid en annen begrunnelse for administrasjon til putamen, ved PD er de nigrostriale nevronene (som går fra substantia nigra til striatum) degradert, og i studier av genterapi ved PD har man undersøkt effekten av å omgå den degraderte signalveien ved å få putamen til å produsere dopamin selv (2).

Ved AADC-mangel er patofysiologien annerledes enn ved PD, og det er i seg selv ikke noe rasjonale for å omgå de dopaminerge signalveiene ved administrasjon av genterapi. Forskeren som var svært sentral i utviklingen av EE, Hwu, har argumentert for at putamen er enklere tilgjengelig ved stereotaktisk prosedyre enn substantia nigra og VTA som ligger dypere i hjernestrukturene (29). Da EMA innvilget MT for EE ble det imidlertid kommentert at dokumentasjon viser at administrasjon av genterapi til substantia nigra (midthjernen) trolig er like sikkert som administrasjon til putamen, i tillegg til at (dopamin)effekten trolig er bedre med administrasjon til midthjernen. Denne antatt bedre effekten kan kanskje forklares av at tilgangen på L-Dopa, forløperen til dopamin og substratet for AADC enzymet, er bedre i midthjernen hvor denne syntesen vanligvis foregår (2).

Valg av dose

Siden AADC-mangel er en ultra-orphan sykdom, var det vurdert at det ikke var praktisk mulig å gjennomføre en vanlig dosefinnende studie for EE. Vektordosen ved genterapi til barn med AADC-mangel ble beregnet ut fra hvilken erfaring man hadde ved behandling av voksne pasienter med Parkinsons sykdom. Samtlige pasienter som ble behandlet i de to første EE-studiene for AADC-mangel fikk basert på dette dosen $1,8 \times 10^{11}$ vg administrert til putamen, tilsvarende 60 % av den dosen som hadde vist seg tolerabel for voksne pasienter med PD (3×10^{11} vg) (2).

Basert på de tre studiene i studieprogrammet utstedte EMA MT for dosen $1,8 \times 10^{11}$ vg. Effekt og sikkerhet av en 30 % høyere dose ($2,4 \times 10^{11}$ vg) er også undersøkt i en av studiene, men på tidspunkt for MT forelå det ikke langtidsdata for behandling med denne doseringen. Se kapittel 2 for beskrivelse av studieprogrammet og kapittel 3.4 for resultater. Det er ikke kjent om høyere doser enn dette kan være mer effektivt og samtidig trygt ved putamen administrasjon til barn med AADC-mangel, ettersom dette ikke er undersøkt i kliniske studier.

Ved administrasjon av virale vektorer og genmateriale som skal legge seg som ikke-integrerende episomer, vil man generelt ønske å balansere bl.a. doseavhengige bivirkninger knyttet til selve viruset som brukes for å levere genmaterialet med mengden genmaterialet som trengs for å gi et passe stort uttrykk av proteinene det tilførte genet koder for. Man trenger store mengder virus rent praktisk for å få levert genmaterialet til målcellene, og samtidig er det velkjent at immunologiske reaksjoner (mediert av antistoffer mot vektoren) i verste fall kan være dødelig. Genomene som AAV-2 vektoren leverer til cellene legger seg for det meste ekstrakromosmalt som et episom, men ca 1 % kan integreres i målgenomet, noe som representerer en hypotetisk risiko for kreft (2).

Fordi det etter administrasjon av genterapien og den høye dosen med AAV-2 vil dannes antistoffer mot vektoren, kan behandlingen bare gis en gang i løpet av pasientens liv. Dersom behandlingen gis på nytt, antas det at immunforsvaret vil inaktivere behandlingen og/eller at immunresponsen hos pasienter med AAV-2 antistoffer vil kunne være skadelig for pasienten.

Appendiks 4 Evaluerte milepæler

Tabell 26. Evaluerte motormilepæler i EE genterapi programmet

Normal Age of Achievement	Analytical Term	PDMS-2 Reference (Position and Sub-Category)	PDMS-2 Description, Score of 1	PDMS-2 Description, Score of 2
2 months	Partial head control	Stationary 5	Aligning head (pulling to a sitting position): can hold head in midline through 50%-74% of movement cycle	Aligning head (pulling to a sitting position): can hold head in midline through 75%-100% of movement cycle
4 months	Full head control (key motor milestone)	Stationary 10	Aligning head (sitting, supported with pillows around hips) holds head aligned for 4–7 seconds while rotating head to follow toy	Aligning head (sitting, supported with pillows around hips) head aligned while rotating his/her head to follow a toy for 8 seconds
5 months	Sitting with assistance	Stationary 11	Sitting, supported: while in sitting position, maintains balance for 3-7 seconds	Sitting, supported: while in sitting position, maintains balance for 8 seconds
6 months	Sitting unassisted (key motor milestone)	Stationary 14	Sitting, unsupported, for 30-59 seconds	Sitting, unsupported, for 60 seconds
10 months	Standing with support (key motor milestone)	Locomotion 28	Stepping, supported: takes 2-3 alternating steps in place or forward	Stepping, supported: takes 4 alternating steps in place or forward
11 months	Standing away from support	Locomotion 30	Standing, unsupported: frees hands and body from support and maintains balance in standing position for 2-4 seconds	Standing, unsupported: frees hands and body from support and maintains balance in standing position for 5 seconds
12 months	Walking with assistance (key motor milestone)	Locomotion 34	Walking, supported: uses alternating steps to walk 4-7 feet while hand is held	Walking, supported: uses alternating steps to walk 8 feet while hand is held
12 months	Walking to a toy	Locomotion 35	Walking, unsupported: walks unaided for 1-4 steps	Walking, unsupported: walks unaided for 5 steps
15-16 months	Walking up stairs with support	Locomotion 40	Walking up stairs, standing, facing flight of stairs, close to railing or wall, walks up 1-3 steps with support from wall or rail	Walking up stairs, standing, facing flight of stairs, close to railing or wall, walks up 4 steps with support from wall or rail (may

Normal Age of Achievement	Analytical Term	PDMS-2 Reference (Position and Sub-Category)	PDMS-2 Description, Score of 1	PDMS-2 Description, Score of 2
				place 1 or both feet on each step)
17-18 months	Walking backward using normal stride	Locomotion 44	Walks backward 2-4 steps	Walks backward 5 steps
21-22 months	Walking on a taped line	Locomotion 48	Walks with 1 foot on a taped line for 4-5 feet	Walks with 1 foot on a taped line for 6 feet
23-24 months	Jumping down from 7-inch height	Locomotion 51	Steps down without assistance	Jumps down without assistance; may lead with 1 foot
23-24 months	Walking up stairs without support	Locomotion 52	Walks up 4 steps using rail or wall for support	Walks up 4 steps without using rail or wall for support
25-26 months	Walking down stairs	Locomotion 53	Walks down 1-3 steps without support	Walks down 4 steps without support
25-26 months	Walking backward	Locomotion 54	Walks backward 1-9 feet	Walks backward 10 feet without heels touching toes
27-28 months	Walking on a taped line – normal stride	Locomotion 56	Takes 1-2 steps forward on the line with hands on hips and without heels touching toes	Takes 3 steps forward on the line with hands on hips and without heels touching toes
27-28 months	Walking up stairs 4 steps	Locomotion 57	Walks up 1-3 steps, placing 1 foot on each step, using rail or wall for support	Walks up 4 steps, placing 1 foot on each step, using rail or wall for support
29-30 months	Walking on tiptoes five steps	Locomotion 59	Walks on tiptoes 1-4 steps with hands on hips without heels touching floor	Walks on tiptoes 5 steps with hands on hips without heels touching floor
29-30 months	Running speed	Locomotion 60	Runs 30 feet in 7-9 seconds	Runs 30 feet in 6 seconds or less

Abbreviations: PDMS-2, Peabody Developmental Motor Scales, second edition

Source: Motor milestones derived from (Folio 2000) and PDMS-2 Score sheet

Appendiks 5 Demografiske karakteristika

Tabell 27. Demografiske karakteristika inkludert mutasjonsvarianter for 26 av studiepasientene. Merk at totalt 30 pasienter og ikke 26 fikk EE i studiesetting. DCO 31 desember 2020 (17).

Patient no.	Sex	Current age ^a (y)	Age at GT (y)	Time after GT (y)	Variant 1	Variant 2
CU-01	F	14.4	4.3	10.2	c.714+4A>T ^b	c.714+4A>T
CU-02 ^c	M	9.6	4.5	5.2	c.714+4A>T	c.714+4A>T
CU-03	F	14.5	4.5	10.0	c.714+4A>T	c.714+4A>T
CU-04	F	15.5	6.2	9.3	c.714+4A>T	c.1297-1298 insA
CU-05	M	10.9	2.1	8.9	c.714+4A>T	c.714+4A>T
CU-06	F	11.3	2.7	8.7	c.714+4A>T	c.714+4A>T
CU-07	M	15.1	6.7	8.5	c.714+4A>T	c.714+4A>T
CU-08	F	16.6	8.3	8.4	c.714+4A>T	c.714+4A>T
1001	F	11.7	6.2	5.6	c.714+4A>T	c.714+4A>T
1002	M	13.2	7.7	5.5	c.714+4A>T	c.714+4A>T
1003	F	13.8	8.5	5.5	c.714+4A>T	c.714+4A>T
1004	M	7.8	2.5	5.4	c.714+4A>T	c.1058T>C (p.Leu353Pro)
1005	M	8.0	2.7	5.3	c.714+4A>T	c.714+4A>T
1006	F	11.7	6.5	5.2	c.714+4A>T	c.1297-1298 insA
1007 ^c	M	3.6	2.7	1.0	c.714+4A>T	c.179T>C (p.Val60Ala)
1008	F	7.9	2.9	5.1	c.714+4A>T	c.286G>A (p.Gly96Arg)
1009	M	6.7	2.1	4.6	c.714+4A>T	c.714+4A>T
1010	F	6.2	1.7	4.5	c.714+4A>T	c.714+4A>T
301	M	9.3	5.8	3.6	c.714+4A>T	c.1234C>T (p.Arg412Tryp)
303	M	7.5	4.2	3.4	c.714+4A>T	c.304G>A (p.Gly102Ser)
304 ^d	M	5.0	1.8	3.3	c.714+4A>T	c.714+4A>T
305	F	6.9	3.7	3.2	c.714+4A>T	c.714+4A>T
306 ^d	M	4.7	1.7	3.0	c.714+4A>T	c.714+4A>T
307 ^d	F	5.2	2.5	2.7	c.714+4A>T	c.179T>C(p.Val60Ala)
308 ^d	M	4.5	2.0	2.5	c.714+4A>T	c.175G>A
309 ^d	F	4.2	2.2	2.0	c.714+4A>T	c.1234C>T (p.Arg412Tryp)
Mean		9.5	4.1	5.4		
SD		4.0	2.2	2.6		

F, female; GT, gene therapy; M, male.

^aData cutoff, December 31, 2020.

^bAll c.714+4A>T was previously named IVS6+4A>T.

^cAt the last follow-up.

^dIndicates high-dose group.

Utover hva tabellen over viser, vet vi i tillegg at ytterligere fire⁴ av pasienter fra AADC-011 studien fikk behandling i 2021, en av pasientene har homozygot genotype, og tre har heterozygot genotype. I en nyere oversiktsartikkel (Himmelreich, 2023) er patogenisiteten til ulike genotyper vurdert (8). Utover at den homozygote varianten c.714+4A>T vurderes patogen (P/P) gjenfinnes fire av de heterogene genotypene i studien⁵ beskrevet som patogene (P/P) og to⁶ som trolig patogene (P/LP) i tabellen over. Den siste heterogene genotypen⁷ er ikke beskrevet i oversiktsartikkelen fra Himmelreich (8).

Disse dataene er bakgrunn for oversikt patogenisitet av variantkombinasjoner hos studiepasientene i tabell 10.

⁴ Gjelder tre av pasientene 310, 311, 312 og 313

⁵ c.[714+4A>T];[1234C>T], og c.[714+4A>T];[175G>A], og c.[714+4A>T];[179T>C], og .[714+4A>T];[304G>A]. Gjelder pasientene 1007, 301, 303, 307, 308 og 309

⁶ c.[714+4A>T];[1058T>C], og c.[714+4A>T];[286G>A]. Gjelder pasientene 1004 og 1008.

⁷ c.[714+4A>T];[1297-1298insA]. Gjelder pasientene CU-04 og 1006

Vedlegg

Firma har blitt spurt om de ønsker å legge ved en offentlig kommentar til rapporten. Firma har takket nei til dette.