

NOTA TÉCNICA Nº 2379/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Federal de Campinas
- 1.3. Processo nº: 5004142-52.2023.4.03.6105
- 1.4. Data da Solicitação: 14/06/2023
- 1.5. Data da Resposta: 22/06/2023

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 13/02/2018 – 05 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Deficiência da Descarboxilase de aminoácidos L-aromáticos – CID10- G24.8

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

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO, PROCEDIMENTO
ELODOCAGENE EXUPARVOVEC
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 $1,8 \times 10^{11}$ VG DE ELADOCAGENE EXUPARVOVEC (UPSTAZA®)
- 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: sintomáticos
- 4.6. Recomendações da CONITEC: não avaliado

5. Discussão e Conclusão

- 5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A deficiência de L-aminoácido descarboxilase aromática (AADCD) é um distúrbio neurometabólico autossômico recessivo raro que leva a uma deficiência grave combinada de serotonina, dopamina, norepinefrina e epinefrina. O início é precoce na vida e os principais sintomas clínicos são hipotonia, distúrbios do movimento (crise oculogírica, distonia e hipocinesia), atraso no desenvolvimento e sintomas autonômicos. O tratamento

farmacológico compreende: agonistas de dopamina, inibidores da monoamina oxidase (MAO), fosfato de piridoxal, piridoxina, agentes anticolinérgicos, ácido fólico, L-Dopa com carbidopa, L-Dopa sem carbidopa, 5-hidroxitriptofano, benzodiazepínicos, melatonina e inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs). (1) De acordo com o guideline para a AADC, as principais recomendações para o tratamento médico da AADCD são:

- 1) Agentes de tratamento de primeira linha são agonistas dopaminérgicos, inibidores da MAO e piridoxina
- 2) Agentes de tratamento sintomático adicionais são anticolinérgicos, melatonina, benzodiazepínicos, e bloqueadores alfa-adrenérgicos.
- 3) Em geral, a terapia com múltiplas drogas será necessárias e as doses devem ser tituladas individualmente e sequencialmente.
- 4) Os princípios gerais de tratamento a serem seguidos são: abordagem gradual, começar baixo e ir devagar ao aumentar as doses e descontinuar/desmamar a medicação na ausência de benefício.

Como a evidência para tratamento médico em AADCD é baixa a muito baixa, seria desejável realizar ensaios clínicos randomizados em AADCD para melhorar o esquema de tratamento proposto. (1)

Um estudo retrospectivo avaliou os sintomas e o resultado do desenvolvimento de uma grande coorte internacional de pacientes com AADCD por meio de respostas de médicos e/ou cuidadores a um questionário padronizado e detalhado. Sessenta e três pacientes (60% mulheres; idades de 6 meses a 36 anos, mediana de 7 anos; 58 vivos) de 23 países participaram. Os sintomas comuns no início (idade média de 3 meses, intervalo de 0-12 meses) foram hipotonia, atraso no desenvolvimento e/ou crises oculogíricas. As crises oculogíricas estiveram presentes em 97% dos pacientes de 2 a 12 anos, ocorreram na maioria dos pacientes em todas as faixas etárias e tendem a ser mais graves durante a primeira infância. Os sintomas não motores proeminentes foram distúrbios do sono, humor irritável e dificuldades de alimentação. A maioria dos indivíduos (70%) apresentava comprometimento motor profundo caracterizado por ausência de controle da cabeça e movimento voluntário mínimo, enquanto 17% apresentava comprometimento motor leve e eram capazes de andar independentemente. Os agonistas da dopamina foram os medicamentos com maior probabilidade de produzir algum benefício sintomático, mas foram associados a efeitos colaterais limitantes da dose (discinesia, insônia, irritabilidade, vômitos) que levaram à descontinuação em 25% das vezes. A distribuição etária da coorte (70% dos indivíduos com menos de 13 anos) e a observação de uma proporção maior de pacientes com um fenótipo de doença mais grave nos pacientes mais jovens em comparação com os mais velhos sugerem um risco significativo de mortalidade durante a infância para pacientes com doença grave. (2)

Eladocagene exuparvovec (Upstaza™) é uma terapia genética desenvolvida pela PTC Therapeutics para o tratamento da deficiência de L-aminoácido descarboxilase (AADC) aromático humano. O eladocagene exuparvovec compreende um vetor de vírus adeno-associado que entrega o gene da dopa descarboxilase (DDC), o gene do AADC humano. Eladocagene exuparvovec foi aprovado em julho de 2022 na UE para o tratamento de pacientes com idade igual ou superior a 18 meses com diagnóstico clínico, molecular e geneticamente confirmado de deficiência de AADC com fenótipo grave (ou seja, pacientes que não conseguem sentar, ficar de pé ou andar). (3)

Um estudo aberto de fase 1/2 no National Taiwan University Hospital (Taipei, Taiwan), incluiu 10 pacientes com diagnóstico definitivo e sintomas clínicos de deficiência de AADC (hipotonia, distonia e crise oculogírica), com mais de 24 meses ou ossos do crânio adequados para cirurgia estereotáxica e com título de anticorpos anti-AAV2 inferior a 1·0 densidade óptica. Todos os pacientes receberam injeções intraputaminais bilaterais de AAV2-hAADC (1·81 × 10¹¹ vg no total) por meio de cirurgia cerebral estereotáxica. Os resultados primários de eficácia foram um aumento na pontuação da Peabody Developmental Motor Scales (segunda edição; PDMS-2) de mais de 10 pontos e um aumento nas concentrações de ácido homovanílico (HVA) ou ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) no líquido cefalorraquidiano 12 meses após a terapia gênica. pacientes (idade média de 2,71 anos, IQR 2,46-6,35) foram inscritos de 1º de outubro de 2014 a 2 de dezembro de 2015. Todos os pacientes toleraram as cirurgias e injeções de vetor. Um paciente morreu de encefalite influenza B durante um surto endêmico 10 meses após o tratamento; portanto, 9 meses de dados foram incluídos nas análises para este paciente. Todos os pacientes atingiram o objetivo primário de eficácia: 12 meses após a terapia genética, os escores PDMS-2 aumentaram em uma média de 62 pontos (IQR 39-93; p = 0·005) e as concentrações de HVA em uma média de 25 nmol/L (IQR 11-48; p=0·012); no entanto, não houve alteração significativa nas concentrações de 5-HIAA (diferença mediana 0, IQR 0-5; p=0·20). No total, 101 eventos adversos foram relatados, sendo os mais comuns pirexia (16 [16%] de 101 eventos) e discinesia orofacial (dez [10%]). 12 eventos adversos graves ocorreram em seis pacientes, incluindo uma morte (encefalite não relacionada ao tratamento devido à infecção por influenza B), uma pirexia com risco de vida e dez eventos que levaram à internação hospitalar. Ocorreu discinesia transitória pós-terapia gênica em todos os pacientes, mas foi resolvida com risperidona. Dos 31 eventos adversos relacionados ao tratamento, apenas um (paciente 1) foi de intensidade grave e nenhum levou à internação ou morte. (4)

Outro estudo realizou a transferência gênica mediada por vetor viral adeno-associado do gene AADC humano bilateralmente no putâmen de quatro pacientes de 4 a 6 anos de idade. Todos os pacientes apresentaram melhorias no desempenho motor: um paciente conseguiu ficar de pé 16 meses após a transferência do gene, e os outros três

pacientes conseguiram ficar sentados com suporte 6 a 15 meses após a transferência do gene. Discinesia coreica foi observada em todos os pacientes, mas foi resolvida após vários meses. A tomografia por emissão de pósitrons revelou aumento da captação pelo putâmen de 6-[(18)F]fluorodopa, um marcador para AADC. A análise do líquido cefalorraquidiano mostrou aumento dos níveis de dopamina e serotonina após a transferência de genes. (5)

Outro estudo aberto de fase 1-2, incluiu: quatro homens (idades 4, 10, 15 e 19 anos) e uma mulher (idade 12 anos) com um fenótipo grave que não eram capazes de movimento voluntário ou fala, e uma mulher (idade 5 anos) com um fenótipo moderado que podia andar com apoio. Os pacientes receberam um total de 2×10^{11} genomas de vetor de vetor de vírus adeno-associado contendo DDC por meio de infusões intraputaminais bilaterais. Em até 2 anos após a terapia genética, a função motora foi notavelmente melhorada em todos os pacientes. Três pacientes com fenótipo grave conseguiam ficar em pé com apoio e um paciente conseguia andar com andador, enquanto o paciente com fenótipo moderado conseguia correr e andar de bicicleta. Essa paciente de fenótipo moderado também apresentou melhora em sua função mental, sendo capaz de conversar fluentemente e realizar operações aritméticas simples. A distonia desapareceu e a crise oculogírica diminuiu acentuadamente em todos os pacientes. Os pacientes apresentaram discinesia coreica transitória por alguns meses, mas nenhum evento adverso causado pelo vetor foi observado. PET com 6-[18F]fluoro-l-m-tirosina, um marcador específico para AADC, mostrou uma captação persistentemente aumentada nas áreas amplas do putâmen. (6)

Vinte e seis pacientes sem controle de cabeça receberam infusões intraputaminais bilaterais de um vetor de vírus adeno-associado recombinante tipo 2 contendo o gene da descarboxilase de L-aminoácido aromático humano (eladocagene exuparvovec) e completaram as avaliações de 1 ano. Melhorias rápidas na função motora e cognitiva ocorreram dentro de 12 meses após a terapia genética e foram mantidas durante o acompanhamento por mais de 5 anos. Um aumento na produção de dopamina foi demonstrado por tomografia por emissão de pósitrons e análise de neurotransmissores. Os sintomas do paciente (humor, sudorese, temperatura e crises oculogíricas), o crescimento do paciente e a qualidade de vida do cuidador do paciente melhoraram. Embora tenham sido observadas melhorias em todos os participantes tratados, a idade mais jovem foi associada a uma maior melhora. Não houve lesões cerebrais associadas ao tratamento, e a maioria dos eventos adversos foi relacionada à doença subjacente. As complicações pós-cirúrgicas, como vazamento de líquido cefalorraquidiano, foram tratadas com cuidado padrão. (7)

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: NA

5.3. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Paciente de 5 anos de idade, com diagnóstico de AADC, já fez uso de piridoxina e bromocriptina sem resposta, solicitada terapia genica com Eladocagene exuparvovec (Upstaza™) via cirurgia estereotaxica. Existem estudos de fase I e II, com avaliação posterior de longo prazo, demonstrando melhora motora, cognitiva e dos distúrbios do movimento. O guideline internacional sobre a doença propõe como principais recomendações para o tratamento médico da AADC:

- 1) Agentes de tratamento de primeira linha são agonistas dopaminérgicos, inibidores da MAO e piridoxina
- 2) Agentes de tratamento sintomático adicionais são anticolinérgicos, melatonina, benzodiazepínicos, e bloqueadores alfa-adrenérgicos.
- 3) Em geral, a terapia com múltiplas drogas será necessárias e as doses devem ser tituladas individualmente e sequencialmente.
- 4) Os princípios gerais de tratamento a serem seguidos são: abordagem gradual, começar baixo e ir devagar ao aumentar as doses e descontinuar/desmamar a medicação na ausência de benefício.

Como a evidência para tratamento médico em AADC é baixa a muito baixa, seria desejável realizar ensaios clínicos randomizados em AADC para melhorar o esquema de tratamento proposto. (1)

As evidências sobre a terapia gênica solicitada em pacientes com AADC são iniciais e em estudos pequenos, apesar de bastante animadoras, e ressaltando se tratar de doença rara com prognóstico reservado. A paciente pode ser candidata a ingressar em ensaio clínico sobre a terapia solicitada em tela. Aqui links para alguns ensaios clínicos internacionais que estão incluindo pacientes com a idade e diagnóstico da paciente em tela.

<https://clinicaltrials.ucsf.edu/trial/NCT02852213>

<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05765981>

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:

1. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, Hoffmann GF, Assmann B, Blau N, Garcia-Cazorla A, Artuch R, Pons R, Pearson TS, Leuzzi V, Mastrangelo M, Pearl PL, Lee WT, Kurian MA, Heales S, Flint L, Verbeek M, Willemsen M, Opladen T. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Jan 18;12(1):12.
2. Pearson TS, Gilbert L, Opladen T, Garcia-Cazorla A, Mastrangelo M, Leuzzi V, Tay SKH, Sykut-Cegielska J, Pons R, Mercimek-Andrews S, Kato M, Lücke T, Oppebøen M, Kurian MA, Steel D, Manti F, Meeks KD, Jeltsch K, Flint L. AADC deficiency from infancy to adulthood: Symptoms and developmental outcome in an international cohort of 63 patients. *J Inherit Metab Dis.* 2020 Sep;43(5):1121-1130.
3. Keam SJ. Eladocagene Exuparvovec: First Approval. *Drugs.* 2022 Sep;82(13):1427-1432.
4. Chien YH, Lee NC, Tseng SH, Tai CH, Muramatsu SI, Byrne BJ, Hwu WL. 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 Dec;1(4):265-273.
5. Hwu WL, Muramatsu S, Tseng SH, Tzen KY, Lee NC, Chien YH, Snyder RO, Byrne BJ, Tai CH, Wu RM. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Sci Transl Med.* 2012 May 16;4(134):134ra61.
6. Kojima K, Nakajima T, Taga N, Miyauchi A, Kato M, Matsumoto A, Ikeda T, Nakamura K, Kubota T, Mizukami H, Ono S, Onuki Y, Sato T, Osaka H, Muramatsu SI, Yamagata T. Gene therapy improves motor and mental function of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Brain.* 2019 Feb 1;142(2):322-333.
7. Tai CH, Lee NC, Chien YH, Byrne BJ, Muramatsu SI, Tseng SH, Hwu WL. Long-term efficacy and safety of eladocagene exuparvovec in patients with AADC deficiency. *Mol Ther.* 2022 Feb 2;30(2):509-518.

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