

Hälsoekonomisk bedömning
Klinikläkemedel

Upstaza (eladokagen- exuparvovek)

Utvärderad indikation

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

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Företag	PTC Therapeutics
Produkt	Upstaza (eladokagen-exuparvovek), infusionsvätska, ATC kod A16AB26.
Utvärderad patient-grupp	Patienter i åldern 18 månader och äldre med en klinisk, molekylär och genetiskt bekräftad diagnos på brist på aromatisk L-aminosyra dekarboxylas (AADC) med en svår fenotyp.
Företagets prognostiserade försäljning	Företaget uppskattar att [--] patienter är aktuella för behandlingen i Sverige. Uppgifter om förväntad försäljning saknas i underlaget.
Datum för beslut om expediering av underlag	2025-12-11

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Stefan Borg (medicinsk utredare) och Isadora Freberg (hälsoekonom).

Klinisk expert: Niklas Darin docent/överläkare/Göteborgs Universitet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
 Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
 Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer, liksom företaget, att inget tillägg till bästa understödjande vård utgör relevant jämförelsealternativ till Upstaza i tillägg till bästa understödjande vård, vid behandling av patienter i åldern 18 månader och äldre med en klinisk, molekylär och genetiskt bekräftad diagnos på brist på aromatisk L-amino-syradekarboxylas (AADC) med en svår egenskap (fenotyp). Detta då behandlingsalternativ för patienter med AADC-brist saknas och behandling i svensk sjukvård utgörs av endast symptomlindring (bästa understödjande vård).
Relativ effekt och säkerhet	<p>Det kliniska underlaget består av tre enarmade studier (en retrospektiv fas I/II-observationsstudie, en öppen fas I/II-studie och en öppen fas IIb-studie). Företaget har kommit in med en naiv jämförelse mot en naturalförloppskohort (historiska kontroller), som utgörs av AADC-patienter med ett naturligt sjukdomsförlopp. TLV bedömer att resultaten visar att behandling med eladokagen-exuparvovek i tillägg till bästa understödjande vård har bättre effekt än inget tillägg till bästa understödjande vård. Effekten mäts utifrån förvärv av motoriska milstolpar: full huvudkontroll, sitta utan hjälp, stå med stöd respektive gå med stöd för patienter i åldern 18 månader och äldre med en klinisk, molekylär och genetiskt bekräftad diagnos på brist på aromatisk L-amino-syradekarboxylas (AADC) med svår AADC-brist (en svår fenotyp). Dessa milstolpar uppnåddes inte i naturalförloppskohorten.</p> <p>TLV anser att det föreligger en mycket hög osäkerhet kring den relativa kliniska effekten av eladokagen-exuparvovek vid behandling av patienter med AADC-brist och svår fenotyp. Detta utifrån att de kliniska studierna utgörs av enarmade studier utan kontrollgrupp och endast omfattar ett fåtal patienter. TLV anser att naiva jämförelser är förknippad med högre osäkerhet än direkt jämförande studier.</p> <p>TLV bedömer att behandlingseffekten avseende uppnådda motoriska milstolpar kan kvarstå i upp till tio år efter behandling med eladokagen-exuparvovek. Bedömningen är förknippad med mycket hög osäkerhet eftersom majoriteten av patienterna i de kliniska studierna endast följdes under en kortare tidsperiod [-----] och då endast ett fåtal patienter redovisade resultat efter en längre uppföljningstid [-----]. En ytterligare bidragande osäkerhet är huruvida det låga patientantal som följdes under en längre tid, är representativa för hela patientpopulationen.</p> <p>TLV bedömer att överlevnaden för patienter som behandlas med eladokagen-exuparvovek är förknippad med mycket hög osäkerhet. Detta baseras på att uppföljningstiden i de kliniska studierna är begränsad. Även om enstaka patienter har följts och överlevt till högre ålder, saknas data om långsiktig överlevnad för majoriteten av patienterna.</p>
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baseras på en överlevnadsmodell (Multi-state survival-modell) där Upstaza i tillägg till bästa understödjande vård jämförs med inget tillägg till bästa understödjande vård. TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modell kan användas som grund för den hälsoekonomiska analysen. Detta mot bakgrund av att TLV anser att modellstrukturen i huvudsak speglar sjukdomsförloppet, där indelningen i motoriska milstolpar med tillhörande antaganden om livskvalitet och mortalitet på ett rimligt sätt fångar progressionen i sjukdomstillståndet.
Modellering av klinisk effekt	<p>I den hälsoekonomiska modellen används PDMS-2-poäng (ett verktyg för bedömning av ett barns motoriska utveckling upp till utvecklingsåldern 5 år) från de kliniska studierna AADC-CU/1601, AADC-010, AADC-011 och den långtidsuppföljande studien AADC-1602 för att uppskatta patienternas motoriska funktion. Dessa studier saknar kontrollgrupp. Data visar att vissa patienter uppvisar förbättrad motorisk funktion upp till [-----] efter behandling med Upstaza. I modellen antar företaget att behandlingseffekten kvarstår oförändrad från och med år [--] och framåt.</p> <p>Företaget använder en modell där förändring i total PDMS-2-poäng över tid relateras till uppnådda motoriska milstolpar, med ett tröskelvärde på 40 poäng som indikator på en klinisk relevant förbättring. TLV bedömer att det är lämpligare att basera analysen på observerade data än modellbaserade antaganden, i syfte att begränsa den redan betydande osäkerheten.</p>

	<p>Effekten för patienter i jämförelsearmen är baserad på historiska kontroller på grund av avsaknaden av en kontrollgrupp i den pivotala kliniska studien.</p> <p>Mot bakgrund av att TLV bedömer att behandlingseffekten är förknippad med mycket hög osäkerhet och att det är osäkert hur representativ studieresultaten är för en svensk patientpopulation redovisar TLV scenarioanalyser med olika antaganden om tidshorisont samt känslighetsanalyser med olika antaganden om avtagande effekt.</p> <p>Det finns begränsat med överlevnadsdata från både kliniska prövningar och publicerade studier om AADC-brist. I företagets modell antas mortalitetsrisken variera beroende på hälsotillstånd. Företaget använder data från patienter med cerebral pares (CP) som en proxy för att modellera sambandet mellan motorisk funktion och överlevnad vid AADC-brist. På grund av brist på evidens bedömer TLV, i linje med den kliniska experten, att dessa resultat kan användas som en proxy för att uppskatta mortaliteten hos patienter med AADC-brist. Detta medför dock en osäkerhet i den hälsoekonomiska analysen.</p>
Hälsorelaterad livskvalitet	<p>Hälsorelaterad livskvalitet samlades inte in i de kliniska prövningarna för Upstaza. Företaget har därför baserat livskvalitetsvikterna i grundscenariot på vinststudien (studie med tänkta situationer) Monteleone et al. (2025). TLV bedömer att det är en metodologisk utmaning att uppskatta livskvalitet hos barn och patienter med AADC-brist, särskilt med tanke på sjukdomens svårighetsgrad och patienternas begränsade förmåga att själva rapportera sin livskvalitet. Mot bakgrund av att det inte är tillräckligt visat att det föreligger en skillnad mellan hälsotillstånden 'Ingen motorisk funktion' och 'Full huvudkontroll', och i linje med TLV:s praxis, där negativa värden inte har accepterats, bedömer TLV det rimligt att sätta livskvalitetsvikterna för dessa stadier till noll som utgångspunkt. Samtidigt kvarstår betydande osäkerhet kring livskvaliteten för dessa patienter, vilket hanteras genom känslighetsanalyser med alternativa antaganden.</p>
Viktigaste kostnaderna	<p>TLV bedömer att kostnaderna för behandling med Upstaza är den parameter som har störst påverkan på resultatet av den hälsoekonomiska analysen.</p>
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	<p>TLV har identifierat ett antal osäkerheter kopplade till antaganden i den hälsoekonomiska analysen. Osäkerheterna är framför allt kopplade till företagets antaganden om duration av effekt, överlevnaden och livskvalitet. TLV bedömer att osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är mycket hög.</p>
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	<p>I TLV:s scenarioanalyser skattas kostnaden per vunnet QALY till mellan cirka 3,3 och 4,3 miljoner kronor. Detta under förutsättningen att överlevnaden följer de överlevnadsdata och antaganden företaget har presenterat.</p>

Innehåll

1	Bakgrund.....	1
2	Brist på enzymet aromatisk L-aminosyra dekarboxylas (AADC)	1
3	Läkemedlet.....	1
3.1	Indikation.....	2
3.2	Verkningsmekanism	2
3.3	Dosering/administrering	2
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
5	Jämförelsealternativ	3
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet.....	3
6.1	Kliniska studier	3
6.2	Övrigt underlag för skattning av relativ effekt.....	8
7	Hälsoekonomi	13
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	13
7.2	Effektmått	14
7.3	Kostnader.....	22
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	24
8.1	Företagets grundscenario.....	24
8.2	TLV:s analyser	26
8.3	Samlad bedömning av resultaten	31
9	Referenser.....	32

1 Bakgrund

NT-rådet har 2021-04-14 beslutat om nationell samverkan för Upstaza. Det betyder att läkemedlet ingår i processen för nationellt ordnat införande. NT-rådet har beställt en hälsoekonomisk bedömning av Upstaza från TLV. När den färdigställts kommer NT-rådet att göra en sammanvägd bedömning och ge en rekommendation till regionerna om läkemedlets användning. I väntan på den hälsoekonomiska bedömningen rekommenderar NT-rådet regionerna att avvakta med att använda Upstaza.

2 Brist på enzymet aromatisk L-aminosyra dekarboxylas (AADC)

Brist på enzymet aromatisk L-aminosyra dekarboxylas (AADC-brist) är en mycket sällsynt, medfödd och kronisk sjukdom orsakad av en brist på enzymet AADC. Sjukdomen leder till brist på dopamin och serotonin, neurotransmittorer¹ som spelar en avgörande roll för nervsystemets funktion och bristen medför ett allvarligt försvagande av det centrala nervsystemet (CNS), som orsakar svår motorisk och autonom dysfunktion, utvecklingsförseningar och för tidig motorisk och kognitiv dysfunktion [1].

De vanligaste symtomen på AADC-brist är långsam eller minskad rörlighet i kroppens muskulatur (hypokinesi), hypotoni (lågt blodtryck), onormal rotation av ögongloberna (okulogyriska kriser), muskelpasmer särskilt i huvud och nacke (dystoni) och nedsatt motorisk utveckling. Svårt drabbade patienter (barn) har mycket allvarliga funktionsnedsättningar så som svårighet att hålla upp huvudet. Patienterna är infektionskänsliga, ofta undernärda och sjukdomen kan leda till ett livslångt sängliggande tillstånd där barnet måste matas av en vårdgivare eller via nasogastrisk sond² med en betydande risk för dödlighet i barndomen, sannolikt delvis på grund av bristande huvudkontroll [2] [3] [4] [5, 6]. Nedsatt motorisk kontroll och matning av barn med AADC-brist leder även till en ökad risk för luftvägsinfektion och ofta blir det drabbade barnet också underviktigt [4]. Att inte uppnå någon motorisk milstolpe för motorisk utveckling, inklusive kontroll av huvudet, innebär att det inte finns någon förutsättning för utvecklingen av de andra milstolparna för motorisk utveckling såsom förmåga att sitta, stå eller gå [4, 7] [8]. Dessa patienter är ofta helt beroende av vårdgivare för alla aspekter av sitt dagliga liv [9] [10, 11].

Sjukdomens extremt sällsynta karaktär och dess symtom, som överlappar med flera betydligt vanligare diagnoser såsom epilepsi och cerebral pares, medför en hög risk för feldiagnostisering. Detta kan i sin tur innebära att patienter med AADC-brist inte får rätt stöd och behandling i tid. Den exakta incidensen och förekomsten av AADC-brist är ofullständig men beräkningar pekar på en incidens i europeiska unionen (EU) på 1 av 118 000 födda (vilket motsvarar 45 nya fall årligen och uppskattningsvis 850 prevalenta fall i EU) [12]. Enligt företaget finns det idag två patienter med AADC-brist och svår fenotyp i Sverige. Vilket bekräftas av TLV:s kliniska expert som anger att antalet kända fall i Sverige med AADC-brist idag är tre, underdiagnostik kan föreligga, varav två med en svår fenotyp.

3 Läkemedlet

Upstaza innehåller den aktiva substansen eladokagen-exuparvovek och fick marknadsgodkännande i Europa i juli 2022. Godkännandet gavs under så kallade exceptionella omständigheter, vilket innebär att läkemedlet godkändes trots att fullständig information om dess effekt och

¹ Neurotransmittorer är "kemiska budbärare" i nervsystemet som överför signaler mellan nervceller, muskler och körtlar. De gör det möjligt för hjärnan att utföra en mängd olika funktioner, som att känna, tänka, uppleva och röra sig, genom att transportera kemiska signaler från en nervcell till en annan (Ref: National Library of Medicine, 2023).

² En nasogastrisk sond är en tunn, mjuk plastslang som förs in via näsan och ner till magsäcken för att ge näring och mediciner när en person inte kan svälja tillräckligt med mat

säkerhet inte visats då tillståndet är så ovanligt eller att etiska aspekter hindrar insamlandet av data. Läkemedlet har sedan 2016 sär-läkemedelsstatus i Europa.

3.1 Indikation

Upstaza är indicerat för behandling av patienter i åldern 18 månader och äldre med en klinisk, molekyllär och genetiskt bekräftad diagnos på brist på aromatisk L-aminosyra dekarboxylas (AADC) med en svår fenotyp³.

3.2 Verkningsmekanism

AADC-brist är en medfödd sjukdom som påverkar kroppens förmåga att bilda dopamin, ett signalämne i hjärnan som är viktigt för motorisk utveckling. Sjukdomen beror på förändringar i den gen som styr produktionen av ett enzym (AADC) som behövs för att omvandla ämnet L-DOPA till dopamin. När enzymet saknas eller fungerar dåligt minskar dopaminnivåerna, vilket gör att barn med AADC-brist ofta har svårt att utveckla rörelseförmåga.

Upstaza är en genterapi varvid en fungerande version av den felaktiga genen tillförs, där ett ofarligt virus (adenoassocierat virus, AAV) används som bärare, direkt till en specifik del av hjärnan (putamen) viktig för frisättningen av dopamin. Behandlingen hjälper kroppen att producera mer AADC-enzym och därmed mer dopamin, vilket leder till en förbättring av både rörelseförmåga och andra neurologiska funktioner hos patienter med AADC-brist.

3.3 Dosering/administrering

Upstaza tillhandahålls i en injektionsflaska för engångsbruk. Infusionsvätskan administreras genom bilaterala intraputaminala infusioner vid ett kirurgiskt ingrepp på två ställen per putamen (ett specifikt område i hjärnan som bland annat via dopaminfrisättning är involverat i kontroll av motoriska rörelser). Behandlingen ska ges på en klinik som är specialiserad på stereotaktisk neurokirurgi, av en kvalificerad neurokirurg. Vid ett neurokirurgiskt ingrepp ges behandlingen som två infusioner (vätska) under anestesi i vardera putamen (ett parigt organ, område i hjärnan, som spelar en viktig roll för motorisk funktion). Fyra separata infusioner av samma volym tillförs till höger främre putamen, högre bakre putamen, vänster främre putamen och vänster bakre putamen. Varje infusion är 0,08 ml och den totala mängden innehåller $1,8 \times 10^{11}$ vektor genom (vg; genpaket).

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det saknas nationella vårdprogram/behandlingsriktlinjer för patienter med AADC-brist och behandlingsrekommendationer utgår ifrån konsensusriktlinjer för diagnos och behandling av AADC-brist ("Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase, AADC deficiency", Wassenberg et al, 2017) [4].

Då det saknas godkända terapier vid AADC-brist är de läkemedel som används endast symptomlindrande. De har effekt framför allt hos patienter med mildare symptom, lindrar inte alla dessa och ofta behöver flera läkemedel kombineras [4]. De sammanställda konsensusriktlinjerna vid diagnostisering och behandling av AADC-brist anger att första linjens behandling utgörs av dopaminagonister (till exempel pramipexol, ropinirol eller rotigotin) som minskar stelhet i musklerna, monoaminoxidas (MAO)-hämmare (till exempel selegilin), som har en antidepressiv effekt, och pyridoxin (vitamin B6) som har betydelse för nervernas funktion [4]. Ytterligare symptomlindrande behandling utgörs av antikolinergika (hämmar nervimpulser och ofrivilliga muskelrörelser), melatonin (lindrar sömnsvärigheter), benzodiazepiner (ångstdämpande och muskelavslappande) och samt alfa-adrenoreceptorblockerare

³ Fenotyp är de observerbara egenskaperna eller egenskaperna hos en individ baserat på uttrycket av deras gener. Fenotypen bestäms av individens genotyp och påverkas möjligen av andra faktorer, såsom miljöfaktorer eller andra genetiska modifierare. Exempel på fenotyp inkluderar höjd och hårfärg men också observerbara egenskaper som kan mätas i laboratoriet, såsom nivåer av hormoner eller blodkroppar.

(muskelavslappande). Även hydroxitryptofan (stämningshöjande), SSRI-preparat (antidepressiv verkan), folsyra (stimulerar röd blodkroppssyntes), klonidin (smärtlindrande) och botulinumtoxininjektioner (muskelavslappande) kan användas [4].

5 Jämförelsealternativ

Företaget anger att inget tillägg till bästa understödjande vård utgör relevant behandlingsalternativ till Upstaza. Företagets motivering är att det saknas godkända läkemedelsterapier för behandling av AADC-brist och att behandling består endast av symptomlindrande läkemedel, vilka utgår ifrån riktlinjerna vid diagnostisering och behandling av AADC-brist, ovan beskrivna [4].

TLV:s diskussion

De läkemedel som används vid behandling av AADC-brist är endast symptomlindrande. TLV anser att inget tillägg till bästa understödjande vård är relevant jämförelsealternativ till Upstaza i tillägg till bästa understödjande vård. Detta eftersom det saknas godkända terapier vid AADC-brist utöver symptomlindrande behandling [4]. TLV:s kliniska expert anger att de internationella konsensusriktlinjerna efterföljs i svensk sjukvård och TLV anser att behandling med Upstaza främst kommer att ske i tillägg till bästa understödjande vård.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, liksom företaget, att inget tillägg till bästa understödjande vård utgör relevant jämförelsealternativ till Upstaza i tillägg till bästa understödjande vård, vid behandling av patienter i åldern 18 månader och äldre med en klinisk, molekyllär och genetiskt bekräftad diagnos på brist på aromatisk L-amino-syradekarboxylas (AADC) med en svår egenskap (fenotyp). Detta då behandlingsalternativ för patienter med AADC-brist saknas och behandling i svensk sjukvård utgörs av endast symptomlindring (bästa understödjande vård).

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har godkänt eladokagen-exuparvovek (Upstaza) som sär läkemedel under exceptionella omständigheter. De tre studier som ligger till grund för marknads godkännande i Europa är en retrospektiv fas I/II-studie (AADC-CU/1601), en fas I/II-studie (AADC-010) och en fas IIB-studie (AADC-011) [13] [14]. En fjärde pågående långtidsuppföljningsstudie (AADC-1602) inkluderar de patienter som deltog i de tre kliniska studierna (AADC-CU/1601, AADC-010 och AADC-011). De tre studierna använde liknande behandlingsprotokoll, med undantag för nio patienter i fas IIB-studien (AADC-011) som fick en högre dos av eladokagen-exuparvovek. För en sammanfattning av studierna, se Tabell 1.

Tabell 1. Sammanfattning över studier aktuella för marknads godkännande.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
AADC-CU/1601 [15]	Retrospektiv, enarmad, fas I/II observationsstudie Dos: 1,8x10 ¹¹ vg	Ingen jämförelsebehandling (jämförs mot en naturalförlopps kohort)	Patienter 2–8 år med AADC-brist och skalltjocklek lämplig för stereotaktisk kirurgi (n=8).	Vid 60 månader (5 år) uppvisade [-----] % av patienterna full huvudkontroll, [-----] % kunde sitta utan hjälp och [-----] % kunde stå med stöd.
AADC-010 [16, 17]	Öppen, enarmad fas I/II-studie Dos: 1,8x10 ¹¹ vg	Ingen jämförelsebehandling (jämförs mot en naturalförlopps kohort)	Barn 2–6 år med AADC-brist och skalltjocklek lämplig för stereotaktisk kirurgi (n=10).	Vid 60 månader (5 år) uppvisade [-----] % av patienterna full huvudkontroll, [-----] % kunde sitta utan hjälp, [-----] % kunde stå med stöd och [-----] % kunde gå med stöd.

AADC-011 [16] [18]	Öppen, enarmad fas IIb-studie Dos: 1,8x10 ¹¹ vg (n=3, lägre dos) respektive 2,4x10 ¹¹ vg (n=9, högre dos)	Ingen jämförelsebehandling (jämförs mot en naturalförlopps-kohort)	Barn 2–6 år med AADC-brist och skalltjocklek lämplig för stereotaktisk kirurgi (n=12).	Vid 12 månader ökade dopaminmetabolit HVA i CSF. PDMS-2 ökade mer än 10 poäng. Vid 12 månader uppvisade [-----] (lägre dos) och [-----] (högre dos) full huvudkontroll och [-----] (högre dos) kunde sitta utan hjälp.
AADC-1602 [19]	Långtids uppföljningsstudie [-----]	Ingen jämförelsebehandling (jämförs mot en naturalförlopps-kohort)	Barn med AADC-brist, inkluderade i de tre studierna ovan (n=30).	Studien är pågående: [-----] har följts över [-----] och [-----] har full huvudkontroll, [---] kan stå med stöd och [---] även gå med stöd.

PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales andra upplagan, vg: vektorgenom, IQR: "kvartilavstånd" (mått på hur spridd datan är) av dopaminnivåer i olika studier, HVA: homovanillinsyra (primär dopaminmetabolit)

Metod

Studie AADC-CU/1601 var en enarmad retrospektiv observationsstudie baserade på data från kliniska journaler. Studien inkluderade patienter från 2-års ålder med en bekräftad diagnos av AADC-brist som genomgick behandling med eladokagen-exuparvovek, som administrerades under en enda operation till två ställen per putamen om en total dos på $1,8 \times 10^{11}$ vg per patient. Studie AADC-010 var en enarmad öppen studie, i vilken eladokagen-exuparvovek administrerades under en enda operation till två ställen i vardera putamen, om en total dos på $1,8 \times 10^{11}$ vg per patient. Inkluderade patienter hade en bekräftad diagnos av AADC-brist. Studie AADC-011 var en enarmad öppen studie, i vilken patienterna behandlades med en lägre dos ($1,8 \times 10^{11}$ vg per patient) eller högre dos ($2,4 \times 10^{11}$ vg per patient) av eladokagen-exuparvovek under en enda operation. Studie AADC-1602 är en pågående långtids uppföljningsstudie, som inkluderade studiedeltagare ifrån de tre kliniska studierna AADC-CU/1601, AADC-010 respektive AADC-011 (n=30).

De kliniska studierna inkluderade totalt 30 patienter (barn) med en bekräftad diagnos av allvarlig AADC-brist, enligt företaget definierad som ingen eller dålig huvudkontroll vid två års ålder. I samtliga studier dokumenterades diagnosen AADC-brist genom analys av ryggvätska⁴ (cerebrospinalvätska, CSF), för neurotransmittormetaboliterna 5-hydroxiindolättiksyra (HVA) och 5-hydroxiindolättiksyra (5-HIAA), och bekräftad genom enzymaktivitetstest eller screening för AADC-genmutation.

Utfallsmått

Gemensamt utfallsmått för de kliniska studierna (AADC-CU/1601, AADC-010 och AADC-011) var uppnående av motoriska milstolpar baserade på följande fyra komponenter: full huvudkontroll, sitta utan hjälp, stå med stöd och gå med stöd. Att uppnå en motorisk milstolpe fastställdes utifrån Peabody Developmental Motor Scales andra upplagan⁵ (PDMS-2)-poäng, en av de mest använda och väl validerade skalorna, som används för att utvärdera grovmotorisk utveckling hos barn från nyföddhetsperioden upp till fem års ålder [20].

I studie AADC-CU/1601 var det primära utfallsmåttet att uppnå motoriska milstolpar bedömda med PDMS-2 (full huvudkontroll, sitta utan hjälp, stå med hjälp och gå med stöd) vid 60 månader, jämfört med en naturalförloppskohort (se paragraf 6.2).

⁴ Ryggvätska (cerebrospinalvätska, CSF) är en klar, vattnig vätska som skyddar hjärnan och ryggmärgen och förser dem med näringsämnen (Ref: 1177 Vårdguiden).

⁵ PDMS-2 är ett verktyg för bedömning av ett barns motoriska utveckling upp till utvecklingsåldern 5 år som utifrån motoriska milstolpar bedömer, via olika delmoment, både grov- och finmotorik (Referens: FDA, <https://www.fda.gov/media/166830/download>, 2023)

I studie AADC-010 liksom AADC-011 var primärt effektmått en ökning av koncentrationerna av HVA eller 5-HIAA i CSF, liksom en ökning av PDMS-2-poäng på mer än 10 poäng efter 12 månader. Efter dialog med den amerikanska livsmedels- och läkemedelsmyndigheten (FDA) och den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) under 2017 justerades de primära effektmåtten i studien AADC-010 till att uppnå motoriska milstolpar bedömda med PDMS-2 efter, 60 månader (5 år). Syftet var att bättre fånga viktiga motoriska utvecklingsmål, bedömda med PDMS-2 vid 60 månaders uppföljning (5 år).

Sekundära utfall som mättes i studierna inkluderade utveckling och motorisk funktion (mätt med Alberta Infant Motor Scale⁶ (AIMS) utveckling och kognition (mätt med Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers i AADC-CU/1601, och Bayley-III-skalan⁷, se nedan, i studierna AADC-010 och AADC-011), frekvens av och tid spenderad i ofrivilliga, upprepade ögonrörelser (okulogyrisk kriser), frekvens av slapphet, ofrivilliga muskelspasmer i extremiteter (extremitetsdystoni), stimulusprovocerad dystoni och okontrollerade ögonrörelser tillsammans med ofrivilliga rörelser i anstiktet (okulogyr ansiktsdyskinesi), kroppsvikt och säkerhetsutfall inklusive en fullständig journal över alla biverkningar, neurologiska undersökningsfynd och virusutsöndring.

Resultat

Motorisk funktion (studie AADC-CU/1601, AADC-010 och AADC-011)

Med undantag för en patient hade alla patienter som deltog i de kliniska studierna allvarliga AADC-bristsymtom, vid studiestart, enligt klassificeringen som presenteras i Wassenberg et al. (2017). Det vill säga ingen patient hade full huvudkontroll, tillika kunde inte sitta utan eller med hjälp och inte heller gå utan stöd [4]. Vid studiestart var medelåldern 4 år, medelvikten 11,1 kg och 40 procent var flickor [21]. Företaget uppger sammanfattningsvis att jämfört med en kohort med naturligt sjukdomsförlopp (en naturalförloppskohort, beskriven i detalj under paragraf 5.2) uppnådde försökspersonerna som fick behandlingen i dessa studier en bibehållen motorisk kontroll som annars inte var att vänta. Studiespecifika resultat redovisas nedan.

I studie AADC-CU/1601 extraherades data från journaler för 8 patienter (3 flickor och 5 pojkar), medelålder vid studiestart 4,9 år (standardavvikelse, SD 2,1) och medelvikt 11,49 kg (standardavvikelse 2,67), som hade behandlats med eladokagen-exuparvovek enligt ett "compassionate use"-förfarande. Efter 60 månader uppvisade [-----] behärskning av den motoriska milstolpen full huvudkontroll och att sitta utan hjälp och två (25 %) kunde stå med stöd.

I studie AADC-010 inkluderades tio patienter (5 flickor och fem pojkar) med medelålder vid studiestart 4,4 år (52,50 månader, standardavvikelse 30,84) och medelvikt 12,65 kg (standardavvikelse 4,67). I studien ökade vid 12 månader PDMS-2 med 62 poäng (IQR 39–93; $p=0,005$). Dopaminmetabolit HVA i CSF ökar med median av 25 nmol/L (IQR 11–48; $p=0,012$). Serotoninmetabolit 5-HIAA ökade inte (primär utfallsvariabel). Sekundära utfallsvariabler (12 månader) var viktökning med 3 kg i median. Alberta Infant Motor Scale (AIMS) för motorisk utveckling hos spädbarn ökade med 17 poäng, (IQR 9–24; $p=0,005$). Ökning av kognitiv och språklig förmåga på subskala av Bayley-III. Signifikant ökad AADC aktivitet i putamen visat med upptag av 6-[¹⁸F]-fluoro-IDOPA (FDOPA) på positronemissionstomografi (PET) [22]. Vid 60 månader (5 år) uppvisade [-----] full huvudkontroll, [-----] kunde sitta utan hjälp, [-----] kunde stå med stöd och [-----] kunde gå med stöd (sekundära utfallsvariabler, databrytpunkt 16 juni 2023).

⁶ Alberta Infant Motor Scale (AIMS) är ett standardiserat verktyg som används för att bedöma grovmotorik hos spädbarn från födseln till 18 månaders ålder. Det utvärderar ett spädbarns viktbarande, hållning och antigravitationsrörelser i fyra positioner: liggande, ryggliggande, sittande och stående. AIMS hjälper till att identifiera motoriska förseningar, följa utvecklingen över tid och fungerar som ett forskningsverktyg för att utvärdera interventioner. (Referens: National Institute for Health, 2022)

⁷ Bayley-III mäter ett barns utveckling inom fem huvudområden: kognition, språk (reception och uttryck), motorik (fin och grov), socioemotionell förmåga och adaptivt beteende. Verktyget används för att identifiera utvecklingsförseningar hos barn mellan 1 och 42 månader, hjälpa till med interventionsplanering och följa upp framsteg. Skalan är en av de skalor som kan anses ha högst prediktiv validitet vid bedömningar för nyfödda barn upp till två års ålder. (Referens: BMJ Open, vol. 8, no. 10, 2018)

I studie AADC-011 inkluderades tolv patienter (4 flickor och 8 pojkar) med medelåldern 2,6 år (31,3 månader, SD 15,65) och medelvikt 9,59 kg (SD 8,08). Jämfört med studiestart ökade efter 12 månader dopamin metabolit HVA i CSF. PDMS-2 ökade mer än 10 poäng jämfört med studiestart (primär utfallsvariabel). [-----] patienter förbättrades på PDMS-2, AIMS och Bayley-III total och subskalepoäng från studiestart. Vid 12 månader uppvisade [-----] (dosen $1,8 \times 10^{11}$ vg) och [-----] (dosen $2,4 \times 10^{11}$ vg) full huvudkontroll, [-----] (dosen $2,4 \times 10^{11}$ vg) kunde sitta utan hjälp. Patienter som fick eladokagen-exuparvovek vid yngre ålder uppvisade ett större behandlingsvar.

Företaget har inkommit med ytterligare data efter uppföljning av patienter i studierna AADC-CU/1601, AADC-010 och AADC-011 med databrytpunkt 2 mars 2024. Resultaten med databrytpunkt 16 juni 2023 visar att [-----] hade full huvudkontroll och [-----] kunde sitta utan hjälp redan 3 månader efter behandling. Utöver detta visar uppdateringen att ytterligare [-----] hade uppnått full huvudkontroll efter 60 månader (kumulativt [--] vid denna tidpunkt) och ytterligare en patient kunde gå med stöd 72 månader efter behandling (kumulativt [--] vid denna tidpunkt) [23].

Sekundära utfallsmått

Förutom förbättringar av viktiga motoriska milstolpar, utvecklade patienter som behandlades med eladokagen-exuparvovek även mätbara förbättringar av kognitiv funktion och språkfärdigheter och vissa kunde kommunicera, förstå och interagera med vårdgivare efter behandlingen. Hos [--] försökspersoner som behandlades med eladokagen-exuparvovek i studierna AADC-010 och AADC-011 utvärderades med hjälp av Bayley-III, en standardbedömning av kognition, språk och motorisk utveckling för barn i åldrarna 1 till 42 månader. Dessa försökspersoner uppvisade förbättrade kognitiva samt receptiva och expressiva kommunikationspoäng [19]. Med tiden uppvisade alla försökspersoner gradvisa, ihållande och kliniskt meningsfulla öknings av genomsnittlig total språkpoäng, vilket är den kombinerade poängen för underskalor av receptiv och expressiv kommunikation. I naturalförlopps-kohorten (beskriven under 5.2) finns inga rapporterade förbättringar av kognitiva och språkliga färdigheter.

Sammanfattningsvis och deskriptivt utvecklades signifikant motorisk funktion efter 60 månader, vilket tyder på en utveckling mot "motorisk självständighet". Kroppsvikten ökade hos de flesta deltagarna i studierna och signifikant efter 60 månader. Efter behandling med eladocagen- exuparvovek minskade antalet patienter med slapphet, OGC-episoder, extremitetsdystoni och stimulusprovocerad dystoni under det första året[24].

Långtidsuppföljningsstudien AADC-1602

Studie AADC-1602 är en pågående långtidsuppföljningsstudie [-----] där patienter (n=30) ifrån de tre studierna ovan inkluderats (AADC-CU/1601, AADC-010 och AADC-011). Uppföljningstiden för dessa patienter varierar från [-----]. Totalt har fyra patienter följts över [-----] och av dessa har [-----] full huvudkontroll, [-----] kan stå med stöd och [-----] gå med stöd. För sammanfattning av det kumulativa antalet patienter (studierna AADC-CU/1601, AADC-010, AADC-011 och AADC-1602) som uppnår antingen framväxande (poäng på "1") eller behärskar (poäng på "2") PDMS-2 motoriska milstolpar, se Tabell 2 och Figur 1. Resultatet vid [-----] utgår ifrån företagets interimrapport för den ännu inte avslutade uppföljningsstudien AADC-1602 med databrytpunkt 16 juni 2023.

Tabell 2. Kumulativt antal patienter som uppnådde antingen nya eller behärskade motoriska milstolpar vid tidpunkter efter genterapi (studierna AADC-CU/1601, AADC-010, AADC-011 och AADC-1602, databrytpunkt 2 mars 2024).

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

N=antal, PDMS-2=peabody developmental motor scale (andra upplagan)

*Baserat på resultat ifrån PDMS-2 och inkluderande poäng om "1" eller "2" för varje milstolpe.

Figur 1. Kumulativt antal patienter som uppnådde nya och behärskade motoriska milstolpar vid tidpunkter efter genterapi (studierna AADC-CU/1601, AADC-010, AADC-011 och AADC-1602, databrytpunkt 16 juni 2023).

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Biverkningar

Enligt produktresumén var den vanligaste biverkningen dyskinesi (det vill säga onormala, ofrivilliga rörelser som främst drabbar armar och ben, bålen eller käkarna, och som är en manifestation av något bakomliggande sjukdomstillstånd), som rapporterades hos 26 (86,7 %) patienter och var vanligt förekommande under de första 2 månaderna efter behandlingen [25].

Tabell 3. Biverkningar som förekom hos ≥ 2 patienter i tre öppna kliniska studier (n=30).

Organsystemklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$)
Metabolism och nutrition		Matningssvårigheter
Psykiska störningar	Initial insomni	Irritabilitet
Centrala och perifera nervsystemet	Dyskinesi	
Magtarmkanalen		Salivhypersekretion

Tabell 4. Biverkningar relaterade till neurokirurgi som förekom hos ≥ 2 patienter i tre öppna kliniska studier (n = 30).

Biverkningskategori	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
Blodet och lymfsystemet	Anemi
Centrala och perifera nervsystemet	Cerebrospinalvätskeläckeage*

*Kan inkludera pseudomeningocele

Företaget anger att data för biverkningar har rapporterats för 17 patienter från månad 13 till minst dag 369. Femton patienter/personer (88,2 %) rapporterade en biverkning under denna tid, med totalt 135 rapporterade händelser. Det är värt att notera att det totala antalet biverkningar i upp till 13 månader och efter 13 månader var 616, vilket visade att majoriteten av de rapporterade biverkningarna inträffade inom de första 13 månaderna efter behandling. Sammanfattningsvis anger företaget att av de totalt 30 patienter (100 %) upplevde 26 (87 %) biverkan relaterade till läkemedelsbehandling med eladokagen-exuparvovek. Dyskinesi⁸ var den biverkan som förekom hos över 20 procent av patienterna [23]. Alla försökspersoner upplevde minst 1 läkemedelsrelaterade biverkning (TEAE) inom de första 13 månaderna efter genterapi. Dessutom inträffade majoriteten av TEAE:erna (481/616 händelser, 78,1 %) inom de första 13 månaderna. De vanligaste TEAE:erna (pyrexia och dyskinesi) tenderade att inträffa under de första 13 månaderna efter behandling.

Allvarliga biverkningar (SAE)

Företaget anger att de flesta rapporterade TAEAs var av mild eller moderat intensitet. TEAE:s av allvarlig intensitet upplevdes av 11 försökspersoner (36,7 %). Biverkningar som klassificeras som allvarliga rapporterades av 9 av dessa försökspersoner som tillhörde dosen $1,8 \times 10^{11}$ vg och av 2 försökspersoner som tillhörde dosen $2,4 \times 10^{11}$ vg. De vanligaste orsakerna till infektionshändelserna var lunginflammation (14 patienter, 47 %), gastroenterit (inflammation i mage och tarm, 11 patienter, 37 %), uttorkning (5 patienter, 17 %), prexi (feber, 5 patienter, 17 %), urinvägsinfektion (5 patienter, 17 %) och hypovolymic shock (ett akut tillstånd där kroppen har förlorat mer än 20 % av sitt blod- eller vätskevolym, 3 patienter, 10 %).

Död

Företaget uppger att det totalt avled sju (7) patienter i de kliniska studierna (AADC-CU/1601, AADC-010, AADC-011 och AADC-1602), med datauppföljning februari 2020, av forskningsledaren bedömda som sannolikt icke relaterade till administrering av eladokagen-exuparvovek.

En patient upplevde en allvarlig biverkning i form av encefalopati orsakad av influensa B (studie AADC-010, 11 månader efter genterapi), ett samlingsnamn för en sjukdom eller ett tillstånd där hjärnans funktion påverkas orsakad av till exempel infektion, vilken anges som dödsorsak (vid 12-månaders uppföljningsbesöket). En patient dog fyra (4) månader efter 5-årsuppföljningsbesöket (studie AADC-CU/1601). Dödsorsaken bedömdes vara relaterad till det underliggande tillståndet AADC-brist. En patient, behandlad vid 93 månaders ålder (7,8 år, studie AADC-010), upplevde en allvarlig biverkning hjärtstillestånd. En patient, behandlad vid 35 månaders ålder (2,9 år, studie AADC-010) lämnades obebaktad i badkaret, sex (6) år efter genterapi, och upplevde ett hjärt-lungstopp och dog strax därefter.

I den långsiktiga uppföljningsstudien AADC-1602 avled tre patienter till följd av allvarliga biverkningar som enligt forskningsledaren inte bedömdes ha samband med genterapin. Död orsakades av att mat eller vätska hamnade i luftvägarna (aspiration), hjärtstillestånd och organsvikt.

6.2 Övrigt underlag för skattning av relativ effekt

Företaget anger att orsaken till att ingen av de kliniska prövningarna hade en jämförelsegrupp, är på grund av den extremt sällsynta karaktären hos AADC-brist och av etiska skäl. I avsaknad

⁸ Dyskinesi är ett brett begrepp för okontrollerbara, ofrivilliga muskelrörelser, såsom spasmer, ryckningar, vridande rörelser eller svängningar. Det kan vara snabba eller långsamma, och kan påverka hela kroppen eller specifika delar, som ansikte, armar eller ben.

av en direkt jämförande studie mellan eladokagen-exuparvovek och bästa understödjande vård har företaget skattat den relativa effekten utifrån jämförelsen mot en så kallad naturalförloppskohort, nedan beskriven [1].

Företaget jämför den klinisk effekten av behandling med eladokagen-exuparvovek mot inget tillägg till bästa understödjande vård utifrån en naiv jämförelse, där naturalförloppskohorten (nedan beskriven, Bergkvist et al, 2022) utgör jämförelse mot de kliniska studierna (AADC-CU/1601, AADC-010 och AADC-011). Genom att bedöma kvantitativ motorisk funktion (med hjälp av verktyg som PDMS-2 och Alberta Infant Motor Scale) och kvalitativa beskrivningar av individuell utveckling, uppskattades den motoriska milstolpen för varje försöksperson[21].

Naturalförlopp vid AADC-brist, jämförelsearmen i de kliniska studierna

Hwu et al. utförde 2017 en retrospektiv systematisk litteraturöversikt med syfte att beskriva det naturliga sjukdomsförloppet vid AADC-brist. Översikten inkluderade 37 patienter, medianåldern var 4,4 år, intervall (1,3–11,3 år) och med undantag av en patient hade alla brist på motorik förenlig med allvarlig AADC-brist definierad enligt Wassenberg et al. (2017). Viktökningen hos patienterna låg inom det normala intervallet under de första månaderna efter födseln, men följdes av en kraftig minskning mellan åldrarna 1–4 år. Ingen av patienterna hade full huvudkontroll, definierad som förmågan att hålla huvudet upprätt i sittande position, vid studiens slutpunkt (n=36). Ingen av dessa patienter uppnådde någon grovmotorisk milstolpe under uppföljningsperioden, det vill säga de utvecklade inga motoriska färdigheter någon gång under sina liv[26].

Bergkvist et al. (2022) utvecklade därefter en databas över det naturliga förloppet vid AADC-brist, bestående av patienter med AADC-brist. Litteraturöversikten för denna historiska kontroll, så kallade naturalförloppskohort, inkluderade fall- och fallserierapporter, kliniska studier av patienter med diagnostiserad AADC-brist och litteraturöversikter av publikationer (n=94) och analyser av patienter (n=185 med högkvalitativa data, n=96 med fastställd fenotyp) med AADC-brist. Medelålder vid diagnos var 3,2 (standardavvikelse $\pm 5,7$) år och de flesta patienterna (57 %) fick standardbehandlingar (bästa understödjande vård), som inte involverar genterapi, som visade begränsad förmåga att behandla sjukdomens symtom i patientpopulationen. Endast cirka 3 procent av patienterna, vilka som mest har huvudkontroll vid 2 års ålder, förbättrades efter behandling.

Enligt företaget utgör de patienter i naturalförloppskohorten som inte hade uppnådd huvudkontroll (eller en högre motorisk milstolpe) och som var <4 år i genomsnitt vid diagnos (n=69) ett jämförbart urval av patienter med de som behandlades med eladokagen-exuparvovek i de kliniska studierna (AADC-CU/1601, AADC-010 och AADC-011). Vid behandling med BUV, inom cirka 1 år, var för denna population den högsta uppnådda motoriska milstolpen gå med stöd för 1,5 procent (dvs. 1/69) av patienterna och sitta utan hjälp för ytterligare 1,5 procent.

Överlevnad vid AADC-brist

Patienter med AADC-brist dör ofta inom det första decenniet av sina liv och denna för tidiga död beror vanligtvis på samsjuklighet såsom hjärthändelser, multipel organsvikt, lunginflammation, kvävning eller akuta komplikationer under en okulogyrisk kris, eller är oförklarlig [21]. Bergkvist et al. (2022) konkluderar att diagnosen av tillståndet ofta var försenad och vanligtvis inte inträffade förrän vid ungefär 3 års ålder, att patienter med bästa understödjande vård (det vill säga utan genterapi) ofta dör inom det första tio levnadsåren och att standardbehandlingen av AADC, som inte involverar genterapi (bästa understödjande vård), har begränsad förmåga att behandla sjukdomens symtom. Endast cirka 3 procent av patienterna, vilka som mest har huvudkontroll vid 2 års ålder, förbättras efter denna behandling[1]. I naturalförloppskohorten rapporterades 16 dödsfall och dödsorsakerna berodde ofta på sepsis och andningskomplikationer inklusive lunginflammation, kvävning och bronkoaspiration, vilka alla kan ha orsakats av dålig muskelfunktion på grund av AADC-brist. Åtta av dessa inträffade för patienter vilka som högst hade uppnått endast huvudkontroll vid två års ålder. Vid behandling

med bästa understödjande vård, inom cirka 1 år, var för populationen med svår fenotyp (n=69) den högsta uppnådda motoriska milstolpen gå med stöd för 1,5 procent (dvs. 1/69) av patienterna och sitta utan hjälp för ytterligare 1,5 procent.

TLV:s diskussion

Behandlingseffekt, PDMS-2-poäng och motoriska milstolpar

AADC-brist är en sällsynt sjukdom och eladokagen-exuparvovek är ett sär läkemedel som har godkänts av EMA under så kallade exceptionella omständigheter. De studier som ligger till grund för godkännandet omfattar få patienter och resultaten jämförs mot historiska kontroller med bästa understödjande vård. Mot bakgrund av detta anser TLV att det är svårt att dra säkra slutsatser kring den relativa kliniska effekten av eladokagen-exuparvovek.

Det kliniska effektmått som inkluderas i den hälsoekonomiska modellen är motorisk funktion, baserat på antalet PDMS-2-poäng, i studierna AADC-CU/1601, AADC-010 samt AADC-011. Företaget relaterar en förändring i total PDMS-2-poäng över tid till uppnådda motoriska milstolpar, med ett tröskelvärde på 40 poäng (meaningful score difference, MSD) som indikerar en klinisk relevant förbättring. TLV anser att ett tröskelvärde på 40 poäng är rimligt. Detta baseras på att den amerikanska livsmedels- och läkemedelsmyndigheten Food and Drug Administration (FDA) har angivit att en MSD på 40 poäng i den totala PDMS-2-poängen möjliggör tolkning av kliniskt relevanta förändringar hos patienter med AADC-brist [27].

För samtliga sekundära utfallsmått, inklusive förbättringar av kognitiv funktion och språkfärdigheter och då vissa patienter kunde kommunicera, förstå och interagera med vårdgivare efter behandlingen, uppvisade patienterna sammanfattningsvis även förbättringar jämfört med baslinjen över samtliga sekundära utfallsmått i de kliniska studierna[21]. TLV noterar även att korrelationer mellan förändring från baslinjen i Total PDMS-2 och poängen för kognition och receptiv kommunikation enligt Bayley-III-skalan, tyder på att vid AADC-brist kan förbättringar av motorisk funktion mätt med PDMS-2 vara associerade med förbättringar inom andra domäner (inklusive icke-motoriska domäner).

EMA konstaterar i sin bedömning att sjukdomen är mycket sällsynt, de tre huvudstudierna (AADC-CU/1601, AADC-010 och AADC-011) var små och patientantalet var lågt. Samtidigt visar dessa att eladokagen-exuparvovek är effektivt när det gäller att uppnå viktiga utvecklingsmilstolpar hos barn såsom att förbättra förmågan att kontrollera huvudrörelser och att sitta hos patienter med AADC-brist. EMA konstaterar att dessa fördelar, hos barn som behandlas med Upstaza, anses kliniskt relevanta av kliniska experter som är involverade i behandling av patienter med AADC [24]. Mot denna bakgrund anser TLV att behandling med eladokagen-exuparvovek är effektivt för att uppnå viktiga utvecklingsmilstolpar hos barn med svår AADC-brist. TLV:s kliniska expert framhåller att den observerade behandlingseffekten är påtaglig och anmärkningsvärd, särskilt med tanke på den diagnostiska fördröjning som förelegat hos de flesta patienter. Detta skiljer sig från många andra neurologiska sjukdomar där behandling måste initieras presymptomatiskt eller tidigt för att ge någon som helst effekt.

TLV delar, i likhet med NICE [21], företagets bedömning att naturalförloppskohorten (Bergkvist et al, 2022) utgör ett jämförbart urval av patienter med de som behandlades med eladokagen-exuparvovek i de kliniska studierna (AADC-CU/1601, AADC-010 och AADC-011). Företagets jämförelse mellan eladokagen-exuparvovek-behandlade patienter och denna naturalförloppskohort visar att behandlingen leder till att uppnå motoriska milstolpar, vilket inte är förväntat i naturalförloppskohorten, hos patienter med svår AADC-brist. TLV anser att det föreligger mycket hög osäkerhet vid bedömning av eladokagen-exuparvoveks relativa kliniska effekt, vid behandling av patienter med AADC-brist och svår fenotyp. Detta eftersom de kliniska studierna saknar kontrollgrupp, består av endast något eller några tiotal patienter och då en naiv jämförelse, mot en naturalförloppskohort, innebär en mycket hög osäkerhet. Dessa slutsatser baseras på mätningar med Bayley (upp till 3,5 år) och PDMS-2 (upp till 5 år), vilket innebär att bedömningen utgår från behandling som ges i tidig ålder.

De biokemiska analyserna tyder på att vid behandling med eladokagen-exuparvovek ökar om-sättningen av dopamin, vilket är centralt för förbättrad motorisk aktivitet, däremot saknas indikation för att även serotoninomsättningen ökar[22]. Det är också oklart huruvida tillförsel till andra hjärnregioner eller upprepad behandling skulle medföra ytterligare förbättring [12]. Utifrån detta anser TLV att serotoninets påverkan på det autonoma nervsystemet, det endokrina systemet och det kardiovaskulära systemet kvarstår trots behandling.

Långsiktig behandlingseffekt

TLV konstaterar att det är visat att behandlingseffekten av eladokagen-exuparvovek kan kvarstå i upp till tio år efter behandling. Samtidigt är detta förknippat med mycket hög osäkerhet eftersom majoriteten av patienterna i de kliniska studierna endast följdes under en kortare tidsperiod (59,3 månaders, knappt fem år, medianuppföljning) och då endast ett fåtal patienter redovisade resultat efter en längre uppföljningstid [-----]. En ytterligare bidragande osäkerhet är huruvida det låga patientantal som följdes under en längre tid, är representativa för hela patientpopulationen.

Upstaza är en genterapi baserad på en rekombinant AAV2-vektor (rAAV2), som kan överföra genetiskt material (transducera) till celler. I celler som inte delar sig lika frekvent kan AAV2-medierad genöverföring ge ett långsiktigt stabilt genuttryck utan association till inflammation eller toxicitet (in vivo) [24]. En annan AAV-baserad terapi är Zolgensma, mot spinal muskela-trofi (SMA), som har dokumenterad effekt med bibehållna motoriska milstolpar upp till 7,5 år, särskilt hos presymtomatiska patienter. Företaget anger att effekter av genterapi för AADC-brist skulle bibehållas längre än för SMA, då SMA är en neurodegenerativ sjukdom som kännetecknas av förlust av specifika motoriska neuroner i CNS. Om sjukdomen inte reverseras helt fortsätter motoriska neuroner att dö, vilket innebär att tillförd AVV-vektor också försvinner. AADC-brist är däremot inte en neurodegenerativ sjukdom utan en enzymbrist, som kännetecknas av nedsatt dopaminproduktion. För att åtgärda denna brist tillförs eladocagen-exuparvovec rAAV2-vektorn till dopamin-producerande neuroner i hjärnan, som inte delar sig. Uttrycket av genterapi med eladocagen-exuparvovec späds därför inte ut genom celledning och minskas inte heller genom neurodegeneration. TLV anser att detta ger vetenskapligt stöd för att Upstaza (eladocagen-exuparvovec) har potential för stabil genexpression och därmed långvarig effekt.

Överlevnad och mortalitet

I företagets underlag antas behandling med eladokagen-exuparvovek ha en påverkan på förväntad överlevnad genom ett samband mellan motorisk funktion och mortalitet, där patienter som uppnår högre motoriska milstolpar antas ha lägre mortalitet. TLV:s kliniska expert anger att en högre dödlighet är att vänta hos patienter som inte behandlats med Upstaza, jämfört med de som har behandlats, och att behandlingen förbättrar patienter med svår fenotyp påtagligt, med avseende på att uppnå motoriska milstolpar. Utifrån att risken för samsjukligheter med dödlig utgång vid AADC-brist varierar beroende på motoriskt milstolpe delar TLV, i likhet med NICE och TLV:s kliniska expert, företagets bedömning[21].

TLV konstaterar att det finns begränsat med överlevnadsdata från både kliniska prövningar och publicerade studier om AADC-brist. TLV observerar i det kliniska underlaget att 7 av 30 patienter dog under eller efter avslutad studie. Dödsfallen bedömdes enligt företaget som icke relaterade till behandling med eladokagen-exuparvovek. TLV anser att det föreligger mycket hög osäkerhet kring den relativa behandlingseffekten av eladokagen-exuparvovek med avseende på mortalitet. Detta främst då långsiktiga effektdata [-----] är begränsad då den endast finns tillgängligt för ett fåtal patienter. Även om enstaka patienter har följts och överlevt till högre ålder, saknas data om långsiktig överlevnad för majoriteten av patienterna.

TLV:s bedömning: Det kliniska underlaget består av tre enarmade studier (en retrospektiv fas I/II-observationsstudie, en öppen fas I/II-studie och en öppen fas IIb-studie). Företaget har kommit in med en naiv jämförelse mot en naturalförloppskohort (historiska kontroller), som utgörs av AADC-patienter med ett naturligt sjukdomsförlopp. TLV bedömer att resultaten visar att behandling med eladokagen-exuparvovek i tillägg till bästa understödande vård har bättre effekt än inget tillägg till bästa understödande vård. Effekten mäts utifrån förvärv av motoriska milstolpar: full huvudkontroll, sitta utan hjälp, stå med stöd respektive gå med stöd för patienter i åldern 18 månader och äldre med en klinisk, molekylär och genetiskt bekräftad diagnos på brist på aromatisk L-aminosyra dekarboxylas (AADC) med svår AADC-brist (en svår fenotyp). Dessa milstolpar uppnåddes inte i naturalförloppskohorten.

TLV anser att det föreligger en mycket hög osäkerhet kring den relativa kliniska effekten av eladokagen-exuparvovek vid behandling av patienter med AADC-brist och svår fenotyp. Detta utifrån att de kliniska studierna utgörs av enarmade studier utan kontrollgrupp och endast omfattar ett fåtal patienter. TLV anser att naiva jämförelser är förknippad med högre osäkerhet än direkt jämförande studier.

TLV bedömer att behandlingseffekten avseende uppnådda motoriska milstolpar kan kvarstå i upp till tio år efter behandling med eladokagen-exuparvovek. Bedömningen är förknippad med mycket hög osäkerhet eftersom majoriteten av patienterna i de kliniska studierna endast följdes under en kortare tidsperiod [-----] och då endast ett fåtal patienter redovisade resultat efter en längre uppföljningstid [-----]. En ytterligare bidragande osäkerhet är huruvida det låga patientantal som följdes under en längre tid, är representativa för hela patientpopulationen.

TLV bedömer att överlevnaden för patienter som behandlas med eladokagen-exuparvovek är förknippad med mycket hög osäkerhet. Detta baseras på att uppföljningstiden i de kliniska studierna är begränsad. Även om enstaka patienter har följts och överlevt till högre ålder, saknas data om långsiktig överlevnad för majoriteten av patienterna.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baseras på en överlevnadsmodell (Multi-state survival-modell) för patienter i åldern 18 månader och äldre med en klinisk, molekylär och genetiskt bekräftad diagnos på brist på aromatisk L-aminosyra dekarboxylas (AADC) med en svår fenotyp. I modellen utvärderas kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) för behandling med genterapin Upstaza (eladokagen-exuparvovek) som tillägg till bästa understödjande vård jämfört med inget tillägg till bästa understödjande vård.

Den hälsoekonomiska modellstrukturen består av fem hälsotillstånd kopplade till motorisk funktion (milstolpar), samt ytterligare ett hälsotillstånd för död (se Figur 2). Dessa är:

- NMF - Ingen motorisk funktion (No motor function)
- FHC - Full huvudkontroll (Full-head control)
- SU - Sitta utan hjälp (Sitting unassisted)
- SWS - Stå med stöd (Standing with support)
- WWA - Gå med stöd (Walking with assistance)
- Död

Modellen är uppdelad i två faser: en utvecklingsfas och en långsiktig fas. Utvecklingsfasen sträcker sig över [--] år och speglar patienternas förflyttning till högre milstolpar baserat på effektdata från de kliniska studierna för Upstaza. Företaget har valt [--] år för utvecklingsfasen, vilket är något längre än den maximala uppföljningstiden i studien, för att inkludera rimliga förbättringar utan att anta ytterligare långsiktiga förbättringar utöver tillgänglig evidens. Patienterna kan även förflytta sig till hälsotillståndet 'Död'. För jämförelsearmen, inget tillägg till bästa understödjande vård, baseras effektdata på historiska data [1] (Bergkvist et al. 2022). I den långsiktiga fasen antas patienterna behålla den högsta milstolpe som uppnåtts under utvecklingsfasen, det vill säga patienterna kan inte förflytta sig till bättre eller sämre milstolpar. I denna fas kan patienterna endast förflytta sig till hälsotillståndet 'Död' i modellen. Samtliga patienter befinner sig i hälsotillståndet 'Ingen motorisk funktion' vid baslinjen.

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 2. Den hälsoekonomiska modellstrukturen.

Patientkaraktäristika vid baslinjen hämtas från de kliniska studierna AADC-CU/1601, AADC-010 respektive AADC-011, där medelåldern var 4 år och cirka hälften (40 %) av patienterna var flickor. Ingen av patienterna hade uppnått någon motorisk milstolpe vid baslinjen i studierna. Den genomsnittliga vikten vid baslinjen antas vara 20 kg och ska enligt företaget motsvara en typisk pediatrik patient.

I modellen antas en livstidshorisont och en cykellängd på 3 månader. Kostnader och effekter diskonteras med tre procent.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modell kan användas som grund för den hälsoekonomiska analysen. Detta mot bakgrund av att TLV anser att modellstrukturen i huvudsak speglar sjukdomsforloppet, där indelningen i motoriska milstolpar med tillhörande antaganden om livskvalitet och mortalitet på ett rimligt sätt fångar progressionen i sjukdomstillståndet.

7.2 Effektmått

Det kliniska effektmått som inkluderas i modellen är motorisk funktion, baserat på antalet PDMS-2-poäng, i studierna AADC-CU/1601, AADC-010 samt AADC-011. I företagets grundscenario antas behandling med Upstaza ha en påverkan på förväntad överlevnad genom ett samband mellan motorisk funktion och mortalitet, där patienter som uppnår högre motoriska milstolpar antas ha lägre mortalitet. Mot bakgrund av detta beskrivs företagets modellering av behandlingseffekt genom det kliniska effektmåttet motorisk funktion i detta avsnitt.

7.2.1 Klinisk effekt

PDMS-2-poäng och motorisk funktion/milstolpe

I företagets hälsoekonomiska analys används PDMS-2-poäng från de kliniska studierna AADC-CU/1601, AADC-010, AADC-011 och den långtidsuppföljande studien AADC-1602 för att uppskatta patienternas motoriska funktion. Dessa studier saknar kontrollgrupp. Data visar att vissa patienter uppvisar förbättrad motorisk funktion upp till månad 120 (10 år) efter behandling med Upstaza. Medianuppföljning var 59,3 månader. I modellen antar företaget att behandlingseffekten kvarstår oförändrad från och med år [--] och framåt.

Antalet patienter med tillgängliga resultatdata minskade succesivt vid varje uppföljningstidpunkt, vilket beror på att patienterna inkluderades vid olika tidpunkter. Företaget uppger att detta bortfall, i kombination med det redan låga antalet patienter, innebär att stora mängder data saknas och måste imputeras, det vill säga saknade eller ofullständiga data ersätts genom en statistisk metod med uppskattade värden. För att hantera detta använder företaget en modell där förändring i total PDMS-2-poäng över tid relateras till uppnådda motoriska milstolpar, med ett tröskelvärde på 40 poäng (MSD⁹) som indikator på en klinisk relevant förbättring. Modellen bygger på individuella PDMS-2 poäng från 30 patienter i ovan nämnda studier och används för att prediktera motorisk utveckling upp till 12 år efter behandling. För varje patient beräknades förbättringen som multiplar av tröskelvärdet, vilket innebär att förändringen över tid uttrycks i förhållande till gränsen för kliniskt relevant förbättring. Motoriska milstolpar tilldelades därefter utifrån antalet uppnådda MSD-multiplar. Företaget anger att det är förredra att använda modellen eftersom den förväntas prediktera förbättringar i motorisk funktion med hög säkerhet, och vara mer känslig än den femgradiga klassificeringen tillåter.

⁹ Meaningful score difference

I företagsmodell antas patienter som behandlas med Upstaza förbättra sin motoriska funktion fram till månad [--] [----] för att sedan antas ha en ihållande och konstant effekt över tid, se Figur 3. Vid månad [--] [----] antas ungefär hälften av patienterna ha uppnått milstolpen "Gå med stöd".

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Förkortningar: NMF - ingen motorisk funktion; FHC - full huvudkontroll; SU - sitta utan hjälp; SWS - Stå med stöd; WWA - Gå med stöd.

Figur 3. Fördelning av patienter över tid mellan olika hälsotillstånd vid behandling med Upstaza baserat på MSD av total PDMS-2.

Historiska data för jämförelsen mot inget tillägg till bästa understödjande vård

Effekten för patienter som behandlas med inget tillägg till bästa understödjande vård är baserad på historiska kontroller på grund av avsaknaden av en kontrollgrupp i de kliniska studierna. Underlaget utgörs av data från Bergkvist et al. (2022), som sammanställer en systematisk litteraturoversikt över samtliga fallrapporter och kliniska studier publicerade fram till december 2019 [1]. 185 patienter ingick i översikten. Av dessa kunde fenotypen fastställas hos 96 patienter. Bland dessa hade majoriteten (72 %, n = 69) inte uppnått någon motorisk milstolpe utöver "Full huvudkontroll", vid två års ålder och räknas enligt företaget ha en svår fenotyp. Effektdata för jämförelsearmen omfattar således dessa 69 patienter som enligt företaget antas ha AADC-brist med en svår fenotyp från Bergkvist et al. (2022)[1]. Företaget uppger att dessa patienter är jämförbara med de som behandlas med Upstaza i studierna AADC-CU/1601, AADC-010 och AADC-011.

Företaget antar att 1,45 procent av patienterna (1 av 69) uppnår milstolpen "Gå med stöd" och att lika stor andel uppnår "Sitta utan hjälp" vid månad 12. Därmed antas att cirka 97 procent av patienterna inte uppnår någon motorisk milstolpe, det vill säga befinner sig i tillståndet "Ingen motorisk funktion". Se Figur 4 nedan.

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Förkortningar: NMF - ingen motorisk funktion; FHC - full huvudkontroll; SU - sitta utan hjälp; SWS - Stå med stöd; WWA - Gå med stöd.

Figur 4. Fördelning av patienter över tid mellan olika hälsotillstånd vid behandling med inget tillägg till bästa understödjande vård.

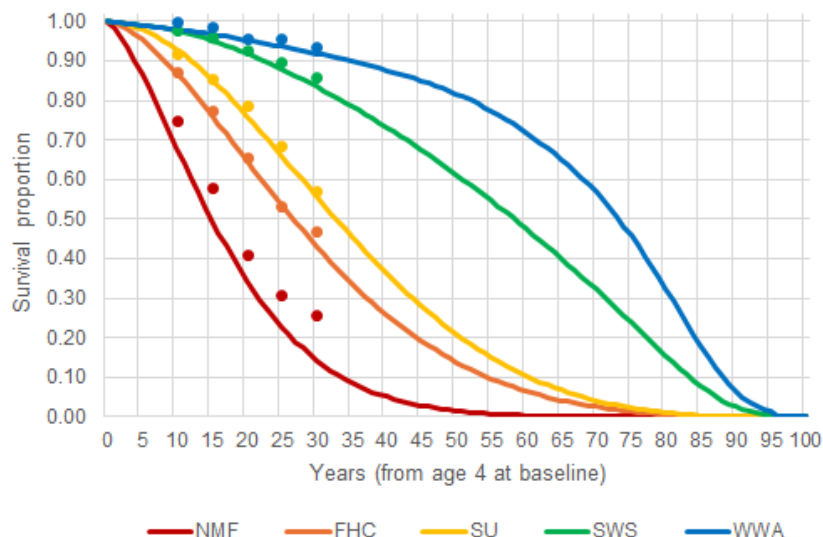
Mortalitet

Det finns begränsat med överlevnadsdata från både kliniska prövningar och publicerade studier om AADC-brist. I företagets modell antas mortalitetsrisken variera beroende på hälsotillstånd. Företaget använder data från patienter med cerebral pares (CP) som en proxy för att modellera sambandet mellan motorisk funktion och överlevnad vid AADC-brist. Brooks et al. (2014) rapporterar om överlevnaden för individer med CP, i åldern fyra år och äldre, som var patienter vid California Department of Developmental Services mellan år 1983 och år 2010 (n=16 440) [28]. Svårighetsgraden för varje patient registrerades baserat på motorisk funktion, och patienterna klassificerades utifrån färdigheter i att lyfta huvudet i bukläge, rulla runt, sitta, krypa och gå. Patienterna klassificerades vidare baserat på deras förmåga att äta själva eller behov av gastrointestinala interventioner (till exempel sondmatning).

Företaget har sedan mappat uppskattningarna om överlevnad från Brooks et al. (2014) till hälsotillstånden i modellen [28]. Till exempel antas hälsotillståndet "Ingen motorisk funktion" vara likvärdig med CP-patienter som sondmatades och som inte lyfte huvudet i bukläge.

Företaget har utfört överlevnadsanalyser med hjälp av mappade data från Brooks et al (2014). Modellspecifikationerna för överlevnad följer det tillvägagångsätt som beskrivs i Zhang et al. (2025) [29], där Weibull-extrapolering identifierades som mest lämplig i alla hälsotillstånd förutom för "Gå med stöd" där en exponentiell extrapolering användes. Dessa fördelningar valdes eftersom de gav bäst statistisk passform (lägst AIC/BIC) och bedömdes vara kliniskt rimliga för extrapolering.

I Figur 5 nedan illustreras de modellerade överlevnadskurvorna för olika motoriska milstolpar, jämfört med uppskattningarna från Brooks et al. (2014) för patienter med cerebral pares vid 10, 15, 20, 25 och 30 års ålder. Modellens uppskattningar stämmer väl överens med Brooks et al. (2014) för alla tillstånd utom "Ingen motorisk funktion", där medianöverlevnaden (15 år) är något lägre än Brooks et al. (2014) (15–20 år) [28]. Företaget uppger att överlevnaden för patienter med 'Ingen motorisk funktion' kan vara överskattad och hänvisar till att de har konsulterat klinisk expert.

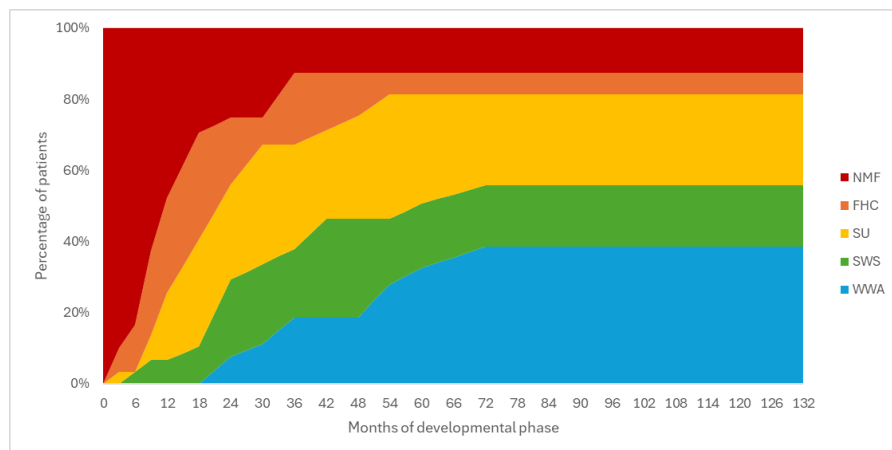


Figur 5. Överlevnadskurvor för respektive hälsotillstånd.

TLV:s diskussion

PDMS-2-poäng och motorisk funktion/milstolpe

TLV anser att det är mer tillförlitligt att basera analysen på faktiska, uppmätta data än modellerade uppskattningar. Även om en modell kan hantera saknade data, bygger den på antaganden om hur behandlingseffekten utvecklas över tid, antaganden som inte är underbyggda av de observerade resultaten. Detta innebär att modellen medför ytterligare osäkerhet, särskilt givet det redan begränsade underlaget från en enarmad studie utan kontrollgrupp. Dessutom överskattar företagsmodellen behandlingseffekten jämfört med vad som faktiskt observerats. Till exempel är de predikterade resultaten för den högsta motoriska milstolpen, 'Gå med stöd', betydligt högre än vad som rapporterats i de kliniska studierna. Figur 6 nedan illustrerar fördelningen baserat på observerade milstolpar. TLV utgår från dessa i scenarioanalyserna.



Figur 6. Fördelning av patienter som behandlas med Upstaza baserat på observerade motoriska milstolpar.

Duration av effekt

TLV anser att effektdata är osäker eftersom det baseras på enarmade studier utan kontrollgrupp, vilket medför osäkerheter i företags skattningar av överlevnad och livskvalitet kopplade till respektive behandling. Därutöver är den långsiktiga effekten osäker. Eftersom majoriteten av patienterna i studierna, AADC-CU/1601, AADC-010, AADC-011 samt långtidsuppföljningsstudien AADC-1602, 26 av 30 (cirka 87%), har kortare uppföljningstid är det svårt att dra generella slutsatser om behandlingens långsiktiga effekt. Endast [---] patienter följdes upp till [-----]. Bland dessa uppnådde [--] patienter milstolpen "Sitta utan hjälp",

[--] uppnådde milstolpen "Stå med stöd" och [--] uppnådde milstolpen "Gå med stöd". Tillgängliga data visar att motoriska förbättringar i vissa fall fortsatte att utvecklas under flera år efter behandling. Samtidigt var det [-----] patienter som uppnådde den högsta motoriska milstolpen, vilket kan indikera att förbättringar främst sker tidigt efter behandling, och att ytterligare utveckling därefter är begränsad. Det kan också spegla variation i behandlingssvar, där vissa patienter inte förbättras i samma utsträckning trots lång uppföljningstid. En ytterligare osäkerhetsfaktor är om de patienter som följts längre skiljer sig från dem med kortare uppföljning. Eftersom behandlingen ges som en engångsbehandling kan det påverka viljan att delta i långtidsuppföljning, särskilt om patienten till exempel redan har uppnått den högsta milstolpen. Frånvaron av långtidsdata behöver därför inte tyda på sämre effekt, utan kan spegla att förbättringen redan inträffat. Samtidigt finns en risk för selektivt bortfall, det vill säga att patienter med långsammare förbättring eller fortsatt behov av uppföljning är överrepresenterade i långtidsdata. Mot bakgrund av detta konstaterar TLV att det finns en osäkerhet kring hur representativa de långsiktiga resultaten är för hela patientpopulationen.

Företaget antar att effekten av Upstaza är konstant i den långsiktiga fasen av modellen, det vill säga patienterna behåller den högsta milstolpe som de uppnådde under utvecklingsfasen, utan möjlighet att förflytta sig till vare sig bättre eller sämre milstolpar. Enligt TLV:s kliniska expert finns det inget som tyder på att effekten avtar över tid, men behandlingsuppföljningen är relativt kort. Eftersom Upstaza riktar sig mot putamen, en del av hjärnan med postmitotiska nervceller (det vill säga nervceller som inte längre delar sig), finns det teoretiska skäl att anta att effekten kan vara långvarig. Däremot saknas ännu långtidsdata som definitivt bekräftar långvarig effekt vid behandling med AAV-baserade genterapier. TLV anser därför att det finns en risk att företagets modellering överskattar behandlingens långsiktiga effekt. TLV utför scenarioanalyser och känslighetsanalyser med olika antaganden om avtagande effekt.

Mortalitet

Det finns begränsat med data om mortalitet vid AADC-brist. Enligt TLV:s kliniska expert är medianöverlevnaden utan genterapi okänd, men bedöms vara förkortad. Vidare anger experter att mortaliteten minskar successivt i relation till graden av motorisk funktion samt att överlevnaden bedöms som ökad med genterapi i relation till individer som inte behandlas. Hur mycket överlevnaden är förkortad och Upstazas påverkan på överlevnaden har stor betydelse för modellens resultat, men det råder betydande osäkerhet kring detta antagande.

Flera studier har försökt uppskatta överlevnaden. I Rizzi et al., dog 13 av 261 patienter [30]. Av dessa dog 6 av 13 före tre års ålder, två inom 10 år, en mellan 10–20 år och två efter 20 års ålder. Majoriteten av patienterna (cirka 80 %) i denna studie hade en svår fenotyp. I en studie av Abukhaled i Eur J Ped 2023 dog 5 av 16 patienter, där två av dessa (2 av 16) kunde gå vilket innebär att de inte hade den svårare formen [31]. För tre av dessa fanns data om ålder vid död, med en medelålder på cirka 7 år och medianålder på 9 år (baserat på de tre kända observationerna). I artikeln Bergkvist et al. (2022) rapporterades 16 dödsfall med en genomsnittlig ålder vid död på 8 år [1]. Åtta av dessa dödsfall (11 %) inträffade hos patienter som vid 2 års ålder endast uppnått full huvudkontroll. Sammantaget visar studierna att överlevnaden varierar kraftigt och att en del av patienterna med svår fenotyp avlider tidigt, även om det finns dokumenterade fall med överlevnad till vuxen ålder. Företagets modellerade medianöverlevnad på cirka 23 år är förenat med betydande osäkert i ljuset av publicerade data. Eftersom dessa studier främst rapporterar ålder vid död för avlidna patienter och inte inkluderar censurerade observationer, riskerar dessa uppskattningar att underskatta den faktiska överlevnaden.

Företagets val av CP som proxy för mortalitetsrisker vid AADC-brist baseras på att dessa är dokumenterade och relaterar till motorisk funktion, vilket är en relevant klinisk parameter även vid AADC-brist. Experten uppger att CP är en lämplig proxy för mortalitetsrisker vid AADC-brist, och att det inte finns någon annan sjukdom som bedöms vara bättre. TLV konstaterar därmed att mortalitetsrisker vid CP kan användas som proxy vid skattning av

mortalitetsrisker för patienter med AADC-brist, särskilt i avsaknad av direkt evidens för denna patientpopulation. Detta är även i linje med NICE och SMC utvärderingar av Upstaza.

I en modell av Simons et al. (2023) uppskattas att patienter som behandlas med Upstaza uppnår 25,3 fler odiskonterade levnadsår jämfört med bästa understödjande vård [32]. Detta är lägre än företagets analys, där motsvarande inkrementella odiskonterade levnadsår är 38,7. Detta illustrerar att företagets antagande om överlevnadsvinst är betydligt högre än vad som rapporterats i en extern modell (Simons et al. 2023), vilket ytterligare understryker osäkerheten kring denna parameter.

På grund av modelltekniska begränsningar kan TLV inte justera fördelningen av mortalitetsrisker utifrån olika parametriska modeller.

TLV:s bedömning: Företaget använder en modell där förändring i total PDMS-2-poäng över tid relateras till uppnådda motoriska milstolpar, med ett tröskelvärde på 40 poäng som indikator på en klinisk relevant förbättring. TLV bedömer att det är lämpligare att basera analysen på observerade data än modellbaserade antaganden, i syfte att begränsa den redan betydande osäkerheten.

Mot bakgrund av att TLV bedömer att behandlingseffekten är förknippad med mycket hög osäkerhet och att det är osäkert hur representativ studieresultaten är för en svensk patientpopulation redovisar TLV scenarioanalyser med olika antaganden om duration av effekt.

TLV bedömer att det råder betydande osäkerhet kring medianöverlevnaden vid AADC-brist för patienter som inte behandlas med genterapi. Publicerade studier visar på stor variation vad gäller överlevnadstid, men dessa data är ofta begränsade till patienter som avlidit och inkluderar inte censurerade observationer. Detta innebär att den faktiska medianöverlevnaden för hela patientgruppen är svår att fastställa, och att medianöverlevnaden riskerar att underskattas. Mot denna bakgrund är det osäkert huruvida företagets antagande om cirka [--] års medianöverlevnad för jämförelsearmen är en under- eller överskattning, då tillgänglig litteratur inte ger tillräckligt underlag för att bedöma total överlevnad.

På grund av brist på evidens bedömer TLV, i linje med den kliniska experten, att cerebral pares (CP) kan användas som en proxy för att uppskatta mortaliteten hos patienter med AADC-brist baserat på motorisk funktion. Denna proxy medför dock en osäkerhet i den hälsoekonomiska analysen.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget antar att en förbättring av motorisk funktion, genom att uppnå ytterligare motoriska milstolpar, leder till förbättrad livskvalitet. Hälsorelaterad livskvalitet samlades inte in i de kliniska prövningarna för Upstaza. Företaget baserar i stället livskvalitetsvikterna i grundscenariot på källan Monteleone et al. (2025) [29]. Monteleone et al. (2025) genomförde en "time-to-trade off-metod" (TTO) av vinjetter i ett urval av 120 respondenter från en amerikansk population.

Företaget gör känslighetsanalyser utifrån andra källor. En ytterligare källa som beaktas är Smith et al. (2021) [33], som också genomförde en TTO-studie av ett urval av 1 598 deltagare från den brittiska allmänna befolkningen. Vidare beaktas även livskvalitetsvikter från Institute for Clinical and Economic Review (ICER, 2019) utvärdering av spinal muskelatrofi (SMA) [34]. Samtliga livskvalitetsvikter, utifrån nämnda källor, presenteras i Tabell 5 nedan.

Tabell 5. Livskvalitetsvikter i den hälsoekonomiska modellen.

Motorisk milstolpe	Monteleone et al. (2025) (företagets grundscenariot)	Smith et al. (2021)	ICER:s utvärdering av Zolgensma (SMA)
Ingen motorisk funktion (NMF)	-0,258	0,494	0,190
Full huvudkontroll (FHC)	-0,155	0,537	0,395
Sitta utan hjälp (SU)	0,452	0,631	0,600
Stå med stöd (SWS)	0,775	0,676	0,761
Gå med stöd (WWA)	0,796	0,728	0,922

Företaget åldersjusterar inte livskvalitetsvikterna i grundscenariot.

Anhörigas livskvalitet

Företaget antar att det aktuella tillståndet påverkar anhörigas livskvalitet negativt eftersom de flesta barnen är helt beroende av sina vårdgivare. Livskvalitetsavdrag för anhöriga har skattats med Duchennes muskeldystrofi (DMD) som proxy (Landfeldt et al. 2016) [35], med ett avdrag på -0,17 för tillståndet "Ingen motorisk funktion" [35]. För övriga tillstånd har detta livskvalitetsavdrag justerats proportionellt utifrån patientens livskvalitet enligt Monteleone et al. (2025) [36].

Tabell 6. Livskvalitetsavdrag för den anhöriga i den hälsoekonomiska modellen.

Motorisk milstolpe	Landfeldt et al. (2016)
Ingen motorisk funktion (NMF)	-0,170
Full huvudkontroll (FHC)	-0,153
Sitta utan hjälp (SU)	-0,055
Stå med stöd (SWS)	-0,003
Gå med stöd (WWA)	-0,000

Detta antagande medför att patienter som behandlas med Upstaza och förbättrar sin motoriska funktion har ett lägre livskvalitetsviktsavdrag jämfört med bästa understödande vård.

TLV:s diskussion

TLV anser att det är rimligt att fler uppnådda motoriska milstolpar är förknippat med högre livskvalitet. Skillnaden i livskvalitetsvikt mellan den lägsta och högsta uppnådda motoriska milstolpen är dock hög och har stor påverkan på resultatet i den hälsoekonomiska analysen.

TLV konstaterar, i enlighet med tidigare bedömningar, att det är en vedertagen metodologisk utmaning att uppskatta livskvalitet hos svårt sjuka barn. Samtliga skattningar av livskvalitet för patienter med AADC-brist är därför förknippade med osäkerhet. Ingen tillgänglig litteratur har identifierats där patienter med AADC-brist själva skattar sin livskvalitet, vilket är förväntat med tanke på sjukdomens tidiga debut och den allvarliga påverkan på kognitiva funktioner, livslängd och de små patientgrupperna. Det finns således begränsade möjligheter att kvantifiera detta direkt från patientgruppen på ett tillförlitligt sätt. Samtliga av källorna för AADC-brist baseras på vinjettstudier, vilket är rimligt givet omständigheterna men innebär en osäkerhet. Respondenterna hade särskilt svårt att skatta livskvalitet i de svåraste hälsotillstånden, så som 'Ingen motorisk funktion' och 'Full huvudkontroll', samt att bedöma skillnaden mellan dessa.

I företagets val av källa, Monteleone et al. (2025), har livskvalitetsvikterna för hälsotillstånden 'Ingen motorisk funktion' och 'Full huvudkontroll' värderats till under noll, vilket beror på studiedesignen som tillåter negativa värden. Ett negativt värde innebär att hälsotillstånden har värderats som sämre än döden, det vill säga att respondenterna hellre skulle dö än leva med

tillstånden. Skillnaden mellan hälsotillstånden 'Ingen motorisk funktion' och 'Full huvudkontroll' var inte statistiskt signifikant samt en stor spridning i skattad livskvalitet i dessa två stadier. Mot bakgrund av detta och i linje med praxis antar TLV att livskvalitetsvikterna i dessa stadier är lika med noll, eftersom det inte är visat att det föreligger en skillnad mellan stadierna.

TLV redovisar i Tabell 7 livskvalitetsvikter som användes i utvärderingen av Evryrsdi vid SMA (dnr 1375/2024). Dessa vikter baseras på NICE:s utvärdering av Spinraza vid SMA typ 1. Eftersom sjukdomarna delar liknande kliniska egenskaper anser TLV det vara rimligt att jämföra dessa livskvalitetsvikter. Om TLV sätter livskvalitetsvikterna för 'Ingen motorisk funktion' och 'Full huvudkontroll' till noll blir skillnaden mellan dessa stadier och 'Sitta utan hjälp' (0,452) mer i linje med skillnaden mellan 'Kan ej sitta' och 'Kan sitta med/utan hjälp' (0,25) i TLV:s utvärdering av Evryrsdi, även om skillnaden i Monteleone är något större.

Tabell 7. Livskvalitetsvikter i Evryrsdi (dnr 1375/2024).

Hälsotillstånd	Hälsorelaterad livskvalitet i respektive hälsotillstånd
Kan ej sitta	0,35
Kan sitta med hjälp	0,60
Kan sitta utan hjälp	0,60
Kan stå	0,80
Kan gå	0,80

Företaget har i sitt grundscenario inte applicerat åldersjusterade livskvalitetsvikter, vilket innebär att livskvalitetsvikten i varje hälsotillstånd inte antas minska med stigande ålder. TLV anser att åldersjusterade livskvalitetsvikter bör appliceras för att återspegla den generellt lägre livskvaliteten i en åldrande befolkning.

TLV:s bedömning: TLV konstaterar att det generellt råder en hög grad av osäkerhet vid användning av vinjettstudier för att uppskatta hälsorelaterade livskvalitetsvikter. Dessa studier är ofta icke-standardiserade och kan påverkas av flera typer av bias, vilket minskar dess tillförlitlighet. TLV bedömer att vissa av värdena som erhållits via företagets val av källa förefaller osannolikt låga för flera hälsotillstånd.

TLV bedömer att det är en metodologisk utmaning att uppskatta livskvalitet hos barn och patienter med AADC-brist, särskilt med tanke på sjukdomens svårighetsgrad och patienternas begränsade förmåga att själva rapportera sin livskvalitet. Mot bakgrund av att det inte är tillräckligt visat att det föreligger en skillnad mellan hälsotillstånden 'Ingen motorisk funktion' och 'Full huvudkontroll', och i linje med TLV:s praxis, där negativa värden tidigare inte har accepterats, bedömer TLV det rimligt att sätta livskvalitetsvikterna för dessa stadier till noll som utgångspunkt. Samtidigt kvarstår betydande osäkerhet, vilket hanteras genom känslighetsanalyser med alternativa antaganden om livskvalitetsvikter.

TLV bedömer att åldersjusterade livskvalitetsvikter ska tillämpas.

TLV bedömer, i enlighet med företaget, att AADC-brist påverkar anhörigas livskvalitet negativt eftersom tillståndet är mycket svårt och påverkar barn. TLV beaktar dock inte anhörigas livskvalitet i den hälsoekonomiska analysen eftersom företaget inte har visat, på ett tillförlitligt sätt, hur behandling med Upstaza kan leda till förbättrad livskvalitet för den anhöriga.

7.3 Kostnader

7.3.1 Läkemedelskostnader

Upstaza

Företagets pris för Upstaza är 40 124 000 kronor (AUP) per vial. Upstaza är en engångsbehandling. Läkemedelskostnaden för Upstaza redovisas i Tabell 8.

Tabell 8. Läkemedelskostnader för Upstaza, AUP, SEK.

Produkt	Pris per infusion (engångsbehandling)	Total kostnad per patient (engångsbehandling)
Upstaza (eladokagen-exuparvovek)	40 124 000 kr	40 124 000 kr

Till detta tillkommer kostnader för administrering till hjärnans putamen genom ett stereotaktiskt neurokirurgiskt ingrepp, se Tabell 9. Behandlingskostnaden tillämpas som en engångskostnad i den första cykeln i modellen.

Tabell 9. Kostnader för administrering, Upstaza, AUP, SEK.

Produkt	Kostnadspost	Administreringskostnader	Frekvens	Källa
Upstaza (eladokagen-exuparvovek)	Intraputaminall administrering	245 835 kr	1	Södra sjukvårdsregionens prislista 2024 [37]

Företaget baserar administreringskostnaden på Södra sjukvårdsregionens prislista från 2024. TLV gör ingen justering till 2025 då denna kostnad har begränsad påverkan på resultatet.

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Utöver behandlingskostnaden (kostnader för läkemedlet och administreringskostnader) för Upstaza inkluderas även vårdkostnader i form av uppföljande vårdbesök, medicinska procedurer, tekniska procedurer och resurser samt farmakoterapier för bästa understödande vård.

Företaget antar att patienter som behandlas med Upstaza fortsätter behandling med bästa understödande vård.

Företaget antar att resursutnyttjandet varierar beroende på hälsotillstånd, det vill säga motorisk funktion. Uppskattningarna av resursutnyttjandet baseras på Saberian et al. (2022) där dessa redovisas baserat på sjukdomens svårighetsgrad ('Ingen motorisk funktion' eller 'Full huvudkontroll', n=8; 'Sitta utan hjälp' eller 'Stå med stöd', n=2; 'Gå med stöd', n=10 [38]). Publikationen är baserad på 20 patienter från 11 europeiska kliniker. Uppskattningarna mappas till hälsotillstånden baserat på följande antaganden. På grund av begränsade data för hälsotillstånden 'Sitta utan hjälp' och 'Stå med stöd' antas resursutnyttjandet för 'Stå med stöd' vara densamma som för 'Gå med stöd', och resursutnyttjandet för 'Sitta utan hjälp' antas vara genomsnittet av uppskattningarna för 'Ingen motorisk funktion', 'Full huvudkontroll' och 'Gå med stöd'.

Företaget har delat upp resursutnyttjandet i tre delar och redovisar dessa separat för uppföljande vårdbesök, medicinska procedurer och tekniska procedurer och resurser samt farmakoterapier för bästa understödande vård.

Företaget redovisar enhetskostnaderna utifrån resursutnyttjandet. Majoriteten av dessa är baserade på Södra sjukvårdsregionens prislista.

På grund av att vårdkostnader och resursutnyttjande har begränsad påverkan på resultatet redovisas dessa inte närmare.

7.3.3 Indirekta kostnader

I modellen inkluderas inte indirekta kostnader.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att kostnaderna för behandling med Upstaza är den parameter som har störst påverkan på resultatet av den hälsoekonomiska analysen. Eftersom antaganden om vårdkostnader och resursutnyttjande har begränsad påverkan på resultatet, har TLV inte närmare utvärderat dessa delar i företagens modell.

TLV bedömer att företagens antagande om att patienter som behandlas med Upstaza kommer att fortsätta med bästa understödande vård är konservativt. Bedömningen baseras dels på att TLV:s kliniska expert anger att behandling med Upstaza kan ersätta behovet av bästa understödande vård, dels på att patienterna inte kunde använda dopaminagonister, MAO-hämmare och antikolinerga läkemedel under de första 12 månader efter det kirurgiska ingreppet, eftersom detta inte tilläts i studien.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baseras på en 'Multi-state survival-modell' (MSM) för patienter i åldern 18 månader och äldre med en klinisk, molekylär och genetiskt bekräftad diagnos på brist på AADC med en svår fenotyp. I modellen utvärderas kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) för behandling med genterapin Upstaza (eladokagen-exuparvovek) som tillägg till bästa understödande vård jämfört med inget tillägg till bästa understödande vård.

Enligt företaget skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 2 miljoner kronor för patienter i åldern 18 månader och äldre med aktuell sjukdom.

Till följd av att TLV bedömer att det råder mycket hög osäkerhet kring den långsiktiga effekten för Upstaza och kring överlevnaden, presenterar TLV inte ett grundscenario. I stället redovisas två scenarioanalyser med olika antaganden om duration av effekt. I TLV:s scenarioanalyser skattas kostnaden per vunnet QALY till mellan cirka 3,3 och 4,3 miljoner kronor. Detta under förutsättningen att överlevnaden följer de överlevnadsdata och antaganden företaget har presenterat.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 7.1. och företagets känslighetsanalyser i stycke 7.1.3.

TLV:s scenarioanalys redovisas i stycke 7.2. och känslighetsanalyserna i stycke 7.2.3.

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Ålder vid behandlingsstart är 4 år
- Upstaza utgör en engångsbehandling
- Effektdata för Upstaza baseras på modellbaserade milstolpar under utvecklingsfasen, där förändringar i PDMS-2-poäng och ett definierat tröskelvärde (40 poäng) används för att uppskatta uppnådda motoriska milstolpar
- Behandlingseffekten av Upstaza är konstant efter [--] år
- Använder data från cerebral pares som proxy för sambandet mellan motorisk funktion och överlevnad
- Livskvalitetsvikterna baseras på vinjettstudien Monteleone et al. (2025)

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Resultatet i företagets grundscenario presenteras i Tabell 10. I företagets grundscenario uppskattas kostnaden för behandling med Upstaza vara cirka 41 miljoner kronor högre än jämförelsealternativet och resultera i 20,48 kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) över modellens tidsperspektiv. Därmed uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 2 miljoner kronor för Upstaza som tillägg till bästa understödande vård jämfört med inget tillägg till bästa understödande vård.

Tabell 10. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Upstaza (eladokagen-exuparvovek) som tillägg till bästa understödande vård (BUV)	Inget tillägg till bästa understödande vård (BUV)	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	41 044 873 kr	437 285 kr	40 607 588 kr
Övriga sjukvårdskostnader	5 055 456 kr	4 694 791 kr	360 665 kr
Biverkningar	80 232 kr	0 kr	80 232 kr

Kostnader, totalt	46 180 561 kr	5 132 076 kr	41 048 485 kr
Levnadsår (odiskonterade)	57,15	18,43	38,72
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	13,26	-7,22	20,48
QALY – Patienter	14,86	-2,67	17,51
QALY – Anhörigas livskvalitet	-1,57	-4,55	2,98
QALY - Biverkningar	-0,01	0,00	-0,01
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			2 003 857 kr

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört känslighetsanalyser där en parameter i taget ändras. Resultatet från företagets känslighetsanalyser presenteras i Tabell 11. Den parameter som har störst påverkan på resultatet är vilken källa som används för livskvalitetsvikterna.

Tabell 11. Företagets känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		41 048 485 kr	20,48	2 003 857 kr
Källa för livskvalitetsvikter (Monteleone et al. (2025))	Smith (2021)	41 048 485 kr	13,31	3 083 288 kr
	SMA ICER (2019)	41 048 485 kr	19,14	2 144 636 kr
Livskvalitetsavdrag för anhöriga	Inkluderar livskvalitetsavdrag för sorg	41 048 485 kr	21,30	1 927 037 kr
	Livskvalitetsavdrag baserat på MS. Acaster (2013)	41 048 485 kr	18,87	2 175 319 kr
	Livskvalitetsavdrag baserat på MS. Gani (2008)	41 048 485 kr	19,03	2 157 333 kr
Diskonteringsränta (3 % kostnader och 3 % effekter)	0 % kostnader 0 % effekter	45 173 907 kr	44,76	1 009 311 kr
	5 % kostnader 5 % effekter	40 337 680 kr	14,51	2 779 776 kr
Biverkningar (alla inkluderas)	Endast moderata inkluderas	41 025 466 kr	20,49	2 002 446 kr
	Endast svåra inkluderas	40 991 272 kr	20,49	2 000 246 kr
	Alla exkluderas	40 968 253 kr	20,50	1 998 737 kr
Kostnader för farmakoterapier (BUV)	+50%	46 518 080 kr	20,48	2 009 660 kr
	-50%	45 843 042 kr	20,48	1 998 054 kr
Kostnad för intraputaminäls administrering	+50%	46 303 479 kr	20,48	2 009 858 kr
	-50%	46 057 644 kr	20,48	1 997 857 kr
Medicinska kostnader	+50%	48 708 289 kr	20,48	2 012 660 kr
	-50%	43 652 833 kr	20,48	1 995 054 kr

8.2 TLV:s analyser

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalyser:

- Effektdata för Upstaza baseras på observerade motoriska milstolpar under utvecklingsfasen för att uppskatta uppnådda motoriska milstolpar
- Livskvalitetsvikterna i hälsotillstånden 'Ingen motorisk funktion' och 'Full huvudkontroll' justeras till noll
- Livskvalitetsvikterna ålderjusteras
- Livskvalitetsförlust för anhöriga beaktas inte

8.2.2 Resultatet i TLV:s scenarioanalyser

Resultatet i TLV:s scenarioanalyser för patienter i åldern 18 månader och äldre med aktuell sjukdom, baserad på justerade parametrar enligt ovan, presenteras i Tabell 12 och Tabell 13.

I TLV:s scenarioanalyser skattas kostnaden per vunnet QALY till mellan cirka 3,3 och 4,3 miljoner kronor. Detta under förutsättningen att överlevnaden följer de överlevnadsdata och antaganden företaget har presenterat.

Tabell 12. Resultat i TLV:s scenarioanalys 1 (konstant effekt efter 6 år*).

	Upstaza (eladokagen-exuparvovek) som tillägg till bästa understödjande vård (BUV)	Inget tillägg till bästa understödjande vård (BUV)	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	41 010 990 kr	437 285 kr	40 573 705 kr
Övriga sjukvårdskostnader	4 969 832 kr	4 694 791 kr	275 041 kr
Kostnader, totalt	46 061 054 kr	5 132 076 kr	40 928 979 kr
Levnadsår (odiskonterade)	51,35	18,43	32,92
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	12,80	0,43	12,37
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			3 308 949 kr

*Motsvarande cirka 10 års faktisk ålder, eftersom behandlingen startar vid 4 års ålder.

Tabell 13. Resultat i TLV:s scenarioanalys 2 (avtagande effekt från 20 år).

	Upstaza (eladokagen-exuparvovek) som tillägg till bästa understödjande vård (BUV)	Inget tillägg till bästa understödjande vård (BUV)	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	40 929 634 kr	437 285 kr	40 492 349 kr
Övriga sjukvårdskostnader	4 626 740 kr	4 694 791 kr	-68 050 kr
Kostnader, totalt	45 556 374 kr	5 132 076 kr	40 424 299 kr
Levnadsår (odiskonterade)	33,88	18,43	15,45
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	9,86	0,43	9,43
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			4 285 767 kr

*Motsvarande cirka 24 års faktisk ålder, eftersom behandlingen startar vid 4 års ålder.

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Resultaten i TLV:s känslighetsanalyser redovisas i Tabell 14 och Tabell 15. De parametrar som främst driver resultatet är valet av livskvalitetsvikter, modelleringshorisont och antaganden om avtagande effekt. Av dessa har modelleringshorisonten störst påverkan, eftersom den avgör hur mycket av den förväntade överlevnads fördel som inkluderas i analysen. Osäkerheten kring patienternas livslängd är betydande då det är oklart exakt hur länge dessa patienter lever och huruvida behandlingen förlänger livet. I känslighetsanalyserna illustreras hur kostnaden per vunnet QALY ökar väsentligt när tidshorisonten kortas ned till tio år, från cirka 3,3 miljoner kronor till cirka 12 miljoner kronor.

Tabell 14. TLV:s känslighetsanalyser, scenarioanalys 1 (konstant effekt efter 6 år).

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		40 928 979 kr	12,37	3 308 949 kr
Livskvalitetsvikter (Monteleone et al. (2025) – Inklusive justering till noll för de två sämsta hälsotillståndet)	(Monteleone et al. (2025) – Exklusive justeringen)	40 928 979 kr	14,48	2 827 246 kr
	Smith et al. (2021)	40 928 979 kr	8,47	4 832 267 kr
	ICER:s utvärdering av Zolgensma (SMA)	40 928 979 kr	12,95	3 159 999 kr
	Livskvalitetsvikterna ålderjusteras inte	40 928 979 kr	13,18	3 104 596 kr
	Livskvalitetsförlust för anhöriga beaktas	40 928 979 kr	14,88	2 750 802 kr
Modelleringshorisont (livstid)	10 år	39 751 847 kr	3,32	11 982 996 kr
	20 år	39 695 278 kr	6,40	6 206 923 kr
	30 år	40 003 005 kr	8,53	4 691 354 kr
	40 år	40 332 017 kr	9,98	4 040 691 kr
Diskonteringsränta (3 % kostnader och 3 % effekter)	0 % kostnader 0 % effekter	44 377 656 kr	30,18	1 470 209 kr
	5 % kostnader 5 % effekter	40 336 450 kr	8,24	4 897 616 kr
	3 % kostnader 0 % effekter	40 928 979 kr	30,18	1 355 956 kr
Duration av behandlingseffekt (avtagande effekt från modellår 6*)	Årlig sannolikhet att förlora en uppnådd motorisk milstolpe (4 %)	40 562 754 kr	9,04	4 484 661 kr
	Årlig sannolikhet att förlora en uppnådd motorisk milstolpe (8 %)	40 326 262 kr	7,07	5 704 828 kr
Duration av behandlingseffekt (avtagande effekt från modellår 12**)	Årlig sannolikhet att förlora en uppnådd motorisk milstolpe (8 %)	40 336 478 kr	8,23	4 901 699 kr

*Motsvarande cirka 10 års faktisk ålder, eftersom behandlingen startar vid 4 års ålder.

**Motsvarande cirka 16 års faktisk ålder.

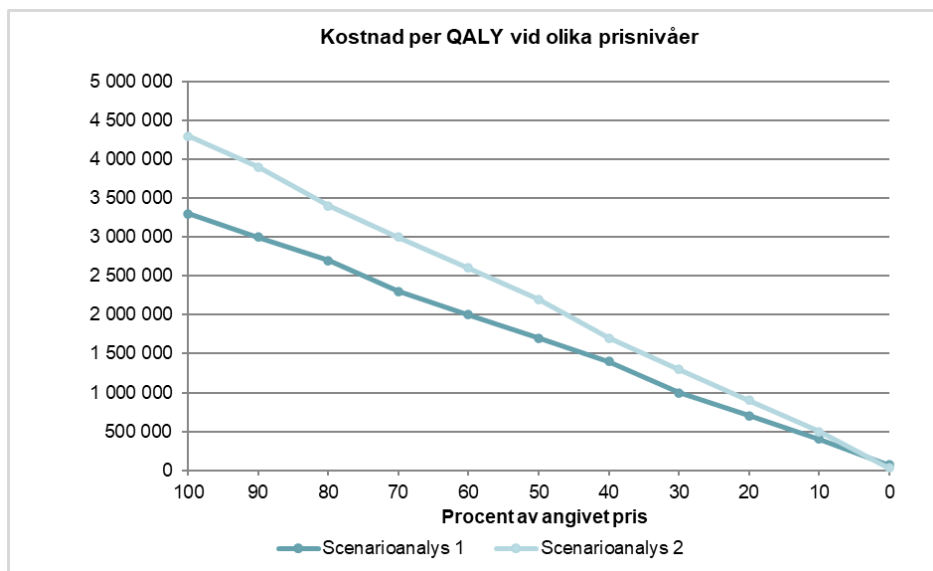
Tabell 15. TLV:s känslighetsanalyser, scenarioanalys 2 (avtagande effekt från 20 år*).

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		40 424 299 kr	9,43	4 285 767 kr
Livskvalitetsvikter (Monteleone et al. (2025) – Inklusive justering till noll för de två sämsta hälsotillstånden)	(Monteleone et al. (2025) – Exklusive justeringen)	40 424 299 kr	11,45	3 530 213 kr
	Smith et al. (2021)	40 424 299 kr	6,00	6 735 959 kr
	ICER:s utvärdering av Zolgensma (SMA)	40 424 299 kr	9,72	4 157 047 kr
	Livskvalitetsvikterna ålderjusteras inte	40 424 299 kr	10,05	4 021 010 kr
	Livskvalitetsförlust för anhöriga beaktas	40 424 299 kr	11,79	3 427 471 kr
Modelleringshorisont (livstid)	10 år	39 751 847 kr	3,32	11 982 996 kr
	20 år	39 695 278 kr	6,40	6 206 923 kr
	30 år	39 997 519 kr	8,22	4 864 048 kr
	40 år	40 249 459 kr	9,02	4 460 040 kr
Diskonteringsränta (3 % kostnader och 3 % effekter)	0 % kostnader 0% effekter	41 644 938 kr	16,31	2 553 663 kr
	5 % kostnader 5 % effekter	40 152 607 kr	7,04	5 703 732 kr
	3 % kostnader 0 % effekter	40 424 299 kr	16,31	2 478 813 kr

*Motsvarande cirka 24 års faktisk ålder, eftersom behandlingen startar vid 4 års ålder.

8.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer för Upstaza visas i Figur 7. Kostnaden per QALY minskar med cirka 300 000–400 000 kronor för varje 10 %-reduktion av priset i scenarioanalys 1 och med mellan 400 000–500 000 kronor i scenarioanalys 2. Även om Upstaza skulle tillhandahållas helt utan kostnad kvarstår cirka 70 000 kronor per QALY i scenario 1 och cirka 30 000 kronor i scenario 2, vilket beror på att övriga vårdkostnader finns kvar även när läkemedlet i sig inte kostar något.



Figur 7. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer.

Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer av Upstaza utifrån TLV:s scenarioanalyser redovisas i Tabell 16 och Tabell 17.

Tabell 16. Kostnad per QALY vid olika prisnivåer (miljoner kronor) med utgångspunkt från TLV:s scenarioanalys 1 (konstant effekt efter 6 år).

Procent av angivet pris på Upstaza											
	100 %	90 %	80 %	70 %	60 %	50 %	40 %	30 %	20 %	10 %	0 %
100 %	3,3	3,0	2,7	2,3	2,0	1,7	1,4	1,0	0,7	0,4	0,07

Tabell 17. Kostnad per QALY vid olika prisnivåer (miljoner kronor) med utgångspunkt från TLV:s scenarioanalys 2 (avtagande effekt från 20 år).

Procent av angivet pris på Upstaza											
	100 %	90 %	80 %	70 %	60 %	50 %	40 %	30 %	20 %	10 %	0 %
100 %	4,3	3,9	3,4	3,0	2,6	2,2	1,7	1,3	0,9	0,5	0,03

8.2.5 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	<i>Medelhög</i>	TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modell kan användas som grund för den hälsoekonomiska analysen. Detta mot bakgrund av att TLV anser att modellstrukturen i huvudsak speglar sjukdomsförloppet, där indelningen i motoriska milstolpar med tillhörande antaganden om livskvalitet och mortalitet på ett rimligt sätt fångar progressionen i sjukdomstillståndet.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Mortalitet	<i>Mycket hög</i>	<p>TLV bedömer att det råder betydande osäkerhet kring medianöverlevnaden vid AADC-brist för patienter som inte behandlas med genterapi. Publicerade studier visar på stor variation vad gäller överlevnadstid, men dessa data är ofta begränsade till patienter som avlidit och inkluderar inte censurerade observationer. Detta innebär att den faktiska medianöverlevnaden för hela patientgruppen är svår att fastställa, och att medianöverlevnaden riskerar att underskattas. Mot denna bakgrund är det osäkert huruvida företagets antagande om cirka [--] års medianöverlevnad för jämförelsearmen är en under- eller överskattning, då tillgänglig litteratur inte ger tillräckligt underlag för att bedöma total överlevnad.</p> <p>Vidare konstaterar TLV att det föreligger en hög osäkerhet gällande de modellerade mortalitetsriskerna, eftersom dessa är baserade på patienter med cerebral pares som proxy för AADC-brist.</p> <p>För patienter som behandlas med Upstaza bedömer TLV att överlevnaden är förknippad med mycket hög osäkerhet. Detta baseras på att uppföljningstiden i de kliniska studierna är begränsad. Även om enstaka patienter har följts och överlevt till högre ålder, saknas data om långsiktig överlevnad för majoriteten av patienterna. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att överlevnaden för patienter som behandlas med Upstaza är förknippad med mycket hög osäkerhet.</p>
ii) Duration av behandlingseffekt	<i>Mycket hög</i>	TLV bedömer att det är visat att behandlingseffekten kan kvarstå i upp till [--] år efter behandling med Upstaza. Bedömningen är förknippad med hög osäkerhet eftersom majoriteten av patienterna i de kliniska studierna endast följdes under en kortare tidsperiod (59,3 månaders medianuppföljning) och då endast ett fåtal patienter redovisade resultat efter en längre uppföljningstid (10 år). En ytterligare bidragande osäkerhetsfaktor är huruvida det låga patientantal som följdes under en längre tid, är representativa för hela patientpopulationen. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att det sammantaget råder mycket hög osäkerhet kring om den långsiktiga effekten förblir konstant i likhet med företagets antagande.
iii) Livskvalitetsviker	<i>Mycket hög</i>	TLV konstaterar att det råder mycket hög osäkerhet kring de livskvalitetsviker som används i analysen. Ingen tillgänglig litteratur har identifierats där patienter med AADC-brist själva skattar sin livskvalitet, vilket är förväntat med tanke på sjukdomens tidiga debut och den allvarliga påverkan på kognitiva funktioner, livslängd och de små patientgrupperna. Det finns således begränsade möjligheter att kvantifiera detta direkt från patientgruppen på ett tillförlitligt sätt.

		Samtliga av källorna för livskvalitetsvikter avseende patienter med AADC-brist baseras på vinjettstudier, vilket är rimligt givet omständigheterna men innebär en osäkerhet. Vinjettstudier är behäftade med hög osäkerhet, bland annat på grund av metodologiska brister och bias.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	<i>Mycket hög</i>	Mycket hög osäkerhet kring uppskattat resultat i TLV:s scenarioanalyser på grund av osäkerhet kring antagande om mortalitet, duration av effekt och livskvalitetsvikter. I TLV:s scenarioanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 3,3 och 12 miljoner kronor. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att osäkerheten i kostnaden per vunnet QALY är mycket hög, vilket innebär att precisionen i skattat kostnad per vunnet QALY anses vara låg.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

Mot bakgrund av den mycket höga osäkerheten med avseende på den långsiktiga effekten har TLV inte tagit fram ett grundscenario, utan redovisar två scenarioanalyser. Kostnaden per vunnet QALY varierar mellan cirka 3,3 och 4,3 miljoner kronor för behandling med Upstaza (eladokagen-exuparvovek) som tillägg till bästa understödjande vård jämfört med inget tillägg till bästa understödjande vård. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 1,4 och 12 miljoner kronor.

TLV har identifierat flera osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen. TLV bedömer att effektdata, uppnådda motoriska milstolpar, är osäker eftersom det baseras på enarmade studier med lågt patientantal utan kontrollgrupp vilket påverkar skattningar av överlevnad och livskvalitet.

Vidare bedömer TLV att det är visat att behandlingseffekten kan kvarstå i upp till [--] år, men den bedömningen är förknippad med mycket hög osäkerhet. Majoriteten av patienterna har endast följts under en kort tid, och det är oklart om de få patienterna med längre uppföljningstid är representativa för hela patientpopulationen. Därför råder mycket hög osäkerhet kring om den långsiktiga effekten förblir konstant efter [--] år i likhet med företagets antagande.

Överlevnaden för patienter som behandlas med Upstaza är mycket osäker, då uppföljningsdata är begränsad. Även om enstaka patienter har överlevt till högre ålder, saknas data om långsiktig överlevnad för majoriteten av patienterna för att kunna dra säkra slutsatser.

Att uppskatta livskvalitet hos barn med AADC-brist är metodologisk svårt, särskilt med tanke på sjukdomens svårighetsgrad och patienternas begränsade förmåga att själva rapportera sin livskvalitet samt den mycket lilla patientgruppen. TLV konstaterar att vinjettstudier, givet dessa omständigheter, är en lämplig metod för att skatta livskvalitet. Samtidigt råder det generellt en mycket hög grad av osäkerhet vid användning av vinjettstudier för att uppskatta livskvalitetsvikter. Trots TLV:s justeringar kvarstår osäkerheter, vilka hanteras genom känslighetsanalyser med alternativa antaganden om livskvalitetsvikter.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är mycket hög.

9 Referenser

- [1] B. M. e. al, "Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: a systematic review," *Future Neurology*, vol. 17, no. 4, 2022.
- [2] L. Brun *et al.*, "Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency," (in eng), *Neurology*, vol. 75, no. 1, pp. 64-71, Jul 6 2010, doi: 10.1212/WNL.obo13e3181e620ae.
- [3] R. Pons *et al.*, "Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, treatment, and prognosis," (in eng), *Neurology*, vol. 62, no. 7, pp. 1058-65, Apr 13 2004, doi: 10.1212/wnl.62.7.1058.
- [4] T. Wassenberg *et al.*, "Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency," (in eng), *Orphanet J Rare Dis*, vol. 12, no. 1, p. 12, Jan 18 2017, doi: 10.1186/s13023-016-0522-z.
- [5] K. Williams, H. Skrobanski, C. Werner, S. O'Neill, K. Buesch, and S. Acaster, "Symptoms and impact of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency: a qualitative study and the development of a patient-centred conceptual model," (in eng), *Curr Med Res Opin*, vol. 37, no. 8, pp. 1353-1361, Aug 2021, doi: 10.1080/03007995.2021.1932449.
- [6] K. Williams, H. Skrobanski, K. Buesch, and S. Acaster, "Symptoms and impacts of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency among individuals with different levels of motor function," (in eng), *Orphanet J Rare Dis*, vol. 17, no. 1, p. 128, Mar 21 2022, doi: 10.1186/s13023-022-02274-0.
- [7] B. Bertenthal and C. Von Hofsten, "Eye, head and trunk control: the foundation for manual development," (in eng), *Neurosci Biobehav Rev*, vol. 22, no. 4, pp. 515-20, Jul 1998, doi: 10.1016/s0149-7634(97)00038-9.
- [8] I. B. Van der Fits, E. Otten, A. W. Klip, L. A. Van Eykern, and M. Hadders-Algra, "The development of postural adjustments during reaching in 6- to 18-month-old infants. Evidence for two transitions," (in eng), *Exp Brain Res*, vol. 126, no. 4, pp. 517-28, Jun 1999, doi: 10.1007/s002210050760.
- [9] H. Skrobanski, K. Williams, C. Werner, S. O'Neill, K. Buesch, and S. Acaster, "The impact of caring for an individual with aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency: a qualitative study and the development of a conceptual model," (in eng), *Curr Med Res Opin*, vol. 37, no. 10, pp. 1821-1828, Oct 2021, doi: 10.1080/03007995.2021.1955668.
- [10] T. S. Pearson *et al.*, "AADC deficiency from infancy to adulthood: Symptoms and developmental outcome in an international cohort of 63 patients," (in eng), *J Inherit Metab Dis*, vol. 43, no. 5, pp. 1121-1130, Sep 2020, doi: 10.1002/jimd.12247.
- [11] W. L. Hwu *et al.*, "Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency," (in eng), *Sci Transl Med*, vol. 4, no. 134, p. 134ra61, May 16 2012, doi: 10.1126/scitranslmed.3003640.
- [12] t. b. Regionernas samverkansmodell för läkemedel, "Eladokagen-exuparvovek (Upstaza) vid AADC-brist," 2021.
- [13] C. H. Tai *et al.*, "Long-term efficacy and safety of eladocagene exuparvovec in patients with AADC deficiency," (in eng), *Mol Ther*, vol. 30, no. 2, pp. 509-518, Feb 2 2022, doi: 10.1016/j.ymthe.2021.11.005.
- [14] Y. H. Chien *et al.*, "Efficacy and safety of AAV2 gene therapy in children with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: an open-label, phase 1/2 trial," (in eng), *Lancet Child Adolesc Health*, vol. 1, no. 4, pp. 265-273, Dec 2017, doi: 10.1016/s2352-4642(17)30125-6.
- [15] D. o. File, "PTC, AADC-CU/1601 Clinical Study Report. Compassionate use treatment with AGIL-AADC in patients with AADC deficiency," 2019.
- [16] N. I. f. H. a. C. Research, "Eladocagene exuparvovec for aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency," 2020. [Online]. Available: https://io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2022/01/13410-TSID_10313-Eladocagene-Exuparvo-for-AADC-V1.0-MARCH-2020_NON-CONF.pdf

- [17] D. o. File, "PTC, NTUH-AADC-010 Protocol. A phase 1/2 clinical trial for treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency using AAV2-hAADC. Data on File," 2022.
- [18] D. o. File, "PTC, NTUH-AADC-011 Clinical Study Report. A clinical trial for treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency using AAV2-hAADC - An expansion.," 2022.
- [19] D. o. File, "AADC-1602 Interim Clinical Study Report (CSR)," 2023.
- [20] A. Griffiths, R. Toovey, P. E. Morgan, and A. J. Spittle, "Psychometric properties of gross motor assessment tools for children: a systematic review," (in eng), *BMJ Open*, vol. 8, no. 10, p. e021734, Oct 27 2018, doi: 10.1136/bmjopen-2018-021734.
- [21] N. I. f. H. a. C. Excellence, "Eladocagene exuparvovec for treating aromatic Lamino acid decarboxylase deficiency (HST26)," 2023.
- [22] R. s. f. läkemedel, "Eladokagen-exuparvovek (Upstaza) vid AADC-brist, Tidig bedömningsrapport," 2021.
- [23] C. W. PTC Therapeutics, "Poster: Eladocagene exuparvovec gene therapy involves motor development in patients with aromatic L-amino acid decarbowylase deficiency," 2024.
- [24] E. M. A. (EMA), "EPAR Upstaza eladocagene exuparvovec," 2022. [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/upstaza>
- [25] E. M. Agency, "Produktresumén (SPC)," 2021.
- [26] W. L. Hwu, Y. H. Chien, N. C. Lee, and M. H. Li, "Natural History of Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency in Taiwan," (in eng), *JIMD Rep*, vol. 40, pp. 1-6, 2018, doi: 10.1007/8904_2017_54.
- [27] F. a. D. A. (FDA), "Patient-Focused Drug Development: Incorporating Clinical Outcome Assessments Into Endpoints For Regulatory Decision-Making. Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders," 2023. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/media/166830/download>
- [28] J. C. Brooks, D. J. Strauss, R. M. Shavelle, L. M. Tran, L. Rosenbloom, and Y. W. Wu, "Recent trends in cerebral palsy survival. Part II: individual survival prognosis," (in eng), *Dev Med Child Neurol*, vol. 56, no. 11, pp. 1065-71, Nov 2014, doi: 10.1111/dmcn.12519.
- [29] R. Zhang *et al.*, "Eladocagene Exuparvovec for the Treatment of Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency (AADCd): An Economic Evaluation from a US Perspective," (in eng), *Pharmacoeconomics*, Sep 24 2025, doi: 10.1007/s40273-025-01542-8.
- [30] S. Rizzi, C. Spagnoli, D. Frattini, F. Pisani, and C. Fusco, "Clinical Features in Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency: A Systematic Review," (in eng), *Behav Neurol*, vol. 2022, p. 2210555, 2022, doi: 10.1155/2022/2210555.
- [31] M. Abukhaled *et al.*, "Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in countries in the Middle East: a case series and literature review," (in eng), *Eur J Pediatr*, vol. 182, no. 6, pp. 2535-2545, Jun 2023, doi: 10.1007/s00431-023-04886-5.
- [32] C. L. Simons, W. L. Hwu, R. Zhang, M. Simons, M. Bergkvist, and C. Bennison, "Long-Term Outcomes of Eladocagene Exuparvovec Compared with Standard of Care in Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency: A Modelling Study," (in eng), *Adv Ther*, vol. 40, no. 12, pp. 5399-5414, Dec 2023, doi: 10.1007/s12325-023-02689-6.
- [33] A. B. Smith, A. Hanbury, and K. Buesch, "Eliciting health state utilities for Aromatic L-amino Acid Decarboxylase (AADC) deficiency: a UK vignette study," (in eng), *J Patient Rep Outcomes*, vol. 5, no. 1, p. 130, Dec 11 2021, doi: 10.1186/s41687-021-00403-0.
- [34] I. f. C. a. E. Review, "Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value - Final Evidence Report," 2019. [Online]. Available: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_SMA_Final_Evidence_Report_110220.pdf.

- [35] E. Landfeldt *et al.*, "Quantifying the burden of caregiving in Duchenne muscular dystrophy," (in eng), *J Neurol*, vol. 263, no. 5, pp. 906-915, May 2016, doi: 10.1007/s00415-016-8080-9.
- [36] B. Monteleone *et al.*, "Estimating health state utilities for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency (AADCd) in the United States," (in eng), *Health Qual Life Outcomes*, vol. 23, no. 1, p. 7, Jan 23 2025, doi: 10.1186/s12955-025-02335-5.
- [37] S. sjukvårdsregionen, "Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen," 2024.
- [38] S. Saberian *et al.*, "Burden of illness of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: a survey of physicians in Southern Europe," (in eng), *Curr Med Res Opin*, vol. 38, no. 7, pp. 1115-1123, Jul 2022, doi: 10.1080/03007995.2022.2078097.