

## **NOTA TÉCNICA Nº 1844/2024 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5000401-58.2024.4.03.6108
- 1.3. Data da Solicitação: 04/04/2024
- 1.4. Data da Resposta: 11.04.2024

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 03/08/2022 – 1 ano
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: Bauru - SP
- 2.4. Histórico da doença: Deficiência de descarboxilase de L-aminoácido aromático AADC (CID-10: G24.8)

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

1) A parte autora é portadora de qual enfermidade? Desde quando? Pode ser considerada doença rara ou ultrarrara, conforme critérios da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da ANVISA nº 205/2017 (enfermidade que atinge até 65 pessoas em cada 100 mil)?

Deficiência de descarboxilase de L-aminoácido aromático, doença considerada rara

2) A quais tratamentos a parte autora se submete, já se submeteu ou se submetia para a melhora de sua situação clínica? Apresentou alguma melhora de sintomas ou qualidade de vida com esses tratamentos?

Tratamento de suporte, conforme relatório médico

3) Existe algum tratamento ou medicamento, previsto no SUS, recomendado para a enfermidade que a parte autora possui? Existe protocolo clínico específico do Ministério da Saúde para o tratamento da doença? Existe substituto terapêutico, ao medicamento indicado pela médica assistente, registrado na Anvisa para o tratamento da doença do autor, isto é, existe medicamento ou procedimento alternativo voltado para a mesma enfermidade que já seja legalmente comercializado no país, ainda que com grau de eficácia diverso?

Somente tratamento de suporte

4) Qual o medicamento e/ou tratamento indicados pela médica assistente da parte autora? Está inserido na lista do SUS? Foi solicitado o registro na ANVISA e, em caso positivo, qual a fase em que se encontra? Qual é o seu custo?

Eladocagene exuparvovec, não está inserido no SUS. Não tem registro na ANVISA, e informações sobre possíveis processo de aprovação não foram encontrados nos sítios de busca

5) O medicamento e/ou tratamento possui registro sanitário em renomadas agências de regulação no exterior (por exemplo, Food and Drug Administration - FDA, nos Estados Unidos, European Medicine Agency - EMEA, na União Europeia, e Japanese Ministry of Health & Welfare, no Japão)? Já foi atestada a eficácia, a segurança e a qualidade do medicamento por alguma agência reguladora no mundo?

Sim, ver Discussão e Conclusão

6) O medicamento pode ser ainda considerado experimental? Ainda está em fase de pesquisas e/ou testes clínicos ou já foram concluídas todas as etapas de pesquisas e testes? Se ainda em pesquisa, em que fase estão os estudos? Se finalizada a pesquisa, foram apresentadas evidências científicas e clínicas de eficácia e segurança?

Ainda em fase de ensaios clínicos

7) O medicamento em questão, indicado pelo médico assistente, pode ser considerado medicamento órfão para doenças raras e ultrarraras?

Sim

8) O medicamento indicado pelo médico assistente da parte autora é adequado e eficaz para a doença que a acomete? Por quê? Quais os benefícios, efeitos e resultados esperados com a administração do medicamento? Pode causar efeitos adversos ou colaterais?

Ver item 5. Discussão e Conclusão

Processo que tramita em segredo de justiça.

#### **4. Descrição da Tecnologia**

##### **4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO**

Eladocagene Exuparvovec – Upstaza

##### **PROCEDIMENTO**

Cirurgia estereotáxica guiada por neuronavegação em ressonância nuclear magnética, com infusão via intracerebral, utilizando terapia de convecção/gradiente de pressão, com precisão submilimétrica de entrega de  $1,8 \times 10^{10}$ vg de referido medicamento.

##### **4.2. Princípio Ativo: ELODOCAGENE EXUPARVOVEC**

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: não

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:

Melhorias nas habilidades cognitivas e de comunicação, peso corporal, hipotonia e distonia

#### 5.3. Parecer

( ) Favorável

( X ) Desfavorável

#### 5.4. Conclusão Justificada:

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):265-27

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 exuparovec 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>>. Acesso em: 28 de novembro de 2023

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 exuparovec 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**