

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eladocagene exuparvovec (UpstazaTM)

PTC Therapeutics International Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Biosynthese und Stoffwechsel von Serotonin, Dopamin und anderen Katecholaminen bei AADC-Mangel.....	8
Abbildung 2: Auswirkungen des AADC-Mangels auf Motorik und Verhalten	9
Abbildung 3: Darstellung der vier Zielorte der Infusionen im Putamen.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3-MT	3-Methoxytyramin
3-OMD	3-O-Methyldopa
5-HIAA	5-Hydroxyindolylelessigsäure
5-HT	5-Hydroxytryptamin
5-HTP	5-Hydroxytryptophan
AADC	Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase
AAV	adeno-associated viruses (<i>Adeno-assoziierte Dependoparvoviren</i>)
rAAV2	rekombinant hergestellte AAV vom Serotyp 2
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cDNA	kodierende Desoxyribonukleinsäure
CMV IEP	<i>Cytomegalovirus intermediate-early promoter</i>
DA	Dopamin
DDC	DOPA-Decarboxylase
DOPAC	3, 4-Dihydroxyphenylelessigsäure
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPI	Adrenalin
HEK293-Zellen	Zelllinie aus " <i>Human Embryonic Kidney</i> "-Zellen
HVA	Homovanillinsäure
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
ITR	<i>Inverted Terminal Repeats</i>
L-DOPA	3,4-Dihydroxy-Phenylalanin (Levodopamin)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

MHPG	3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol
NE	Noradrenalin
poly A	<i>polyadenylation containing sequence</i>
PZN	Pharmazentralnummer
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
Vg	Vektorgenome

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Eladocagene exuparvovec
Handelsname:	Upstaza™
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18106360	EU/1/22/1653/001	2,8 x 10 ¹¹ Vektorgenome (Vg) / 0,5 ml Lösung zur Infusion	Ein Vial

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Eladocagene exoparvovec (Upstaza™) ist indiziert für die Behandlung von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp.[1] Diese Patienten hatten bei Baseline keine Meilensteine in der motorischen Entwicklung erreicht, einschließlich der Fähigkeit zu sitzen, stehen oder gehen, was einem schweren Phänotyp entspricht.[1] Beim AADC-Mangel handelt es sich um eine autosomal rezessiv vererbte Krankheit, die durch Mutationen im AADC kodierenden DDC-Gen bedingt ist. Mutationen in diesem Gen können eine reduzierte Aktivität des Enzyms AADC bewirken, wodurch ein schwerwiegender Mangel der Neurotransmitter Dopamin und Serotonin entsteht. Ein Mangel dieser Neurotransmitter geht mit massiven neurologischen Beeinträchtigungen einher und führt letztlich zu früher Sterblichkeit.[2-5]

Klinische Hauptsymptome des AADC-Mangels sind muskuläre Hypotonie, Bewegungsstörungen wie okulogyre Krisen und andere Dystonien, eine Verzögerung der motorischen Entwicklung (wie z.B. Kopfkontrolle, Sitzen, Stehen und Laufen), sowie autonome Dysfunktionen.[2-5]

Anatomisch spielen für die klinische Symptomatik des AADC-Mangels die Basalganglien eine besondere Rolle: Die Basalganglien bestehen aus dem Striatum (dorsales Striatum [Nucleus caudatus und Putamen] und ventrales Striatum [Nucleus accumbens und Tuberculus olfactorius]), Globus pallidus, ventralen Pallidum, der Substantia nigra (SN) und dem Nucleus subthalamicus. Jede Komponente hat eine komplexe anatomische und neurochemische Organisation, und diese sind stark miteinander verbunden, um motorische Bewegungen kooperativ zu modulieren. Das Putamen ist dabei ein wichtiger Knotenpunkt für das kortikobasale Gangliennetzwerk: Es erhält wesentlichen Input von den primären und sekundären somatischen sensorischen Kortizes im Parietallappen, den sekundären visuellen Kortizes im Okzipital- und Temporallappen, den prämotorischen und motorischen Kortizes im Frontallappen und den auditorischen Assoziationsgebieten im Temporallappen. Bei neurologischen Erkrankungen, die mit einer Störung des dopaminergen Systems einhergehen,

wie AADC-Mangel, ist das Putamen direkt durch den Verlust der Dopamin-Synthese im Striatum betroffen und daher ein Hauptziel für die Gentherapie.[6]

Das Enzym AADC spielt eine entscheidende Rolle in den stark vernetzten katalytischen und metabolischen Wegen, die die Spiegel der aromatischen Amine und damit die der wichtigen Neurotransmitter Dopamin (DA), Adrenalin (EPI) und Noradrenalin (NE) sowie 5-Hydroxytryptamin (5-HT) regulieren. Diese wiederum regulieren das sympathische Nervensystem, Stimmung, Kognition und motorische Koordination (Abbildung 2). Eine adäquate Stimulation von Dopamin, 5-HT und den Adrenozeptoren in den jeweiligen Phasen der Gehirnentwicklung ist entscheidend für eine normale motorische und kognitive Entwicklung.[7]

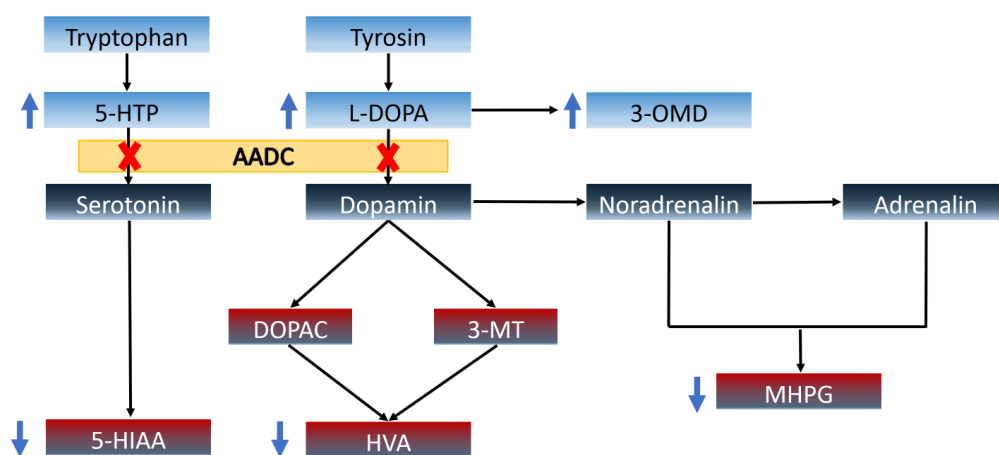


Abbildung 1: Biosynthese und Stoffwechsel von Serotonin, Dopamin und anderen Katecholaminen bei AADC-Mangel

Quelle: eigene Abbildung, in Anlehnung an [7, 8]

Die Darstellung zeigt die Serotonin- und Dopaminsynthese mittels AADC und die aus einem AADC-Mangel folgende Beeinträchtigung. Diese metabolische Blockade ist durch rote Kreuze dargestellt. Die reduzierte Enzymaktivität von AADC behindert die Stoffwechselwege überall dort, wo AADC beteiligt ist. Dies führt zu einer Anhäufung der Vorgänger von Serotonin und

Dopamin (d.h. 5-HTP, L-DOPA, 3-OMD) und einer Verminderung in den Spiegeln der nachfolgenden Stoffwechselprodukte (5-HIAA, HVA und MHPG).

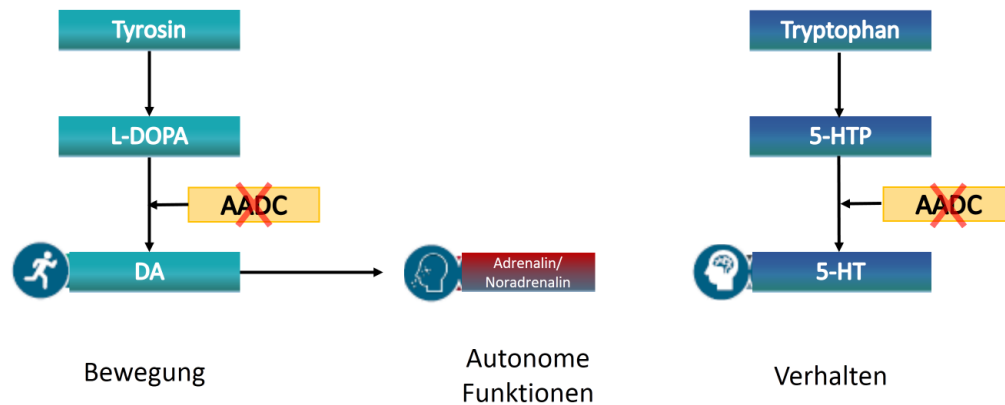


Abbildung 2: Auswirkungen des AADC-Mangels auf Motorik und Verhalten

Quelle: eigene Abbildung, in Anlehnung an [7, 8]

Ein Dopaminmangel kann sowohl kognitive Fähigkeiten und motorische Steuerung als auch die Stimmung beeinflussen, wodurch die betroffenen Patienten unter vermindertem Muskeltonus und -kontrolle sowie eingeschränkter motorischer Entwicklung leiden. Sie erscheinen geistig retardiert und leiden unter erhöhter Reizbarkeit. (Muskuläre) Hypotonie, okulogyre Krisen, weitere Dystonien und Entwicklungsverzögerungen werden bei $\geq 65\%$ der Patienten berichtet und gehören damit zu den häufigsten Symptomen bei AADC-Mangel.[4, 8]

Eine reduzierte Expression von Adrenalin und Noradrenalin kann Stimmung, Aufmerksamkeit, physiologische Schlafmuster, Kognition und Stresshormonspiegel beeinflussen, so dass die Patienten unter Schlafstörungen, Schläfrigkeit und Episoden von Schlafapnoe leiden. Dies wiederum führt zu erheblicher Beeinträchtigung der sozialen Interaktionsfähigkeit.[4, 8, 9]

Veränderte 5-HT-Spiegel beeinflussen viele grundlegende Funktionen – darunter Stimmung, Schlaf, Erinnerungsvermögen/Lernen und Körpertemperatur; genauso auch kardiovaskuläre und endokrine Funktionen. Klinisch zeigen die Patienten Ernährungsprobleme durch gastrointestinale Störungen, vermehrtes Schwitzen, Temperaturschwankungen, nasale Kongestion, Sprachbeeinträchtigungen und Verhaltensstörungen. Bei der Mehrzahl der Patienten wurde gastroösophagealer Reflux berichtet, der erheblich zu Ernährungsproblemen

und Schluckbeschwerden beiträgt; einige Patienten brauchen deshalb transnasale Magensonden. Bei Neugeborenen können Ernährungsprobleme zu verminderter Gewichtszunahme, Gedeih- und Wachstumsstörungen führen. Auch Diarrhoen, die zu Flüssigkeitsmangel und vorübergehenden Hypoglykämien führen, können auftreten. Zu möglichen symptomatischen Verhaltensweisen zählen Irritabilität, Dysphorie und exzessives Schreien.[4, 8-10]

Genetik des AADC-Mangels

Das für AADC kodierende DDC-Gen erstreckt sich über >107 kb, wobei mehrere alternativ gespleißte Varianten identifiziert wurden, die jeweils für verschiedene Isoforme des Proteins kodieren.

Bisher wurden bei 123 bestätigten Patienten mit AADC-Mangel 82 dieser Varianten beobachtet; von 79 unter diesen ist bekannt, dass sie zu AADC-Mangel führen (siehe [7], Abbildung 3). Die Liste der dort identifizierten DDC-Varianten enthält 58 Missense-Mutationen, 6 Frame-Shifts, 9 Splice-Stellen, 1 In-Frame-Deletion, 3 komplexe und 2 Nonsense-Mutationen. Generell beeinflussen diese Varianten die Herstellung, Faltung, Gestaltung und/oder katalytische Aktivität von AADC.[7, 11, 12]

Von insgesamt 58 verschiedenen identifizierten Genotypen, die bei 123 bestätigten Patienten nachgewiesen wurden, waren 19 homozygot und 39 heterozygot. Der am häufigsten in der Gründermutation (die in bestimmten asiatischen Populationen vorherrschend ist) beobachtete Genotyp (mit einem Anteil von 26,0%) ist homozygot (d.h. c.[714+4A>T];[714+4A>T]).[7] Die Gründermutation ist eine Mutation an der Spleißstelle, die zur Produktion eines verkürzten, nicht funktionalen AADC-Proteins führt.[13, 14]

Es ist hervorzuheben, dass bislang keine Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp bekannt ist.[7, 8]

Wirkstoff Eladocagene exuparvovec

Eladocagene exuparvovec basiert auf einem in HEK293-Zellen rekombinant hergestellten AAV2-Vektor, der die humane cDNA für das AADC-Gen enthält.[1] Weiter enthält Eladocagene exuparvovec einen „Cytomegalovirus immediate early“ (CMV-IE)-Promotor, human β -globulin partial intron 2/partial exon 3 (HBG2/3) und einen SV40 „Poly A transkriptions“-Terminator. Die gesamte Sequenz wird flankiert von den invertierten terminalen Repetitionen (ITR) des originalen AAV2-Virus.

Die Auswahl des AAV2-Serotyp als Transportvektor erfolgte aufgrund seines gut bekannten Eigenschaften und seiner lokalen Persistenz in der Anwendungsregion. AAV ist ein kleines, einzelsträngiges DNA-Virus, das aufgrund seines bewährten Sicherheitsprofils, fehlender Pathogenität und seiner Fähigkeit zur Transduktion ruhender (sich nicht teilender) Zellen (besonders Neuronen) häufig als Vektor in der Gentherapie verwendet wird.[15] Rekombinantes AAV2 (rAAV2) wurde aufgrund seiner neurotrophen Eigenschaften, seiner gut dokumentierten Langzeitgenexpression im ZNS und der ausführlichen Testung dieses Serotyps in nicht-klinischen Spezies und Menschen (unter anderem Parkinson-Patienten) als Vektor gewählt. Dabei konnte AADC-Aktivität, Dopamin-Induktion, Verbesserung motorischer Fähigkeiten und Sicherheit gezeigt werden.[16-18]

Nach der Verabreichung in das Putamen [6] führt Eladocogene exuparvovec zur Expression des Enzyms AADC, somit zur Produktion von Dopamin und in weiterer Folge zur Verbesserung der motorischen und kognitiven Fähigkeiten der behandelten Patienten.[19]

Dosierung und Verabreichung

Patienten mit AADC-Mangel zeigen üblicherweise keine hirnanatomischen Auffälligkeiten [20], wodurch sie für gentherapeutische Ansätze besonders geeignet sind.

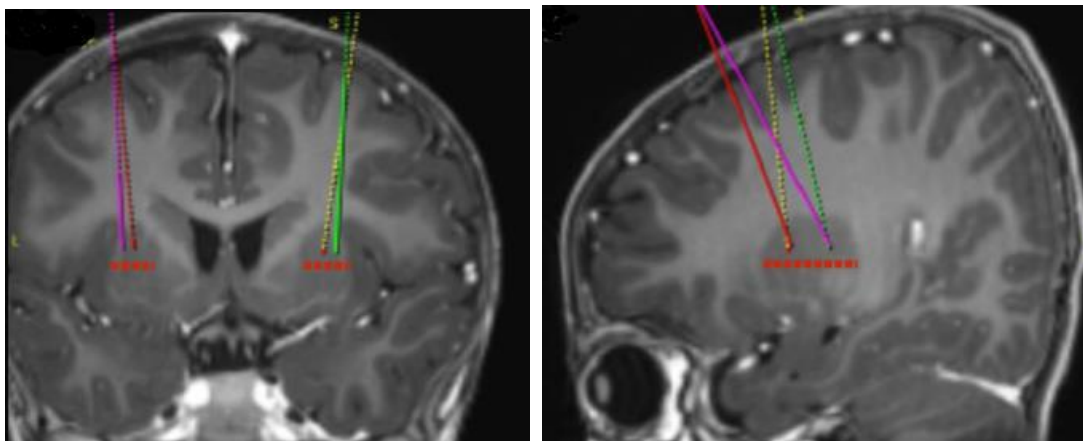


Abbildung 3: Darstellung der vier Zielorte der Infusionen im Putamen

Abbildung aus [1]

Eladocogene exuparvovec ist eine sterile, parenterale Formulierung, die den aktiven biologischen Wirkstoff rAAV2-hAADC und Hilfsstoffe enthält. Eladocogene exuparvovec

wird bilateral mittels etablierter stereotaktischer neurochirurgischer Verfahren direkt in das Putamen des Gehirns injiziert.

Eladocagene exuparvovec wird in einer Dosis von $0,45 \times 10^{11}$ Vektorgenomen und einem Volumen von 80 µl pro Stelle an vier Stellen (zwei pro Putamen) verabreicht. So wird eine Gesamtdosis von $1,8 \times 10^{11}$ Vektorgenomen und ein Gesamtvolumen von 320 µl pro Patient appliziert.

Die Behandlung schließt dabei alle Patienten mit klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigtem AADC-Mangel ein, so dass die zugrundeliegende Ursache Mangel bzw. Fehlen der AADC Enzymaktivität gesichert ist. Für eine Therapie muss ein schwerer klinischer Phänotyp vorliegen. Diese Patienten hatten bei Baseline keine Meilensteine in der motorischen Entwicklung erreicht, einschließlich der Fähigkeit zu sitzen, stehen oder gehen, was einem schweren Phänotyp entspricht.[1] Die gentherapeutische Behandlung bewirkt weder eine genetische Mutation noch fügt sie dem Genom des Patienten ein Gen hinzu, sondern liefert eine reguläre Kopie der komplementären, für AADC kodierenden Desoxyribonukleinsäure (cDNA) und funktioniert so unabhängig von der jeweiligen pathogenetischen Variante. Die Therapie stellt also die Aktivität des AADC-Enzymes unter Umgehung des mutierten Gens wieder her und ermöglicht so die Biosynthese von Dopamin im ZNS.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Upstaza ist indiziert für die Behandlung von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp (siehe Abschnitt 5.1). <u>Abschnitt 5.1:</u> „[...] Diese Patienten hatten bei Baseline keine Meilensteine in der motorischen Entwicklung erreicht, einschließlich der Fähigkeit zu sitzen, stehen oder gehen, was einem schweren Phänotyp entspricht. [...]“	ja	18.07.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation bzw. SmPC von Eladocagene exuparvovec entnommen.[1]

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Abschnitt 2.1

Die allgemeinen Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel wurden der SmPC bzw. Fachinformation von Eladocagene exuparvovec entnommen.[1]

Die Beschreibungen zum Wirkmechanismus von Eladocagene exuparvovec entstammen überwiegend den bei der Europäischen Zulassungsbehörde eingereichten, einschlägigen

Publikationen aus Fachzeitschriften. Ergänzt wurden diese Quellen durch eine unstrukturierte Handsuche in Medline (PubMed).

Abschnitt 2.2

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, entstammen der SmPC bzw. Fachinformation von Eladocagene exuparvovec.[1]

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. PTC. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Upstaza [online]. 2022. [Aufgerufen am 09.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/upstaza-epar-product-information_de.pdf.
2. Swoboda KJ, Saul JP, McKenna CE, Speller NB, Hyland K. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: overview of clinical features and outcomes. *Annals of neurology*. 2003;54 Suppl 6:S49-55.Epub 2003/08/02.
3. Pons R, Ford B, Chiriboga CA, Clayton PT, Hinton V, Hyland K, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, treatment, and prognosis. *Neurology*. 2004 Apr 13;62(7):1058-65.Epub 2004/04/14.
4. Brun L, Ngu LH, Keng WT, Ch'ng GS, Choy YS, Hwu WL, et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology*. 2010 Jul 6;75(1):64-71.Epub 2010/05/28.
5. Helman G, Pappa MB, Pearl PL. Widening Phenotypic Spectrum of AADC Deficiency, a Disorder of Dopamine and Serotonin Synthesis. *JIMD reports*. 2014;17:23-7.
6. Hwu PW, Kiening K, Anselm I, Compton DR, Nakajima T, Opladen T, et al. Gene therapy in the putamen for curing AADC deficiency and Parkinson's disease. *EMBO Mol Med*. 2021 Sep 7;13(9):e14712.Epub 2021/08/24.

7. Himmelreich N, Montioli R, Bertoldi M, Carducci C, Leuzzi V, Gemperle C, et al. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: Molecular and metabolic basis and therapeutic outlook. *Molecular genetics and metabolism*. 2019 May;127(1):12-22.
8. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, Hoffmann GF, Assmann B, Blau N, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet journal of rare diseases*. 2017 Jan 18;12(1):12.Epub 2017/01/20.
9. Williams K, Skrobanski H, Buesch K, Acaster S. Symptoms and impacts of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency among individuals with different levels of motor function. *Orphanet journal of rare diseases*. 2022 Mar 21;17(1):128.Epub 2022/03/23.
10. Spitz MA, Nguyen MA, Roche S, Heron B, Milh M, de Lonlay P, et al. Chronic Diarrhea in L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency: A Prominent Clinical Finding Among a Series of Ten French Patients. *JIMD reports*. 2017;31:85-93.
11. Pearson TS, Gilbert L, Opladen T, Garcia-Cazorla A, Mastrangelo M, Leuzzi V, et al. AADC deficiency from infancy to adulthood: Symptoms and developmental outcome in an international cohort of 63 patients. *Journal of inherited metabolic disease*. 2020 May 5.
12. Hyland K, Reott M. Prevalence of Aromatic l-Amino Acid Decarboxylase Deficiency in At-Risk Populations. *Pediatric neurology*. 2020 May;106:38-42.
13. Lee HF, Tsai CR, Chi CS, Chang TM, Lee HJ. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in Taiwan. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2009 Mar;13(2):135-40.
14. Wen Y, Wang J, Zhang Q, Chen Y, Bao X. The genetic and clinical characteristics of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in mainland China. *J Hum Genet*. 2020 May 14.
15. Hocquemiller M, Giersch L, Audrain M, Parker S, Cartier N. Adeno-Associated Virus-Based Gene Therapy for CNS Diseases. *Hum Gene Ther*. 2016 Jul;27(7):478-96.
16. Eberling JL, Jagust WJ, Christine CW, Starr P, Larson P, Bankiewicz KS, et al. Results from a phase I safety trial of hAADC gene therapy for Parkinson disease. *Neurology*. 2008 May 20;70(21):1980-3.
17. Bartus RT, Baumann TL, Siffert J, Herzog CD, Alterman R, Boulis N, et al. Safety/feasibility of targeting the substantia nigra with AAV2-neurturin in Parkinson patients. *Neurology*. 2013 Apr 30;80(18):1698-701.
18. Kalia LV, Kalia SK, Lang AE. Disease-modifying strategies for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2015 Sep 15;30(11):1442-50.

19. Tai CH, Lee NC, Chien YH, Byrne BJ, Muramatsu SI, Tseng SH, et al. Long-term efficacy and safety of eladocagene exuparvovec in patients with AADC deficiency. *Mol Ther*. 2022 Feb 2;30(2):509-18.Epub 2021/11/12.
20. Kojima K, Nakajima T, Taga N, Miyauchi A, Kato M, Matsumoto A, et al. Gene therapy improves motor and mental function of aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency. *Brain : a journal of neurology*. 2019 Feb 1;142(2):322-33.Epub 2019/01/29.