



Upstaza (eladokagen eksuparwówek)

we wskazaniu:

u pacjentów w wieku 18 miesięcy i starszych
z klinicznie, molekularnie i genetycznie
potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru
dekarboksylazy L-aminokwasów
aromatycznych (AADC) z ciężkim fenotypem

Opracowanie analityczne

Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 29/2023

Data ukończenia: 20.02.2023

SPIS TREŚCI

| | |
|--|-----------|
| SPIS TREŚCI | 2 |
| 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE | 4 |
| 2 PRZEDMIOT ANALIZY | 6 |
| 2.1 Informacje podstawowe | 6 |
| 2.2 Szczegółowe warunki stosowania (wg ChPL) | 7 |
| 2.2.1. Przeciwwskazania..... | 7 |
| 2.2.2. Diagnostyka | 7 |
| 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ | 8 |
| 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego | 8 |
| 3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY) | 8 |
| 3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne | 10 |
| 3.1.3. Kryteria populacji docelowej..... | 14 |
| 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej..... | 15 |
| 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT | 17 |
| 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce | 17 |
| 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych . | 17 |
| 3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce. | 17 |
| 3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej | 17 |
| 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ | 19 |
| 4.1 Szacowanie wielkości populacji | 19 |
| 4.1.1. Opis metodyki | 19 |
| 4.1.2. Wyniki oszacowań..... | 19 |
| 4.2 Podsumowanie szacowania populacji..... | 19 |
| 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH | 20 |
| 5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych | 20 |
| 5.2 Opis badań | 20 |
| 5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii | 22 |
| 5.4 Ocena jakości badań..... | 24 |
| 5.4.1. Ocena jakości badań..... | 24 |
| 5.4.2. Opis komparatora..... | 24 |
| 5.4.3. Opis punktów końcowych..... | 24 |
| 5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania | 24 |
| 5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania | 25 |
| 5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania..... | 25 |
| 5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego | 25 |
| 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI | 26 |
| 6.1 Ocena skuteczności klinicznej | 26 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 6.2 | Ocena bezpieczeństwa | 31 |
| 6.1.1. | Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa | 32 |
| 6.3 | Podsumowanie siły interwencji | 33 |
| 7 | OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI | 35 |
| 7.1. | Założenia i dane wejściowe do modelu..... | 35 |
| 7.2. | Oszacowanie kosztów terapii..... | 35 |
| 7.3. | Przegląd analiz ekonomicznych..... | 35 |
| 7.4. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych i analiz HTA..... | 35 |
| 8. | OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA..... | 38 |
| 8.1. | Niepewność metodyki materiału dowodowego | 38 |
| 8.2. | Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)..... | 38 |
| 8.3. | Niepewność dodatkowych danych | 38 |
| 8.4. | Niepewność założeń modelu ekonomicznego | 38 |
| 8.5. | Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego | 38 |
| 8.6. | Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania..... | 38 |
| 9. | ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH..... | 39 |
| 9.1. | Populacja docelowa | 39 |
| 9.2. | Wskaźniki oceny efektywności..... | 39 |
| 9.3. | Oczekiwane korzyści zdrowotne | 39 |
| 10. | ZAŁĄCZNIKI | 40 |
| 10.1. | Załącznik 1 – Strategie wyszukiwania dowodów naukowych dla produktu leczniczego Pyrukynd (mitapivat)..... | 40 |
| 10.2. | Załącznik 2 - Diagram selekcji publikacji..... | 41 |
| 10.3. | Załącznik 3 - Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych | 41 |
| | Spis tabel | 42 |
| | Spis rysunków | 43 |
| | PIŚMIENNICTWO | 44 |

1. KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

PODSUMOWANIE

Niedobór dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC, ang. *aromatic L-amino acid decarboxylase*) to występująca rzadko choroba metaboliczna, uwarunkowana genetycznie. W wyniku mutacji genu DDC (7p12.2-p12.1) chory nie produkuje neuroprzekaźników – dopaminy i serotoniny. Niedobór AADC powoduje poważne dysfunkcje motoryczne i autonomiczne, opóźnienie rozwoju i przedwczesną śmierć. Niedobór AADC może objawiać się szerokim spektrum objawów, z których najczęstsze to: hipotonia, opóźnienie rozwoju, zaburzenia ruchowe, zwłaszcza kryzy oczno-zakrętowe. Ciężki fenotyp niedoboru AADC wiąże się z całkowitym zatrzymaniem rozwoju motorycznego, brakiem umiejętności osiągania kamieni milowych rozwoju motorycznego takich jak odpowiednia kontrola głowy, zdolność siedzenia, stania lub chodzenia. Chorzy zazwyczaj na stałe przebywają w pozycji leżącej. Występują u nich trudności z oddychaniem, w wyniku czego często wymagają wsparcia oddechowego.

U wszystkich zdiagnozowanych pacjentów objawy choroby wystąpiły w ciągu pierwszego roku życia (początek objawów w 2,7 miesiąca). Mediana wieku rozpoznania wynosi natomiast ok. 3,5 roku, co wskazuje na trudności w postawieniu diagnozy.

Niedobór AADC objawami przypomina dyskinetyczne mózgowo-porażenie dziecięce i należy to rozpoznanie brać pod uwagę, gdy obraz kliniczny i wyniki neuroobrazowania mózgu nie wskazują na określoną etiologię. AADC należy podejrzewać u każdego dziecka z dyskinetycznym porażeniem cztero kończynowym, kryzysem okulogirycznym, okresową gorączką, zwiększoną potliwością i zaburzeniami snu z prawidłowym badaniem MRI mózgu i prawidłowym profilem metabolicznym.

Zdiagnozowano ok. 123 pacjentów na świecie. Prognozowane wskaźniki urodzeń osób z niedoborem AADC w UE wynoszą ok. 1/118 000, co przekłada się na 3 nowe przypadki rocznie w Polsce. W Polsce schorzenie zostało potwierdzone u dwojga dzieci.

Upstaza jest jedyną zarejestrowaną technologią lekową do leczenia niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC) z ciężkim fenotypem.

Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Dowody naukowe stanowiące podstawę dopuszczenia do obrotu obejmują 3 badania jednoramienne prowadzone przez badaczy z jednego ośrodka (Tajwan):

- AADC-CU/1601 (zakończone, obserwacyjne retrospektywne, *compassionate use*) – 8 pacjentów, okres obserwacji - 5 lat (60 miesięcy);
- AADC-010 (w toku, faza 1/2) - 10 pacjentów, okres obserwacji - 5 lat;
- AADC-011 (w toku, faza 2B) - 8 pacjentów.

Zidentyfikowano 1 publikację Tai 2021 stanowiącą analizę post-hoc ww. 3 badań jednoramiennych oraz publikację Chien 2017 obejmującą wyniki interim badania jednoramiennego AADC-010. Nie zidentyfikowano publikacji dla pozostałych badań pierwotnych. W analizie skuteczności uwzględniono dane opublikowane w raporcie EMA.

Badania AADC-CU/1601, AADC-010, AADC-010 miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania terapii genowej (eladokagen exuparwoweku) łącznie u 26 pacjentów w wieku od 1,7 do 8,5 lat (Mean±SD 4,1±2,2) z niedoborem AADC z ciężkim fenotypem (charakteryzującym się całkowitym zatrzymaniem rozwoju motorycznego, brakiem odpowiedniej kontroli głowy, zdolności do siedzenia, stania lub chodzenia).

Wyniki badań AADC-010 i AADC-CU/1601 stanowią podstawę oceny pierwszorzędowego punktu końcowego (osiągnięcie motorycznych kamieni milowych w 2-letnim okresie obserwacji).

Historyczna kohorta kontrolna została określona na podstawie PS Wassenberg 2017 (82 pacjentów z ciężkim fenotypem AADC, definiowanym jako brak lub bardzo ograniczone osiągnięcie motorycznych kamieni milowych i pełne uzależnienie od opiekunów).

Dostępne dowody naukowe nie uwzględniają oceny wpływu interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. 5-letni okres obserwacji pacjentów po terapii genowej pozwala natomiast na ocenę wyników leczenia w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych: rozwoju motorycznego, funkcji poznawczych i językowych, nasilenia objawów w ocenie opiekunów.

Podsumowanie siły interwencji

Skuteczność

Wyniki analizy skuteczności (*pooled analyses* wyników badań AADC-010 i AADC-CU/1601, raport EMA) dla 24 miesięcznego okresu obserwacji w zakresie osiągnięcia motorycznych kamieni milowych (populacja ITT, n=18) wskazują, że 9 pacjentów osiągnęło pełną kontrolę nad głową, 7 osiągnęło umiejętności siedzenia, 2 osoby posiadały umiejętność stania z podtrzymaniem. Żaden z pacjentów z historycznej kohorty kontrolnej nie osiągnął ww. kamieni milowych.

Zdobywanie umiejętności w celu osiągnięcia kluczowych etapów rozwoju motorycznego trwało lub utrzymywało się w okresie dłuższym niż 24 miesiące. W okresie między 24 a 48 miesiącem obserwacji kilku pacjentów osiągnęło nowe kamienie milowe: 3 pacjentów uzyskało pełną kontrolę głowy, 2 pacjentów osiągnęło umiejętność samodzielnego siedzenia, 1 pacjent osiągnął zdolność stania z podparciem, 1 pacjent chodzenia z pomocą.

Analiza wyników dla 60 miesięcznego okresu obserwacji jest dostępna wyłącznie dla 12 osób - 9 dzieci (75%) posiadało pełną kontrolę nad głową po 5 latach od leczenia, 8 (67%) zachowało zdolność samodzielnego siedzenia, 3 (25%) dzieci posiadało umiejętność stania ze wsparciem i 2 (18%) chodzenia z pomocą (Raport EMA).

Wyniki dostępnych badań (badania jednoramienne - AADC-010, AADC-011, AADCCU-1601), wskazują na znamienne statystycznie różnice względem wartości wyjściowych (po 1, 2 i 5 latach od terapii) w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych dotyczących oceny funkcji motorycznych (ocena w skali PDMS-2, AIMS) i poznawczych.

Pacjenci, którzy nie osiągnęli wcześniej żadnych znaczących postępów w zakresie rozwoju ruchowego (w tym zdolności do siadania, stania lub chodzenia, co odpowiada ciężkiemu fenotypowi), wykazywali klinicznie istotną poprawę sprawności ruchowej po 3 miesiącach od podania leku, utrzymującą się 5 lat po zakończeniu terapii.

Wykazano znamienne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów takich jak: zły nastrój, nadmierne pocenie się, wahania temperatury, kryzysy okولوجiryczne.

Dostępne dane pozwalają również na analizę (*before-and-after*) po 12 miesiącach od terapii dla:

- poziomu HVA i 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym (różnice znamienne statystycznie);
- stężenia CSF HIAA (brak znamienych statystycznie różnic);
- wychwytu ^{18}F DOPA w ośrodkowym układzie nerwowym - wykazano utrzymujące się niewielkie wzrosty w wychwycie swoistym dla badania PET; wzrost utrzymywał się co najmniej przez 5 lat;
- przyrostu masy ciała (dla 1 roku różnice znamienne statystyczne, po 2 latach brak znamienych statystycznie różnic względem wartości wyjściowych).

Bezpieczeństwo

Najczęstsze TEAE zaobserwowane w badaniach to: pyreksja 96,2%, dyskineza 92,3%, zakażenie górnych dróg oddechowych 69,2%, zapalenie żołądka i jelit 65,4%, zapalenie płuc 65,4%, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego 57,7% oraz biegunka 50%. Działania niepożądane miały charakter przemijający (ustąpiły w ciągu 10 miesięcy od terapii).

Podsumowanie oceny ekonomicznej

W pozytywnej rekomendacji francuskiej HAS 2022 zwrócono uwagę na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną związaną z brakiem odpowiedniego leczenia niedoboru AADC, dlatego produkt leczniczy Upstaza uznany został za innowacyjny i stanowi szansę na leczenie pacjentów. Niemiecki G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) podjął decyzję z dnia 2 lutego 2023 r o nowelizacji dyrektywy lekowej o nową substancję czynną Eladocagene Exuparvovec we wskazaniu zgodnym z ChPL. Procedura może być przeprowadzana w warunkach szpitalnych, w ośrodkach specjalizujących się w neurochirurgii stereotaktycznej. IQWiG potwierdził wiarygodność oszacowań kosztów leku oraz pobytu w szpitalu przedstawionych przez wnioskodawcę a roczne koszty terapii na jednego pacjenta oszacowano na 3 518 109,96 EUR (co odpowiada 16 851 747 PLN).

W związku z brakiem danych Agencja odstąpiła od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Opakowanie (1 fiolka) zawiera pojedynczą dawkę $2,8 \times 10^{11}$ vg eladokagenu eksuparwoveku w 0,5 ml roztworu. Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL: dawka $1,8 \times 10^{11}$ vg w postaci czterech infuzji po 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) (po dwie na skorupę). Dawkowanie jest takie samo dla całej populacji objętej wskazaniem. Cena za 1 opakowanie ($2,8 \times 10^{11}$ vg eladokagenu eksuparwoveku w 0,5 ml roztworu) wynosi [redacted].

2. PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

2.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.

| | |
|---|---|
| Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie | Upstaza 2,8×10 ¹¹ genomów wektorowych (vg)/0,5 ml roztworu do infuzji, fiołka (szklana), 0,5 ml |
| Substancja czynna | Eladokagen eksuparwówek |
| Oceniane wskazanie | Produkt Upstaza jest wskazany w leczeniu pacjentów w wieku 18 miesięcy i starszych z klinicznie, molekularnie i genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC) z ciężkim fenotypem. ICD-10 G24.8 Inne dystonie |
| Kryteria diagnostyczne | Kliniczne, molekularne i genetyczne potwierdzenie rozpoznania niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC). |
| Pozostałe zarejestrowane wskazania | brak |
| Dawkowanie | Leczenie powinno być prowadzone w ośrodku specjalizującym się w neurochirurgii stereotaktycznej, przez wykwalifikowanego neurochirurga w kontrolowanych warunkach aseptycznych. Pacjenci otrzymają całkowitą dawkę 1,8×10 ¹¹ vg w postaci czterech infuzji po 0,08 ml (0,45×10 ¹¹ vg) (po dwie na skorupę). Dawkowanie jest takie samo dla całej populacji objętej wskazaniem. |
| Droga podania | Podanie do skorupy mózgu |
| Mechanizm działania | Niedobór AADC (ang. <i>aromatic L-amino acid decarboxylase</i>) to wrodzony błąd biosyntezy neuroprzebieżka z dziedziczeniem autosomalnym recesywnym w genie dekarboksylazy dopa (DDC). Gen DDC koduje enzym AADC, który przekształca L 3,4-dihydroksyfenyloalaninę (L-DOPA) w dopaminę. Mutacje w genie DDC powodują 9 zmniejszenie lub brak aktywności enzymu AADC, co powoduje zmniejszenie poziomu dopaminy i brak osiągnięcia etapów rozwoju przez większość pacjentów z niedoborem AADC. Eladokagen eksuparwówek jest terapią genową opartą na rekombinowanym wektorze AAV2 zawierającym ludzki cDNA dla genu DDC. Po infuzji do skorupy mózgu produkt prowadzi do ekspresji enzymu AADC, a następnie wytwarzania dopaminy, i w konsekwencji rozwoju funkcji motorycznych u leczonych pacjentów z niedoborem AADC. |
| Grupa ATC | Wg ChPL - Grupa farmakoterapeutyczna i kod ATC nie został jeszcze przydzielony. Inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC: N07 |
| Status leku sierocego | Tak, 18.11.2016 r., EU/3/16/1786. |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) - Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Upstaza do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format materiałów edukacyjnych (tj. przewodnika chirurgicznego i podręcznika aptecznego), w tym media wykorzystywane do komunikacji, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu. Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu: <ul style="list-style-type: none"> • przedstawienie wyników uzyskanych na podstawie następných jednoczesnych serii walidacyjnych substancji czynnej i gotowego produktu, w tym dane dot. czasu zachowania dla serii gotowego produktu – do marca 2023 • obserwacja kontrolna po badaniach klinicznych – coroczne przedkładanie wyników badania AADC-1602, raport końcowy 30 czerwca 2030. • przedstawienie wyników badania rejestrowego (PTC-AADC-MA-406) – co roku przy każdym corocznym odnowieniu |
| Data dopuszczenia do obrotu | 18.07.2022 r., EU/1/22/1653/001. |

| | |
|-------------------------------|---|
| Podmiot odpowiedzialny | PTC Therapeutics International Limited 70 Sir John Rogerson's Quay Dublin 2 Irlandia |
|-------------------------------|---|

Źródło: ChPL Upstaza (eladokagen eksuparwówek)

2.2. Szczegółowe warunki stosowania (wg ChPL)

2.1.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: Potasu chlorek, Sodu chlorek, Potasu diwodorofosforan, Disodu wodorofosforan, Poloksamer 188, woda do wstrzykiwań.

2.1.2. Diagnostyka

Diagnostyka przy kwalifikacji

Kliniczne, molekularne i genetyczne potwierdzenie rozpoznania niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (ang. *aromatic L-amino acid decarboxylase*; AADC).

Monitorowanie

Pacjenci poddawani terapii genowej powinni być dokładnie monitorowani w okresie okołoperacyjnym pod kątem powikłań związanych z procedurą, powikłań związanych w chorobą podstawową oraz zagrożeń związanych ze znieczuleniem ogólnym. W wyniku zabiegu chirurgicznego lub znieczulenia u pacjentów może dojść do nasilenia objawów niedoboru AADC. Po leczeniu eladokagenem eksuparwówekiem mogą utrzymywać się objawy AADC ze strony układu autonomicznego i układu serotonergicznego.

Po standardowych procedurach związanych z zamknięciem dostępu neurochirurgicznego wykonuje się pooperacyjną tomografię komputerową w celu upewnienia się, że nie wystąpiły żadne powikłania (tj. krwawienie).

Pacjent musi przebywać w pobliżu szpitala, w którym przeprowadzono zabieg przez minimum 48 godzin po zabiegu. Po zabiegu pacjent może wrócić do domu, za wskazaniem lekarza prowadzącego. Opieka po leczeniu powinna być prowadzona przez neurologa dziecięcego oraz neurochirurga. Pacjent powinien odbyć pierwszą wizytę kontrolną 7 dni po zabiegu, aby upewnić się, że nie wystąpiły żadne powikłania. Druga wizyta kontrolna powinna odbyć się 2 tygodnie później (tj. 3 tygodnie po zabiegu chirurgicznym) w celu monitorowania rekonwalescencji po zabiegu chirurgicznym i wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Wycieki płynu mózgowo-rdzeniowego

Wycieki płynu mózgowo-rdzeniowego (ang. *cerebrospinal fluid PMR*) występują w przypadku rozdarcia lub otworu w oponach otaczających mózg lub rdzeń kręgowy, co umożliwia wyciekanie PMR. Produkt leczniczy Upstaza jest podawany w postaci obustronnej infuzji do skorupy mózgu poprzez otwory trepanacyjne, dlatego po zabiegu chirurgicznym może wystąpić wyciek PMR. Pacjenci poddawani leczeniu eladokagenem eksuparwówekiem powinni być uważnie monitorowani po podaniu pod kątem wycieków płynu mózgowo-rdzeniowego, zwłaszcza w odniesieniu do ryzyka zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenia mózgu.

Dyskineza

Pacjenci z niedoborem AADC mogą wykazywać zwiększoną wrażliwość na dopaminę z powodu występującego u nich przewlekłego niedoboru dopaminy.

Nasilenie dyskinezy z powodu tej wrażliwości na dopaminę zazwyczaj rozpoczyna się 1 miesiąc po podaniu terapii genowej i stopniowo ustępuje w okresie kilku miesięcy. W celu kontrolowania objawów dyskinezy można rozważyć zastosowanie antagonistów dopaminy (rysperrydon).

Ryzyko rozprzestrzenienia

W ramach środków ostrożności należy powiadomić pacjentów/opiekunów, aby w odpowiedni sposób obchodzili się z odpadami pochodzącymi z opatrunków i/(lub) zawierającymi wydzieliny (łzy, krew, wydzielina z nosa i PMR), co może obejmować przechowywanie materiałów odpadowych w szczelnie zamkniętych workach przed ich usunięciem i noszenie rękawic ochronnych w trakcie zmiany opatrunku i usuwania odpadów. Te środki ostrożności należy stosować przez 14 dni po podaniu eladokagenu eksuparwóweku. Zaleca się, aby pacjenci/opiekunowie nosili rękawiczki podczas zmiany opatrunku i usuwania odpadów, zwłaszcza w przypadku ciąży, karmienia piersią lub niedoboru odporności u opiekunów.

3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) niedobór dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC) z ciężkim fenotypem, które klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: Inne zaburzenia neurologiczne (F02.2, G10-G10.0, G11-G13.8, G21, G21.2-G24, G24.1-G25.0, G25.2-G25.3, G25.5, G25.8-G26.0, G36-G37.9, G50-G54.1, G54.5-G62, G62.2-G65.2, G70-G71.19, G71.3-G72, G72.1-G73.7, G80-G83.9, G89-G93.6, G93.8-G95.29, G95.8-G96, G96.1, G96.12-G96.9, G98-G99.8, M33-M33.99, M60-M60.19, M60.8-M60.9, M79,7).

W Polsce w 2019 roku współczynnik chorobowości związany z ww. kategorią wynosił **0,6 / 100 tys.** (zakres **0,4 – 0,9**).

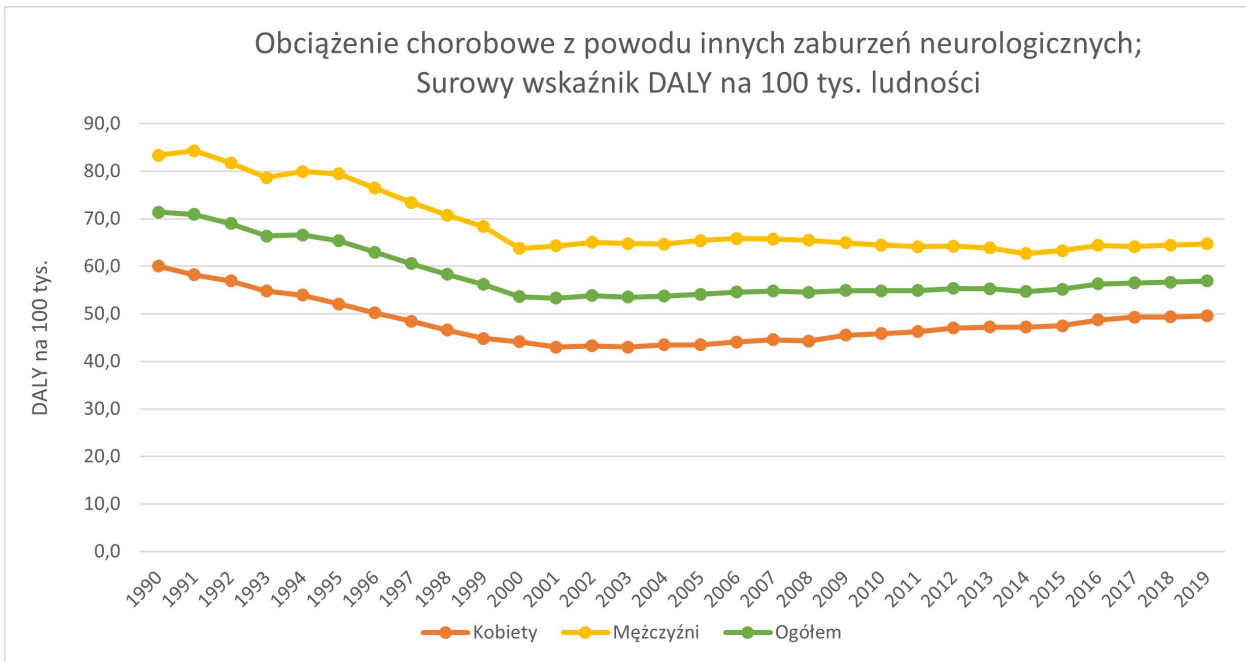
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

1. Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: **56,9 (45,2 - 70,6)** ;
 - Kobiety: **49,6 (38,6 - 62,5)**;
 - Mężczyźni: **64,7 (51,1 - 80,9)** ;

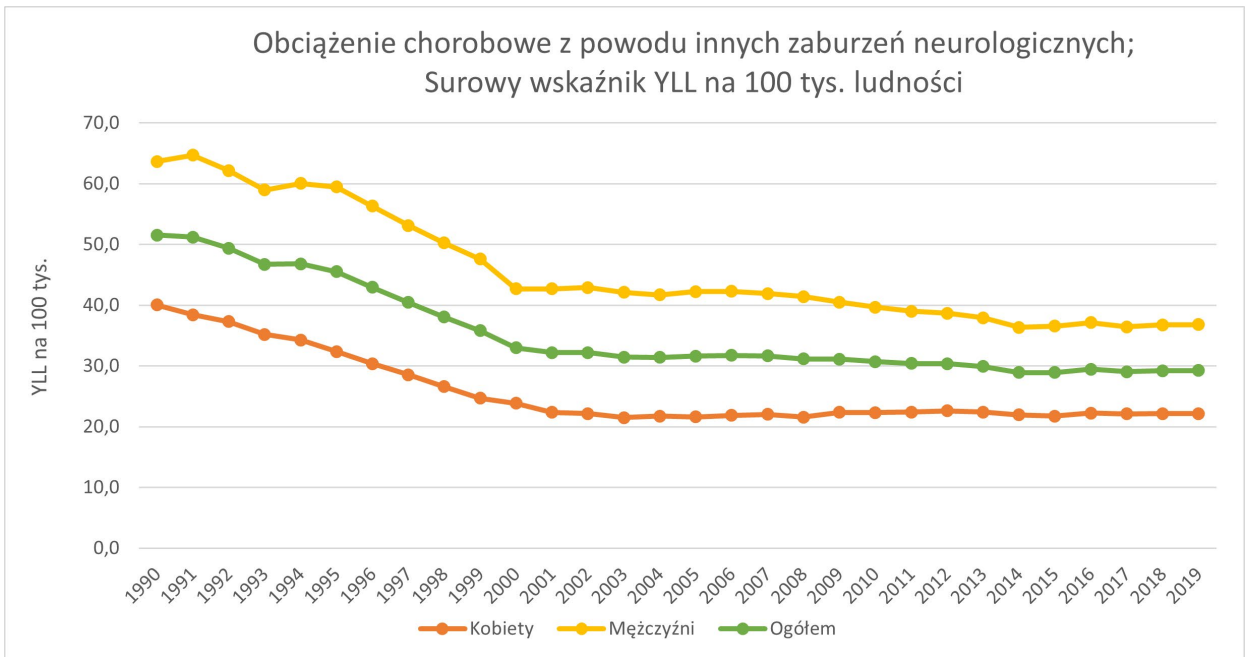
W tym:

2. Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost, YLL**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: **29,2 (24,9 - 34,2)**;
 - Kobiety: **22,1 (17,8 - 27,4)**;
 - Mężczyźni: **36,8 (30,0 - 45,2)**;

Wykres trendu dla DALY i YLL.



Rysunek 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019



Rysunek 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019

Tabela 2. Wagi niesprawności

| Problem zdrowotny | Stan ciężkości | Opis stanu | Średnia waga niesprawności (95% CI) |
|-------------------------------|--|---|-------------------------------------|
| Inne zaburzenia neurologiczne | Zespół Guillain-Barre z powodu innych zaburzeń neurologicznych | Pacjent jest sparaliżowany od pasa w dół, nie ma czucia ani nie może poruszać nogami; ma trudności z kontrolą potrzeb fizjologicznych. Osoba porusza się na wózku inwalidzkim | 0,296 (0,198 – 0,414) |
| Inne zaburzenia neurologiczne | Obliczenia reszt metodą Post-COMO (wskaźnik YLL/YLD; inne metody | - | - |

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 18.01.2023 r.]

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z innymi zaburzeniami neurologicznymi

| | Kobiety | Mężczyźni | Obie płcie |
|------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| YLL | 4 388,8 (3 534,9 - 5 434,2) | 6 847,1 (5 576,9 - 8 408,7) | 11 235,8 (9 588,9 - 13 130,2) |
| DALY | 9 829,8 (7 660,2 - 12 384,9) | 12 047,2 (9 507,0 - 15 050,9) | 21 877,0 (17 390,4 - 27 135,7) |

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 18.01.2023 r.]

Powyższe dane obarczone są niepewnością ze względu na szeroki zakres jednostek chorobowych uwzględnionych przez powyższą kategorię GBD, tym samym prezentowane parametry nie są oszacowane wyłącznie dla ocenianego wskazania i odnoszą się do ogółu populacji (dzieci i dorosłych).

3.1.2. Problem zdrowotny - Informacje ogólne

Definicja

Niedobór dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC, ang. *aromatic L-amino acid decarboxylase*) to metaboliczna, uwarunkowana genetycznie, prowadząca do ciężkiej niepełnosprawności choroba. Występuje bardzo rzadko, dziedziczy się autosomalnie recesywnie. W wyniku mutacji genu DDC (7p12.2-p12.1) chory nie produkuje bardzo ważnych dla życia neuroprzekaźników – dopaminy i serotoniny [1]

Niedobór dekarboksylazy aromatycznych L-aminokwasów powoduje poważne dysfunkcje motoryczne i autonomiczne, opóźnienie rozwoju i przedwczesną śmierć.

Niedobór AADC może objawiać się szerokim spektrum objawów, z których najczęstsze to:

- hipotonia,
- opóźnienie rozwoju,
- zaburzenia ruchowe, zwłaszcza kryzy oczno-zakrętowe (przymusowa rotacja gałek ocznych z towarzyszącymi innymi objawami neurologicznymi) [4]

Etiologia i patogeneza

Enzym AADC jest wytwarzany w istocie czarnej śródmózgowia (pień mózgu). Neurony dopaminergiczne w istocie czarnej wystają do prążkowie, które obejmuje skorupę i jądra ogoniaste, a dopamina jest uwalniana z zakończeń presynaptycznych. Dopamina jest niezbędna w skorupie mózgu, aby umożliwić rozwój i funkcjonowanie motoryczne.

Aromatyczna dekarboksylaza L-aminokwasu jest kluczowym składnikiem wysoce powiązanych szlaków katalitycznych i metabolicznych, które regulują poziom dopaminy, a następnie kontrolują niezbędne neuroprzekaźniki, takie jak norepinefryna i epinefryna. Niedobory norepinefryny i epinefryny wpływają głównie na uwagę, nastrój i sen. Neuroprzekaźniki, na które wpływa AADC, są kluczowe dla kontroli współczulnego układu nerwowego, nastroju, funkcji poznawczych i koordynacji ruchowej. [2]

Obraz kliniczny i rokowanie

Pacjenci z niedoborem AADC są heterogenni i mają szeroki zakres objawów klinicznych, prawdopodobnie odzwierciedlających różne formy wariantów patogennych (np. mutacja zmiany sensu, delecje itp.). U wszystkich zdiagnozowanych pacjentów objawy choroby wystąpiły w ciągu pierwszego roku życia (początek objawów w 2,7 miesiąca). Jednak mediana wieku rozpoznania wynosiła około 3,5 roku, co wskazuje na trudności w rozpoznaniu. [2]

Niedobór enzymu AADC powoduje wyraźną lub całkowitą utratę produkcji dopaminy w mózgu. W konsekwencji pacjenci z niedoborem AADC wykazują objawy związane z utratą sygnalizacji dopaminowej, wpływając na ruchy dobrowolne, funkcje poznawcze i emocje. U pacjentów z niedoborem AADC rozwój motoryczny zostaje zahamowany pomimo zasadniczo zachowanej neurofizjologii i neuroanatomii, jak określono za pomocą obrazowania mózgu. Pacjenci nie osiągają kamieni milowych rozwoju motorycznego typowych dla zdrowych dzieci, takich jak pełna kontrola nad głową i umiejętność siedzenia, stania lub chodzenia. [2]

Chorzy zazwyczaj na stałe przebywają w pozycji leżącej. Występują u nich trudności z oddychaniem, w wyniku czego często wymagają wsparcia oddechowego. Dziecko prezentuje objawy wzmożonego napięcia mięśni, przyjmuje naprężoną, wygiętą postawę ciała. Rozwój intelektualny jest zazwyczaj zachowany, występują

natomiast trudności z komunikowaniem się z otoczeniem, ze względu na brak wykształcenia mowy czynnej. [1**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**]

Najczęstszymi objawami niedoboru AADC są hipotonia, zaburzenia ruchowe, opóźnienia rozwojowe i zaburzenia autonomiczne. Do najczęstszych zaburzeń ruchowych należą kryzy oczno-zakrętowe i/lub dystonia. Częstościami objawami autonomicznymi są opadanie powieki i nadmierna potliwość.

Do mniej powszechnych objawów należą napady padaczkowe i bezdech senny. Objawy związane z zachowaniem, takie jak drażliwość, dysforia, nadmierna płaczliwość oraz objawy podobne do autyzmu. Najczęstsze objawy nieneurologiczne to objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunki, zaparcia, trudności w karmieniu oraz refluks żołądkowo-przetykowy. [2]

Chorzy umierają w pierwszej dekadzie życia. W przeglądzie systematycznym (Wassenberg 2015) dotyczącym niedoboru AADC opisano wpływ niedoboru AADC na rozwój motoryczny 103 pacjentów. Ciężki fenotyp niedoboru AADC odnotowano u 80% pacjentów (82 ze 103 przypadków) - całkowite zatrzymanie rozwoju motorycznego, brak odpowiedniej kontroli głowy lub zdolności do siedzenia, stania lub chodzenia. [2]

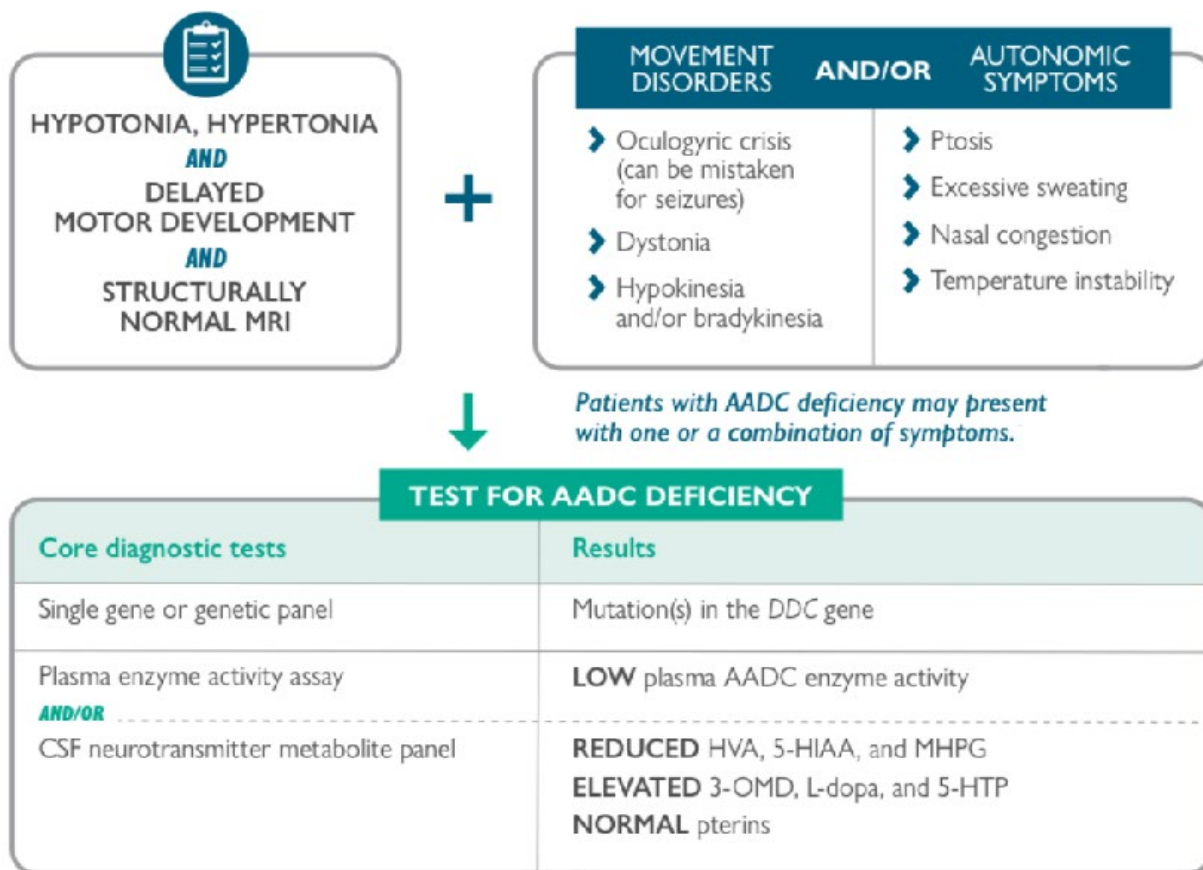
Epidemiologia

Dane dla częstości występowania niedoboru AADC są ograniczone. Choroba występuje częściej w niektórych populacjach azjatyckich, szczególnie na Tajwanie i w Japonii. Prognozowane wskaźniki urodzeń osób z niedoborem AADC wynoszą od 1/42 000 do 1/90 000 w USA i ok.1/118 000 w UE. Częstość występowania 1/90 000 urodzeń przekłada się na około 840 żyjących pacjentów z niedoborem AADC w USA. Biorąc pod uwagę, że na całym świecie zidentyfikowano tylko około 123 pacjentów, można uznać, że większość osób z tym zaburzeniem genetycznym nie została zdiagnozowana. [2] W Polsce schorzenie zostało potwierdzone u dwójga dzieci. [1**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**]

Rozpoznanie

Niedobór AADC objawami przypomina dyskinetyczne mózgowe porażenie dziecięce i należy rozważyć to rozpoznanie jeżeli obraz kliniczny i neuroobrazowania mózgu nie wskazują na określoną etiologię. AADC należy podejrzewać u każdego dziecka z dyskinetycznym porażeniem czterokończynowym, kryzysem okulogirycznym, okresową gorączką, zwiększoną potliwością i zaburzeniami snu z prawidłowym badaniem MRI mózgu i prawidłowym profilem metabolicznym. [3]

Diagnozę niedoboru AADC można postawić na podstawie oceny stężenia amin biogennych w płynie mózgowo-rdzeniowym. Aby potwierdzić rozpoznanie, należy przeprowadzić badanie polegające na oznaczeniu aktywności AADC we krwi, lub wykonać badanie molekularne.[1**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**]



Rysunek 3. Ścieżka diagnostyczna podejrzenia niedoboru AADC[4]

Badania przesiewowe w kierunku niedoboru AADC

Badania przesiewowe noworodków mogą dać możliwość identyfikacji noworodków z pewnymi dziedzicznymi lub wrodzonymi zaburzeniami metabolicznymi lub endokrynologicznymi. Obecnie istnieją dwie techniki przesiewowe, które można wykorzystać do identyfikacji przypadków podejrzenia niedoboru AADC:

1. Analiza suchej plamki krwi (DBS) lub osocza: Podwyższone stężenie 3 - O -metyldopy (3-OMD) u noworodków jest wysoce predykcyjne dla niedoboru AADC i może pozwolić na wczesne skierowanie pacjentów z podejrzeniem niedoboru AADC na badania potwierdzające.
2. Badanie moczu: pólnościowa analiza stosunku kwasu waniliowo-octowego (VLA)/kwasu wanililomigdałowego (VMA) w moczu jest wiarygodną metodą przesiewową w kierunku niedoboru AADC.

Jeżeli badanie przesiewowe sugeruje podejrzenie niedoboru AADC, należy wykonać dalsze potwierdzenie za pomocą podstawowych badań diagnostycznych (panel płynu mózgowo-rdzeniowego, badania genetyczne, oznaczenie aktywności enzymów osocza). [6]

Podstawowe testy diagnostyczne

- Istnieją trzy podstawowe testy diagnostyczne służące do identyfikacji niedoboru AADC i potwierdzenia diagnozy:
1. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (ang. CSF): Pomiar metabolitów neuroprzebieżników w płynie mózgowo-rdzeniowym.
 2. Sekwencjonowanie genu: gen dekarboksylazy dopa (DDC).
 3. Testy enzymatyczne: Do pomiaru aktywności AADC w osoczu (nie dostępne w Polsce).

Zgodnie z wytycznymi [5], w celu zdiagnozowania niedoboru AADC należy wykonać badania genetyczne, a co najmniej 2 z 3 wymienionych kluczowych testów diagnostycznych powinny być pozytywne. Wynika to

z wymogu zatwierdzonego wskazania „klinicznie, molekularnie i genetycznie potwierdzonego rozpoznania niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC) z ciężkim fenotypem”. [6]

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego

Ocena płynu mózgowo-rdzeniowego powinna zawsze obejmować standardowe pomiary komórek, białka, glukozy i mleczanu, ale następujące metabolity są markerami niedoboru AADC i należy je dokładnie oznaczyć:

- Kwas homowanilinowy (HVA)
 - Kwas 5-hydroksyindolooctowy (5-HIAA)
 - 3 - O -metylodopa (3-OMD)
 - Lewodopa (L-Dopa)
 - 5-hydroksytryptofan (5-HTP)
 - glikol 3-metoksy-4-hydroksyfenylowy (MHPG)
 - Pteryny
 - 5-metylotetrahydrofolian (5-MTHF), jeśli jest dostępny
 - Fosforan pirydoksalu (PLP), jeśli jest dostępny.

Typowy profil płynu mózgowo-rdzeniowego obserwowany u pacjentów z niedoborem AADC przedstawia:

- Niski poziom 5-HIAA, HVA i MHPG
- Normalne poziomy pteryń, w tym neopteryny i biopteryny
- Wysoki poziom 3-OMD, L-Dopa i 5-HTP.

Aby zapewnić prawidłową interpretację wyników, pobieranie i postępowanie z płynem mózgowo-rdzeniowym powinno odbywać się ściśle według standardowych procedur. [6]

Sekwencjonowanie genów

U większości pacjentów niedobór AADC można potwierdzić za pomocą analizy sekwencji genetycznej i wariantów. Dotychczas zidentyfikowano ponad 100 chorobotwórczych wariantów genu DDC prowadzących do niedoboru AADC. Do najczęściej zgłaszanych wariantów należą:

- c.714+4A>T 3
- p.S250F 3
- p.R347Q 3
- str.G102S 3
- c.1234C>T 9,10
- IVS6+4A>T 10,11.[6]

Testy enzymatyczne do pomiaru aktywności AADC

Znacznie obniżona aktywność AADC w osoczu wskazuje na rozpoznanie niedoboru AADC. Testy enzymatyczne mierzące aktywność AADC w osoczu można przeprowadzić przy użyciu zarówno L-Dopa, jak i 5-HTP jako substratu, ale L-Dopa daje wyższą wydajność analityczną, podobnie jak metoda standardowa.[6]

Aby potwierdzić diagnozę niedoboru AADC, co najmniej dwa z trzech poniższych testów diagnostycznych powinny być pozytywne i należy wykonać badania genetyczne:

- Niskie poziomy CSF 5-HIAA, HVA i MHPG, zwiększone poziomy CSF 3-OMD, L-Dopa i 5-HTP oraz normalne poziomy pteryń CSF,
- Obecność złożonych heterozygotycznych lub homozygotycznych wariantów patogennych w genie DDC,
- Zmniejszona aktywność enzymu AADC w osoczu,
- Jeśli badanie genetyczne jest przeprowadzane jako pierwszy krok, potwierdzenie czynnościowe powinno zostać uzupełnione przez badanie AADC w osoczu enzymatycznym i/lub panel 2 metabolitów neuroprzebieżników płynu mózgowo-rdzeniowego.[6]

Leczenie

Schemat leczenia jest złożony, obejmuje stosowanie agonistów dopaminy, inhibitorów monoaminooksydazy, fosforanu pirydoksalu (PLP), leków przeciwocholinergicznych i przeciwpadaczkowych oraz wykorzystanie

dotychczasowych metod terapeutycznych, takich jak fizjoterapia czy terapia logopedyczna.[**1Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**]

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Tabela 4. Kryteria populacji docelowej

| Badanie rejestracyjne | ChPL |
|---|--|
| Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji | |
| <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badanie fazy 1/2 i 2b</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzenie rozpoznania niedoboru AADC poprzez spełnienie wszystkich następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> o obniżone poziomy HVA i 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym, o podwyższone stężenie 3-OMD w płynie mózgowo-rdzeniowym, o obecność ≥jednego patogennego wariantu DDC oraz o klasyczne objawy niedoboru AADC. • Pacjenci >2 lat lub odpowiedni obwód głowy związany z ustabilizowaniem struktury czaszki i zrośnięciem ciemiączka przedniego umożliwiające wykonanie operacji <p><u>Dodatkowe kryteria włączenia w badaniu fazy 2b</u> pacjenci w wieku <6 lat</p> | <p>Produkt Upstaza jest wskazany w leczeniu pacjentów w wieku 18 miesięcy i starszych z klinicznie, molekularnie i genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC) z ciężkim fenotypem</p> |
| <p><u>Badanie przy kwalifikacji:</u> o badanie płynu mózgowo-rdzeniowego o określenie miana przeciwciał testem przeciwko wirusowi związanemu z adenowirusem, serotyp 2 (anty-AAV2) lub testem immunoenzymatycznym Elisa</p> | <p><u>Badanie przy kwalifikacji:</u> Rozpoznanie należy potwierdzić klinicznie, molekularnie i genetycznie</p> |
| Kryteria wykluczenia | |
| <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • znaczące nieprawidłowości struktury mózgu • przeciwwskazania zdrowotne lub neurologiczne do wykonania zabiegu • miano przeciwciał przeciwko wirusowi związanemu z adenowirusem, serotyp 2 (anty-AAV2) wyższe niż 1:1200 lub >1 wartość OD w teście ELISA • przyjmowanie leków, które mogą mieć wpływ na wyniki badania klinicznego | <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności eladokagenu eksuparwoweku u dzieci w wieku poniżej 18 miesięcy. Dane nie są dostępne. Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów w wieku 12 lat i starszych jest ograniczone. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności eladokagenu eksuparwoweku u tych pacjentów.</p> <p>Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u pacjentów, u których poziom przeciwciał neutralizujących przeciwko AAV2 przed leczeniem wynosił > 1:20</p> |
| Monitorowanie leczenia | |
| <p>Oceniano powikłania pooperacyjne (wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego i krwotok śródmózgowy) w dniach 3–7 po terapii genowej AAV2 i zdarzenia niepożądane podczas ocen kontrolnych przez 12 miesięcy.</p> | <p>Pacjenci poddawani terapii genowej powinni być dokładnie monitorowani w okresie okołoperacyjnym pod kątem powikłań związanych z procedurą, powikłań związanych z chorobą podstawową oraz zagrożeń związanych ze znieczuleniem ogólnym. W wyniku zabiegu chirurgicznego lub znieczulenia u pacjentów może dojść do nasilenia objawów niedoboru AADC. Po leczeniu eladokagenem eksuparwowekiem mogą utrzymywać się objawy AADC ze strony układu autonomicznego i układu serotoninergetycznego.</p> <p>Po standardowych procedurach związanych z zamknięciem dostępu neurochirurgicznego wykonuje się pooperacyjną tomografię komputerową w celu upewnienia się, że nie wystąpiły żadne powikłania (tj. krwawienie).</p> <p>Pacjent musi przebywać w pobliżu szpitala, w którym przeprowadzono zabieg przez minimum 48 godzin po zabiegu. Po zabiegu pacjent może wrócić do domu, za wskazaniem lekarza prowadzącego. Opieka po leczeniu powinna być prowadzona przez neurologa dziecięcego oraz neurochirurga. Pacjent powinien odbyć pierwszą wizytę kontrolną 7 dni po zabiegu, aby upewnić się, że nie wystąpiły żadne powikłania. Druga wizyta kontrolna powinna odbyć się 2 tygodnie później (tj. 3 tygodnie po zabiegu chirurgicznym) w celu monitorowania rekonwalescencji po zabiegu chirurgicznym i wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p> |

Wskazanie rejestracyjne jest zgodne z kryteriami kwalifikacji pacjentów do badań rejestracyjnych w zakresie sposobu potwierdzenia rozpoznania przy kwalifikacji, natomiast różnica dotyczy kryterium wieku, tj. do badań włączano pacjentów w wieku powyżej 2 r. życia (z wyjątkiem sytuacji, gdy młodszy pacjenci mieli obwód głowy odpowiedni do wykonania zabiegu – najmłodszy pacjenci włączeni do badania mieli 20 miesięcy), a wskazanie rejestracyjne dopuszcza stosowanie leku u pacjentów pow. 18 miesiąca życia, z zastrzeżeniem, że dla pacjentów pow. 12 r. życia brak jest dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania eladokagenu eksuparwoweku. Ponadto w jednym z badań wykluczano pacjentów pow. 6 r. życia.

Do badania rejestracyjnego włączano pacjentów, którzy mieli obniżone poziomy HVA i 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym, podwyższone stężenie 3-OMD w płynie mózgowo-rdzeniowym, obecność ≥jednego patogennego wariantu DDC oraz klasyczne objawy niedoboru AADC. W CHPL nie określono innych kryteriów poza kryterium wieku i potwierdzonej diagnozy.

3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej terapii pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych z ciężkim fenotypem przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>,
- World Health Organization, <https://www.who.int/>,
- International Patient Advocacy Organisation, <https://www.aadcresearch.org/>,
- Trip Medical Database, <https://www.tripdatabase.com>.

Do wyszukiwania użyto następujących słów kluczowych: „AADC therapy”; „AADC therapy guidelines”; „AADC treatment guidelines”.

Tabela 5. Wytyczne praktyki klinicznej

| Rekomendacje/wytyczne | Wytyczne kliniczne w zakresie terapii pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych z ciężkim fenotypem |
|--|---|
| <p>iNTD* 2017 [5] (ang. International Working Group on Neurotransmitter Related Disorders)</p> <p><u>Metodyka:</u> konsensus grupy ekspertów</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p> | <p>W dokumencie zwrócono uwagę, że ze względu na rzadkość występowania AADC, wiedza kliniczna oparta na EBM jest ograniczona. Odpowiedź na leczenie jest często niewystarczająca, a strategie leczenia różnią się w poszczególnych ośrodkach eksperckich. Wytyczne oparte są na najlepszych dostępnych dowodach a ich celem jest poprawa opieki nad pacjentami z AADC. Ponieważ AADC jest bardzo rzadkim zaburzeniem, materiał dowodowy obejmuje głównie badania nieanalityczne i opisy przypadków dlatego wiele zaleceń odzwierciedla tylko opinie ekspertów.</p> <p>Należy podejrzewać AADC u dzieci z niewyjaśnioną hipotonią, zaburzeniami ruchowymi (zwłaszcza z kryzą oczno-zakrętową), opóźnieniem rozwoju i objawami ze strony układu autonomicznego. (zalecenie: silne)</p> <p>Istnieją trzy podstawowe testy diagnostyczne do identyfikacji AADC: (zalecenie: silne)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego</u> (niski poziom kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA), kwasu homowanilowego (HVA) i 3-metoksy-4-hydroksyfenyloglikolu (MHPG), normalne stężenie pteryn, w tym neopterynę i biopterynę oraz wysokie stężenia 3-O-metylodopy (3-OMD), L-Dopa i 5-OH tryptofanu (5-HTP)) • <u>Testy enzymatyczne</u> mierzące aktywność AADC w osoczu (obniżona aktywność wskazuje na AADC) • <u>Badanie genetyczne</u> (patogenne mutacje w genie DDC). <p>Aby zdiagnozować AADC, co najmniej dwa z trzech podstawowych testów diagnostycznych powinny być pozytywne.</p> <p>Wyniki analizy płynu mózgowo-rdzeniowego i pomiaru aktywności AADC w osoczu są dostępne przed wynikami badań genetycznych. Nie należy czekać na potwierdzenie genetyczne przed rozpoczęciem terapii. (GPP)</p> <p>Podstawowe zalecenia dotyczące leczenia AADC to: (zalecenie: silne)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Leki pierwszego rzutu</u> to agoniści dopaminy, inhibitory MAO i pirydoksyna (witamina B6); • <u>Dodatkowe leczenie objawowe:</u> leki antycholinergiczne, melatonina, benzodiazepiny; • Wymagana jest terapia wieloma lekami, a dawki należy ustalać indywidualnie i sekwencyjnie; • Ogólne zasady leczenia, których należy przestrzegać, to: rozpoczęcie leczenia od małych dawek i stopniowe ich zwiększanie oraz wycofanie/odstawienie leków, które nie przynoszą korzyści. <p>Leki pierwszego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Agoniści dopaminy</u> nie będący pochodnymi sporyszu (pramipeksol, ropinirol, rotygotyna). Kabergoliny i pergolidu nie należy stosować w leczeniu AADC ze względu na wysokie ryzyko powikłań zwłóknieniowych. (zalecenie: silne) • <u>Inhibitory monoaminooksydazy (MAO):</u> Z biochemicznego punktu widzenia istnieje silne zalecenie, aby podjąć próbę leczenia pacjentów z AADC inhibitorami MAO, mimo iż dowody na korzyści kliniczne są niewiele. (zalecenie: silne) |

| Rekomendacje/wytyczne | Wytyczne kliniczne w zakresie terapii pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych z ciężkim fenotypem |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Pirydoksyna/fosforan pirydoksalu (PLP)</u> - Witamina B6 jest uważana za leczenie pierwszego rzutu z biochemicznego punktu widzenia, ale należy przestrzegać limitu dziennych dawek ze względu na możliwe skutki uboczne. (zalecenie: silne) - Ze względu na dostępność i koszty zalecana jest pirydoksyna. W przypadku gdy, nie jest dobrze tolerowana, można zastosować PLP. (zalecenie: warunkowe) <p>Leczenie objawowe/uzupełniające:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Leki antycholinergiczne</u> (np. triheksyfenidyl, benztropina, biperyden) można rozważyć w AADC, zwłaszcza jako leczenie dodatkowe w objawach ze strony układu autonomicznego, dystonii oraz kryzy oczno-zakrętowej. (zalecenie: warunkowe) • <u>Melatonina</u>: należy rozważyć w przypadku zaburzeń snu w AADC. (zalecenie: warunkowe) • <u>Benzodiazepiny</u>: należy rozważyć stosowanie sporadyczne leku, w określonych warunkach, np. w przypadku przedłużającego się kryzysu okulogirycznego lub dystonicznego. (zalecenie: warunkowe) <p>Inne opcje leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>L-Dopa (z karbidopą lub bez):</u> - lewodopa jest lekiem pierwszego rzutu tylko dla pacjentów z wariantami miejsca wiązania L-Dopa. Z teoretycznego punktu widzenia preferowana jest L-Dopa bez karbidopy. (zalecenie: silne) - u pacjentów o profilu genetycznym nieposiadającym ww. wariantów można rozważyć terapię L-Dopą w przypadku gdy pozostałe terapie nie są skuteczne (zalecenie: warunkowe). • <u>Kwas folinowy</u>: suplementację można rozważyć u pacjentów, gdy poziom 5-MTHF w płynie mózgowo-rdzeniowym jest niski. (zalecenie: warunkowe) • <u>5-hydroktryptofan</u>: W oparciu o aktualne dowody i mechanizmy patofizjologiczne, 5-HTP nie powinien być stosowany w leczeniu AADC. (zalecenie: silne) • <u>Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) (paroksetyny, ergotaminy i fluoksetyny)</u> W oparciu o obecne dowody nie zaleca się stosowania SSRI w AADC. (zalecenie: warunkowe) <p>Terapia genowa dla AADC jest obecnie opracowywana w środowisku badawczym. Wyniki badań klinicznych zadecydują o tym, czy w przyszłości może dojść do wdrożenia tej obiecującej terapii.</p> <p>Postępowanie kliniczne w przypadku niedoboru AADC powinno być prowadzone przez multidyscyplinarny zespół (fizjoterapeuta, logopeda, gastroenterolog, psycholog), aby zapobiec wtórnym powikłaniom i wspomagać rozwój pacjenta. Pod tym względem podejście do z AADC jest porównywalne z podejściem do innych przewlekłych zaburzeń neurologicznych, np. mózgowego porażenia dziecięcego. (GPP)</p> |
| <p>Italian AADC Expert Consensus 2021[7] Włochy</p> <p><u>Metodyka</u>: konsensus grupy ekspertów</p> <p><u>Źródła finansowania</u>: brak informacji</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Agoniści dopaminy, inhibitory MAO i witamina B6 stanowią obecnie leki pierwszego wyboru u pacjentów z AADC. (konsensus-100%) • Leki antycholinergiczne są powszechnie stosowane w objawowym leczeniu zaburzeń ruchowych. W niektórych przypadkach, np. w dystonii lub kryzysach ocznych, podawanie benzodiazepin może okazać się konieczne. (konsensus-100%) • Postępowanie kliniczne powinno być prowadzone przez multidyscyplinarny zespół (fizjoterapeuta i terapeuta zajęciowego, gastroenterolog, logopeda, psycholog, genetyk kliniczny). (100% konsensus) • Wczesna diagnostyka jest konieczna, aby uzyskać najlepsze efekty terapii genowej opartej na wektorze AAV (w okresie tworzenia rekomendacji terapia podlegała jeszcze ocenie przez agencje regulacyjne). (konsensus-100%) |

* Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Zaburzeń Związanych z Neuroprzebiegami

Wykaz skrótów: 3-OMD – 3-O-Metyldopa, 5-HIAA – kwas 5-hydroksyindoloocetowy, 5-HTP – 5-hydroktryptofan, AADC – dekarboksylaza L-aminokwasów aromatycznych (ang. aromatic L amino acid decarboxylase), AADC – niedobór dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (ang. Aromatic L amino acid decarboxylase deficiency), AAV – wektory wirusów związanych z adenowirusami (ang. adeno-associated virus), DDC - DOPA-dekarboksylaza (ang. dopa decarboxylase), GPP – dobra praktyka apteczna (ang. good pharmacy practice), HVA – kwas homowanilinowy, L-dopa – lewodopa, MAO – inhibitory monoaminooksydazy (ang. monoamine oxidase inhibitors), MHPG – 3-metoksy-4-hydroksyfenyloglikol, PLP – fosforan pirydoksalu (ang. pyridoxal phosphate), SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitor).

Powyższe wytyczne (iNTD 2017 oraz Italian AADC EC 2021) wskazują, że agoniści dopaminy, inhibitory monoaminooksydazy oraz witamina B6 stanowią leki pierwszego wyboru w leczeniu niedoboru AADC. Jako leczenie objawowe/uzupełniające zalecane są leki antycholinergiczne oraz benzodiazepiny. Eksperti z grupy iNTD 2017 wskazali również, że w przypadku zaburzeń snu warunkowo można rozważyć suplementację melatoniną. W określonych przypadkach możliwe jest zastosowanie innych opcji leczenia: lewodopa, jako lek pierwszego rzutu tylko dla pacjentów z wariantami miejsca wiązania L-Dopa oraz kwas folinowy, gdy poziom 5-MTHF w płynie mózgowo-rdzeniowym jest niski. Nie zalecają natomiast stosowania selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny oraz 5-hydroktryptofanu w leczeniu niedoboru AADC.

Ponadto eksperci (iNTD 2017, Italian AADC EC 2021) zgodzili się co do potrzeby multidyscyplinarnego podejścia do obserwacji pacjentów z niedoborem AADC, aby zapobiec wtórnym powikłaniom i wspomagać ich rozwój. iNTD 2017 zaleca aby podejście do niedoboru AADC było podobne do podejścia w innych przewlekłych zaburzeniach neurologicznych, np. mózgowego porażenia dziecięcego.

Wytyczne Italian AADC EC 2021 wskazują, że wczesna diagnoza niedoboru AADC jest niezbędna aby uzyskać najlepsze efekty w przypadku terapii genowej opartej na wektorze AAV.

Chociaż poziom dowodów w wytycznych iNTD 2017 składał się głównie z poziomu 3 i 4 (badania nieanalityczne i opinie ekspertów), zastosowanie metodologii SIGN i GRADE pozwoliło sformułować silne i warunkowe zalecenia. Celem konsensusu Ekspertów była poprawa opieki nad pacjentami z niedoborem AADC na całym świecie.

3.2.Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Upstaza nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3.3.Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.2.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

2. wg EPAR

Żadna terapia nie jest obecnie zatwierdzona do leczenia niedoboru AADC. Istniejące terapie mają przede wszystkim na celu leczenie objawów, a nie przyczyny choroby. Większość pacjentów, szczególnie tych bez rozwoju motorycznego, nie reaguje na dostępne terapie, ponieważ terapie te nie mogą zastąpić ani zwiększyć produkcji dopaminy w mózgu i w związku z tym nie mogą odpowiednio poprawić funkcji motorycznych i umożliwić osiągnięcie kamieni milowych w rozwoju. Brak skutecznego leczenia wyraźnie wskazuje, że terapie leczenia niedoboru AADC są pilnie potrzebne, aby zapewnić trwałą i klinicznie znaczącą poprawę rozwoju i funkcji motorycznych.

3. wg odnalezionych wytycznych klinicznych

Leczenie pierwszego rzutu w niedoborze AADC obejmuje zastosowanie agonistów dopaminy, inhibitory MAO i pirydoksynę (witamina B6). Dodatkowymi środkami leczenia objawowego są: leki antycholinergiczne, melatonina, benzodiazepiny. Wymagana jest terapia wielolekowa, a dawki należy ustalać indywidualnie i sekwencyjnie. Odnalezione wytyczne zostały opublikowane przed dopuszczeniem do obrotu technologii lekowej Upstaza (eladokagen eksparawowek).

4. Badania kliniczne włączone do przeglądu systematycznego były badaniami jednoramiennymi – brak komparatora.

Obecnie w ramach listy refundacyjnej brak technologii lekowych finansowanych w ocenianym wskazaniu. Nie zidentyfikowano postępowań związanych z oceną wniosków o RDTL lub import docelowy. W ramach świadczeń finansowanych ze środków publicznych nie jest dostępny kompleksowy, interdyscyplinarny system leczenia niedoboru AADC.

3.2.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Stosuje się jedynie leczenie wspomagające, które ogranicza się do leczenia objawowego w celu zmniejszenia ryzyka powikłań wtórnych. Schemat postępowania jest złożony, obejmuje stosowanie agonistów dopaminy, inhibitorów monoaminooksydazy, fosforanu pirydoksalu (PLP), leków przeciwcholinergicznych i przeciwpadaczkowych.

PODSUMOWANIE:

Upstaza jest jedyną zarejestrowaną technologią lekową do leczenia niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC) z ciężkim fenotypem (charakteryzującym się całkowitym zatrzymaniem rozwoju motorycznego, brakiem odpowiedniej kontroli głowy lub zdolności do siedzenia, stania lub chodzenia). Obecnie nie ma innych zatwierdzonych metod leczenia. Dotychczasowe wytyczne zalecały leczenie objawowe. Odnalezione wytyczne zostały opublikowane przed dopuszczeniem do obrotu analizowanej technologii lekowej.

3.4. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Niedobór dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC, ang. *aromatic L-amino acid decarboxylase*) to występująca rzadko, uwarunkowana genetycznie choroba metaboliczna. Niedobór AADC powoduje poważne dysfunkcje motoryczne i autonomiczne, opóźnienie rozwoju i przedwczesną śmierć. Niedobór AADC może objawiać się szerokim spektrum objawów, z których najczęstsze to: hipotonia, opóźnienie rozwoju, zaburzenia ruchowe, zwłaszcza kryzy oczno-zakrętowe. Ciężki fenotyp niedoboru AADC wiąże się z całkowitym zatrzymaniem rozwoju motorycznego, brakiem odpowiedniej kontroli głowy lub zdolności do siedzenia, stania lub chodzenia.

Zdiagnozowano ok. 123 pacjentów na świecie. Prognozowane wskaźniki urodzeń z niedoborem AADC w UE wynoszą ok. 1/118 000, co przekłada się na 3 nowe przypadki rocznie w Polsce. W Polsce schorzenie zostało potwierdzone u dwojga dzieci.

Upstaza jest jedyną zarejestrowaną technologią lekową do leczenia niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC) z ciężkim fenotypem. Dotychczasowe wytyczne zalecały leczenie objawowe. Odnalezione wytyczne zostały opublikowane przed dopuszczeniem do obrotu technologii lekowej.

4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1. SZACOWANIE wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Prognozowane wskaźniki urodzeń osób z niedoborem AADC szacuje się na od 1/42 000 do 1/90 000 w USA i około 1/118 000 w Unii Europejskiej. Częstość występowania 1/90 000 urodzeń przekłada się na obecne szacunki około 840 żyjących pacjentów z niedoborem AADC w USA. Biorąc pod uwagę, że na całym świecie zidentyfikowano tylko około 123 pacjentów, można uznać, że większość osób z tym zaburzeniem genetycznym nie została zdiagnozowana.

Do szacunków dla Polski przyjęto roczną liczbę urodzeń wg danych GUS.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Przewidywane wskaźniki urodzeń osób z niedoborem AADC w UE szacuje się na 1/118 000 [2], co przekłada się na 3 nowe przypadki rocznie w Polsce

Dotychczas schorzenie zostało potwierdzone u dwojga dzieci w Polsce [**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**], co prawdopodobnie oznacza, że większość osób z tym zaburzeniem genetycznym nie została prawidłowo zdiagnozowana, ponieważ niedobór AADC może objawami przypominać dyskinetyczne mózgowie porażenie dziecięce. [3]

4.2. Podsumowanie szacowania populacji

Na podstawie odnalezionych informacji nie można oszacować obecnej populacji osób z niedoborem AADC w Polsce, dotychczas schorzenie zostało potwierdzone tylko u dwojga dzieci [**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**]. Przewidywane wskaźniki urodzeń z niedoborem AADC dla UE powinny się przekładać na 3 nowe przypadki rocznie w Polsce.

5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Upstazy (eladokagen eksuparwówek) u pacjentów z klinicznie, molekularnie i genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC) przeprowadzono przegląd baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 16.01.2023 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku nr 1 Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria włączenia publikacji do analizy.

| | Kryterium włączenia badań | Kryterium wyłączenia badań |
|----------------|---|---|
| Populacja | Pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC) z ciężkim fenotypem | populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia |
| Interwencja | Upstaza (eladokagen eksuparwówek) | niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia |
| Komparator | brak ograniczeń | |
| Punkty końcowe | brak ograniczeń | |
| Typ badań | badania o najwyższym poziomie wiarygodności, w przypadku braku badań eksperymentalnych badania obserwacyjne analityczne | |
| Inne | publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi | publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i> |

5.2. Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono 1 publikację (Tai 2021), stanowiącą analizę wyników 3 badań jednoramiennych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo technologii lekowej Upstazy u pacjentów z ciężkim fenotypem AADC:

- AADC-CU/1601 (zakończone, obserwacyjne retrospektywne, *compassionate use*) – 8 pacjentów, okres obserwacji - 5 lat (60 miesięcy);
- AADC-010 (w toku, faza 1/2) - 10 pacjentów, okres obserwacji - 5 lat;
- AADC-011 (w toku, faza 2B) - 8 pacjentów.

Charakterystykę badania Tai 2021 przedstawiono w tabeli poniżej. Zidentyfikowano również publikację wyników *interim* badania jednoramiennego fazy 1/2 (AADC-010), w analizie przedstawiono wyniki w zakresie funkcji motorycznych poszczególnych 10 pacjentów. Nie odnaleziono publikacji dla pozostałych 2 badań pierwotnych (AADC-011-2b i AADCCU-1601) włączonych do badania Tai 2021.

W analizie skuteczności wykorzystano również dane opublikowane w raporcie EMA.

Wyniki badań AADC-010 i AADC-CU/1601 stanowiły podstawę oceny pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności (osiągnięcie motorycznych kamieni milowych w 2-letnim okresie obserwacji). Wyniki badania AADC-011 EMA traktuje jako wspierające (brak danych dla oceny pierwszorzędowego punktu końcowego po 24 miesiącach, dostępne wyłącznie dane z okresu 12 miesięcy).

Historyczna kohorta kontrolna została określona na podstawie PS Wassenberg 2017 (analiza wszystkich zgłoszonych 117 przypadków niedoboru AADC, dla 103 pacjentów informacje wystarczające do oceny ciężkości choroby, 82 pacjentów z ciężkim fenotypem AADC, który zdefiniowano jako brak lub bardzo ograniczone możliwości osiągnięcia motorycznych kamieni milowych i pełne uzależnienie od opiekunów).

Tabela 7. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego.

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja / Komparator | Punkty końcowe |
|---|---|---|--|---|
| <p>Tai 2021[8]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ADC Research Fund National Taiwan University Hospital i the National Research Program for Biopharmaceutical, PTC Therapeutics.</p> | <p>Jednoramienne: Badanie AADC – 010 – faza 1/2 – prospektywne (czas trwania badania 2014-2020) Badanie AADC- 011 - 2b – prospektywne (czas trwania badania 2016-1022) Badanie AADCCU-1601 – obserwacyjne, retrospektywne</p> <p>okres obserwacji: do 60 miesięcy</p> | <p>Liczba pacjentów ogółem: N= 26 <u>Liczba pacjentów</u> Badanie AADC – 010 – faza1/2: 10: n=10 Badanie AADC- 011 2b: n=8 Badanie AADCCU-1601: n=8</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> <u>Badanie fazy 1/2 i 2b</u></p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzenie rozpoznania niedoboru AADC poprzez spełnienie wszystkich następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> obniżone poziomy HVA i 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym, podwyższone stężenie 3-OMD w płynie mózgowo-rdzeniowym, obecność ≥jednego patogennego wariantu DDC oraz klasyczne objawy niedoboru AADC. Pacjenci >2 lat <p><u>Dodatkowe kryteria włączenia w badaniu fazy 2b</u> pacjenci w wieku <6 lat</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> znaczące nieprawidłowości struktury mózgu przeciwwskazania zdrowotne lub neurologiczne do wykonania zabiegu miano przeciwciał przeciwko wirusowi związanemu z adenowirusem, serotyp 2 (anty-AAV2) wyższe niż 1:1200 lub >1 wartość OD w teście ELISA przyjmowanie leków, które mogą mieć wpływ na wyn ki badania klinicznego <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> 2</p> | <p>Interwencja: 1,8×10¹¹ vg – 21 pacjentów 2,4×10¹¹ vg – 5 pacjentów</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u> Ocena funkcji motorycznych po terapii genowej w skali</p> <ul style="list-style-type: none"> skala rozwoju motorycznego Peabody, wersja 2 (PDMS-2) (ang. Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition) <p><u>Pozostałe</u> Ocena funkcji motorycznych po terapii genowej w skali</p> <ul style="list-style-type: none"> AIMS (ang. Alberta Infant Motor Scale) <p>Ocena funkcji poznawczych i językowych po terapii genowej w skalach</p> <ul style="list-style-type: none"> CDIIT (ang. Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers) (badanie : AADCCU-1601) Bayley-III (ang Bayley Scale of Infant and Toddler Development, third Edition) (badania : AADC–010, AADC-011) Analiza poziomu HVA i 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym Wychwył 18F DOPA w ośrodkowym układzie nerwowym Przyrost masy ciała Ocena objawów nasilenia przez opiekunów <p>Bezpieczeństwo</p> |
| <p>Chien 2017[11]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AADC Research Fund at National Taiwan University Hospital (MG364) i National Research Programme for Biopharmaceuticals</p> | <p>Jednoramienne, prospektywne faza ½</p> <p>Okres obserwacji – 12 miesięcy</p> | <p>Badanie AADC – 010 – faza1/2 n=10</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> <u>Badanie fazy 1/2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzenie rozpoznania niedoboru AADC poprzez spełnienie wszystkich następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> obniżone poziomy HVA i 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym, | <p>Interwencja: 1,8×10¹¹ vg</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wzrost wyniku w skali rozwoju motorycznego Peabody, wersja 2 (PDMS-2) (ang. Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition) o ≥10 pkt. po 12 miesiącach po terapii genowej |

| | | | | |
|----------------------------|--|---|--|---|
| (MOST 103-2325-B-002-051). | | <ul style="list-style-type: none"> o podwyższone stężenie 3-OMD w płynie mózgowo-rdzeniowym, o obecność ≥jednego patogenego wariantu DDC oraz o klasyczne objawy niedoboru AADC. <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci >2 lat <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • znaczące nieprawidłowości struktury mózgu • przeciwwskazania zdrowotne lub neurologiczne do wykonania zabiegu • miano przeciwciał przeciwko wirusowi związanemu z adenowirusem, serotyp 2 (anty-AAV2) wyższe niż 1:1200 lub >1 wartość OD w teście ELISA • przyjmowanie leków, które mogą mieć wpływ na wyniki badania klinicznego <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <p>1 pacjent zmarł 10 miesięcy po terapii genowej</p> | | <ul style="list-style-type: none"> • Wykrywalny poziom HVA i 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym (wyższy niż przed operacją) <p><u>Drugorzędowe</u></p> <p>Ocena funkcji motorycznych po terapii genowej w skali</p> <ul style="list-style-type: none"> • AIMS (ang. Alberta Infant Motor Scale) <p>Ocena funkcji poznawczych i językowych po terapii genowej w skalach</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bayley-III (ang. Bayley Scale of Infant and Toddler Development, third Edition) • Wychwył 18F DOPA w ośrodkowym układzie nerwowym • Przyrost masy ciała • Ocena objawów nasilenia przez opiekunów <p>Bezpieczeństwo</p> |
|----------------------------|--|---|--|---|

3-OMD – 3-O-Metyldopa, 5-HIAA – kwas 5-hydroksyindoloocetowy (ang. hydroxyindoleacetic acid), AADC – dekarboksylaza L-aminokwasów aromatycznych (ang. aromatic L-amino acid decarboxylase), DDC – DOPA–dekarboksylaza (ang. DOPA Decarboxylase), HVA – kwas homowanilinowy (ang. homovanillic acid), OD – gęstość optyczna (ang. optical density),

5.3. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 8. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

| Pivota l | Nazwa badania | Faza | Aktualny status badania | Linia leczenia | Data rozpoczęcia | Data międzykresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów | Źródło informacji | Data publikacji wyników |
|----------|---|------|--------------------------|----------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|---|-------------------------|
| Nie | A Single-Stage, Adaptive, Open-label, Dose Escalation Safety and Efficacy Study of AADC Deficiency in Pediatric Patients (AADC) NCT02852213 | 1 | Rekrutacja | Nie określono | 16.08.2016 | 01.2027 | 01.2030 | 31 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02852213?cond=AADC+deficiency&draw=2&rank=1 | - |
| TAK | A Clinical Trial for Treatment of Aromatic L-amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency Using AAV2-hAADC - An Expansion NCT02926066 | 2 | Aktywny, nie rekrutujący | Nie określono | 09.2016 | - | 01.2022 | 12 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02926066?cond=AADC+deficiency&draw=2&rank=5 | - |

| Pivota I | Nazwa badania | Faza | Aktualny status badania | Linia leczenia | Data rozpoczęcia | Data międzykresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów | Źródło informacji | Data publikacji wyników |
|----------|--|------|--------------------------------------|----------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|---|-------------------------|
| TAK | A Phase I/II Clinical Trial for Treatment of Aromatic L-amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency Using AAV2-hAADC (AADC) NCT01395641 | 1/2 | Nieznany | Nie określono | 1.10.2014 | - | 31.12.2021 | 10 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01395641?cond=AADC+deficiency&draw=2&rank=7 | - |
| NIE | VY-AADC02 for Parkinson's Disease With Motor Fluctuations (RESTORE-1) NCT 03562494 | 2 | Aktywny, nie rekrutujący | Nie określono | 28.06.2018 | - | 12.2023 | 85 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03562494?cond=AAV2-hAADC&draw=2&rank=3 | - |
| NIE | Observational, Long-term Extension Study for Participants of Prior VY-AADC01 Studies NCT03733496 | - | Rejestracja zapraszanych uczestników | - | 24.08.2016 | - | 05.2026 | 23 | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03733496?cond=AAV2-hAADC&draw=2&rank=4 | - |

PODSUMOWANIE

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających technologię medyczną Upstaza (eladokagen eksuparowek) w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov odnaleziono 3 badania w tym 2 badania rejestracyjne (NCT02926066, NCT01395641) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa AAV2-hAADC pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC). Dodatkowo zidentyfikowano 2 trwające badania dotyczące leczenia choroby Parkinsona.

5.4. Ocena jakości badań

5.1.1. Ocena jakości badań

Nie przeprowadzono oceny jakości badania Tai 2021 - analiza *post hoc* wyników 3 badań jednoramiennych. Jakość badania Chien 2017 oceniono z wykorzystaniem narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7 z 8 możliwych do uzyskania punktów. Badanie było jednoosrodkowe, obejmowało 10 pacjentów.

Tabela 9. Ocena jakości badania wg NICE - Chien 2017

| Oceniana domena | Wynik oceny 7/8 |
|--|-----------------|
| Czy badanie było wieloosrodkowe? | NIE |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | TAK |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | TAK |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | TAK |
| Czy badanie było prospektywne? | TAK |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | TAK |
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | TAK |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach? | TAK |

5.1.2. Opis komparatora

W badaniach rejestracyjnych nie zastosowano komparatora.

5.1.3. Opis punktów końcowych

Punkty końcowe:

- Klinicznie istotne:
 - osiągnięcie nowych etapów rozwoju motorycznego tzw. „kamieni milowych”,
 - skala rozwoju motorycznego Peabody, wersja 2 (PDMS-2) oraz AIMS (ang. *Alberta Infant Motor Scale*),
 - ocena funkcji poznawczych i językowych po terapii genowej w skalach CDIIT (ang. *Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers*) (badanie : AADCCU-1601) i Bayley-III (ang. *Bayley Scale of Infant and Toddler Development, third Edition*) (badania: AADC-010, AADC-011),
 - ocena nasilenia objawów w ocenie opiekunów
- Surogatowe:
 - analiza poziomu HVA i 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym,
 - wychwyty 18F DOPA w ośrodkowym układzie nerwowym,
 - przyrost masy ciała

5.1.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak wystarczających danych dla oceny jakości badań pierwotnych z wykorzystaniem skali NICE AADC-011) i skali NOS (badanie AADCCU-1601);
- Analiza skuteczności i bezpieczeństwa opiera się na wynikach analizy *post hoc* (Tai 2021) oraz danych prezentowanych w Raporcie EMA.

5.1.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badania jednoramienne (przeprowadzone w 1 ośrodku - Tajwan) stanowiły podstawę oceny skuteczności terapii genowej w zakresie funkcji motorycznych i poznawczych dzieci z wyjściowo ciężkim fenotypem choroby (charakteryzującym się całkowitym zatrzymaniem rozwoju motorycznego, brakiem odpowiedniej kontroli głowy lub zdolności do siedzenia, stania lub chodzenia);
- Niska liczebność próby badanej (26 pacjentów włączonych do 3 badań jednoramiennych), przy czym wskazanie kliniczne należy uznać za ultrazadkie;
- Analiza skuteczności w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (osiągnięcie motorycznych kamieni milowych w 2-letnim okresie obserwacji) uwzględnienia dane z badań AADC-010 i AADC-CU/1601 (n=18 osób); Wyniki analizy dostępne wyłącznie w Raporcie EMA (brak publikacji); Wyniki badania AADC-011 EMA traktuje jako wspierające (brak danych dla oceny pierwszorzędowego punktu końcowego po 24 miesiącach, dostępne wyłącznie dane z okresu 12 miesięcy);
- Analiza wyników dla 60 miesięcznego okresu obserwacji pacjentów dostępna dla 12 osób włączonych do analizowanych prób klinicznych;
- Historyczna kohorta kontrolna określona na podstawie danych opisanych w PS Wassenberg 2017; (brak pełnej charakterystyki wszystkich pacjentów, dla 103/117 pacjentów z niedoborem AADC były informacje umożliwiające ocenę ciężkości choroby, 82 pacjentów z ciężkim fenotypem AADC stanowiło kohortę kontrolną);
- Dane dla porównania jakości produktu leczniczego wytworzonego w procesie A (terapia 10 dzieci) i B (terapia 18 dzieci), EMA uznaje za niepewne - dane kliniczne pacjentów leczonych produktem wytworzonym w ramach procesu B uznaje się za kluczowe;
- W badaniach nie oceniono odpowiedzi immunologicznej przeciw produktowi transgenu ani komórkowej odpowiedzi immunologicznej;
- 5/26 pacjentów otrzymało zwiększoną dawkę $2,4 \times 10^{11}$ vg produktu leczniczego (przekraczającą dawkę określoną w ChPL).

5.1.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

W badaniu brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

5.5. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Dowody naukowe stanowiące podstawę dopuszczenia do obrotu obejmują 3 badania jednoramienne prowadzone przez badaczy z jednego ośrodka (Tajwan) - AADC-CU/1601, AADC-010, AADC-010.

Zidentyfikowano 1 publikację Tai 2021 stanowiącą analizę post-hoc ww. 3 badań jednoramiennych oraz publikację Chien 2017 obejmującą wyniki interim badania jednoramiennego AADC-010. Nie zidentyfikowano publikacji dla pozostałych badań pierwotnych. W analizie skuteczności uwzględniono dane opublikowane w raporcie EMA.

Badania AADC-CU/1601, AADC-010, AADC-010 miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania terapii genowej (eladokagen exuparwoweku) łącznie u 26 pacjentów w wieku od 1,7 do 8,5 lat (Mean±SD 4,1±2,2) z niedoborem AADC z ciężkim fenotypem (charakteryzującym się całkowitym zatrzymaniem rozwoju motorycznego, brakiem odpowiedniej kontroli głowy, zdolności do siedzenia, stania lub chodzenia).

Wyniki badań AADC-010 i AADC-CU/1601 stanowią podstawę oceny pierwszorzędowego punktu końcowego (osiągnięcie motorycznych kamieni milowych w 2-letnim okresie obserwacji).

Historyczna kohorta kontrolna została określona na podstawie PS Wassenberg 2017 (82 pacjentów z ciężkim fenotypem AADC).

Dostępne dowody naukowe nie uwzględniają oceny wpływu interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. 5-letni okres obserwacji pacjentów po terapii genowej pozwala natomiast na ocenę wyników leczenia w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych: rozwoju motorycznego, funkcji poznawczych i językowych, nasilenia objawów w ocenie opiekunów.

6. OCENA SIŁY INTERWENCJI

Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne podsumowujące wyniki z badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

6.1. Ocena skuteczności klinicznej

Poniżej przedstawiono charakterystykę skal zastosowanych do oceny funkcji motorycznych, poznawczych i językowych u pacjentów z niedoborem AADC.

Tabela 10. Charakterystyka skal

| Skale | Charakterystyka |
|--|--|
| Peabody Developmental Motor Scale PDMS -2 | Ocenia umiejętności motorycznych dzieci od urodzenia do szóstego roku życia w stosunku do ich rówieśników. [9] |
| Alberta Infant Motor Scale AIMS | Wystandaryzowana skala obserwacji dziecka od urodzenia do 18 miesiąca życia, czyli do momentu osiągnięcia samodzielnej dwunożnej lokomocji. AIMS ocenia motorykę dużą w czterech pozycjach: w pronacyjnej, supinacyjnej, w siadzie i w staniu. Identyfikuje zahamowanie rozwoju ruchowego lub jego nieprawidłowości oraz ocenia dojrzewanie rozwoju motorycznego w czasie. [9] |
| Skala Bayley-III | Ocena motoryki małej, motoryki dużej oraz funkcji poznawczych. Skala jest narzędziem służącym głównie do określenia opóźnień rozwojowych i planowania interwencji terapeutycznej. [9] |
| Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers CDIIT | CDIIT został opracowany specjalnie dla niemowląt i dzieci w wieku od 3 do 71 miesięcy. Jest powszechnie używany do oceny pięciu ważnych obszarów rozwojowych: umiejętności poznawczych, językowych, motorycznych, społecznych i samoobsługi. CDIIT został zaprojektowany do stosowania jako test diagnostyczny i przesiewowy do identyfikacji mocnych i słabych stron w pięciu obszarach rozwojowych oraz do ustalenia poziomów rozwojowych. [8] |

Osiągnięcie etapów rozwoju motorycznego tzw. „kamieni milowych” - Raport EMA

Analiza skuteczności (dane w Raporcie EMA) w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (osiągnięcie motorycznych kamieni milowych w 2-letnim okresie obserwacji) została przedstawiona w raporcie EMA dla badań AADC-010 i AADC-CU/1601 oraz łącznie (*pooled analyses*, n=18 osób). Historyczna kohorta kontrolna została określona na podstawie PS Wassenberg 2017 (2 pacjentów z ciężkim fenotypem AADC, który zdefiniowano jako brak lub bardzo ograniczone możliwości osiągnięcia kamieni milowych oraz pełne uzależnienie od opiekunów).

W badaniu AADC-010 po 24 miesiącach 5 (55,6%) pacjentów opanowało pełną kontrolę głowy, 3 (33,3%) posiadało umiejętność siedzenia bez pomocy, 2 (22,2%) stania z podparciem. W historycznej grupie kontrolnej pacjenci nie osiągnęli „kamieni milowych” rozwoju motorycznego. Znamienne statystycznie różnice odnotowano w zakresie kontroli głowy ($p < 0,0001$) i samodzielnego siedzenia ($p = 0,0059$).

| Motor Milestone | Timepoint | Number (%) of Patients N=10 | 95% CI for Proportion | Natural History Control Proportion (95% CI) | |
|-------------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------------|---|----------------------|
| | | | | N=82 | P Value ^a |
| Head control | Pretreatment | 0 (0.0000) | (0.0000, 0.3085) | -- | -- |
| | 1 Year ^b | 1 (0.1111) | (0.0028, 0.4825) | -- | -- |
| | 2 Years | 5 (0.5556) | (0.2120, 0.8630) | 0 (0.0000, 0.0440) | <0.0001 |
| Sitting unassisted | Pretreatment | 0 (0.0000) | (0.0000, 0.3085) | -- | -- |
| | 1 Year ^b | 1 (0.1111) | (0.0028, 0.4825) | -- | -- |
| | 2 Years | 3 (0.3333) | (0.0749, 0.7007) | 0 (0.0000, 0.0440) | 0.0059 |
| Standing with support | Pretreatment | 0 (0.0000) | (0.0000, 0.3085) | -- | -- |
| | 1 Year ^b | 0 (0.0000) | (0.0000, 0.3363) | -- | -- |
| | 2 Years | 2 (0.2222) | (0.0281, 0.6001) | 0 (0.0000, 0.0440) | 0.0567 |
| Walking with assistance | Pretreatment | 0 (0.0000) | (0.0000, 0.3085) | -- | -- |
| | 1 Year ^b | 0 (0.0000) | (0.0000, 0.3363) | -- | -- |
| | 2 Years | 0 (0.0000) | (0.0000, 0.3363) | 0 (0.0000, 0.0440) | N/A |

Rysunek 4. Kluczowe etapy rozwoju motorycznego – wyniki badania AADC 010 (raport EMA)

Wyniki badania AADCCU 1601 wskazują, że w ciągu 60 miesięcy od podania leczenia połowa pacjentów osiągnęła następujące etapy rozwoju motorycznego: pełną kontrolę głowy i siedzenie bez pomocy (4/8 pacjentów), co stanowiło klinicznie i statystycznie istotną ($p=0,0002$) różnicę w porównaniu z historyczną grupą kontrolną, 2 pacjentów (25%) osiągnęło umiejętność stania z podparciem. Wyniki przedstawiono poniżej.

(populacja ITT)

| Motor Milestone | Timepoint | All ITT Patients (N=8) | 95% CI for Proportion | Natural History Control Proportion (95% CI) (N=82) | P -Value |
|-------------------------|--------------|------------------------|-----------------------|--|----------|
| Head control | Pretreatment | 0 (0.0000) | (0.0000, 0.3694) | -- | -- |
| | 12 months | 4 (0.5000) | (0.1570, 0.8430) | -- | -- |
| | 24 months | 4 (0.5000) | (0.1570, 0.8430) | -- | -- |
| | 60 months | 4 (0.5000) | (0.1570, 0.8430) | 0 (0.0000, 0.0440) | 0.0002 |
| Sitting unassisted | Pretreatment | 0 (0.0000) | (0.0000, 0.3694) | -- | -- |
| | 12 months | 2 (0.2500) | (0.0319, 0.6509) | -- | -- |
| | 24 months | 4 (0.5000) | (0.1570, 0.8430) | -- | -- |
| | 60 months | 4 (0.5000) | (0.1570, 0.8430) | 0 (0.0000, 0.0440) | 0.0002 |
| Standing with support | Pretreatment | 0 (0.0000) | (0.0000, 0.3694) | -- | -- |
| | 12 months | 0 (0.0000) | (0.0000, 0.3694) | -- | -- |
| | 24 months | 0 (0.0000) | (0.0000, 0.3694) | -- | -- |
| | 60 months | 2 (0.2500) | (0.0319, 0.6509) | 0 (0.0000, 0.0440) | 0.0454 |
| Walking with assistance | Pretreatment | 0 (0.0000) | (0.0000, 0.3694) | -- | -- |
| | 12 months | 0 (0.0000) | (0.0000, 0.3694) | -- | -- |
| | 24 months | 0 (0.0000) | (0.0000, 0.3694) | -- | -- |
| | 60 months | 0 (0.0000) | (0.0000, 0.3694) | 0 (0.0000, 0.0440) | N/A |

Abbreviations: CI, confidence interval; ITT, Intent-to-Treat; N/A, not applicable

Rysunek 5. Kluczowe etapy rozwoju motorycznego – wyniki badania AADCCU 1601 (Raport EMA)

Zbiorcze wyniki obu badań po 24 miesiącach od zastosowania terapii genowej wskazują na znamienne statystycznie różnice względem historycznej grupy kontrolnej w zakresie osiągnięcia pełnej kontroli głowy (9 pacjentów - 50,0%) oraz siedzenia bez pomocy (7 pacjentów - 38,9%). Wyniki przedstawiono poniżej.

| Key Motor Milestone ^a | Summary of Milestone Acquisition ^b (N=18) n (%) [95% CI] | Natural History Control Proportion ^c n (%) [95% CI] | p value ^d |
|----------------------------------|---|--|----------------------|
| Head Control | 9 (50.0) [0.2602, 0.7398] | 0 [0.0000, 0.0440] | <0.0001 ^e |
| Sitting Unassisted | 7 (38.9) [0.1730, 0.6425] | 0 [0.0000, 0.0440] | <0.0001 ^e |
| Standing with Support | 2 (11.1) [0.0138, 0.3471] | 0 [0.0000, 0.0440] | 0.1865 |
| Walking with Assistance | 0 [0.0000, 0.1853] | 0 [0.0000, 0.0440] | 0.555032 |

Abbreviations: FAS, full analysis set; PDMS-2, Peabody Developmental Motor Scale, Second Edition

^a Based on results of the PDMS-2.

^b Excludes AADC-011 patients who had only 12 months of follow-up. Data from the cut-off date of 27 March 2019 for patients from Study AADC-010.

^c Wassenberg 2017

^d One-sided p value for testing H0: proportion = historical control rate.

^e Statistically significant

Rysunek 6 Kluczowe etapy rozwoju motorycznego – wyniki badań AADC-CU 1601 i AADC 010 (pooled analyses, raport EMA)

Zdobywanie umiejętności w celu osiągnięcia kluczowych etapów rozwoju motorycznego trwało lub utrzymywało się w okresie dłuższym niż 24 miesiące.

W okresie między 24 a 48 miesiącem obserwacji kilku pacjentów osiągnęło nowe kamienie milowe:

- 3 pacjentów uzyskało pełną kontrolę głowy;
- 2 pacjentów osiągnęło umiejętność samodzielnego siedzenia;

- 1 pacjent osiągnął umiejętność stania z podparciem;
- 1 pacjent osiągnął zdolność chodzenia z pomocą;

Między 54 do 60 miesiącem 1 pacjent osiągnął zdolność stania z podparciem.[2]

Ocena funkcji motorycznych po terapii genowej w skali PDMS-2 (Tai 2021)

Maksymalne wyniki w skali PDMS-2 wynoszą od 450 do 482, w zależności od wieku (< 12 miesięcy lub > 12 miesięcy). Przed terapią genową średnia wartość bazowa wyniku PDMS-2 wynosiła 10,4 (SD 5,4). Pacjenci nie osiągnęli żadnego z etapów rozwoju motorycznego w punkcie początkowym badania, w tym zdolności do siadania, stania lub chodzenia, co odpowiada ciężkiemu fenotypowi. [10] Odnotowano wzrost wyniku po 1 roku, po 2 latach, i po 5 latach od terapii genowej. Wyniki w każdym punkcie czasowym były istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z wartością bazową ($p < 0,01$). W wyniku leczenia 3 pacjentów osiągnęło zdolność samodzielnego chodzenia (odpowiednio po 2,9, 2,4 i 2,2 roku po terapii genowej). Ich najwyższe wyniki w skali PDMS-2 wynosiły >200 (zdrowe 3-letnie dzieci mogą mieć wynik 400). W okresie 5 letniej obserwacji 1 pacjent osiągnął umiejętność swobodnego biegania. [8]

Tabela 11. Ocena funkcji motorycznych po terapii genowej w skali PDMS-2.

| Badanie | Wartość bazowa Mean±SD (n) | Wartość po roku Mean±SD (n) | Wartość po 2 latach Mean±SD (n) | Wartość po 5 latach Mean±SD (n) |
|--|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Tai 2021 (AADC-010, AADC-011, (AADCCU-1601)) | 10,4 ± 5,4 (n = 25) | 80,5 ± 43,4 (n = 25) $p < 0,01$ | 114,5 ± 55,2 (n = 22) $p < 0,01$ | 116,1 ± 59,8 (n = 11) $p < 0,01$ |

Ocena funkcji motorycznych po terapii genowej w skali AIMS (Tai 2021)

Przed terapią genową średnia wartość bazowa wyniku AIMS wynosiła 1,8 (SD 1,8). Wynik wzrastał po 1 roku, po 2 latach, i 5 lat po terapii genowej, wyniki w każdym punkcie czasowym były istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z wartością bazową ($p < 0,01$).

Tabela 12. Ocena funkcji motorycznych po terapii genowej w skali AIMS

| Badanie | Wartość bazowa Mean±SD (n) | Wartość po roku Mean±SD (n) | Wartość po 2 latach Mean±SD (n) | Wartość po 5 latach Mean±SD (n) |
|--|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Tai 2021 (AADC-010, AADC-011, (AADCCU-1601)) | 1,8 ± 1,8 (n = 25) | 18,8 ± 11,0 (n = 25) $p < 0,001$ | 26,9 ± 15,5 (n = 22) $p < 0,001$ | 24,5 ± 15,0 (n = 11) $p < 0,001$ |

Ocena rozwoju motorycznego 10 pacjentów włączonych do badania AADC-010 (Chien 2017)

Poniżej przedstawiono wyniki oceny rozwoju motorycznego poszczególnych pacjentów włączonych do badania AADC-010. (Chien 2017)

Tabela 13. Ocena rozwoju motorycznego pacjentów z badania AADC-010 po leczeniu eladokagenem eksuparwovekiem [11]

| Ocena rozwoju motorycznego | | | | |
|----------------------------|--------------------------------------|---------------------|---|---|
| LP | Wiek w czasie terapii genowej (lata) | Ocena początkowa | Ocena po 12 miesiącach od terapii genowej | Ostatnia ocena po terapii genowej |
| Pacjent 1 | 6,17 | Brak kontroli głowy | Częściowa kontrola ruchów głowy | Oceniony w wieku 8,9 lat <ul style="list-style-type: none"> • siedzenie w wózku • sięganie po zabawkę rękami |
| Pacjent 2 | 7,58 | Brak kontroli głowy | Częściowa kontrola ruchów głowy | Oceniony w wieku 10,4 lat <ul style="list-style-type: none"> • siedzenie w wózku • sięganie po zabawkę rękami |
| Pacjent 3 | 8,42 | Brak kontroli głowy | Częściowa kontrola ruchów głowy | Oceniony w wieku 11,0 lat <ul style="list-style-type: none"> • siedzenie w wózku • sięganie po zabawkę rękami |

| | | | | |
|------------|------|---------------------|---|--|
| Pacjent 4 | 2,42 | Brak kontroli głowy | Dobra kontrola ruchów głowy, siedzenie bez podparcia, stanie z podparciem | Oceniony w wieku 5,0 lat <ul style="list-style-type: none"> • stanie z podparciem i poruszanie się • krótkie stanie bez podparcia, • uczenie się chodzenia • jedzenie rękoma |
| Pacjent 5 | 2,58 | Brak kontroli głowy | Dobra kontrola ruchów głowy, krótkie siedzenie z podparciem | Oceniony w wieku 5,1 roku; <ul style="list-style-type: none"> • siedzenie z podparciem |
| Pacjent 6 | 6,42 | Brak kontroli głowy | Częściowa kontrola głowy | Oceniony w wieku 8,9 lat <ul style="list-style-type: none"> • siedzenie w wózku • sięganie po zabawkę rękoma |
| Pacjent 7 | 2,58 | Brak kontroli głowy | Dobra kontrola ruchów głowy, krótkie siedzenie z podparciem | Utrata z dalszej obserwacji - Pacjent zmarł w wieku 3,4 lat (10 miesięcy po terapii genowej). |
| Pacjent 8 | 2,83 | Brak kontroli głowy | Dobra kontrola ruchów głowy, krótkie siedzenie z podparciem | Oceniony w wieku 5,1 roku <ul style="list-style-type: none"> • Siedzenie • stanie z podparciem • jedzenie rękoma |
| Pacjent 9 | 2,08 | Brak kontroli głowy | Dobra kontrola ruchów głowy, krótkie siedzenie z podparciem | Oceniony w wieku 3,8 lat; <ul style="list-style-type: none"> • siedzenie z podparciem • jedzenie rękoma |
| Pacjent 10 | 1,67 | Brak kontroli głowy | Dobra kontrola głowy, krótkie siedzenie z podparciem | Oceniony w wieku 3,3 lat; <ul style="list-style-type: none"> ▪ siedzenie i poruszanie się, ▪ nauka stania, ▪ jedzenie rękoma, ▪ umiejętność wypowiedzania do 20 słów |

Ocena funkcji poznawczych i językowych po terapii genowej w skali CDIIT (Tai 2021)

Wynik CDIIT u pacjentów stosujących terapię (badanie AADCCU-1601) wzrósł w stosunku do wartości wyjściowej ($19,9 \pm 9,7$) po 1 roku, 2 latach i 5 latach ($62,2 \pm 23,0$; $n = 5$; $p = 0,002$) od zakończenia terapii. Wyniki były istotne statystycznie.

Tabela 14. Ocena funkcji poznawczych i językowych po terapii genowej w skali CDIIT

| Badanie | Wartość bazowa Mean±SD (n) | Wartość po roku Mean±SD (n) | Wartość po 2 latach Mean±SD (n) | Wartość po 5 latach Mean±SD (n) |
|---------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|--|--|
| Tai 2021 (AADCCU-1601) | $19,9 \pm 9,7$ (n = 7) | $45,4 \pm 19,2$ (n = 7) $p=0,004$ | $65,8 \pm 20,6$ (n = 6) $p = 0,003$ | $62,2 \pm 23,0$ (n = 5) $p = 0,002$ |

Ocena funkcji poznawczych po terapii genowej w skali Bayley-III (Tai 2021)

Wyniki rozwoju w sferze poznawczej w skali Bayleya III pacjentów wzrosły w stosunku do wartości wyjściowych ($11,2 \pm 3,0$) po roku, 2 latach i 5 latach ($27,8 \pm 9,7$) w stosunku do wartości wyjściowej. Wynik był istotny statystycznie.

Tabela 15. Ocena funkcji poznawczych po terapii genowej w skali Bayley-III

| Badanie | Wartość bazowa Mean±SD (n) | Wartość po roku Mean±SD (n) | Wartość po 2 latach Mean±SD (n) | Wartość po 5 latach Mean±SD (n) |
|-----------------------------------|-------------------------------|--|--|---|
| Tai 2021 (AADC-010, AADC- 011) | $11,2 \pm 3,0$; (n = 18) | $23,2 \pm 6,4$; (n = 18) $p<0,001$ | $27,3 \pm 7,4$; (n = 16) $p<0,001$ | $27,8 \pm 9,7$; (n = 6) $p = 0,006$ |

Ocena funkcji językowych po terapii genowej w skali Bayley-III

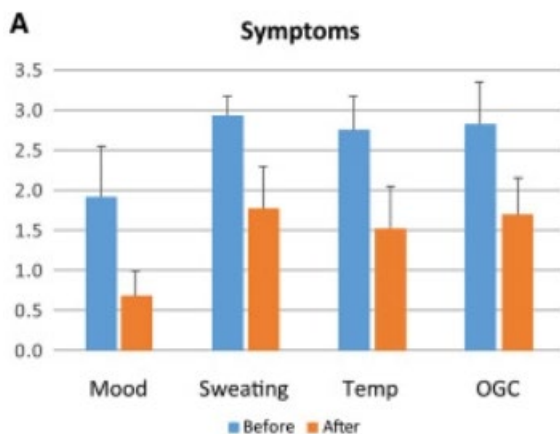
Wyniki rozwoju w sferze językowej w skali Bayleya III pacjentów wzrosły po roku, 2 latach i 5 latach w stosunku do wartości wyjściowej. Wynik był istotny statystycznie.

Tabela 16. Ocena funkcji językowych po terapii genowej w skali Bayley-III

| Badanie | Wartość bazowa Mean±SD (n) | Wartość po roku Mean±SD (n) | Wartość po 2 latach Mean±SD (n) | Wartość po 5 latach Mean±SD (n) |
|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Tai 2021 (AADC-010, AADC- 011) | 17,2 ± 2,8; (n = 18) | 24,6 ± 2,6; (n = 18) p < 0,001 | 26,9 ± 5,0; (n = 16) p < 0,001 | 27,9 ± 3,6; (n = 6) p = 0,007 |

Ocena nasilenia objawów przez opiekunów (Tai 2021)

Nasilenie złego nastroju, nadmiernego pocenia się, wahania temperatury i nasilenia kryzysów okulistycznych uległo istotnemu zmniejszeniu (p < 0,001).



Rysunek 7. Kwestionariusz nasilenia objawów

Analiza poziomu HVA i 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym (Tai 2021)

Analizy HVA i 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym odzwierciedlają poziomy dopaminy i serotoniny w mózgu. Przed terapią genową pacjenci mieli bardzo niski poziom HVA w płynie mózgowo-rdzeniowym (6,6 ± 11,2 nmol/l), poziom wzrósł do 30,2 ± 16,7 nmol/l 12 miesięcy po terapii genowej (p < 0,001). Stężenia 5- HIAA przed (9,2 ± 14, nmol/l) i po (5,0 ± 10,1 nmol/l) terapii genowej nie różniły się istotnie.

Tabela 17. Analiza poziomu HVA i 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym

| Badanie | Wartość bazowa Mean±SD (n) | Wartość po roku Mean±SD (n) |
|--------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| Tai 2021 (poziom HVA) | 6,6 ± 11,2 nmol/l | 30,2 ± 16,7 nmol/l p < 0,001 |
| Tai 2021 (poziom 5-HIAA) | 9,2 ± 14,5 nmol/l | 5,0 ± 10,1 nmol/l p = 0,33 |

Wychwyty ¹⁸F DOPA w ośrodkowym układzie nerwowym

Pomiar wychwyty ¹⁸F DOPA w ośrodkowym układzie nerwowym metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) po leczeniu jest obiektywnym pomiarem wytwarzania dopaminy *de novo* w mózgu i ocenia osiągnięty rezultat i stabilność transdukcji genu odpowiadającego za AADC w miarę upływu czasu.

Na początku badania średni specyficzny wychwyty ¹⁸F-DOPA u pacjentów wynosił 0,23 ± 0,14. Po leczeniu wykazano utrzymujące się niewielkie wzrosty w wychwyty swoistym dla badania PET. Wzrost był widoczny po upływie 12 miesięcy od leczenia i utrzymywał się co najmniej przez 5 lat.

Tabela 18. Wychwył w badaniu PET po leczeniu eladokagenem eksuparwosekiem

| Badanie | Wartość bazowa Mean±SD (n) | Wartość po roku Mean±SD (n) | Wartość po 2 latach Mean±SD (n) | Wartość po 5 latach Mean±SD (n) |
|----------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Tai 2021 | 0,23 ± 0,14 (n = 24) | 0,48 ± 0,24; (n = 24) p < 0,001 | 0,55 ± 0,24; (n = 15); p = 0,003 | 0,60 ± 0,20; (n = 13) p < 0,001 |

Przyrost masy ciała (Tai 2021)

Masa ciała pacjentów z AADC zwykle jest w normie w pierwszych kilku miesiącach życia, ale w późniejszym wieku następują poważne opóźnienia w przyroście. Przyrost masy ciała pacjentów w ciągu 1 roku przed terapią genową wyniósł 9,4% ± 15,4%. Przyrost masy ciała rok po terapii genowej wyniósł 26,0% ± 17,5% i był istotnie wyższy niż na początku badania (p = 0,001). Przyrost masy ciała w drugim roku po terapii genowej również był podwyższony 17,6% ± 13,7% (n = 21), ale nie był statystycznie wyższy niż na początku badania.

Tabela 19. Przyrost masy ciała

| Badanie | Przyrost w ciągu roku przed terapią Mean (%) ±SD(%) (n) | Przyrost w pierwszym roku po terapii Mean (%)±SD(%) (n) | Przyrost w drugim roku po terapii Mean(%)±SD(%) (n) |
|----------|--|--|--|
| Tai 2021 | 9,4% ± 15,4% (n = 24) | 26,0% ± 17,5% (n = 24) p=0,001 | 17,6% ± 13,7% (n = 21) p = 0,065 |

6.1.Ocena bezpieczeństwa

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

W toku badań klinicznych wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia (TEAE) tj. pyreksja 96,2%, dyskineza 92,3%, zakażenie górnych dróg oddechowych 69,2%, zapalenie żołądka i jelit 65,4%, zapalenie płuc 65,4%, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego 57,7% oraz biegunka 50%. Wszystkie zdarzenia ustąpiły w ciągu 10 miesięcy po leczeniu. Odnotowano 2 zgony nie związane z leczeniem. Jeden pacjent miał zapalenie mózgu z powodu grypy miesiąc po leczeniu, a następnie zmarł, a drugi pacjent zmarł z powodu prawdopodobnej aspiracji 5 lat po terapii genowej.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane

| Tai 2021 | |
|--|-----------|
| Kategoria zdarzenia niepożądanego | N (%) |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | |
| Powikłanie intubacji dotchawiczej | 1 (3,8) |
| Uraz skóry | 1 (3,8) |
| Krwiak podskórny | 1 (3,8) |
| Reakcja na transfuzję | 1 (3,8) |
| Powikłanie rany | 1 (3,8) |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego | 3 (11,5) |
| Zaburzenia naczyniowe | |
| Hipotensja | 6 (23,1) |
| TEAE występujące u ≥50% pacjentów | |
| Pyreksja | 25 (96,2) |
| D dyskineza | 24 (92,3) |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | 18 (69,2) |
| Zapalenie żołądka i jelit | 17 (65,4) |
| Zapalenie płuc | 17 (65,4) |

| Tai 2021 | |
|--|-----------|
| Kategoria zdarzenia niepożądanego | N (%) |
| Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego | 15 (57.7) |
| Biegunka | 13 (50.0) |

TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment emergent adverse events*)

6.1.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Możliwe działania niepożądane (na podstawie ChPL)

- Działania niepożądane, które mogą wystąpić w przypadku leku Upstaza:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób): dyskineza (niekontrolowane ruchy); bezsenność (zaburzenia snu), drażliwość.

Często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób): wzmożone wydzielanie śliny.

- Działania niepożądane, które mogą wystąpić w wyniku zabiegu chirurgicznego wykonywanego w celu podania leku Upstaza:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób): mała liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość), wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego (możliwe objawy to: ból głowy, nudności i wymioty, ból lub sztywność szyi, zaburzenia słuchu, zaburzenia równowagi, zawroty głowy)

- Działania niepożądane, związane ze znieczuleniem lub zabiegiem, które mogą wystąpić w ciągu 2 tygodni po zabiegu chirurgicznym wykonywanym w celu podania leku Upstaza:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób): krwawienie z przewodu pokarmowego, biegunka, gorączka, nieprawidłowe szmery oddechowe, zapalenie płuc, małe stężenie potasu we krwi; drażliwość; niedociśnienie tętnicze (niskie ciśnienie krwi);

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób): sinica (niebieskawe zabarwienie skóry spowodowane brakiem tlenu we krwi), owrzodzenie jamy ustnej, hipotermia, zapalenie żołądka i jelit, dyskineza (niekontrolowane ruchy), niewydolność oddechowa, odleżyny, pieluszkowe zapalenie skóry, wysypka, ekstrakcja zęba, wstrząs hipowolemiczny (utrata dużej ilości krwi lub płynów ustrojowych).

Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan [12], RMP)

W celu określenia bezpieczeństwa długoterminowego >10 lat i u dzieci poniżej 18 miesiąca życia prowadzone są 2 badania uzupełniające PTC-AADC-MA-406 i AADC-1602. Oba badania dotyczą kwestii bezpieczeństwa związanych z dyskinezami, powikłaniami po zabiegach, w tym wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, rakotwórczością oraz immunogennością.

W celu minimalizacji wystąpienia zidentyfikowanych zdarzeń niepożądanych, takich jak: dyskineza i wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego określono dodatkowe działania w postaci kontrolowanej dystrybucji produktu leczniczego do wybranych ośrodków gwarantujących wysoką jakość usług oraz szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania i podawania produktu leczniczego Upstaza. Należy stosować odpowiednie środki ostrożności, w tym monitorowanie pacjentów w okresie okołoperacyjnym.

Komunikaty bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa oraz zgłaszanych zdarzeń niepożądanych technologii lekowej Upstaza (eladokagen eksuparwówek), w dniu 23.01.2023 r. dokonano przeglądu dostępnych baz danych URPL, EMA, FDA. Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ww. technologii.

WNIOSKI:

Najczęstsze TEAE zaobserwowane w badaniach to: pyreksja 96,2%, dyskineza 92,3%, zakażenie górnych dróg oddechowych 69,2%, zapalenie żołądka i jelit 65,4%, zapalenie płuc 65,4%, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego 57,7% oraz biegunka 50%, które ustępują w ciągu 10 miesięcy.

Podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do przedstawienia Planu Zarządzania Ryzykiem, w celu określenia bezpieczeństwa długoterminowego (>10 lat) i zastosowania technologii u dzieci poniżej 18 miesiąca życia oraz minimalizacji ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. W celu minimalizacji potencjalnie groźnych zdarzeń niepożądanych należy stosować odpowiednie środki ostrożności w postaci kontrolowanej dystrybucji produktu leczniczego do wybranych ośrodków gwarantujących wysoką jakość usług oraz szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania i podawania produktu leczniczego Upstaza, a także monitorować pacjentów w okresie okołoperacyjnym.

6.2. Podsumowanie siły interwencji

Skuteczność

Wyniki badań AADC-010 i AADC-CU/1601 stanowią podstawę oceny pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności (osiąganie motorycznych kamieni milowych w 2–lenim okresie obserwacji).

Wyniki analizy skuteczności (*pooled analyses*, raport EMA) dla 24 miesięcznego okresu obserwacji w zakresie osiągnięcia motorycznych kamieni milowych (populacja ITT, n=18) wskazują, że 9 pacjentów osiągnęło pełną kontrolę nad głową, 7 osiągnęło umiejętności siedzenia, 2 osoby posiadały umiejętność stania z podtrzymaniem. Żaden z pacjentów z historycznej kohorty kontrolnej nie osiągnął ww. kamieni milowych.

Zdobywanie umiejętności w celu osiągnięcia kluczowych etapów rozwoju motorycznego trwało lub utrzymywało się w okresie dłuższym niż 24 miesiące. W okresie między 24 a 48 miesiącem obserwacji kilku pacjentów osiągnęło nowe kamienie milowe: 3 pacjentów uzyskało pełną kontrolę głowy, 2 pacjentów osiągnęło umiejętność samodzielnego siedzenia, 1 pacjent osiągnął zdolność stania z podparciem, 1 pacjent chodzenia z pomocą.

Analiza wyników dla 60 miesięcznego okresu obserwacji jest dostępna wyłącznie dla 12 osób - 9 dzieci (75%) posiadało pełną kontrolę nad głową po 5 latach od leczenia, 8 (67%) zachowało zdolność samodzielnego siedzenia, 3 (25%) dzieci posiadało umiejętność stania ze wsparciem i 2 (18%) chodzenia z pomocą (Raport EMA).

Wyniki dostępnych badań (badania jednoramienne- AADC-010, AADC-011, AADCCU-1601), przeprowadzonych z udziałem 26 dzieci, wskazują na znamienne statystycznie różnice względem wartości wyjściowych (po 1, 2 i 5 latach od terapii) w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych dotyczących oceny:

- funkcji motorycznych (ocena w skali PDMS-2, AIMS);

Wyjściowo pacjenci nie osiągnęli żadnego z etapów rozwoju motorycznego, w tym zdolności do siadania, stania lub chodzenia, co odpowiada ciężkiemu fenotypowi.[10] Średnie wyniki wyrażone w ww. skalach wskazują na wzrost umiejętności motorycznych. W wyniku leczenia 3 pacjentów osiągnęło zdolność chodzenia (odpowiednio po 2,9; 2,4 i 2,2 roku po terapii genowej). Ich najwyższe wyniki w skali PDMS-2 wynosiły >200 (zdrowe 3-letnie dzieci wynik ok. 400). W okresie 5 letniej obserwacji jeden pacjent osiągnął umiejętność swobodnego biegania. [8]

- funkcji poznawczych i/lub językowych po terapii genowej (ocena w skali CDIIT, Bayley-III);

W wyniku podania eladokagenu eksuparwówek 1 pacjentka (najmłodsza pacjentka poddana leczeniu - 1,7 roku) nabyła umiejętność mówienia 3,4 roku po terapii genowej, uzyskując 60 pkt w wieku 5 lat w skali Bayley- III (zdrowe 3-letnie dzieci mogą mieć wynik 70). Jej wynik w skali PDMS-2 i AIMS a także funkcje poznawcze również były wysokie.

- ocena nasilenia objawów (nastroj, nadmierne pocenie, wahania temperatury ciała, kryzys okulogiryczny) w ocenie opiekuna.

Kwestionariusze nasilenia objawów, wykazały istotne ($p < 0,001$) zmniejszenie nasilenia objawów takich jak: zły nastrój, nadmierne pocenie się, wahania temperatury, kryzysy okulogiryczne.

Dostępne dane pozwalają również na analizę (before-and-after) po 12 miesiącach od terapii dla:

- poziomu HVA i 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym (różnice znamienne statystycznie);
- stężenia CSF HIAA (brak znamienych statystycznie różnic);
- wychwyty ^{18}F DOPA w ośrodkowym układzie nerwowym - wykazano utrzymujące się niewielkie wzrosty w wychwycie swoistym dla badania PET; wzrost utrzymywał się co najmniej przez 5 lat;
- przyrostu masy ciała (dla 1 roku różnice znamienne statystyczne, po 2 latach brak znamienych statystycznie różnic względem wartości wyjściowych).

Zaobserwowano silną korelację między poziomem HVA po leczeniu a punktacją PDMS-2 oraz umiarkowaną korelację między poziomem HVA przed leczeniem a punktacją w skali PDMS-2 po leczeniu. Nie stwierdzono korelacji między dawką podania po roku ($p = 0,40$) lub 2-latach ($p = 0,09$), a punktacją PDMS-2 po leczeniu (nie skorygowaną o wiek). Wyniki dotyczące skuteczności były podobne dla obu zastosowanych dawek.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były trudności w zasypianiu, rozdrażnienie i dyskineza.

7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Upstaza we wskazaniu: u pacjentów w wieku 18 miesięcy i starszych z klinicznie, molekularnie i genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC) z ciężkim fenotypem przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 23.01.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku nr 3 Strategii wyszukiwania. W ramach przeszukania nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dotyczących stosowanej technologii lekowej.

7.1. Założenia i dane wejściowe do modelu

Efekty zdrowotne modelowano jedynie w przypadku danych z badania rejestracyjnego lub RCT, bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. W związku z brakiem takich danych Agencja odstąpiła od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.2. Oszacowanie kosztów terapii

7.2.1. Założenia

Opakowanie (1 fiolka) zawiera pojedynczą dawkę $2,8 \times 10^{11}$ vg eladokagenu eksuparwoweku w 0,5 ml roztworu. Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL: "pacjenci w wieku 18 miesięcy i starszych z klinicznie, molekularnie i genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC) z ciężkim fenotypem, otrzymują całkowitą dawkę $1,8 \times 10^{11}$ vg w postaci czterech infuzji po 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) (po dwie na skorupę). Dawkowanie jest takie samo dla całej populacji objętej wskazaniem. Do wyliczeń kosztu terapii przyjęto jedynie koszt leku bez uwzględnienia kosztów dodatkowych (kosztów badań diagnostycznych – molekularnych i genetycznych, kosztów zabiegu neurochirurgicznego i opieki okołoperacyjnej, kosztów używanego sprzętu medycznego, kosztów leczenia ewentualnych powikłań pooperacyjnych i innych kosztów bezpośrednich i pośrednich).

Z powodu braku informacji o kosztach leku Upstaza w bazie EURIPID oraz innych dostępnych źródłach, w celu szacunkowego przedstawienia kosztów terapii przyjęto cenę podaną w publicznie dostępnym niemieckim raporcie G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*).

7.2.2. Wyniki

Koszt terapii jednego pacjenta, który jest kosztem jednorazowym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Koszt terapii jednego pacjenta

| Dawka na pacjenta | Dawka w opakowaniu | Liczba ml w opakowaniu | Cena za opakowanie zł (EUR) netto |
|----------------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| $1,8 \times 10^{11}$ vg (0,32ml) | $2,8 \times 10^{11}$ vg | 0,5 | |

Średni kurs NBP na dzień 13.02.2023 1 EUR = 4,79zł [13]

Podsumowanie

Koszt terapii wynosi [] (wg kursu NBP z 13.02.2023 r. 1 EUR= 4,79 PLN).

7.3. Przegląd analiz ekonomicznych

W ramach przeszukania nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dotyczących stosowanej technologii lekowej.

7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych i analiz HTA

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Upstaza (eladokagen eksuparwowekek) we wskazaniu leczenie u pacjentów w wieku 18 miesięcy i starszych z klinicznie, molekularnie i genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC) z ciężkim

fenotypem przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.02.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Upstaza, eladocagene exuparvovec. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty: 2 rekomendacje refundacyjne pozytywne, 1 dokument oceniający wiarygodność kosztów terapii przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny oraz 1 dokument informujący o toczącym się procesie oceny produktu leczniczego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Upstaza

| Organizacja | Wskazanie | Wynik oceny | Treść i uzasadnienie |
|---|---|--|--|
| <p>HAS 2022 (Haute Autorité de Santé) Francja [14] Decyzja nr 2022.0479/DC/SEM z 15 grudnia 2022 r.</p> | <p>Leczenie pacjentów w wieku 18 miesięcy i starszych z klinicznym, molekularnym i genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC) związanego z ciężkim fenotypem.</p> | <p>Pozytywna opinia ws. zezwolenia na wczesny dostęp do Upstaza (eladocagen exuparvovec) (wpisanie na listę leków dopuszczonych do stosowania w warunkach szpitalnych)</p> | <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>8. Niedobór AADC związany z ciężkim fenotypem charakteryzuje się <u>ograniczonym lub całkowitym brakiem rozwoju motorycznego, co prowadzi do niepełnosprawności</u>. Chorzy są narażeni na śmierć w pierwszej dekadzie życia.</p> <p>9. <u>W świetle aktualnej wiedzy medycznej nie ma odpowiedniego leczenia dla ww. wskazania</u>, a ponieważ choroba jest rzadka, poważna i wyniszczająca, nie można odkładać decyzji o wdrożeniu leczenia.</p> <p>10. Produkt leczniczy Upstaza jest uznawany za innowacyjny, ponieważ wypełnia lukę niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oraz stanowi nową metodę leczenia pacjentów z niedoborem AADC.</p> <p>Niniejsza decyzja jest ważna przez okres 12 miesięcy od daty jej notyfikacji i może zostać odnowiona na okres kolejnych 12 miesięcy.</p> |
| <p>IQWiG 2022 [15] (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) Niemcy Ocena dokumentacji z 11 listopada 2022 r.</p> | <p>Pacjenci w wieku 18 miesięcy i starszych z klinicznym, molekularnym i genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC) związanego z ciężkim fenotypem.</p> | <p>Koszty leku Eladocagene exuparvovec oraz informacje firmy dotyczące kosztów pobytu w szpitalu są wiarygodne. Ponadto należy zauważyć, że w zależności od stopnia złożoności przypadku i innych kryteriów specyficznych dla pacjenta (takich jak wiek, stopień ciężkości itp.) mogą istnieć zasadniczo różne wagi,</p> | <p>IQWiG dokonał oceny dokumentacji dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny (informacje dotyczące liczby pacjentów i kosztów zawarte w dokumentacji firmy farmaceutycznej), która stanowi składową ogólną procedurę wczesnej oceny korzyści z leków sierocych. Po zakończeniu oceny przez IQWiG, G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) przeprowadza procedurę opiniowania. Zakres dodatkowego świadczenia ocenia G-BA. Ponadto, dopóki obrót danego leku w ramach ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego (niem. gesetzlichen Krankenversicherung, GKV) wynosi maksymalnie 50 mln EUR w ciągu 12 miesięcy kalendarzowych, nie trzeba przedstawiać dowodów korzyści medycznych lub dodatkowych korzyści medycznych w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą dla leków sierocych.</p> |

| Organizacja | Wskazanie | Wynik oceny | Treść i uzasadnienie |
|--|--|--|--|
| | | a co za tym idzie różne poziomy kosztów badań i diagnostyki pacjentów. | Przedstawiono koszty ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego dla ocenianego leku na pacjenta na rok: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Koszty leku</u>: 3 500 000 EUR (bez podatku), • <u>Koszty dodatkowych wymaganych świadczeń z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego</u>: 18 109,96 EUR, • <u>Koszty pozostałych świadczeń ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego</u>: 0 EUR, • <u>Roczne koszty terapii</u>: 3 518 109,96 EUR |
| G-BA 2023 (Gemeinsamer Bundesausschuss) Niemcy [16] Decyzja z dnia 2 lutego 2023 r. | Upstaza (eladocagene exuparvec) we wskazaniu: u pacjentów w wieku 18 miesięcy i starszych z niedoborem dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC) | Pozytywna opinia - nowelizacji dyrektywy lekowej o nową substancję czynną na podstawie oceny dokumentacji z 11 listopada 2022 r. IQWiG 2022 | Zastosowanie Eladocagene Exuparvec we wskazaniu zgodnym z ChPL w warunkach szpitalnych, w ośrodkach specjalizujących się w neurochirurgii stereotaktycznej. |
| NICE [17] (National Institute for Health and Care Excellence) Wielka Brytania Rozpoczęcie postępowania 1 lipca 2021 r. [GID-HST10052] | Eladocagene exuparvec w leczeniu niedoboru dekarboksylazy aromatycznej L-aminokwasowej | Opinia w trakcie przygotowywania. Przewidywana data publikacji: 29 marca 2023 r. | Ocena skuteczności klinicznej i opłacalności dla substancji czynnej eladocagene exuparvec w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu niedoboru dekarboksylazy aromatycznych L-aminokwasów. |

WNIOSKI:

W rekomendacji pozytywnej (HAS 2022) zwraca się uwagę na brak odpowiedniego leczenia dla niedoboru AADC, dlatego produkt leczniczy Upstaza uznany został za innowacyjny i stanowi szansę na leczenie pacjentów. Wskazano również, że AADC jest chorobą rzadką, prowadzącą do ciężkiej niepełnosprawności dlatego nie można odkładać decyzji o wdrożeniu leczenia.

G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) na podstawie procedury oceny korzyści dla substancji czynnej Eladocagene Exuparvec w niedoborze dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC) ≥ 18 miesięcy w podjęło decyzję o nowelizacji dyrektywy lekowej o nową substancję czynną Eladocagene Exuparvec we wskazaniu zgodnym z ChPL. Procedura może być przeprowadzana w warunkach szpitalnych, w ośrodkach specjalizujących się w neurochirurgii stereotaktycznej. IQWiG 2022 potwierdził wiarygodność oszacowań kosztów leku oraz pobytu w szpitalu przedstawionych przez wnioskodawcę a roczne koszty terapii na jednego pacjenta oszacowano na 3 518 110 EUR (co odpowiada 16 851 747 PLN) [15].

Jedna rekomendacja (NICE) jest w trakcie opracowywania, stanowisko powinno zostać opublikowane w marcu 2023 r.

7.5. Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z brakiem danych Agencja odstąpiła od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Opakowanie (1 fiolka) zawiera pojedynczą dawkę $2,8 \times 10^{11}$ vg eladokagenu eksuparoweku w 0,5 ml roztworu. Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL: dawka $1,8 \times 10^{11}$ vg w postaci czterech infuzji po 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) (po dwie na skorupę). Dawkowanie jest takie samo dla całej populacji objętej wskazaniem. Cena za 1 opakowanie ($2,8 \times 10^{11}$ vg eladokagenu eksuparoweku w 0,5 ml roztworu) wynosi

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Podstawę oceny skuteczności terapii genowej w zakresie funkcji motorycznych i poznawczych stanowiły wyniki s badań jednoramiennych (przeprowadzone w 1 ośrodku - Tajwan);
- Niska liczebność próby badanej (26 pacjentów włączonych do 3 badań jednoramiennych), przy czym wskazanie kliniczne należy uznać za ultrazadkie;
- Wyniki analizy skuteczności w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (osiągnięcie motorycznych kamieni milowych w 2–lenim okresie obserwacji) dostępne wyłącznie w Raporcie EMA (brak publikacji), analiza uwzględnienia dane z badań AADC-010 i AADC-CU/1601 (n=18 osób); Wyniki badania AADC-011 EMA traktuje jako wspierające (brak danych dla oceny pierwszorzędnego punktu końcowego po 24 miesiącach, dostępne wyłącznie dane z okresu 12 miesięcy);
- Historyczna kohorta kontrolna określona na podstawie danych opisanych w PS Wassenberg 2017; (brak pełnej charakterystyki wszystkich pacjentów, dla 103/117 pacjentów z niedoborem AADC były informacje umożliwiające ocenę ciężkości choroby, 82 pacjentów z ciężkim fenotypem AADC stanowiło kohortę kontrolną);
- Analiza wyników dla 60 miesięcznego okresu obserwacji pacjentów dostępna dla 12 osób włączonych do analizowanych prób klinicznych;
- Dane dla porównania jakości produktu leczniczego wytworzonego w procesie A (terapia 10 dzieci) i B (terapia 18 dzieci), EMA uznaje za niepewne - dane kliniczne pacjentów leczonych produktem wytworzonym w ramach procesu B uznaje się za kluczowe;
- Brak możliwości oceny jakości badań pierwotnych, publikacja Tai 2021 stanowi analizę post-hoc wyników 3 badań;
- 5/26 pacjentów otrzymało zwiększoną dawkę $2,4 \times 10^{11}$ vg produktu leczniczego (przekraczającą dawkę określoną w ChPL).

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich. Badanie było jednośrodkowe i zostało przeprowadzona na Tajwanie.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych danych o skuteczności lub bezpieczeństwie, które mogłyby wpływać na wnioskowanie. Ocenę oparto o dane z badań w oparciu które przeprowadzono rejestrację,

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Z uwagi na brak modelowania farmakoekonomicznego nie dokonywano oceny niepewności założeń.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Z uwagi na brak modelowania farmakoekonomicznego nie dokonywano oceny niepewności założeń.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Globalna częstość występowania niedoboru AADC nie jest dobrze poznana. Przewidywane wskaźniki urodzeń osób z niedoborem AADC szacuje się na od 1/42 000 do 1/90 000 w USA i około 1/118 000 w Unii Europejskiej. Częstość występowania 1/90 000 urodzeń przekłada się na obecne szacunki około 840 żyjących pacjentów z niedoborem AADC w USA. Biorąc pod uwagę, że na całym świecie zidentyfikowano tylko około 123 pacjentów, można uznać, że większość osób z tym zaburzeniem genetycznym nie została zdiagnozowana. Do szacunków dla Polski przyjęto roczną liczbę urodzeń wg danych GUS. Przewidywane wskaźniki urodzeń osób z niedoborem AADC w UE szacuje się na 1/118 000 [2], co w Polsce powinno przekładać się na **3 nowe przypadki rocznie**. Dotąd w Polsce schorzenie zostało potwierdzone u dwojga dzieci [1], co prawdopodobnie oznacza, że większość osób z tym zaburzeniem genetycznym nie została prawidłowo zdiagnozowana, ponieważ niedobór AADC może objawami przypominać dyskinetyczne mózgowo porażenie dziecięce.[3]

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- o osiągnięcie nowych etapów rozwoju motorycznego;
- o poprawa funkcji motorycznych (skale PDMS-2, AIMS) i poznawczych i/lub językowych (Test CDIIT, skala Bayley-III).
- o ocena nasilenia objawów (nastroj, nadmierne pocenie, wahania temperatury ciała, kryzys okulogiryczny) w ocenie opiekuna.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Zbiorcze wyniki badań AADC-CU 1601 i AADC 010 (Raport EMA) wskazują na korzyści zdrowotne w zakresie pełnej kontroli głowy (50,0%) oraz siedzenia bez pomocy (38,9%) po 24 miesiącach od leczenia terapią genową w porównaniu z historyczną grupą kontrolną. Zdobywanie umiejętności w celu osiągnięcia kluczowych etapów rozwoju motorycznego trwało lub utrzymywało się w okresie 60 miesięcy.

Wyniki dostępnych badań przeprowadzonych z udziałem populacji dzieci wskazują na znamienne statystycznie różnice względem wartości wyjściowych po 1, 2 i 5 latach od terapii w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych dotyczących oceny: funkcji motorycznych (ocena w skali PDMS-2, AIMS), funkcji poznawczych i/lub językowych po terapii genowej (ocena w skali CDIIT, Bayley-III), ocena nasilenia objawów (nastroj, nadmierne pocenie, wahania temperatury ciała, kryzys okulogiryczny) w ocenie opiekuna.

10. ZAŁĄCZNIKI

10.1. Załącznik 1 – Strategie wyszukiwania dowodów naukowych dla produktu leczniczego Pyrukynd (mitapivat)

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (PubMed), data wyszukiwania: 09.01.2023 r.

| ID | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|--|-------|
| #1 | Upstaza | 1 |
| #2 | „eladocagene exuparvec” | 5 |
| #3 | AADC | 741 |
| #4 | "aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency" | 102 |
| #5 | "Aromatic-L-Amino-Acid Decarboxylases" | 1 087 |
| #6 | "Decarboxylases, Aromatic-L-Amino-Acid" | 1 |
| #7 | "Tryptophan Decarboxylase" | 190 |
| #8 | (Upstaza) OR ("eladocagene exuparvec") | 5 |
| #9 | ((((AADC) OR ("aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency")) OR ("Aromatic-L-Amino-Acid Decarboxylases")) OR ("Decarboxylases, Aromatic-L-Amino-Acid")) OR ("Tryptophan Decarboxylase") | 1 532 |
| #10 | ((Upstaza) OR ("eladocagene exuparvec")) AND (((((AADC) OR ("aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency")) OR ("Aromatic-L-Amino-Acid Decarboxylases")) OR ("Decarboxylases, Aromatic-L-Amino-Acid")) OR ("Tryptophan Decarboxylase")) | 5 |

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (Ovid), data wyszukiwania: 09.01.2023 r.

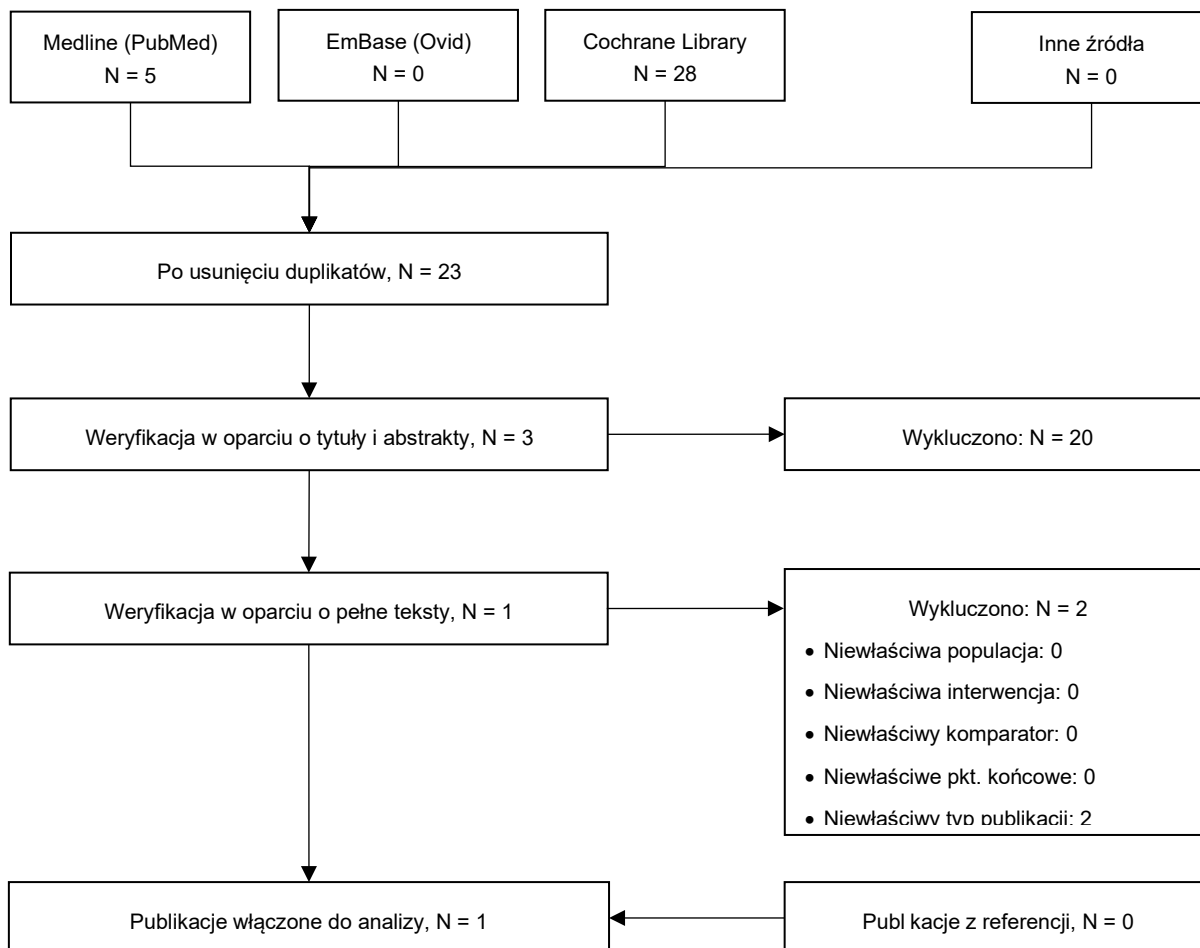
| ID | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|---|-------|
| #1 | (Upstaza):ti,ab,kw | 0 |
| #2 | ("eladocagene exuparvec"):ti,ab,kw | 0 |
| #3 | ("aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency"):ti,ab,kw | 1 |
| #4 | ("Aromatic-L-Amino-Acid Decarboxylases"):ti,ab,kw | 23 |
| #5 | ("Decarboxylases, Aromatic-L-Amino-Acid "):ti,ab,kw | 0 |
| #6 | ("Tryptophan Decarboxylase"):ti,ab,kw | 1 |
| #7 | (AADC):ti,ab,kw | 28 |
| #8 | #1 OR #2 | 0 |
| #9 | #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 | 38 |
| #10 | #8 AND #9 | 0 |

Tabela 25. Strategia wyszukiwania dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo Upstaza (eladokagen eksuparwovek) w bazie Cochrane Library, data wyszukiwania: 09.01.2023 r.

| ID | Słowa kluczowe | Wynik |
|----|---|-------|
| #1 | (Upstaza):ti,ab,kw | 1 |
| #2 | („eladocagene exuparvec”):ti,ab,kw | 28 |
| #3 | (AADC):ti,ab,kw | 1055 |
| #4 | ("aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency"):ti,ab,kw | 152 |
| #5 | ("Aromatic-L-Amino-Acid Decarboxylases"):ti,ab,kw | 14 |
| #6 | ("Decarboxylases, Aromatic-L-Amino-Acid "):ti,ab,kw | 1 |
| #7 | ("Tryptophan Decarboxylase"):ti,ab,kw | 165 |

| | | |
|-----|-----------------------|------|
| #8 | 1 OR 2 | 28 |
| #9 | 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 | 1263 |
| #10 | 8 AND 9 | 28 |

10.2. Załącznik 2 - Diagram selekcji publikacji



10.3. Załącznik 3 - Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 26. Wyszukiwanie PubMed z dnia 10.02.2023 r.

| ID | Słowa kluczowe | Wynik |
|----|---|-----------|
| #1 | (cost) OR (CEA) OR (CUA) OR (BIA) OR ("budget impact") OR (economic*) OR ("decision tree*") OR (Markov) OR (cost-effectiveness) OR (cost-utility) OR (cost-consequences) OR (cost-minimisation) OR (cost-minimization) OR (Pharmacoeconomic*) OR (CMA) | 1 403 385 |
| #2 | ("eladocagene exuparvovec") OR (Upstaza) | 6 |
| #3 | ((("eladocagene exuparvovec") OR (Upstaza)) AND ((cost) OR (CEA) OR (CUA) OR (BIA) OR ("budget impact") OR (economic*) OR ("decision tree*") OR (Markov) OR (cost-effectiveness) OR (cost-utility) OR (cost-consequences) OR (cost-minimisation) OR (cost-minimization) OR (Pharmacoeconomic*) OR (CMA))) | 1 |

SPIS TABEL

| | |
|--|---|
| Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego | 6 |
| Tabela 2 Wagi niesprawności | 9 |
| Tabela 3 Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z innymi zaburzeniami neurologicznymi..... | 10 |
| Tabela 4 Kryteria populacji docelowej..... | 14 |
| Tabela 5 Wytyczne praktyki klinicznej..... | 15 |
| Tabela 6. Kryteria włączenia publikacji do analizy..... | 20 |
| Tabela 7. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego. | 21 |
| Tabela 8. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii | 22 |
| Tabela 9 Charakterystyka skal..... | 26 |
| Tabela 10 Ocena funkcji motorycznych po terapii genowej w skali PDMS-2. | 28 |
| Tabela 11 Ocena funkcji motorycznych po terapii genowej w skali AIMS | 28 |
| Tabela 12 Ocena funkcji poznawczych i językowych po terapii genowej w skali CDIIT..... | 29 |
| Tabela 13 Ocena funkcji poznawczych po terapii genowej w skali Bayley-III | 29 |
| Tabela 14 Ocena funkcji językowych po terapii genowej w skali Bayley-III..... | 29 |
| Tabela 15 Analiza poziomu HVA i 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym..... | 30 |
| Tabela 16. Wychwył w badaniu PET po leczeniu eladokagenem eksuparwovekiem | 31 |
| Tabela 17. Przyrost masy ciała | 31 |
| Tabela 18 Zdarzenia niepożądane..... | 31 |
| Tabela 19 Ocena rozwoju motorycznego pacjentów z badania AADC-010 po leczeniu eladokagenem eksuparwovekiem []..... | Błąd! Nie zdefiniowano zakładki. |
| Tabela 20 Koszt terapii jednego pacjenta..... | 35 |
| Tabela 21 Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Upstaza | 36 |
| Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (PubMed), data wyszukiwania: 09.01.2023 r. | 40 |
| Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (Ovid), data wyszukiwania: 09.01.2023 r..... | 40 |
| Tabela 24. Strategia wyszukiwania dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo Upstaza (eladokagen eksuparwovek) w bazie Cochrane Library, data wyszukiwania: 09.01.2023 r..... | 40 |
| Tabela 25. Wyszukiwanie PubMed z dnia 10.02.2023 r..... | 41 |

SPIS RYSUNKÓW

| | |
|--|----|
| Rysunek 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019 | 9 |
| Rysunek 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019 | 9 |
| Rysunek 3. Ścieżka diagnostyczna podejrzenia niedoboru AADC[]..... | 12 |
| Rysunek 4. Kluczowe etapy rozwoju motorycznego – wyniki badania AADC 010 (raport EMA) | 26 |
| Rysunek 5. Kluczowe etapy rozwoju motorycznego – wyniki badania AADCCU 1601 (Raport EMA) | 27 |
| Rysunek 6 Kluczowe etapy rozwoju motorycznego – wyniki badań AADC-CU 1601 i AADC 010 (<i>pooled analyses</i> , raport EMA)..... | 27 |
| Rysunek 7. Kwestionariusz nasilenia objawów..... | 30 |

PIŚMIENNICTWO

- 1 A. Kwiatkowska, M. Staniec, A. Rocka, D. Psiuk, E. Nowak, A. Filip, Zastosowanie terapii genowej w leczeniu niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych, *Pediatr Med Rodz* 2021, 17 (4), p. 315–317.
- 2 https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/upstaza-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 3 V. Gowda „Clinical Profile and Outcome of Indian Children with Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency: A primary CSF Neurotransmitter Disorder Mimicking as Dyskinetic Cerebral Palsy”, *J Pediatr Genet.* 2021 Jun; 10(2): 85–91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8110350/#JR2000055-24>
- 4 <https://aadcsights.com/diagnosis/>
- 5 *iNTD 2017, Fusco et al., Aromatic L-amino Acid Decarboxylase(AADC) deficiency: results from an Italianmodified Delphi consensus, Italian Journal of Pediatrics (2021), 47:13.*
- 6 <https://aadcsights.eu/diagnosis/aadc-deficiency-clinical-diagnosis-checklist/>
- 7 Wassenberg et al., Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency, *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017).
- 8 Tai CH, Lee NC, Chien YH, et al. Long-term efficacy and safety of eladocagene exuparvovec in patients with AADC deficiency. *Mol Ther.* 2022 Feb 2;30(2):509-518. doi: 10.1016/j.ymthe.2021.11.005.
- 9 Strączyńska A, Weber-Rajek M, et al „Znaczenie diagnostyczne klasyfikacji rozwojowych we wczesnym rozpoznaniu mózgowego porażenia dziecięcego” *Journal of Education, Health and Sport.* 2016;6(1):207-218. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.45339>
- 10 ChPL Upstaza
- 11 Chien Y. Efficacy and safety of AAV2 gene therapy in children with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: an open-label, phase 1/2 trial *Child Adolesc Health* 2017; 1: 265–73 Published Online October 23, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30125-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30125-6)
- 12 https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/upstaza-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
- 13 <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html>
- 14 Decyzja HAS (Haute Autorité de Santé) z 15 grudnia 2022 r. dotycząca zezwolenia na wczesny dostęp dla leku Upstaza (https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/upstaza_decision_et_avisct_ap140.pdf)
- 15 Raport IQWiG z oceny dokumentacji złożonej przez podmiot odpowiedzialny z 11 listopada 2022 r. (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6003/2022-08-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Eladocagene-Exuparvovec_D-856.pdf)
- 16 <https://www.g-ba.de/beschluesse/5864/>
- 17 <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10052/documents>