

# Nota Técnica 66808

Data de conclusão: 04/03/2022 22:25:05

## Paciente

---

**Idade:** 3 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Porto Alegre/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 5ª Vara Federal de Porto Alegre

## Tecnologia 66808

---

**CID:** E75.2 - Outras esfingolipidoses

**Diagnóstico:** Outras esfingolipidoses

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico, laudo de exame obtido por amniocentese (pré-natal) - atividade enzimática, bioquímica e avaliação genética.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Não

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** atidarsagene autotemcel

**Via de administração:** não se aplica

**Posologia:** não se aplica

**Uso contínuo?** -

**Duração do tratamento:** dia(s)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Não informado

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante?** Não

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Não

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** atidarsagene autotemcel

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** para a fase da doença em que o paciente se encontra, não há alternativa. Poderia-se considerar a realização de TMO, porém conforme exposto no laudo médico juntado ao processo este só poderia ter sido realizado até os 3 meses de idade. Resta, para quando o paciente apresentar sintomas, as terapias de reabilitação paliativas como fisioterapia, tratamento de dor e possíveis deformidades esqueléticas, suporte dietético, medicamentos para reduzir espasticidade, convulsões e sintomas psiquiátricos. Estas últimas estão disponíveis no SUS.

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** atidarsagene autotemcel

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** atidarsagene autotemcel

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo: -**

**Preço Máximo ao Consumidor: -**

**Fonte do custo da tecnologia: -**

## **Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia:** atidarsagene autotemcel

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O atidarsagene autotemcel é um produto de terapia avançada. Consiste na administração de células CD34+ e células estaminais e progenitoras hematopoiéticas (CEPH) coletadas do próprio paciente (autólogas) e manipuladas fora do organismo por lentivírus codificadores do gene defeituoso. Um condicionamento mieloablativo (bastante semelhante ao transplante usual de medula óssea) é necessário antes da infusão das células. O objetivo do tratamento é transplantar células geneticamente modificadas capazes de expressar a enzima ARSA funcional e, com isso, corrigir o defeito genético que causa a doença.

Os produtos de terapia avançada são uma classificação especial de medicamentos novos que compreende três categorias distintas: (i) produto de terapia celular avançada, (ii) produto de engenharia tecidual e (iii) produto de terapia gênica, esta última a categoria onde se enquadra o tratamento pleiteado.

Não há estudos clínicos publicados avaliando esta terapia em pacientes com LDM. Existem apenas 3 estudos registrados no site [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) para esta droga: NCT01560182 (6), NCT04283227 (7), e NCT03392987 (8). Nenhum deles foi ainda concluído.

Destes, somente o primeiro (NCT01560182) tem resultados preliminares publicados (9,10). Trata-se de um ensaio clínico que ainda está em fase I e II, não randomizado, não cegado, sem comparador, em que todos os pacientes receberam o tratamento. Foram relatados resultados de 9 pacientes (de 20 que foram incluídos no estudo). Todos os pacientes apresentavam LCM pré-sintomáticos do tipo infantil tardio (n=6), como a parte autora, ou pré-sintomáticos ou com sintomas iniciais do tipo juvenil (n=2). Um paciente não pôde ser classificado. Os desfechos primários do estudo são a segurança e eficácia do tratamento. Para esta análise, foram avaliados os resultados de segurança e eficácia em todos os pacientes que receberam tratamento e foram acompanhados por pelo menos 18 meses após o tratamento. No momento da análise, todas as crianças haviam sobrevivido, com um acompanhamento médio de 36 meses (variação de 18 a 54 meses). Os eventos adversos mais comumente relatados foram citopenia (relatada em todos os pacientes) e mucosite de diferentes graus de gravidade (em cinco de nove pacientes, sendo grau 3 em quatro de cinco pacientes). Não foram relatados eventos adversos graves relacionados ao medicamento. Uma reconstituição progressiva da atividade ARSA nas células hematopoiéticas circulantes e no líquido cefalorraquidiano foi documentada em todos os pacientes, em associação com uma redução do material de armazenamento em amostras de nervos periféricos em seis de sete pacientes. Oito pacientes, sete dos quais receberam tratamento quando pré-sintomáticos, tiveram prevenção do início da doença ou da progressão da doença interrompida de acordo com a avaliação clínica e instrumental, em comparação com pacientes controle históricos não tratados com doença de início precoce. Os escores de uma escala de avaliação para seis pacientes até o último acompanhamento mostraram que o desempenho motor grosso foi semelhante ao de crianças com desenvolvimento normal. O tratamento resultou em proteção contra a desmielinização do SNC em oito pacientes e, em pelo menos três pacientes, houve melhora

das anormalidades do sistema nervoso periférico, com sinais de remielinização em ambos os locais.

Há ainda publicações, na forma de resumo em anais de congresso, do seguimento de 33 pacientes (18 infantil tardio e 15 precoce juvenil) tratados com a tecnologia pleiteada (11). O acompanhamento variou de 1 mês a 7,5 anos (mediana 2,99 anos). Os principais desfechos incluíram a reconstituição de atividade da enzima ARSA, segurança e tolerabilidade, em comparação com coorte histórica de pacientes não tratados. Dos 33 pacientes tratados, 30 estavam vivos (2 morreram de progressão da doença e 1 de acidente vascular cerebral). Não houve mortalidade relacionada ao tratamento, nenhuma doença maligna, nenhuma expansão clonal anormal e nenhuma evidência de lentivírus competentes para replicação. Todos os pacientes alcançaram recuperação hematológica e mostraram enxerto estável de células geneticamente corrigidas. A restauração da atividade ARSA foi observada no sistema hematopoiético e líquido cefalorraquidiano. A maioria dos pacientes pré-sintomáticos apresentaram estabilização em longo prazo da função motora, muitos dentro da faixa normal. A sobrevida livre de deficiência motora grave foi significativamente maior em pacientes tratados em comparação com os pacientes da coorte histórica. A maioria dos pacientes tratados apresentaram desenvolvimento cognitivo normal.

Uma segunda publicação deste mesmo grupo de autores, com análises adicionais do acompanhamento estendido de 8 pacientes (seguimento mediano de 5,3 anos), também é disponível como resumo em anais de congresso (12). Conforme relatado anteriormente, dois pacientes morreram devido à progressão da doença 8 e 15 meses após o tratamento, sem relação com o tratamento. Além disso, um paciente tratado e sobrevivente apresentou uma rápida progressão da doença com deterioração semelhante ao curso natural da doença. Os demais cinco pacientes mostraram respostas clínicas significativas na função motora e cognição em comparação com 12 pacientes não tratados. Além disso, quatro deles apresentaram desenvolvimento cognitivo normal ao longo do acompanhamento.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** indeterminado, uma vez que os dados disponíveis são resultados preliminares de estudo de fase I e II e resumos de anais de congresso.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não avaliada

---

## Conclusão

**Tecnologia:** atidarsagene autotemcel

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Primeiramente, é necessário destacar que o tratamento pleiteado carece de registro sanitário em nosso país, estando somente aprovado pela agência europeia (European Medicines Agency, EMA), como produto de terapia avançada. Trata-se de regime de caráter excepcional, concedido às novas terapias que ainda carecem de dados e provas adicionais comprobatórias de sua eficácia clínica. Como requisitos para esta concessão constam: (i) condição grave debilitante; (ii) inexistência de terapia, produto ou medicamento alternativo e (iii) balanço benefício-risco da disponibilidade imediata do produto que supere o fato de ainda serem necessários dados adicionais comprobatórios de sua eficácia clínica. Incide, ainda, o compromisso do fabricante de realizar estudos complementares de acompanhamento do uso da tecnologia, de forma a avaliar sua eficácia e segurança, e monitorar o balanço benefício-

risco de maneira próxima e continuada. Ou seja, apesar de apresentar resultados promissores demonstrando que uma aplicação do produto pode melhorar a sobrevivência dos pacientes e sua função motora, os resultados provêm de estudos de fase I e II, restando ausentes resultados que tenham comparado estes com aqueles alcançados com o emprego de outras alternativas terapêuticas, mesmo que paliativas, e resultados de acompanhamento tardio dos pacientes que receberam a tecnologia. Logo, pode ser considerado uma terapia experimental com incerteza quanto ao seu benefício e segurança, sobretudo, a longo prazo.

Além disso, e ainda não menos importante, restam considerações a serem feitas acerca do custo do tratamento - estimado em cerca de 26 milhões de reais e com estimativa de impacto orçamentário por ano da ordem de 390 milhões de reais. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.

**Há evidências científicas?** Sim

**Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?** Não

**Referências bibliográficas:** 1 - Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva VV, Mullagulova AI, Kitaeva KV, Allegrucci C, Rizvanov AA. Metachromatic Leukodystrophy: Diagnosis, Modeling, and Treatment Approaches. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Oct 20;7:576221.

2 - Barkovich AJ. Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Jun-Jul;21(6):1099-109.

3 - Liaw HR, Lee HF, Chi CS, Tsai CR. Late infantile metachromatic leukodystrophy: Clinical manifestations of five Taiwanese patients and Genetic features in Asia. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Nov 9;10:144.

4 - Tardieu M, Zérah M, Gougeon ML, Ausseil J, de Bournonville S, Husson B, Zafeiriou D, Parenti G, Bourget P, Poirier B, Furlan V, Artaud C, Baugnon T, Roujeau T, Crystal RG, Meyer C, Deiva K, Heard JM. Intracerebral gene therapy in children with mucopolysaccharidosis type IIIB syndrome: an uncontrolled phase 1/2 clinical trial. *Lancet Neurol*. 2017 Sep;16(9):712-720.

5 - Boucher AA, Miller W, Shanley R, Ziegler R, Lund T, Raymond G, Orchard PJ. Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Aug 7;10:94.

6 - Clinical trials. Gene Therapy for Metachromatic Leukodystrophy (MLD). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01560182>

7 - Clinical trials. OTL-200 in Patients With Late Juvenile Metachromatic Leukodystrophy (MLD). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283227>

8 - Clinical trials. A Safety and Efficacy Study of Cryopreserved OTL-200 for Treatment of Metachromatic Leukodystrophy (MLD). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03392987>

9 - Biffi A, Montini E, Lorioli L, Cesani M, Fumagalli F, Plati T, Baldoli C, Martino S, Calabria A, Canale S, Benedicenti F, Vallanti G, Biasco L, Leo S, Kabbara N, Zanetti G, Rizzo WB, Mehta NA, Cicalese MP, Casiraghi M, Boelens JJ, Del Carro U, Dow DJ, Schmidt M, Assanelli A, Neduva V, Di Serio C, Stupka E, Gardner J, von Kalle C, Bordignon C, Ciceri F, Rovelli A, Roncarolo MG, Aiuti A, Sessa M, Naldini L. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy

benefits metachromatic leukodystrophy. Science. 2013 Aug 23;341(6148):1233158.

10 - Sessa M, Lorioli L, Fumagalli F, Acquati S, Redaelli D, Baldoli C, Canale S, Lopez ID, Morena F, Calabria A, Fiori R, Silvani P, Rancoita PM, Gabaldo M, Benedicenti F, Antonioli G, Assanelli A, Cicalese MP, Del Carro U, Sora MG, Martino S, Quattrini A, Montini E, Di Serio C, Ciceri F, Roncarolo MG, Aiuti A, Naldini L, Biffi A. Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. Lancet. 2016 Jul 30;388(10043):476-87.

11 - Fumagalli F, Calbi V, Sessa M, Zambon A, Baldoli C, Rancoita PMV, Acquati S, Mattia F, Tucci F, Gallob V, Zancan S, Montini E, Schwab L, Downey G, Sharpe J, Gabaldo M, Martino S, Serio CD, Ciceri F, Filippi M, Sora MGN, Bernardo ME, Naldini L, Biffi A, Aiuti A. Lentiviral hematopoietic stem and progenitor cell gene therapy (HSPC-GT) for metachromatic leukodystrophy (MLD): Clinical outcomes from 33 patients. Molecular Genetics and Metabolism 2019, 129:S59.

12 - Fumagalli F, Calbi V, Sessa M, Zambon A, Fratini E, Cicales MP, Gallo V, Ciotti F, Sarzana M, Facchini M, Locatelli S, Antonioli G, Zancan S, Segovia J, Schwab LC, Downey G, Ciceri F, Filippi M, Sorad MGN, Bernardo ME, Naldini L, Biffi A, Aiuti A. Lentiviral hematopoietic stem and progenitor cell gene therapy provides durable clinical benefit in early-symptomatic early juvenile metachromatic leukodystrophy. Molecular Genetics and Metabolism 2020, 132:S40.

13 - National Institute for Health and Care Excellence. OTL-200 for treating metachromatic leukodystrophy [ID1666]. In development [GID-HST10028]. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10028> e <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-hst10028/documents/evaluation-consultation-document>

14 - Scottish Medicine Consortium. Atidarsagene autotemcel (Libmeldy). Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atidarsagene-autotemcel-libmeldy-ultra-orphan-smc2413/>

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** A parte autora juntou laudo médico (evento 1, RELAT11) informando ser portador de leucodistrofia metacromática (LDM), com diagnóstico realizado durante o pré-natal por amniocenteses (exame invasivo que consiste na colheita de líquido amniótico que se encontra à volta do feto) às 19 semanas de idade gestacional. Esta avaliação foi feita porque o paciente tem um irmão com a mesma doença (tipo infantil tardio, o mais grave da doença). A parte autora atualmente está assintomática, estando em fase pré-sintomática da doença. Porém, como seu irmão apresenta a forma infantil tardia de LDM e ambos têm as mesmas mutações genéticas, ele irá apresentar essa mesma forma da doença.

A leucodistrofia metacromática (LDM) é uma doença neurodegenerativa hereditária autossômica recessiva pertencente ao grupo das doenças de armazenamento lisossomal. É causada por mutações no gene que codifica a enzima arilsulfatase A (ARSA), que causam deficiência da mesma. Por sua vez, esta deficiência causa acúmulo de lipídios que contêm sulfato (sulfatídeo), predominantemente no sistema nervoso central e periférico, causando destruição da camada protetora de gordura (bainha de mielina) que circunda os nervos (desmielinização), dano microglial e neurodegeneração, levando a deficiência motora e cognitiva progressiva (1). Trata-se de doença rara, com taxa de prevalência de 1 em 40.000 - 160.000 em todo o mundo. Em algumas populações isoladas, a incidência é maior, como por exemplo no grupo dos Habbanitas (judeus) com prevalência estimada em 1 em 75, entre os

índios Navajo em 1 em 2.500, e entre os grupos árabes de Israel é estimado em 1 em 8.000 (1).

Clinicamente, três formas principais de LDM podem ser distinguidas com base na idade de início: infantil tardio (sintomas clínicos começando antes dos 30 meses de idade); juvenil (sintomas entre 2,5 e 16 anos) e adulto (sintomas após os 16 anos de idade). As manifestações clínicas e o grau de neurodegeneração na LDM são diversas e dependem do tipo de mutação e do nível de deficiência enzimática (2). A hipótese é que quanto menor a atividade enzimática mais precocemente a doença se manifesta, porém tal associação ainda não foi totalmente demonstrada. A forma mais comum é a infantil tardia, encontrada em 50–60% de todos os pacientes. As manifestações clínicas deste tipo de LDM iniciam até os 30 meses de idade e esta forma de LDM é considerada a mais grave, caracterizada pela falta ou mínima atividade residual de ASA, o que acarreta rápida neurodegeneração. A doença geralmente começa com anormalidades da marcha ou atraso nos marcos motores iniciais. Os estágios iniciais podem ser caracterizados por fraqueza muscular, movimentos patológicos, neuropatia, bem como regressão do desenvolvimento. Observa-se neuropatia periférica, que está associada à diminuição da condução nervosa motora e sensorial (1,3). Posteriormente, ocorrem frequentemente neuropatia periférica, regressão da fala, das habilidades cognitivas, motoras, deterioração das habilidades motoras finas, espasticidade, ataxia, convulsões, deficiência visual e auditiva. A fase terminal é caracterizada pelo desenvolvimento de retardo psicomotor grave e frequentemente ocorre atrofia do nervo óptico, paralisia pseudobulbar e bulbar e alteração da deglutição e respiração. A morte de pacientes com forma infantil tardia ocorre ainda na infância, após cerca de 5 anos do início dos sintomas (a sobrevivência após 5 anos após o início dos sintomas é de 25% e a sobrevivência após 10 anos é zero) (1).

Atualmente, não existe um tratamento eficaz para LDM. A terapia de reposição enzimática intratecal está sendo investigada em estudos clínicos (4), mas no momento não está aberta para recrutamento de novos pacientes. Para pacientes pré-sintomáticos, o transplante de medula óssea (TMO) ou de células-tronco hematopoéticas (HSC) pode ser útil, mas o potencial terapêutico desse procedimento permanece controverso (5). É possível que a quantidade de ARSA secretada pelas células normais após o transplante não seja suficiente para corrigir de forma cruzada uma deficiência nas células do sistema nervoso dos pacientes (1). Resultados encorajadores vêm sendo obtidos usando terapia gênica para entrega do gene ARSA de tipo selvagem usando vetores baseados em vários sorotipos de vírus, bem como usando células-tronco mesenquimais, porém estas terapias ainda carecem de resultados conclusivos quanto à sua eficácia e segurança em longo prazo. Nos pacientes com sintomas mais graves, restam as terapias de reabilitação paliativas, com intuito de tentar diminuir a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.