

NOTA TÉCNICA Nº 1695/2024- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 1ª Vara Federal de Jundiaí
- 1.3. Processo nº 5000881-73.2024.4.03.6128
- 1.4. Data da Solicitação: 27/03/2024
- 1.5. Data da Resposta: 11/04/2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 27/10/2022 – 1 ano
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Deficiência de descarboxilase de L-Aminoácido aromático AADC – CID10 G24.8

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

“E a despeito de não se negar a gravidade da situação que acomete a parte autora, em consulta ao banco de notas do NatJus, importante base de dados em matéria de demandas de saúde no âmbito do Poder Judiciária, verifica-se a existência de nota prévia relativa à situação similar à da parte autora (pretensão de idêntico medicamento e procedimento) que concluiu pela não recomendação do medicamento (vide anexo).

Observo que embora a parte autora indique a necessidade de aplicação por meio de cirurgia, não especificou qual profissional faz tal procedimento e nem mesmo a unidade hospitalar, lembrando-se que a opção da parte autora pela Justiça Federal e União no polo passivo acaba por afastar a celeridade pretendida, pois nem mesmo há hospital federal na região.”

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia:
MEDICAMENTO
ELADOCAGENE EXUPARVOVEC
PROCEDIMENTO
APLICAÇÃO DE MEDICAÇÃO EM DOSE ÚNICA POR CIRURGIA ESTEREOTÁXICA GUIADA POR NEURONAVEGAÇÃO EM RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA, COM INFUSÃO INTRACEREBRAL, UTILIZANDO TERAPIA DE CONVECÇÃO/GRADIENTE DE PRESSÃO SUBMILIMÉTRICA DE ENTREGA DE 1,8 X10¹¹ VG DO MEDICAMENTO PLEITEADO
- 4.2. Princípio Ativo: especificado acima
- 4.3. Registro na ANVISA: não
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: vide abaixo

4.6. Recomendações da CONITEC: não avaliado

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A deficiência da descarboxilase dos L-aminoácidos aromáticos (AADC), um erro inato raro e fatal da formação de neurotransmissores que afeta o sistema nervoso central (SNC), resulta de mutações no gene da dopa descarboxilase (DDC). O gene DDC é responsável por codificar a enzima AADC, que converte L-3,4-diidroxifenilalanina (L-DOPA) em dopamina. A mutação da DDC ocasiona a redução ou ausência da atividade da enzima AADC, diminuindo os níveis de dopamina no SNC, bem como reduções nos níveis de noradrenalina (norepinefrina), adrenalina (epinefrina), serotonina e melatonina. Na deficiência de AADC, o putâmen, estrutura cerebral responsável por regular os movimentos e alguns tipos de aprendizagem, é diretamente afetado pela perda da dopamina, o que resulta em pacientes com hipotonia, que perdem a capacidade de se sentar, andar ou ficar em pé, dificuldade alimentar, baixa capacidade intelectual e problemas de comportamento. O início dos sintomas geralmente ocorre nos primeiros 6 meses de vida, onde são manifestados sintomas como fraqueza muscular, impedindo manter a cabeça erguida, sentar-se ou falar, atraso de desenvolvimento motor e dificuldade de alimentação. Os sintomas não-motores mais frequentes são sudorese excessiva, congestão nasal, distúrbio do sono e irritabilidade, ocorrendo mais durante a infância, porém há relatos de pacientes com os mesmos sintomas em diversas faixas etárias. O distúrbio do sono pode evoluir com a idade. Crianças menores possuem sonolência excessiva, enquanto crianças maiores e adolescentes apresentam insônia. Em casos muito graves, as pessoas podem ficar acamadas com pouca ou nenhuma função motora e correm alto risco de morte prematura nas primeiras décadas de vida. As causas de morte variam, mas incluem comorbidades associadas à doença, como falência de múltiplos órgãos, pneumonia, complicações agudas durante um episódio de crise oculogírica (elevação bilateral do olhar) e asfixia. Independentemente do estado motor ou ambulatorio dos pacientes, AADC é uma doença debilitante que impacta significativamente na qualidade de vida dos pacientes e cuidadores. A AADC afeta muito o sistema de saúde devido à necessidade de atividades complexas coordenadas por uma equipe multidisciplinar de especialistas. Eladocagene exuparvovec é uma terapia genética que expressa a enzima AADC humana e sua administração é feita diretamente no putâmen. Sua dose única, dividida em 4 aplicações, é capaz de corrigir o defeito da enzima dopa descarboxilase, tornando-a funcional, restaurando a dopamina e reestabelecendo a função motora. A eficácia clínica para eladocagene exuparvovec é relatada em três estudos abertos de braço único realizados em Taiwan (AADC 010, AADC 011 e AADC-CU/1601), que reuniram 28 pacientes. O desfecho primário nesses estudos foi o número de pacientes que alcançaram, no teste de Escala Motora de Desenvolvimento de Peabody Versão 2

(PDMS-2) os seguintes marcos motores: controle total da cabeça; sentar-se sem ajuda; ficar em pé com apoio e andar com apoio. Aos 24 meses, 12 dos 20 pacientes atingiram o controle da cabeça, 9 estavam sentando-se sem ajuda, 4 ficavam de pé com apoio e nenhum chegou a andar. Já com 12 meses após o tratamento, o controle da cabeça e a capacidade de se sentar sem ajuda foram alcançados por 6 e 3 pacientes, respectivamente. Aos 60 meses (tempo final para o desfecho primário), 14 dos 20 pacientes alcançaram o controle da cabeça, 13 estavam sentando-se sem ajuda, 6 estavam ficando de pé com apoio e 2 andavam com apoio. Os pacientes que receberam eladocagene exuparvovec em uma idade mais jovem mostraram uma resposta mais rápida e uma pontuação total final PDMS-2 mais alta. No 12º mês após o tratamento com eladocagene exuparvovec, a maioria dos pacientes manteve (16/17 pacientes) ou aumentou (8/17) o peso corporal e houve diminuição do número de pacientes com rigidez muscular. No caso de rigidez muscular provocada por estímulos, nenhum paciente apresentava esse sintoma 12 meses após o tratamento. A duração dos episódios de crise oculogírica após o tratamento com eladocagene exuparvovec também foi reduzida, no final do 12º mês; a média que era de 12,3 h/semana reduziu para 3,66 h/semana. Dos efeitos colaterais relatados, a discinesia foi a mais frequente (85,7%) muito provavelmente devido ao aumento da atividade dopaminérgica. Os eventos iniciaram após 2 meses de uso, sendo controlados farmacologicamente com anti-dopaminérgicos. Reações adversas relacionadas ao procedimento foram a anemia e a perda do líquido cefalorraquidiano. O NICE recomendou o uso como indicado em bula. Estudos recentes têm indicado benefícios nesses pacientes além de 5 anos pós terapia gênica. Ressalta-se que o medicamento deve ser administrado em um centro especializado em neurocirurgia estereotáxica, por um neurocirurgião qualificado sob condições assépticas controladas e deve ser infundido apenas com a cânula ventricular SmartFlow®

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: vide acima

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Em um momento crucial do desenvolvimento e sem um medicamento que altere o decurso da doença, a administração precoce da terapia gênica eladocagene exuparvovec em crianças com AADC reduz o comprometimento físico e de desenvolvimento, bem como outras complicações graves da doença, mas os resultados são incertos porque os estudos são muito pequenos e fornecem dados limitados a longo prazo e informações limitadas sobre resultados não motores. Apesar dos resultados promissores do medicamento, tanto na esfera motora como em outras esferas do funcionamento

cerebral, os resultados se referem a um grupo muito pequeno de pacientes, por isto, são necessários mais estudos, principalmente em outros grupos populacionais além de pacientes com origem chinesa para consolidar os resultados

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(x) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

Buesch K, Zhang R, Szczepańska K, et al. Burden and severity of disease of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: a systematic literature review. *Curr Med Res Opin.* 2022;38(11):1871-1882

Chien YH, Lee NC, Tseng SH, 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. *The Lancet Child & Adolescent Health.* 2017;1(4):265-273

Himmelreich N, Montioli R, Bertoldi M, et al. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: Molecular and metabolic basis and therapeutic outlook. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2019;127(1):12-22

NICE. Eladocagene exuparvovec para o tratamento da deficiência de decarboxilase do ácido L-amino aromático. Publicado: 19 de abril de 2023. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/hst26>>.

Pearson TS, Gilbert L, Opladen T, et al. aadc deficiency from infancy to adulthood: symptoms and developmental outcome in an international cohort of 63 patients. *J of Inher Metab Disea.* 2020;43(5):1121-1130

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

Tai CH, Lee NC, Chien YH, et al. Long-term efficacy and safety of eladocagene exuparvovec in patients with AADC deficiency. *Molecular Therapy.* 2022;30(2):509-518

Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (Aadc) deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):12

5.6. Outras Informações:

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP