

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT 128-2023/V1/10042023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de eladocagén exuparvovec (Upstaza®) en pacientes con deficiencia de L- aminoácido aromático descarboxilasa con fenotipo grave

Fecha de publicación: 10/04/2023

INTRODUCCIÓN

La deficiencia en L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC) es una enfermedad neurometabólica muy rara, de herencia autosómica recesiva, que conduce a una grave deficiencia combinada de serotonina, dopamina, norepinefrina y epinefrina (1). Esta enfermedad se origina por la presencia de variantes patológicas del gen de la dopa descarboxilasa (*DDC*), localizado en el cromosoma 7p12.1-7p12.3, que codifica para la AADC, que es la enzima final implicada en la biosíntesis de los neurotransmisores serotonina y dopamina, que a su vez es precursora de la norepinefrina y la epinefrina (1). Hasta el momento se han identificado 58 genotipos diferentes asociados a la enfermedad, sin que se haya encontrado una correlación genotipo-fenotipo (2).

Aunque la incidencia global de la deficiencia de AADC no se conoce bien, la enfermedad es más prevalente en ciertas poblaciones asiáticas, particularmente en Taiwán y Japón, probablemente debido a la presencia de una variante en un sitio de *splicing* del gen *DDC* (IVS6+4A>T, también designada como C.714+4A>T) (1, 3). La tasa de nacimiento de personas con deficiencia de AADC se estima entre 1/42.000 y 1/90.000 en Estados Unidos y aproximadamente 1/118.000 en la Unión Europea (2). Sin embargo, esta estimación, basada en la prevalencia de variantes patogénicas del gen *DDC* procede de un estudio que nunca se llegó a publicar y podría contener sesgos importantes que hayan resultado en una sobreestimación de la incidencia. Existen estudios de cribado en los que no se ha identificado a un solo paciente tras evaluar a 38.888 y 21.867 neonatos en Alemania e Italia, respectivamente (4, 5). Una actualización posterior del cribado italiano, ampliado a 125.525 recién nacidos, sigue sin identificar ningún paciente (6). En la actualidad solo se han identificado alrededor de 261 pacientes en todo el mundo (7). Según los datos disponibles en el registro iNTD (*International Working Group on Neurotransmitter Related Disorders*), a fecha de elaboración de este informe se conocen en España 2 pacientes vivos con diagnóstico de deficiencia en AADC (8). El proyecto RAINBOW es un programa de identificación y diagnóstico precoz de la deficiencia en AADC en España que se encuentra activo en la actualidad (9).

Los síntomas se inician durante el primer año de vida, aunque la mediana de edad al diagnóstico es de 3,5 años (1,

10). Existen tres criterios principales para el diagnóstico de la deficiencia en AADC (1):

- Análisis del líquido cefalorraquídeo: con niveles bajos de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), ácido homovanílico (HVA) y 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG); niveles elevados de 3-O-metildopa (3-OMD), L-Dopa y 5-OH triptófano (5-HTP); y niveles normales de pterinas).
- Baja actividad de la enzima AADC en plasma.
- Confirmación genética de la presencia de variantes patogénicas del gen *DDC*.

Para diagnosticar deficiencia de AADC, se deben realizar pruebas genéticas y al menos dos de las tres pruebas de diagnóstico principales deben ser positivas.

Los pacientes con deficiencia de AADC son heterogéneos y muestran un amplio rango de presentaciones clínicas. Los síntomas más comunes son la hipotonía, alteraciones motoras, retraso en el desarrollo y trastornos autónomos, cada uno de ellos reportados en al menos el 65% de los pacientes confirmados (1, 2). Las alteraciones motoras más frecuentes incluyen crisis oculógiras y/o distonía. Los síntomas autónomos comunes son ptosis palpebral, exceso de sudoración y congestión nasal. A pesar de que existe una asociación consistente entre los síntomas mencionados y la deficiencia en AADC, la gravedad de los síntomas individuales en cada caso específico varía de leve a grave, lo que contribuye a la amplia variedad en la presentación de la enfermedad entre los pacientes (1, 2, 10). Otros síntomas menos comunes incluyen trastornos del sueño, ataques epilépticos y apnea del sueño. Los síntomas asociados con el comportamiento, como la irritabilidad, la disforia, el llanto excesivo y los síntomas similares al autismo son comunes y contribuyen notablemente a la carga para los pacientes y sus cuidadores. Los síntomas no neurológicos más comunes son gastrointestinales, como diarrea, estreñimiento, dificultades para alimentarse y reflujo gastroesofágico (1, 10).

A nivel global, se ha identificado que aproximadamente el 70% de los pacientes presentan un fenotipo grave, con hipotonía temprana (iniciada durante el primer año de vida), un retraso grave del desarrollo (con logros motores ausentes o limitados) y crisis oculógiras (1, 11, 12). Un estudio de series de casos procedentes de España, Francia e Italia indica que en nuestro entorno esta proporción podría reducirse al 40%, aunque el número de pacientes

estudiados es reducido (13). También se ha descrito un fenotipo más leve que puede incluir una mejoría espontánea durante la segunda década de vida, capacidad para caminar y alimentarse de manera independiente y discapacidad intelectual, con disfunción autónoma pero sin distonía o crisis oculóginas. Aunque los datos a largo plazo son escasos, sugieren un riesgo de mortandad infantil secundario a complicaciones de neumonía o eventos agudos, en ocasiones en el contexto de crisis oculóginas, con una edad media de fallecimiento de 8 años (11, 14).

Hasta la autorización de este medicamento, no existían fármacos con indicación autorizada para el tratamiento de la deficiencia en AADC. En 2017 se publicó una guía consenso para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes (1). Dicha guía recomienda el tratamiento con agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) y piridoxina. Sin embargo, el beneficio obtenido con estas terapias es muy limitado y la evidencia disponible para apoyar el uso de estos fármacos es escasa. La guía aconseja priorizar los derivados no ergóticos y desaconseja el uso de cabergolina y pergolida por el alto riesgo de valvulopatías y otras complicaciones fibróticas. Adicionalmente, la guía recomienda considerar el tratamiento sintomático con agentes anticolinérgicos e intermitentemente, con benzodiacepinas para controlar los síntomas autónomos, distonía y crisis oculóginas; melatonina para los trastornos del sueño; y agonistas alfa-adrenérgicos para la congestión nasal.

ELADOCAGÉN EXUPARVOVEC (UPSTAZA®)

Eladocagén exuparvec (Upstaza®) es un medicamento de terapia génica indicado para el tratamiento de pacientes a partir de 18 meses de edad con diagnóstico confirmado clínica, molecular y genéticamente, de deficiencia de AADC con un fenotipo grave.

Se presenta en viales con 0,5 ml de solución de perfusión que contienen $2,8 \times 10^{11}$ genomas vectoriales (vg). Cada mililitro de solución contiene $5,6 \times 10^{11}$ vg de eladocagén exuparvec.

Eladocagén exuparvec se administra mediante infusión intraputamenal bilateral en una sesión quirúrgica única y en dos sitios por putamen (putamen derecho anterior, putamen derecho posterior, putamen izquierdo anterior y putamen izquierdo posterior), con una cánula intracraneal. El tratamiento debe ser administrado por un neurocirujano cualificado con experiencia en cirugía cerebral, en un centro especializado en neurocirugía estereotáctica y bajo condiciones asépticas controladas. Los pacientes deben recibir una dosis total de $1,8 \times 10^{11}$ vg administrada como 4 infusiones de 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) (dos por putamen). La posología es la misma para toda la población cubierta por la indicación.

Tras la cirugía, se debe llevar a cabo una tomografía computarizada para descartar posibles complicaciones como el sangrado. El paciente debe residir en las inmediaciones del hospital en el que se llevó a cabo el procedimiento durante un mínimo de 48 horas tras el

mismo y podrá regresar a casa en función del consejo médico. Los cuidados post-tratamiento deberán ser dirigidos por el neurólogo pediátrico de referencia y el neurocirujano. Se realizará un seguimiento 7 días después de la cirugía para comprobar que no se han desarrollado complicaciones y un segundo seguimiento 2 semanas más tarde (3 semanas después de la cirugía) para controlar la recuperación posquirúrgica y la aparición de efectos adversos.

Eladocagén exuparvec obtuvo la designación de medicamento huérfano en noviembre de 2016 y en julio de 2022 fue autorizado bajo circunstancias excepcionales, lo que significa que, debido a la baja prevalencia de la enfermedad, no ha sido posible obtener información completa sobre el producto. La Agencia Europea de Medicamentos revisará cualquier nueva información disponible anualmente y la información del producto será actualizada en caso necesario. A todos los pacientes tratados con eladocagén exuparvec se les ofrece la opción de inscribirse en un registro (AADCAware) para evaluar más a fondo la seguridad y la eficacia a largo plazo del tratamiento en condiciones normales de práctica clínica.

Farmacología

Eladocagén exuparvec es un medicamento de terapia génica basado en un vector recombinante AAV2 (virus adenoasociado) que contiene el ADN codificante del gen *DDC* humano. Tras la infusión en el putamen, el producto permite la expresión de la enzima AADC y, por tanto, la producción de dopamina. Eladocagén exuparvec no contiene ninguna secuencia replicadora o genes que codifiquen proteínas del virus AAV2.

Eficacia

El programa clínico de eladocagén exuparvec consta de 3 estudios (15, 16):

- Estudio AADC-CU/1601: observacional, para recogida de datos retrospectivos y prospectivos, de centro único y de un solo brazo que analizó y resumió los datos de un programa de uso compasivo de eladocagén exuparvec.
- Estudio AADC-010 (NCT01395641): un ensayo prospectivo de centro único, abierto, de un solo brazo y fase I/II (17).
- Estudio AADC-011 (NCT02926066): un ensayo prospectivo, de centro único, abierto, de un solo brazo y de fase IIb.

Un estudio de seguimiento a largo plazo (AADC-1602) para evaluar la seguridad y eficacia a 10 años de los pacientes de los ensayos clínicos se encuentra actualmente en curso.

El proceso de fabricación de eladocagén exuparvec ha sido modificado significativamente durante los distintos estudios, de modo que el producto utilizado en los estudios AADC-010 y AADC-011 utilizó un proceso de fabricación

(proceso B) diferente al utilizado en el estudio AADC-CU/1601 (proceso A) y al del proceso de fabricación actual comercializado (proceso C).

Los criterios de inclusión fueron similares en los 3 estudios, con las diferencias que se detallan a continuación. Los pacientes incluidos debían contar con diagnóstico confirmado de deficiencia en AADC, documentado, en el estudio AADC-CU/1601, por análisis de los metabolitos HVA y 5-HIAA junto con un test de actividad enzimática o *screening* de mutaciones en el gen *DDC*; en los estudios AADC-010 y 011, el diagnóstico debía estar documentado por niveles bajos de HVA y 5-HIAA y altos de L-Dopa en líquido cefalorraquídeo junto con más de una mutación en el gen *DDC*. Adicionalmente, en los tres estudios, los pacientes debían mostrar las características clínicas clásicas de la deficiencia en AADC, como crisis oculogiras, hipotonía y retraso en el desarrollo. Los pacientes debían tener al menos 2 años de edad, aunque en los estudios AADC-010 y 011, se permitió la inclusión de pacientes más pequeños siempre que tuviesen una circunferencia craneal suficiente para practicar la cirugía. En el estudio AADC-011 se incluyeron pacientes menores de 6 años, mientras que en los estudios AADC-10 y AADC-CU/1601 no se estableció un límite superior de edad. Fueron excluidos aquellos pacientes con anomalías significativas en la estructura cerebral y con cualquier problema neurológico o de salud que pudiera incrementar el riesgo de la cirugía. Además, se excluyeron los pacientes con un título de anticuerpos neutralizantes anti-AAV2 superior a 1.200 veces o con un ELISA con densidad óptica (OD)>1.

La variable principal de eficacia fue el logro de hitos motores clave transcurridos 2 años desde la administración del tratamiento, medida mediante la edición 2 de la escala Peabody de desarrollo motor (PDMS-2). Se seleccionaron ítems de habilidad motora de la escala PDMS-2 para determinar la proporción de pacientes que lograron cada uno de los siguientes hitos:

- Control total de la cabeza.
- Capacidad de sentarse sin ayuda.
- Capacidad de ponerse en pie con apoyo.
- Capacidad de caminar con ayuda.

En la primera evaluación de la eficacia por parte de la EMA (corte de datos del 27 de marzo de 2019), solo los estudios AADC-CU/1601 y AADC-010 contribuyeron a la valoración de la variable principal, ya que para el estudio AADC-011 solo se disponía de datos hasta los 12 meses post-tratamiento. En una actualización de datos posterior (corte de datos del 26 de febrero de 2020) se llevó a cabo una evaluación de la eficacia teniendo en cuenta los estudios AADC-010 y AADC-011 (que utilizaron el producto resultante del proceso de fabricación B) y los datos del estudio AADC-CU/1601 (proceso de fabricación A) se consideraron de apoyo.

Como variables secundarias se incluyeron:

- La puntuación total en la escala PDMS-2 y sus subescalas.
- La puntuación total en la escala AIMS (*Alberta Infant Motor Scale*) y sus subescalas.

- Mejora en el desarrollo cognitivo, medida mediante la herramienta CDIT (*Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers*) en el estudio AADC-CU/1601; y mediante la tercera edición de la escala Bayley de desarrollo infantil (Bayley-III) en los estudios AADC-010 y AADC-011.
- Cambio desde el valor basal en el peso corporal.
- Hallazgos del examen neurológico con respecto al tono muscular (flacidez), episodios oculogiros, distonía, fuerza muscular y respuesta del reflejo tendinoso profundo.
- Valores de densidad óptica de anticuerpos frente al serotipo 2 del virus adeno-asociado AAV2 (en los estudios AADC-010 y 011).

Adicionalmente, se midió el cambio desde el nivel basal de HVA y 5-HIAA en líquido cefalorraquídeo; así como la señal putaminal en tomografía por emisión de positrones (PET) por captación de 6-[¹⁸F] fluoro-3,4-dihidroxifenilalanina (¹⁸F-DOPA).

Todas las variables de eficacia se analizaron por intención de tratar.

Los estudios no incluyeron ningún brazo control. En una primera evaluación, se proporcionaron los datos comparados con un grupo control histórico, formado por 82 pacientes descritos en la revisión de Wassenberg et al. 2017 (1), identificados como graves por estos autores y caracterizados por no alcanzar o alcanzar hitos de desarrollo muy limitados y ser completamente dependientes. Tras una objeción mayor por parte de la EMA, motivada por la imposibilidad de establecer comparaciones en términos de edad, genotipo y puntuaciones basales en las escalas PDMS-2 y AIMS entre los pacientes del control histórico y los incluidos en los ensayos, la compañía estableció una base de datos de historia natural de la enfermedad, revisando todas las publicaciones disponibles de pacientes con diagnóstico confirmado de déficit de AADC (12). En esta base de datos se identificaron 49 pacientes con fenotipo grave y características similares a los incluidos en los ensayos. De los 49 pacientes identificados en la literatura, 47 no lograron ninguna mejora en términos de hitos del desarrollo con el tratamiento estándar. Dos pacientes lograron una respuesta: uno fue capaz de rodar de lado a lado y otro logró caminar con ayuda. Aunque este grupo no se consideró lo suficientemente robusto para llevar a cabo una comparación estadística, la EMA reconoció su valor para contextualizar los resultados de los ensayos clínicos.

En total, el estudio AADC-CU/1601 incluyó 8 pacientes asiáticos (3 niños y 5 niñas) con una edad basal media de 58,8 meses, de los cuales, 6 (75%) completaron los 60 meses (5 años) de seguimiento. Dos de los pacientes dejaron de asistir a las visitas voluntarias de evaluación tras el mes 24. La media de la duración del seguimiento fue de 62,5 meses (rango: 59,9 a 68,3 meses).

El estudio AADC-010 incluyó 10 pacientes (5 niños y 5 niñas) con una edad basal media de 52,5 meses (rango: 21 a 102 meses); 9 pacientes eran asiáticos- y 1 caucásico tailandés. En el momento del primer corte de datos (marzo de 2019), la media de duración del seguimiento era de 39,9

meses y 9 pacientes completaron el seguimiento hasta el mes 24.

En la fecha del primer corte de datos (marzo de 2019), un total de 8 pacientes habían entrado en el estudio AADC-011 (5 niñas y 3 niños), todos ellos asiáticos. La duración media del seguimiento para estos pacientes es de 11,5 meses (DE=2,21); se disponen de los datos hasta el mes 12 post-tratamiento para 7 de los pacientes y de 6 meses para el paciente restante. La edad basal media al inicio del estudio fue de 28,5 meses (rango: 21 a 70).

Los pacientes incluidos en los ensayos no habían alcanzado hitos de desarrollo motores (incluyendo el control de la cabeza, la capacidad para sentarse, mantenerse en pie o caminar) antes del tratamiento con eladocagén exuparovec, de acuerdo con el fenotipo grave de la enfermedad.

Antes de la terapia con eladocagén exuparovec, 4 pacientes del estudio AADC-CU/1601, 8 del estudio AADC-010 y 6 del estudio AADC-011, recibían agentes dopaminérgicos como estándar de tratamiento para la deficiencia en AADC. Estos tratamientos se suspendieron 1 mes antes de la terapia génica o 10 días después, según las instrucciones del investigador. El tratamiento con agentes dopaminérgicos se reinició en los 4 pacientes del estudio AADC-CU/1601 dentro de los 12 meses tras la terapia con eladocagén exuparovec y en 4 pacientes del estudio AADC-010 dentro de los 24 meses tras la terapia para el alivio de los síntomas asociados a la deficiencia en AADC, de acuerdo con el estándar de tratamiento.

Todos los pacientes fueron tratados con eladocagén exuparovec, administrado mediante una única sesión quirúrgica, con anestesia general y a una dosis de $0,45 \times 10^{11}$ vg y un volumen de 80 μ l en 4 sitios (2 por putamen), con una dosis total de $1,8 \times 10^{11}$ vg y un volumen total de 320 μ l por paciente. En el estudio AADC-011, 5 pacientes recibieron una dosis total de $2,4 \times 10^{11}$ vg.

Para el análisis de la variable principal se evaluaron un total de 18 pacientes (los 8 pacientes del estudio AADC-CU/1601 y los 10 del estudio AADC-010). Transcurridos 24 meses tras la terapia génica, 9 pacientes (50,0%) habían alcanzado el control total de la cabeza, 7 (38,9%), la capacidad de sentarse sin ayuda y 2 (11,1%), la capacidad de mantenerse en pie con apoyo. En contraste, las descripciones del grupo control externo de Wassenberg et al. 2017 con fenotipo grave reportan un control limitado de la cabeza y ningún otro hito motor (1). Adicionalmente, los resultados de la base de datos establecida por la compañía (12) muestran que no es esperable que los pacientes tratados únicamente con el estándar de tratamiento alcancen hitos motores.

En los pacientes que lograron el control de la cabeza, la adquisición de hitos motores se mantuvo y algunos pacientes lograron hitos adicionales posteriormente. En la actualización de datos posterior (fecha del corte de datos: febrero de 2020), se aportaron resultados del logro de hitos motores de los pacientes previamente descritos de los estudios AADC-010 y AADC-011, incluyendo datos de 2 pacientes adicionales del estudio AADC-011 e información

de hasta 60 meses después del tratamiento. Transcurridos 60 meses desde el tratamiento, 14 de estos 20 pacientes (70%) habían logrado el control de la cabeza, 13 (65%) eran capaces de sentarse sin ayuda, 6 (30%) podían mantenerse en pie con apoyo y 2 (10%) podían caminar con apoyo (18).

Se consideró que un paciente lograba un hito motor cuando obtenía una puntuación de 2 en el ítem individual correspondiente de la escala PDMS-2, lo que indica “dominio” de la habilidad; la escala también evalúa las habilidades emergentes con una puntuación de 1. De manera general, se observó que una vez los pacientes habían logrado un hito motor, lo mantenían en las visitas posteriores (15). En la tabla 1 del anexo se recogen los resultados del logro de hitos motores a distintos tiempos post-tratamiento de los 20 pacientes de los estudios AADC-010 y AADC-011.

El análisis de las variables secundarias (hasta el corte de datos de marzo de 2019, con los estudios AADC-CU/1601 y AADC-010) muestra los siguientes resultados:

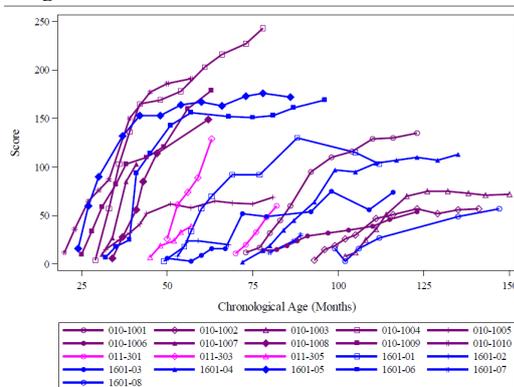
Todos los pacientes tratados mostraron un incremento en la puntuación total PDMS-2, con beneficio observado desde los 3 meses posteriores al tratamiento. En la visita de los 24 meses tras la terapia, la media de mínimos cuadrados (método LS mean) del cambio desde el nivel basal en la puntuación total PDMS-2 fue de 94,3 (IC95%: 75,6 a 112,9; $p < 0,0001$). El cambio medio en el mes 12 fue de 63,3 puntos (IC95%: 45,4 a 81,1) y en el mes 60, de 113,1 puntos (IC95%: 90,0 a 136,1). Los cambios en la puntuación reflejaron incrementos en las puntuaciones de agarre, locomoción, manipulación de objetos e integración visomotora. El progreso en la puntuación PDMS-2 total para cada paciente individual se muestra en la figura 1. En la tabla 2 del anexo se recoge el cambio medio desde la puntuación basal de las distintas subescalas PDMS-2 a los 12, 24 y 60 meses post-tratamiento.

La media de mínimos cuadrados del cambio (método LS mean) desde el nivel basal en la puntuación total de la escala AIMS fue de 21,9 (IC95%: 16,1 a 27,6; $p < 0,0001$) a los 24 meses. El cambio en el mes 12 fue de 15,6 (IC95%: 10,1 a 21,2) y en el mes 60 de 29,3 (IC95%: 21,7 a 36,9).

La mayor parte de los pacientes presentaban hallazgos neurológicos antes del estudio, con flacidez (68,4%), episodios oculógiros (78,9%), distonía de extremidades (78,9%) y distonía de extremidades provocada por estímulos (36,8%). En general, la proporción de pacientes con hallazgos neurológicos se redujo tras el tratamiento; las mayores mejoras se presentaron en la flacidez y las distonías (a partir del tercer mes tras el tratamiento, ninguno de los pacientes evaluados presentó distonía provocada por estímulos). La fuerza muscular se evaluó con una escala de 6 puntos en 4 grupos musculares: I (extremidad derecha superior), II (extremidad izquierda superior), III (extremidad derecha inferior) y IV (extremidad izquierda inferior). En el primer mes tras la administración eladocagén ningún paciente obtuvo una puntuación de 6 (fuerza muscular normal, definida por la capacidad de mover una extremidad superando una

resistencia en contra ejercida por el examinador) en ningún grupo muscular. A los 12 meses, algunos pacientes exhibían fuerza normal: 1 paciente (4,8%) en el grupo muscular I, 2 (7,7%) en los grupos musculares II y III y 3 pacientes (11,5%) en el grupo muscular IV; y ningún paciente presentó una puntuación <3 en ningún grupo muscular. Adicionalmente, 7 pacientes (26,9%) obtuvieron una puntuación de 5 para los grupos musculares I y II a los 12 meses; 6 pacientes (23,1%) alcanzaron esta puntuación en el grupo muscular III y 7 (26,9%) en el grupo muscular IV.

Figura 1: puntuación media en la escala PDMS-2 por visita y por edad, para cada paciente, desde el momento de la administración de eladocagén exuparvec hasta un seguimiento máximo de 60 meses



Abbreviations: FAS, full analysis set; PDMS-2, Peabody Developmental Motor Scale, 2nd edition

Los pacientes con deficiencia severa de AADC, por lo general, dejan de aumentar de peso después de 1 año de edad. En los análisis de seguimiento, el aumento de peso en el plazo de 1 año antes de la terapia génica fue del 9,4% ± 15,4% (n=24). Se produjo un aumento repentino de peso unos meses después de la terapia génica, y el aumento de peso en el año posterior a la terapia génica fue del 26,0% ± 17,5% (n=24), significativamente mayor que al inicio (p=0,001). El aumento de peso en el segundo año después de la terapia génica, 17,6% ± 13,7% (n=21), también fue elevado, pero no fue estadísticamente más alto que al inicio (p=0,065). Mientras que 21 de 26 pacientes (80,8%) tenían un peso corporal inferior al tercer percentil al inicio del estudio, sólo 11 de los 23 pacientes (47,8%) con más de un año de seguimiento tenía un peso corporal inferior al tercer percentil en la última visita de seguimiento (p=0,02, prueba de chi-cuadrado) (16).

El desarrollo cognitivo se evaluó utilizando el instrumento Bayley-III en los estudios AADC-010 y AADC-011 y CDIIT en el estudio AADC-CU/1601. En los 3 estudios, el tratamiento eladocagén se asoció a una mejora significativa de la función cognitiva comparada con el valor basal. En el estudio AADC-CU/1601 se observó un incremento estadísticamente significativo en la puntuación total CDIIT (p<0,0001). En el estudio AADC-010, la media de mínimos cuadrados (método LS mean) del cambio desde la

puntuación basal en la escala Bayley-III fue estadísticamente significativo (p<0,0001) a los 24 meses tras el tratamiento y continuó mejorando hasta los 48 meses. Al inicio del estudio, la mayoría de los pacientes mostraban habilidades cognitivas mínimas, incluyendo la capacidad de calmarse al ser cogido en brazos, la mirada continua a un objeto o la capacidad de reconocer a sus cuidadores. Ejemplos de habilidades cognitivas desarrolladas durante los 24 meses tras el tratamiento incluyeron, entre otras: la exploración de objetos agitándolos o llevándoselos a la boca (6 pacientes), reacción ante la desaparición de la cara del cuidador (3 pacientes), respuesta a la propia imagen en el espejo mediante sonrisa, risas, etc. (9 pacientes) o búsqueda de un juguete que se ha caído al suelo (6 pacientes). Además, algunos pacientes desarrollaron habilidades lingüísticas tanto receptivas como expresivas, entre las que se incluyeron: respuesta apropiada ante al menos una petición (9 pacientes), dejar de coger un objeto en respuesta a “no-no” (4 pacientes), imitación de al menos una combinación consonante-vocal (9 pacientes) o uso de aproximaciones de una palabra (6 pacientes). La mayoría de los pacientes tratados con eladocagén exuparvec mostraron un incremento continuo en la captación de ¹⁸F-DOPA en el putamen medida por PET. El incremento se hizo evidente a los 6 meses (4 pacientes evaluados; media del cambio desde el nivel basal: 0,25; DE=0,38), fue mayor aún a los 12 meses (16 pacientes, cambio medio: 0,27; DE=0,25) y a los 24 meses (8 pacientes, cambio medio: 0,47; DE=0,22) y se mantuvo hasta los 60 meses (2 pacientes, cambio medio: 0,42; DE=0,09).

Al final del período de estudio, se realizó una evaluación retrospectiva de la calidad de vida de los cuidadores de los pacientes (n=18), que vivían en Taiwán. Se devolvieron 17 cuestionarios del WHOQOL-BREF (cuestionario de la Organización Mundial de la Salud de calidad de vida, versión de Taiwán). Los cuidadores habían mejorado la calidad de vida después de la terapia génica en los cinco dominios: global (p < 0,001), salud física (p < 0,001), psicológica (p < 0,001), relación social (p=0,006) y entorno (p < 0,001). Sólo tres de las 28 preguntas del cuestionario no alcanzaron mejoría significativa: vida sexual (p=0,069), apoyo de amigos (p=0,096), y transporte (p=0,058). En este mismo formulario se preguntó por los síntomas de los pacientes. El análisis reveló que la gravedad de la proporción de mal humor, exceso de sudoración, inestabilidad de la temperatura y gravedad de las crisis oculogíras, disminuyeron significativamente (p < 0,001) (16).

Con respecto a los análisis de subgrupos, las mejoras observadas en la puntuación PDMS-2 en el mes 24 fueron similares en niños (102,4; IC95%: 31,6 a 173,2) y niñas (96,7; IC95%: 59,1 a 134,2); lo mismo ocurrió con las mejoras en la puntuación AIMS en el mes 24 en niños (24,4; IC95%: 2,6 a 46,2) y niñas (23,9; IC95%: 11,7 a 36,0). El logro de hitos motores también fue independiente del género. En cuanto al efecto de la edad en el momento del tratamiento, el cambio medio desde el nivel basal en la puntuación PDMS-2 en el mes 24 fue casi el doble en el grupo de entre 2 y 6 años de edad (111,1; IC95%: 70,1 a

152,1) que en el grupo de 6 a 12 años (65,6; IC95%: 25,1 a 106,1), aunque estos resultados están limitados por el pequeño tamaño muestral y la alta variabilidad. Con la puntuación en la escala AIMS se observaron resultados similares, donde el cambio medio en el mes 24 fue de 30,0 (IC95%: 15,8 a 44,2) en el grupo de 2 a 6 años y de 13,4 (IC95%: 3,4 a 23,4) en el grupo de 6 a 12 años de edad.

En el estudio AADC-011, los pacientes menores de 3 años recibieron una dosis de $2,4 \times 10^{11}$ vg (dosis un 30% superior, variación inferior a 1 log, para la que no se esperaba un efecto diferente sobre la respuesta clínica) debido a que se eliminó un paso de dilución con el objetivo de reducir la manipulación y prevenir el riesgo de contaminación. Los beneficios observados en los pacientes que recibieron esta dosis fueron similares a los de los pacientes de la misma edad que recibieron la dosis de $1,8 \times 10^{11}$ vg.

Inmunogenicidad

Los títulos de anticuerpos anti-AAV2 se midieron antes y después del tratamiento génico en los estudios clínicos. Todos los pacientes que recibieron eladocagén exuparvec tenían títulos anti-AAV2 iguales o inferiores a 1:20 antes del tratamiento. La presencia de anticuerpos anti-AAV2 en los estudios clínicos no se asoció a un aumento en la gravedad, el número de reacciones adversas o a una menor eficacia (18).

No hay experiencia con eladocagén exuparvec en pacientes con niveles de anticuerpos anti-AAV2 >1:20 antes del tratamiento (18).

En el estudio AADC-010, se detectaron anticuerpos en 4 pacientes (40%) en el mes 3, 8 pacientes (80%) en el mes 6 y 7 pacientes (70%) en el mes 9 post-tratamiento. En el mes 12, 4 pacientes mantenían un título positivo (OD>0,5). Se llevó a cabo un análisis de medidas repetidas del cambio en la puntuación PDMS-2 desde el inicio, utilizando los valores de densidad óptica de anticuerpos anti-AAV2 como efecto fijo, encontrándose una asociación entre la magnitud del cambio desde la puntuación basal en la escala PDMS-2 y los valores de densidad óptica de anti-AAV2 ($p=0,0003$). Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson con estos datos, encontrándose una correlación global de 0,5951, lo que indica una correlación positiva moderada entre ambos factores.

En el estudio AADC-CU/1601 se detectó la presencia de anticuerpos anti-AAV2 a partir del mes 2 post-tratamiento; a los 12 meses, 2 de los 6 pacientes evaluados presentaban aún un título positivo (OD>0,5). No se encontró ninguna correlación entre el título de anticuerpos y la eficacia medida por el cambio en la puntuación PDMS-2 total.

En el estudio AADC-011, se evaluó el título de anticuerpos anti-AAV2 en 5 pacientes; se detectó la presencia de anticuerpos anti-AAV2 en todos ellos en el mes 3 post-tratamiento, aunque los niveles generalmente disminuyeron en el mes 6.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Todos los estudios que evalúan la eficacia y seguridad de eladocagén exuparvec son abiertos y de brazo único. En el momento de la autorización se disponía de datos de 21 pacientes tratados con la dosis propuesta y 7 con una dosis un 30% más alta. No se incluyeron pacientes europeos en los ensayos clínicos, aunque la patología, defecto enzimático, fenotipo clínico y el curso natural de la enfermedad parece similar en nuestro entorno. Recientemente se han publicado resultados de dos pacientes tratados con eladocagén exuparvec en Francia, en un programa de acceso precoz de uso compasivo (19). En general, los datos de eficacia y seguridad son limitados, pero es comprensible dado que se trata de una enfermedad muy rara. Por otro lado, existen datos de seguimiento de hasta 5 años para algunos pacientes. Los estudios incluyeron sólo a niños con fenotipo grave, por lo que no hay datos que apoyen un posible beneficio en niños con fenotipo leve o moderado. En los ensayos clínicos se trataron pacientes de hasta 8 años y medio de edad; no obstante, existe experiencia clínica en pacientes mayores. Los dos pacientes tratados en Francia de los que se dispone de datos publicados tenían 10,7 y 11,4 años en el momento del tratamiento (19). El proceso de fabricación de eladocagén exuparvec ha sufrido diferentes modificaciones hasta el final. El primer lote fabricado es el que se denomina Proceso A. Posteriormente, se fabricaron dos lotes más y es el denominado Proceso B. Finalmente el proceso de fabricación se transfirió a un nuevo sitio y se modificó significativamente para desarrollar el proceso de fabricación actual denominado Proceso C. Los lotes del Proceso A y B se usaron en estudios clínicos. En cambio, no se utilizaron en ellos ninguno de los lotes comerciales del Proceso C. Los pacientes tratados en el programa de uso compasivo francés recibieron el producto desarrollado con el proceso C de fabricación.

El proceso de fabricación comercial (Proceso C) incluye la adición de un nuevo excipiente, poloxámero 188. Aunque éste forma parte de la formulación de varios medicamentos parenterales aprobados, ninguno de estos productos se administra a través de una vía de administración intraputaminar. Por lo tanto, el poloxámero 188 se clasifica como un nuevo excipiente debido a la nueva vía de administración. El resto de excipientes están presentes en otros productos autorizados que utilizan vías de administración con entrega directa al sistema nervioso central.

Se realizó un estudio de comparabilidad en el que se compararon varios lotes de productos terminados de los tres procesos de fabricación. El ejercicio de comparabilidad analítica incluyó pruebas de potencia, pureza relacionada con el producto de identidad, impurezas relacionadas con el proceso y seguridad. El panel de pruebas se considera razonablemente completo a los efectos de demostrar la comparabilidad de un producto virus AAV.

A pesar del estudio, sigue sin estar claro si los lotes comerciales tienen una actividad biológica comparable y niveles comparables de cápsidas vacías en comparación con los lotes clínicos. Sin embargo, como no hay más

muestras de los lotes de los Procesos A y B disponibles, no se puede obtener más información de estos lotes que pueda ayudar en la toma de decisiones reglamentarias. La incertidumbre restante sobre la comparabilidad se consideró aceptable en el contexto de la decisión general de beneficio/riesgo.

El objetivo de la terapia con eladocagén exuparvec es incrementar la producción de dopamina en el putamen para mejorar el desarrollo motor. No existen escalas validadas para evaluar el desarrollo motor en pacientes con deficiencia en AADC; sin embargo, las escalas utilizadas sí están validadas para evaluar el desarrollo motor temprano desde el nacimiento hasta los 5 años de edad, en el caso de la escala PDMS-2; y hasta los 18 meses o el desarrollo de la capacidad de caminar de manera independiente en el caso de la escala AIMS.

Evaluaciones por otros organismos

La Haute Autorité de Santé (HAS) ha publicado un informe sobre el posicionamiento en la estrategia terapéutica y la financiación de eladocagén exuparvec para el tratamiento del déficit en AADC en pacientes mayores de 18 meses con fenotipo grave. En él se destaca que existe una necesidad médica no cubierta y se posiciona eladocagén exuparvec como tratamiento de primera línea para esta población. Adicionalmente, se indica que la experiencia en pacientes mayores de 12 años es limitada, aunque no se define un límite superior de edad para recibir el tratamiento. Destaca la necesidad de seguimiento de posibles complicaciones relacionadas con el procedimiento quirúrgico y recomienda la hospitalización durante varios días con seguimiento en el día 7 y día 14. Por último, concluye que eladocagén exuparvec proporciona una mejora médica de rendimiento moderado (ASMR III) en la estrategia terapéutica actual, que comprende tratamientos sintomáticos y de apoyo (20).

El G-BA también ha publicado un informe de evaluación del beneficio clínico de eladocagén exuparvec. En su decisión del 2 de febrero de 2023, el G-BA concluye que eladocagén exuparvec presenta un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante, aunque no cuantificable (debido a que la evidencia científica disponible no permite la cuantificación). En el informe de evaluación se indica además que, a pesar de que no se ha podido realizar una comparación indirecta de los datos de los ensayos clínicos de eladocagén exuparvec y la cohorte de historia natural por razones metodológicas, esta documenta un curso natural determinista de la enfermedad en niños con deficiencia en AADC, en el que la gran mayoría de los pacientes no logran hitos motores (21).

Seguridad

Se presentan los datos de seguridad de eladocagén exuparvec de los 26 pacientes evaluados hasta el corte de datos de marzo de 2019, de los cuales, 21 fueron tratados con una dosis total de $1,8 \times 10^{11}$ vg y 5 con una dosis total de $2,4 \times 10^{11}$ vg. Un total de 25 pacientes habían completado

12 meses de seguimiento y 17 pacientes habían completado 24 meses. Todos los pacientes del estudio AADC-CU/1601 ($n=8$) habían completado 5 años de seguimiento. El periodo de seguimiento planificado es de 5 años (60 meses) para el estudio AADC-010 y 1 año para AADC-011. La mediana del seguimiento es de 45,7 meses (rango: 6,1 a 68,3). Los pacientes de los tres estudios pudieron inscribirse en un estudio de seguimiento a largo plazo (en curso), que monitorizará la seguridad y eficacia a 10 años (AADC-1602).

Todos los pacientes experimentaron al menos un efecto adverso (EA). Los EA más frecuentes fueron la pirexia (25 pacientes, 96%) y la discinesia. Se registró discinesia en 24 pacientes (92,3%) y en 23 de ellos (88,5%) se consideró relacionada con el tratamiento. Dado que antes de la terapia los niveles de dopamina eran bajos o nulos, la discinesia puede ser atribuida a una hipersensibilidad de los receptores de dopamina ante la nueva dopamina disponible. Todos los casos de discinesia se resolvieron en un periodo de 7 meses, la mayoría dentro de los 4 meses desde el tratamiento. La mayoría de los casos fueron de gravedad leve a moderada, solo dos eventos de discinesia fueron graves. Otros EA comunes fueron infecciones del tracto respiratorio superior, gastroenteritis y neumonía, reportados entre el 65 y el 69% de los pacientes. Además de la discinesia, otros EA que se consideraron relacionados con el tratamiento fueron: insomnio inicial (19%), hipersecreción salivar (7,7%), trastorno alimentario (7,7%) y trastorno del sueño (3,8%).

La incidencia de los EA comunes fue aparentemente similar entre las dosis de $1,8 \times 10^{11}$ vg y $2,4 \times 10^{11}$ vg. Se reportaron sonidos respiratorios anormales en todos los pacientes que recibieron la dosis de $2,4 \times 10^{11}$ vg frente al 14,3% de los pacientes que recibieron la dosis de $1,8 \times 10^{11}$ vg. Otra diferencia entre las dosis fue la aparición de cianosis, experimentada por el 33,3% de los pacientes con la dosis de $1,8 \times 10^{11}$ vg y ningún paciente con la dosis de $2,4 \times 10^{11}$ vg.

La mayor parte de los EA (380/513, 74,1%) ocurrieron en los primeros 12 meses tras la terapia génica. Todos los EA relacionados con el tratamiento ocurrieron durante este periodo de tiempo y todos los pacientes sufrieron EA en este periodo de tiempo. Los EA que se reportaron únicamente después de los 12 meses lo hicieron generalmente por un paciente cada uno y se consideró poco probable que fueran resultado de efectos latentes o a largo plazo de la terapia génica.

Se produjeron 2 fallecimientos entre los 26 pacientes tratados:

- Un niño (del estudio AADC-010), que fue tratado a los 32 meses de edad, sufrió una encefalitis por influenza B aproximadamente 11 meses después del tratamiento. El paciente falleció debido a la encefalopatía antes de la visita de los 12 meses. La infección y la muerte se consideraron no relacionadas con la terapia con eladocagén exuparvec.
- Un niño (del estudio AADC-CU/1601), que fue tratado a los 53 meses de edad, falleció tras haber completado los 5

años de seguimiento (4 meses después), cuando el paciente tenía cerca de 10 años de edad. La causa de la muerte se relacionó con la enfermedad por deficiencia de AADC y se consideró poco probable que estuviese relacionada con el tratamiento con eladocagén exuparvec.

El 88,5% de los pacientes (23 pacientes) sufrieron algún EA grave; los más frecuentes fueron neumonía (50%, 13 pacientes) y gastroenteritis (42,3%, 11 pacientes).

No se han detectado diferencias relevantes en la incidencia de EA en función del sexo o la edad del paciente (15).

Dieciocho pacientes (69,2%) presentaron al menos un título de anticuerpos positivo durante los 12 primeros meses tras el tratamiento; en general, la frecuencia de EA fue similar en estos pacientes y en aquellos sin títulos positivos de anticuerpos (15).

EA relacionados con el procedimiento quirúrgico

Se produjeron EA relacionados con el procedimiento quirúrgico en 10 pacientes. El mismo día del procedimiento quirúrgico se produjeron 4 eventos: defecto craneal post-operación (leve), complicación de la intubación endotraqueal (grave), hematoma subcutáneo (leve) y reacción de transfusión (leve). Se produjeron 2 casos de hipotensión moderada y 4 leves, todos ellos en el mismo día o al día siguiente de la cirugía. Se produjo un caso de lesión cutánea (hinchazón del cuero cabelludo parietal izquierdo, leve) el día después de la cirugía y una complicación de la lesión (hinchazón de la herida de la cirugía, moderada) aproximadamente un mes después. Se produjeron fugas de líquido cefalorraquídeo en tres pacientes (11,5%):

- Un paciente del estudio AADC-CU/1601 experimentó dos fugas: una moderada y otra leve, aproximadamente 1 y 5 meses después de la cirugía, respectivamente. Ambos eventos requirieron hospitalización y se resolvieron; se consideró poco probable que estuviesen relacionados con el tratamiento.
- Un paciente del estudio AADC-010 experimentó una fuga leve aproximadamente 3 semanas después de la infusión de eladocagén exuparvec. El caso se consideró no relacionado con el tratamiento y se resolvió sin necesidad de intervención.
- Otro paciente del estudio AADC-010 sufrió una fuga leve aproximadamente 5 meses después de la infusión; el evento se consideró no relacionado con el tratamiento y se resolvió sin intervención.

Además de en los ensayos descritos, se han utilizado vectores similares a eladocagén exuparvec previamente en humanos, desarrollados originalmente como terapia génica para la enfermedad de Parkinson con el objetivo de tratar deficiencias en AADC. En el primer ensayo clínico con humanos, 10 pacientes con enfermedad de Parkinson fueron tratados con un vector AAV-hAADC, 5 de ellos recibieron 9×10^{10} vg y el resto recibió 3×10^{11} vg por infusión intraputamenal de 100 μ l por putamen. Se observó una hemorragia intercraneal en 3 pacientes en la trayectoria

del catéter, pero no en el lugar de infusión. Los EA más comunes fueron cefalea y molestias en la zona intervenida. En otro estudio se incrementó el volumen de infusión hasta los 900 μ l/putamen; el procedimiento de infusión fue bien tolerado y 14 de 15 pacientes regresaron a sus casas en los dos primeros días tras la terapia. Un paciente sufrió EA graves: trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y fibrilación auricular, atribuidas a la inmovilidad durante la operación. Otros 6 pacientes con Parkinson fueron tratados con 3×10^{11} vg, la intervención fue bien tolerada, un paciente sufrió una hemorragia venosa, atribuida a la infusión, y todos los pacientes sufrieron cefalea durante 2 días tras la operación. Por último, se trataron 6 pacientes de entre 4 y 19 años con deficiencia en AADC con una dosis de 2×10^{11} vg y un volumen de 100 μ l/putamen. Un paciente sufrió una hemorragia subdural; todos presentaron movimientos coreicos que disminuyeron de 3 a 6 meses tras la intervención.

Valoración del beneficio clínico

Los resultados de los ensayos indican que el tratamiento con eladocagén exuparvec podría favorecer el logro de hitos motores en la mayoría de los pacientes tratados y mejorar la función motora en todos ellos, medida por las escalas PDMS-2 y AIMS. Durante la evaluación de autorización de eladocagén exuparvec, debido a las incertidumbres sobre eficacia y seguridad, se convocó a un grupo de expertos *post-hoc* para discutir diversas cuestiones, entre ellas, la relevancia clínica de los resultados obtenidos. Este grupo consideró que las mejoras observadas, si bien variaban en función de la edad y grupos de gravedad, eran clínicamente relevantes.

Un análisis retrospectivo reveló también mejoras en la calidad de vida de los cuidadores y en algunos síntomas de los pacientes percibidos por estos cuidadores (16).

Evaluación económica

Tras realizar una búsqueda de evaluaciones económicas publicadas en las bases de datos MEDLINE, Embase, National Health Service Economic Evaluation Database (NHS EED), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) technology appraisal, TUFTS Cost Effectiveness Analysis (CEA) registry e Institute for Clinical and Economic Review (ICER) a fecha 25 de octubre de 2022, no se ha encontrado ninguna evaluación económica publicada.

Debido a la ausencia de otro tratamiento autorizado que actúe de comparador, tanto en los estudios pivotaes como en la evidencia disponible, no se ha podido establecer ninguna comparación de coste tratamiento salvo el coste de los tratamientos sintomáticos. Sin embargo, este coste se ha obviado a la hora de estimar el impacto presupuestario ya que se desconoce si éste será retirado tras la administración de eladocagén exuparvec.

Por lo tanto, no se ha podido realizar un análisis de coste-efectividad ni coste-utilidad porque ninguno de los tres estudios que forman parte del programa clínico incluye

brazo comparador y los estudios publicados de utilidad carecen de la robustez suficiente para tenerlos en cuenta (22, 23).

Aun así, y asumiendo la comparativa con la serie histórica en la que ningún paciente con afectación severa logra alcanzar hitos motores, se estima que el coste eficacia incremental para que se alcance algún hito motor clave (como control de la cabeza) sería de entre 3.500.000 € y 7.000.000 €. Para este cálculo se ha empleado el coste del tratamiento publicado en Alemania (24) que es de 3.500.000 € por envase y el incremento de eficacia del 70% en el hito más favorable al fármaco que supone un NNT de entre 1 y 2.

Estimación de impacto presupuestario

Para la estimación de pacientes, se ha partido de la tasa de nacimiento de personas con deficiencia de AADC de 1/118.000 en la Unión Europea. Se estima que la incidencia en España es de 2,85 pacientes/año (cálculos propios). Teniendo en cuenta que se estima que el 40% de los pacientes en el sur de Europa presentan fenotipo grave (13), se considera que el número de pacientes candidatos al tratamiento en España sería de 1 (redondeo de 1,14 a 1) pacientes/año (cálculos propios). El paciente de mayor edad incluido en alguno de los tres estudios del programa clínico es de 8,5 años. La edad mínima del paciente para ser tratado con eladocagén exuparvovec es 1,5 años. Teniendo en cuenta la incidencia y esta franja de edad, se estima que durante el primer año el número de pacientes candidatos a tratamiento será de 8 (redondeo de 7,98 a 8) niños. Por tanto, el primer año podrán tratarse estos 8 niños y los años consecuentes se tratarán los niños que alcancen la edad mínima para ser tratados: 1 niño (redondeo de 1,14 a 1). La estimación de la población diana viene detallada en la tabla 3.

Actualmente, no existe ningún paciente en España diagnosticado que pueda ser candidato al tratamiento. Sin embargo, debido al posible infradiagnóstico, esta cifra puede aumentar hasta 8 según se calcula en la tabla 3.

Ante esta incertidumbre sobre la población diana, no se ha realizado ningún análisis del impacto presupuestario.

DISCUSIÓN

La deficiencia en AADC es una enfermedad muy rara de herencia autosómica recesiva que afecta a las rutas de síntesis de catecolaminas (dopamina, epinefrina y norepinefrina) y serotonina. Como consecuencia, la mayoría de los afectados presentan una discapacidad motora pronunciada, caracterizada por la ausencia de control de la cabeza y movimientos voluntarios mínimos, están en riesgo de muerte en la primera década de vida y requieren cuidados de por vida. Aproximadamente el 17% de los pacientes presentan un fenotipo más leve, con discapacidad motora leve y capacidad para caminar de manera independiente (1, 11). Un estudio llevado a cabo en Europa sugiere que, en nuestro entorno, la proporción de pacientes con fenotipo leve podría alcanzar el 60% (13).

En la actualidad no existe tratamiento para esta enfermedad. Los fármacos utilizados habitualmente para tratar los síntomas son agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la monoaminoxidasa y piridoxina. Sin embargo, la evidencia disponible para apoyar el uso de estos fármacos es muy limitada:

- La revisión de Wassenberg et al. (1) describe el uso de agonistas dopaminérgicos en 58 casos individuales. Se reportaron respuestas positivas (como mejora del control de la cabeza, hipotonía, crisis oculógiras, movimientos voluntarios y síntomas autónomos) con el uso de bromocriptina, pramipexol, parches de rotigotina y pergolida. De acuerdo con un estudio retrospectivo más reciente, llevado a cabo mediante cuestionarios rellenados por el médico o cuidador (11), el agonista dopaminérgico que se mostró beneficioso más frecuentemente fue el parche de rotigotina, con beneficio en 10 de 12 pacientes estudiados (82%). El ratio de beneficios fue del 29% para pramipexol, 26% para bromocriptina y 13% para ropinirol. Los beneficios descritos más frecuentemente fueron mejoras en el tono o movimientos espontáneos, mejor estado de alerta y disminución de las crisis oculógiras. Sin embargo, también se reportaron efectos adversos en el 30% de los pacientes con bromocriptina, el 38% con pramipexol y el 50% con rotigotina y ropinirol. Los EA más comunes fueron discinesia, insomnio, vómitos e irritabilidad. Estos EA provocaron la interrupción del tratamiento en el 25% de los pacientes.
- El uso de IMAO fue descrito para 31 casos por Wassenberg et al., siempre en combinación con agonistas dopaminérgicos y/o piridoxina. En la mayoría de los estudios se describió una mejora en al menos un parámetro clínico, aunque algunos no encontraron ninguna mejora clínica o solo una mejora temporal (1). Por su parte, el estudio de Pearson et al. describió el uso de IMAO en 37 pacientes, de los cuales 20 recibieron selegilina, 11 tranilcipromina y 6 ambos fármacos. Se reportaron efectos beneficiosos (mejor estado de alerta, mejor tono o movimientos espontáneos) en el 35% de los pacientes que tomaron selegilina y el 18% de los que tomaron tranilcipromina. La frecuencia de EA fue menor que en el caso de los agonistas dopaminérgicos (27% selegilina y 6% tranilcipromina), siendo el insomnio el EA más frecuente. Los EA provocaron la interrupción del tratamiento en el 12% de los pacientes tratados con selegilina y el 6% de los pacientes tratados con tranilcipromina (11).
- En el caso de la piridoxina, Pearson et al. describieron su uso en 46 pacientes, de los que solo 3 (7%) reportaron una mejora (aumento de energía en todos los casos). No se reportó ningún efecto adverso significativo (11).

En los dos primeros años tras el tratamiento, al menos la mitad de los pacientes tratados con eladocagén exuparvovec, en tres estudios no comparativos, mostraron efectos favorables en términos del logro de hitos motores y mejora de la función motora. Transcurridos 24 meses desde la terapia, 9 de 18 pacientes habían logrado el control total de la cabeza y, de estos, 7 eran capaces de sentarse sin

ayuda y 2 de mantenerse en pie con apoyo. Estas proporciones mejoran cuando se tienen en cuenta a los pacientes con habilidades emergentes o aquellos que no dominan completamente la habilidad, sino solo parcialmente. El número de respondedores también es mayor cuando se tienen en cuenta otros hitos no incluidos en la variable principal, como la habilidad para gatear y dar unos pasos. El logro de hitos motores continuó más allá de los 2 años post-tratamiento y, en la última evaluación integral de la eficacia, a los 60 meses, 22 pacientes (79%) habían logrado el control de la cabeza, 19 eran capaces de sentarse sin ayuda (68%), 8 podían mantenerse en pie con apoyo (29%) y 3 podían caminar sin ayuda (11%). Todos los pacientes mostraron un incremento en la puntuación de las escalas PDMS-2 y AIMS, con aumentos más pronunciados en aquellos pacientes que fueron tratados a menor edad. Los pacientes también mostraron mejoras en la distonía y la distonía provocada por estímulos y, todos salvo uno de los pacientes, mantuvieron o ganaron peso. También se observó un incremento en la puntuación en las escalas cognitivas Bayley-III o CDIIT. Un beneficio adicional observado fue una reducción en el ratio anual de infecciones del tracto respiratorio superior y neumonía: la proporción de pacientes con episodios de infecciones del tracto respiratorio descendió desde un 90% aproximadamente en el primer año post-tratamiento a un 27% en el quinto año; sin embargo, estos resultados son difíciles de interpretar sin información sobre la frecuencia de estas infecciones antes del tratamiento. No se observaron beneficios sobre los síntomas autónomos o serotoninérgicos (15).

La relevancia clínica de los efectos observados y cómo estos se relacionan con una mejora en la calidad de vida no está completamente clara. El control de la cabeza se considera un hito de desarrollo importante en niños, mejora el control postural, la orientación visual y puede ser el primer paso para el desarrollo de otros hitos. Además, un mejor control de la cabeza podría suponer mejoras en la capacidad de comer y reducir los riesgos de aspiración e infecciones respiratorias. La capacidad de sentarse sin ayuda mejora la independencia, calidad de vida, mejora la respiración y reduce la acumulación de secreciones y el riesgo de infecciones respiratorias; adicionalmente, podría reducir el riesgo de reflujo gastroesofágico. Los efectos del tratamiento con eladocagén exuparvec sobre las crisis oculógiras fueron modestos; se ha observado que estas crisis, además de afectar a la calidad de vida de los pacientes, pueden poner en peligro su vida (11). Los expertos clínicos implicados en el tratamiento de pacientes con deficiencia en AADC que fueron consultados durante la evaluación de la solicitud de autorización de eladocagén exuparvec consideraron que los beneficios clínicos observados con esta terapia son clínicamente relevantes (15). Sin embargo, los pacientes que reciben el tratamiento no dejan de ser severamente dependientes.

Con respecto a la seguridad, todos los pacientes reportaron algún EA; el 96% presentaron pirexia después del tratamiento, el 57,7% hemorragia gastrointestinal superior y el 69,2% fueron diagnosticados con una infección del tracto respiratorio superior. El EA más común considerado

relacionado con el tratamiento fue la discinesia y ocurrió en el 88,5% de los pacientes. Se trata de un EA esperado e indicativo del funcionamiento del tratamiento en un cuerpo adaptado a vivir con ausencia o baja concentración de dopamina. En la mayoría de los casos, la discinesia se resolvió en 4 meses aproximadamente y en todos los casos dentro de los 7 meses post-tratamiento (18). Los eventos de discinesia se abordaron con cuidados médicos rutinarios como tratamientos anti-dopaminérgicos. El método de administración de eladocagén exuparvec requiere de un procedimiento quirúrgico de alto riesgo (aunque habitual en centros especializados) y los riesgos pueden variar entre centros y con la experiencia del neurocirujano, por lo que eladocagén exuparvec sólo puede ser administrado en centros con experiencia en neurocirugía estereotáctica y por personal adecuadamente formado. Los EA relacionados con la neurocirugía incluyeron fugas de líquido cefalorraquídeo en 3 pacientes (11,5%), hipotensión (23,1%), complicaciones de la intubación endotraqueal, defectos craneales postquirúrgicos, herida en la piel y hematoma subcutáneo (3,8% cada uno). Otros riesgos potenciales de la cirugía incluyen hemorragia intracraneal, infección y muerte. Muchos pacientes experimentaron EA graves relacionados con la enfermedad subyacente, lo que puede deberse a exacerbaciones causadas por la anestesia y el procedimiento quirúrgico. Los riesgos a largo plazo de la administración intaputamina de AAV se desconocen. Actualmente, existen datos publicados hasta los 5 años post-tratamiento (15) y se está llevando a cabo un estudio para evaluar la eficacia y seguridad hasta los 10 años post-tratamiento.

La información sobre la progresión natural de esta enfermedad es limitada. Existen revisiones bibliográficas documentando 117, 185 y 261 casos de pacientes con deficiencia en AADC (1, 7, 12). Los casos conocidos pueden ser clasificados como leves (con un retraso leve en el desarrollo, capacidad de caminar sin ayuda y discapacidad intelectual leve), graves (sin hitos de desarrollo o con hitos de desarrollo muy limitados y con dependencia completa) y moderados (1). En un estudio retrospectivo, de un total de 49 pacientes evaluados, 16 reportaban control de la cabeza (33%) y 11 reportaron capacidad para sentarse y caminar de manera independiente (22%). Sin embargo, ninguno de los 19 pacientes menores de 6 años podía sentarse o caminar de manera independiente, frente a 4/14 en el grupo de edad de entre 6 y 12 años y 7/16 de pacientes mayores de 12 años. Esto no parece reflejar únicamente un retraso en la adquisición de la capacidad de caminar, ya que de los 11 pacientes que podían hacerlo, 10 habían adquirido esta capacidad antes de los 6 años de edad. De hecho, la distribución de edad de los pacientes analizados en este estudio (con casi la mitad menores de 6 años y un 71% menores de 13), junto con el hecho de que una proporción significativa de los pacientes adultos mostraban un fenotipo más leve que los pacientes jóvenes (con alteraciones motoras leves y ausencia de crisis oculógiras), sugieren un riesgo de mortandad infantil significativo para los pacientes con fenotipo grave (11). En los ensayos clínicos llevados a cabo con eladocagén exuparvec, ninguno de los pacientes incluidos había

logrado el control de la cabeza o ningún otro hito motor antes de la administración de la terapia génica.

Los datos sobre la eficacia y seguridad de la terapia con eladocagén exuparvovec son limitados. Todos los estudios fueron abiertos y de brazo único. Los datos de eficacia y seguridad con el medicamento producido con el proceso de fabricación comercial son aún más limitados y el ejercicio de comparabilidad entre el mismo y los productos utilizados en los ensayos tiene mucha incertidumbre; no obstante, ya existe experiencia clínica de pacientes tratados en Europa con el producto comercial (19). Con los datos disponibles no es posible identificar qué pacientes podrían responder mejor al tratamiento, algo que sería de especial interés dados los riesgos que supone la cirugía requerida para la administración y el carácter irreversible de la terapia génica. Los resultados sugieren mayores beneficios en los pacientes que presentaban una edad menor.

CONCLUSIÓN

La eficacia y seguridad de eladocagén exuparvovec en el tratamiento de pacientes con deficiencia en AADC a partir de 18 meses y con un fenotipo grave, ha sido evaluada en tres estudios abiertos y de brazo único. Un 50% de los pacientes tratados lograron el control total de la cabeza, un 38,9% la capacidad de sentarse sin ayuda y un 11,1% la capacidad para mantenerse en pie con apoyo en los dos primeros años tras el tratamiento. En contraste, en la base de datos de 49 pacientes no tratados de características similares a los incluidos en el estudio, solo 1 logró rodar de lado a lado (2%) y otro fue capaz de caminar con ayuda (2%). El logro de hitos motores continuó transcurridos los dos años. A los 60 meses del tratamiento, el 79% de los pacientes habían logrado el control de la cabeza, el 68% la capacidad de sentarse sin ayuda, el 29% podía mantenerse en pie sin apoyo y el 11% era capaz de caminar sin ayuda. Adicionalmente, los pacientes mostraron mejoras en las puntuaciones de las escalas motoras PDMS-2 y AIMS, en las escalas cognitivas (Bayley-III o CDIIT) e incrementaron el peso corporal.

Estos resultados de eficacia fueron considerados como clínicamente relevantes por un grupo de expertos consultados por la EMA en el proceso de evaluación.

Todos los pacientes tratados presentaron efectos adversos. El efecto adverso más común relacionado con el tratamiento fue la discinesia, reportada por el 88,5% de los pacientes. Este efecto es esperado en un organismo adaptado a vivir con ausencia o baja concentración de dopamina y se resolvió en todos los casos dentro de los 7 meses posteriores al tratamiento.

Eladocagén exuparvovec se administra mediante infusión intraputaminar e implica un procedimiento quirúrgico de alto riesgo. Los EA relacionados con la neurocirugía observados durante los estudios fueron fugas de líquido cefalorraquídeo (11,5%), hipotensión (23,1%), complicaciones de la intubación endotraqueal, defectos craneales posquirúrgicos, herida en la piel y hematoma subcutáneo (3,8% cada uno). Otros riesgos potenciales

incluyen hemorragias intracraneales, infecciones y muerte. La administración de eladocagén exuparvovec debe llevarse a cabo en centros especializados en neurocirugía estereotáctica y por personal cualificado que haya recibido formación acordada por la autoridad reguladora.

Por lo tanto, a pesar de los riesgos que entraña el método de administración y las incertidumbres existentes en seguridad y eficacia, teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad y la ausencia de alternativas, eladocagén exuparvovec se presenta como una opción de tratamiento para pacientes mayores de 18 meses, que hayan sido adecuadamente diagnosticados clínica, molecular y genéticamente de deficiencia de AADC y que presenten un fenotipo grave de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, Hoffmann GF, Assmann B, Blau N, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12:12.
2. Himmelreich N, Montioli R, Bertoldi M, Carducci C, Leuzzi V, Gemperle C, et al. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: Molecular and metabolic basis and therapeutic outlook. *Mol Genet Metab.* 2019; 127:12-22.
3. Lee HF, Tsai CR, Chi CS, Chang TM, Lee HJ. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in Taiwan. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009; 13:135-140.
4. Brennenstuhl H, Kohlmüller D, Gramer G, Garbade SF, Syrbe S, Feyh P, et al. High throughput newborn screening for aromatic L-amino-acid decarboxylase deficiency by analysis of concentrations of 3-O-methyl-dopa from dried blood spots. *J Inher Metab Dis.* 2020;43(3):602-610.
5. Burlina A, Giuliani A, Polo G, Gualdi D, Gragnaniello V, Cazzorla C, et al. Detection of 3-O-methyl-dopa in dried blood spots for neonatal diagnosis of aromatic L-amino-acid decarboxylase deficiency: The northeastern Italian experience. *Mol Genet Metab.* 2021;133(1):56-62.
6. Porcu' E, Edini C, Zacchettin A, Cereda C, Alberti L, Santoro L, et al. O-009 Screening neonatale per il difetto AADC: risultati dello screening nella popolazione italiana. SIMMESN. XII CONGRESSO NAZIONALE. 2022. Abstract disponible en: https://congressi.simmesn.it/2022/assets/images/docs/1-SIMMESN2022-AbstractFinalList_v2.pdf.
7. Rizzi S, Spagnoli C, Frattini D, Pisani F, Fusco C. Clinical Features in Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency: A Systematic Review. *Behav Neurol.* 2022;2022:2210555.
8. International Working Group on Neurotransmitter Related Disorders (iNTD). iNTD Registry (<https://www.intd-registry.org/intd-registry-2-0/>).

9. Asociación española para el estudio de los errores congénitos del metabolismo (aecom). Proyecto Rainbow. Identificación y diagnóstico de la deficiencia en AADC (<https://aecom.com.es/proyecto-rainbow/>).
10. 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; 75:64-71.
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. *J Inherit Metab Dis*. 2020; 43:1121-1130.
12. Bergkvist M, Stephens C, Schilling T, Wang A, Yu X, Goodwin E, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: a systematic review. *Future Neurol*. 2022; 17:4.
13. Saberian S, Rowan P, Hammes F, Patel P, Fernandez-Cortes F, Buesch K, et al. Burden of illness of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: a survey of physicians in Southern Europe. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(7):1115-1123.
14. Fusco C, Leuzzi V, Striano P, Battini R, Burlina A; Delphi panel experts' group, et al. Aromatic L-amino Acid Decarboxylase (AADC) deficiency: results from an Italian modified Delphi consensus. *Ital J Pediatr*. 2021; 47:13.
15. European Public Assessment Report (EPAR) EMA/CHMP/571076/2022. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/upstaza-epar-public-assessment-report_en.pdf.
16. 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; 30:509-518.
17. Chien YH, Lee NC, Tseng SH, Tai CH, Muramatsu SI, Byrne BJ, 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. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017; 1:265-273.
18. Ficha técnica de Upstaza®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/upstaza-epar-product-information_en.pdf.
19. François-Heude, M.-C., Poulen, G., Roze, E., Nguyen Morel, M.-A., Gras, D., Roch-Torreilles, I., et al. Intraputaminial Gene Delivery in 2 Patients With Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency. *Mov Disord Clin Pract*. Accepted Author Manuscript. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13685>
20. Haute Autorité de Santé (HAS). UPSTAZA (éladocagene exuparvovec) – Déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique. Avis sur les médicaments. 2023. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3402378/fr/upstaza-eladocagene-exuparvovec-deficit-en-decarboxylase-d-acide-l-amine-aromatique.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eladocagene Exuparvovec (Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel, ≥ 18 Monate). 2023. Disponible en: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/868/#besc-huesse>. Acceso febrero 2023.
22. Smith AB, Hanbury A, Whitty JA, Buesch K. A Discrete Choice Experiment to Derive Health Utilities for Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency. *Patient Relat Outcome Meas*. 2021 May 12;12:97-106. doi: 10.2147/PROM.S294628. PMID: 34012310; PMCID: PMC8127000.
23. Smith AB, Hanbury A, Whitty JA, Beitia Ortiz de Zarate I, Hammes F, de Pourvoirville G, Buesch K. A Discrete Choice Experiment to Derive Health Utilities for Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency in France. *Patient Relat Outcome Meas*. 2022 Jan 25;13:21-30. doi: 10.2147/PROM.S332519. PMID: 35115856; PMCID: PMC8800863.
24. Lauer-Taxe. Disponible en: <https://login-ed.com/lauer-taxe>. Accedido el 21/10/2022.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Nodos de la red REvalMed: Enfermedades raras (no oncológicas) y terapias avanzadas. Subnodo Terapias avanzadas

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El laboratorio titular, la Asociación Española de Genética Humana (AEGH), la Asociación Española de Pediatría (AEPED), la Asociación de Economía de la Salud (AES), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (seep), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y la Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (FEEMH) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.

ANEXO

Tabla 1. Número de pacientes que logran nuevos hitos motores PDMS-2 tras el tratamiento con eladocagén exuparvovec (estudios AADC-010 y AADC-011)

Hito motor	Inicio	Intervalo de tiempo después del tratamiento (meses)						Total (acumulativo) Post-tratamiento
	Pre-tratamiento (n=20)	0 a 3 (n=20)	3 a 12 (n=17)	12 a 24 (n=17)	24 a 36 (n=13)	36 a 48 (n=8)	48 a 60 (n=6)	60 meses (n=20)
Control de la cabeza	0	1	5	6	2	0	0	14 (70%)
Sentarse sin ayuda	0	1	2	6	2	1	1	13 (65%)
Ponerse en pie con apoyo	0	0	0	4	1	1	0	6 (30%)
Caminar con apoyo	0	0	0	0	2	0	0	2 (10%)

Nota: La columna acumulativa incluye a todos los sujetos que alcanzaron ese hito específico en cualquier momento del estudio clínico hasta los 60 meses. Los pacientes necesitaban alcanzar la puntuación de 2 (indicativa del dominio de la habilidad) en un ítem del objetivo para que se les calificara como si hubieran alcanzado ese objetivo.

Tabla 2: Cambio en la media del método de mínimos cuadrados desde la puntuación basal en las subescalas PDMS-2

PDMS-2 Score, LS mean (SE)	Timepoint		
	12 Months	24 Months	60 Months
Subscale			
Total Score	63.3 (8.70)	94.3 (9.18)	113.1 (11.55)
Grasping	13.8 (2.04)	20.6 (2.21)	23.6 (2.99)
Locomotion	16.8 (2.98)	24.6 (3.15)	32.8 (3.97)
Object Manipulation	0.4 (0.41)	1.2 (0.47)	3.2 (0.85)
Reflexes	2.0 (0.50)	NA	NA
Stationary	14.0 (1.69)	20.2 (1.79)	25.0 (2.29)
Visual-Motor Integration	17.9 (2.62)	27.6 (2.80)	29.6 (3.65)

Abbreviations: LS, least square, NA, not assessed; PDMS-2, Peabody Development Motor Scale, second edition; SE, standard error.

Tabla 3. Estimación de la población diana

Tabla 3. Estimación de la población diana.	
Fármaco e indicación: Eladocagén exuparvovec (Upstaza®) es un medicamento de terapia génica indicado para el tratamiento de pacientes a partir de 18 meses de edad con diagnóstico confirmado clínica, molecular y genéticamente, de deficiencia de AADC con un fenotipo grave.	
Ámbito y horizonte temporal: Estatal. Un año.	
Ámbito	Estatal
Nacimientos según censo INE en 2021	336.247
Recién nacidos con la enfermedad: incidencia 1/118.000 en la UE	2,85
Población con la enfermedad. Niños entre recién nacidos y 8,5 años de edad	24,23
Población con la enfermedad en el estadio en que se indica el medicamento.	20
Población con la enfermedad en el estadio en que se indica el medicamento y con fenotipo grave	8
POBLACION DIANA. Población susceptible de tratamiento dentro de las condiciones de uso.	8