



**NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS**

**NOTA TÉCNICA**

**ELADOCAGENE EXUPARVOVEC (UPSTAZA®)/ DEFICIÊNCIA DE  
DESCARBOXILASE DE L-AMINOÁCIDO AROMÁTICO**

**PROCESSO:** 1011334-28.2023.4.01.3400

**Vara/ Serventia:** 3ª Vara Federal Cível da SJDF

**1. PACIENTE:**

**1.1. Nome:** E.G.S.L.

**1.2. Data de nascimento:** 10/08/2020

**1.3. Sexo:** Feminino

**1.4. Diagnóstico:** Deficiência de descarboxilase de l-aminoácido aromático (AADC)

**1.5. Meios confirmatórios do diagnóstico já realizados:** Relatório médico cita:

- Exame genético: sequenciamento do exoma completo mostrando deficiência de descaboxilase de L-aminoácidos aromáticos (AADC)-DDC (gene) ch7:50.537.934 (posição) A>G heterozigose (1 cópia) e DDC (gene) ch 7: 50.538.153 (posição) C>A heterozigose (1 cópia).

- Quantificação da atividade da descarboxilase do L-aminoácidos aromáticos (AACD): 0,3 (valor de referência: 32,96)

### **1.6. Resumo da história clínica:**

Criança de 2 anos e cinco meses acompanhada pela neurologista pediatria desde 1 ano e 3 meses devido a atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Desde os 6 meses, a criança não sustentava pescoço e apresentava concomitante a isso movimentos óculogiratórios, assim como permanecia sem sustentar o tronco (não se sentava).

Foram realizados diversos exames para investigação, entre ressonância magnética de crânio e eletroencefalograma. Com isso foi manejado com tratamento multidisciplinar, com melhora relativa motora como sustentação total do pescoço e controle do tronco, sentando-se sem apoio; porém o quadro clínico se estagnou. Não deambula, contactuante, apresenta atraso na linguagem (não fala frases), compreende ordens simples. Após vários exames complementares, foi feito sequenciamento completo do exoma que mostrou a Deficiência de descarboxilase de L-aminoácido aromático (AADC).

A equipe médica indicou o tratamento novo, Eladocagene Exuparvovec, administrado num centro especializado em neurocirurgia estereotáxica, por um neurocirurgião qualificado, em quatro perfusões de 0,08 ml (0,45 × 10<sup>11</sup> vg) (duas por putâmen). Feito guiado por ressonância magnética, utilizando terapia de convecção/gradiente de pressão, com precisão submilimétrica. O relatório foi subscrito pelas neurologistas infantis Dra. Fabiana Garcia Ramos Guillen (CRM-SP 129.122) e Dra. Cristiane Bazzo da C. Silva (CRM-SP 102.034), exarado em 09/12/2022.

CID 10: G24.8 (outras distonias)

## **2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA**

**2.1. Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**2.2. Princípio Ativo:** Eladocagene Exuparvovec

**2.4. Posologia:** O tratamento deve ser administrado num centro especializado em neurocirurgia estereotáxica, por um neurocirurgião qualificado, sob condições assépticas controladas. Os doentes irão receber uma dose total de  $1,8 \times 10^{11}$  vg administrada em quatro perfusões de 0,08 ml ( $0,45 \times 10^{11}$  vg) (duas por putâmen). A posologia é a mesma para a toda a população abrangida pela indicação, ou seja, dose padrão.

**2.5.Registro na ANVISA?** Não

**2.6. Situação do registro :** Sem registro

**2.7. Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Não foi aprovado no Brasil. O fabricante PTC espera registrar um pedido regulatório nos EUA buscando a aprovação da Upstaza® até junho de 2023. A empresa está atualmente trabalhando com a *Food and Drug Administration* (FDA) para atender à solicitação da agência por dados adicionais que apoiem a semelhança entre a terapia usada em clínicas ensaios e o produto comercial.

**2.8. Oncológico?** Não

**2.9. Previsto em PCDT do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?** Não. Não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a doença.

## 2.10. O medicamento, procedimento ou produto está disponível no SUS?

Não está disponível no SUS.

## 2.11. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

As opções terapêuticas disponíveis no SUS incluem terapias não medicamentosas multidisciplinares, tais como medidas gerais de suporte com intervenções de fisioterapia, cuidados respiratórios, terapia nutricional suplementar, fonoaudiologia, além do acompanhamento com neurologista especializado.

As terapias medicamentosas disponíveis são para os sintomas, usando agonistas dopaminérgicos, inibidores da monoamina oxidase, terapias com piridoxina e inibidores da recaptação de serotonina.

## 2.12. Em caso de medicamento, descrever se existe genérico ou similar:

Não existe marca genérica ou similar.

## 2.13. Custo da tecnologia:

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	Preço estimado
Eladocagene Exuparvovec	PTC Therapeutics	Upstaza®	2,8 × 10 <sup>11</sup> vetores genômicos (vg)/ 0,5 ml solução para perfusão	US\$ 3 milhões

Como o produto tem que ser importado e seu preço é dolarizado, existe uma variação cambial significativa; pelo dólar comercial do dia 15/03/2023 no valor de R\$ 5,29, geraria um custo de R\$15.870.000,00, isso sem contar os custos do procedimento neurocirúrgico e do exame de imagem.

## 2.14. Fonte de custo da tecnologia:

Baseado em dados de sites internacionais como <https://buck.com/at-what-price-life-and-who-pays-that-price/#:~:text=Its%20estimated%20cost%20could%20be,Zolgensma%20came%20on%20the%20market>.

### **3. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA:**

#### **3.1. Sobre a deficiência de L-aminoácido descarboxilase:**

A deficiência de L-aminoácido descarboxilase aromática resulta em diminuição dos níveis de neurotransmissores e disfunção motora grave. A deficiência de AADC é causada pela falta de uma enzima chamada AADC devido a mutações no gene DDC. O AADC é necessário para a produção dos neurotransmissores dopamina e serotonina. Os neurotransmissores são mensageiros químicos que permitem a comunicação entre as células nervosas.

Os sintomas da AADC começam na primeira infância, geralmente nos primeiros meses de vida. Podem variar bastante, mas geralmente as crianças com a doença apresentam atraso no desenvolvimento, distúrbios do movimento (como distonia e hipocinesia), crises oculóginas (movimentos anormais dos olhos), hipotonia (fraqueza muscular), suor excessivo, ptose (queda da pálpebra superior), falta de energia, dificuldade de dormir, problemas gastrointestinais entre outros sintomas.

Como é uma doença muito rara (apenas algumas centenas de casos foram registrados no mundo), o diagnóstico da AADC costuma ser difícil e pode ser confundido com outros quadros mais comuns como paralisia cerebral, epilepsia e até Transtorno do Espectro Autista (TEA).

As causas da doença são mutações no gene DDC, responsável por produzir a enzima AADC. Mutações no gene DDC reduzem ou eliminam a atividade da enzima AADC, resultando em deficiência grave combinada dos neurotransmissores serotonina, dopamina, noradrenalina e adrenalina. Esses neurotransmissores atuam na comunicação (sinalização) das células do sistema nervoso. A AADC possui padrão de herança autossômico recessivo, isso quer dizer que bebê nasce com AADC quando herda duas cópias alteradas do gene DDC, uma do pai e outra da mãe. Quando apenas uma cópia do gene alterado é herdada, a pessoa é chamada de “portadora”. Ela não vai ter a doença, mas pode transmitir a alteração para os filhos. Além disso, os pais de uma criança com AADC têm 25% de chances de ter outro filho com a doença. Por isso a importância do aconselhamento genético para famílias com histórico da doença.

A confirmação do diagnóstico da AADC é feita pelo exame genético que vai detectar alterações (em homozigose) no gene DDC. Nesse caso, o sequenciamento do gene DDC ou Painéis de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) para doenças do neurodesenvolvimento são indicados. Quando disponíveis em laboratórios acessíveis ao paciente, outros exames laboratoriais podem dar suporte ao diagnóstico, são eles:

- Punção lombar (coleta do líquido cefalorraquidiano ou líquido): para medir os níveis das substâncias relacionadas a baixos níveis de dopamina e serotonina (L-dopa, 5-hidroxitriptofano (5-HTP), ácido 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA), ácido homovanílico ácido (HVA), 3-O-metildopa (3-OMD))
- Dosagem enzimática: para medir a atividade da enzima AADC.

A AADC é uma das mais de 340 doenças investigadas no Teste da Bochechinha, um teste de triagem neonatal genética. Com esse teste, que pode ser realizado assim que a criança nasce, a doença pode ser identificada antes do paciente desenvolver qualquer sintoma da doença. A AADC não é avaliada em outros testes de triagem neonatal, como o Teste do Pezinho básico do SUS e nem nas versões ampliadas e expandidas oferecidas pela rede privada.

Os sinais e sintomas da doença podem se manifestar diferentemente em cada pessoa, por isso, o tratamento pode variar de paciente para paciente. Atualmente a doença não tem cura, mas, em alguns casos, o tratamento pode aliviar sintomas da doença. Geralmente, são utilizados um conjunto de medicamentos para suprir a falta dos neurotransmissores, como agonistas do receptor de dopamina, agentes anticolinérgicos e antiepilépticos, entre outros. Além disso, é recomendada terapia ocupacional e fala para melhorar a qualidade de vida da criança.

### **3.2. Sobre a medicação Eladocagene exuparvovec (Upstaza®):**

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 adenoassociado que entrega o gene da dopa descarboxilase (DDC), o gene do AADC humano. Não está disponível experiência com eladocagene exuparvovec em doentes com títulos de anticorpos anti-AAV2 > 1:20 antes do tratamento, por isso para ser usado tem que ser menor que esse valor. Eladocagene exuparvovec foi aprovado em julho de 2022 na União Europeia (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-se, ficar de pé ou andar). Em pacientes com deficiência de L-aminoácido aromático descarboxilase (AADC), uma diminuição nos níveis de catecolaminas e serotonina no cérebro leva a atraso no desenvolvimento e distúrbios do movimento.

Anteriormente conhecido como PTC-AADC, o Upstaza® é administrado diretamente no cérebro e usa um vírus adenoassociado modificado e inofensivo para fornecer uma versão saudável do gene DDC às células. De acordo com a empresa, é o primeiro tratamento modificador da doença a ser aprovado para a deficiência de AADC e a primeira terapia genética administrada pelo cérebro aprovada.

A segurança e a eficácia do Upstaza® foram demonstradas em dois ensaios clínicos abertos em Taiwan (NCT01395641, NCT02926066) e em programas de uso compassivo envolvendo oito crianças em Taiwan e duas crianças na Europa. As crianças com deficiência de AADC que receberam a terapia genética apresentaram melhorias nas funções motoras e cognitivas já três meses após o tratamento, com benefícios que se mantiveram por mais de cinco anos. Algumas crianças conseguiram andar sem ajuda, enquanto uma podia correr livremente cinco anos após o tratamento.

Quanto aos estudos que fundamentam o uso, em um ensaio com vinte e seis pacientes sem controle de cabeça, foram recebidas infusões intraputaminais bilaterais de um vetor de vírus adenoassociado 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 melhoria. 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. A maioria dos pacientes apresentou discinesia leve a moderada que se resolveu em alguns meses. Essas observações sugerem que o tratamento com eladocagene exuparvovec para a deficiência de L-aminoácido descarboxilase aromática fornece benefícios duradouros e significativos com um perfil de segurança favorável.

Os efeitos benéficos da terapia gênica em pacientes de 1 a 8 anos de idade com gravidade homogênea da doença foram relatados em Taiwan. Um estudo aberto de fase 1/2 da população incluiu pacientes adolescentes com diferentes graus de gravidade. Seis pacientes foram incluídos: 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  $2 \times 10^{11}$  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-lm-tirosina, um marcador específico para AADC, mostrou uma absorção persistentemente aumentada nas áreas amplas do putâmen. Nesse estudo, pacientes mais velhos (>8 anos de idade) também apresentaram melhora, embora o tratamento tenha sido mais eficaz em pacientes mais jovens. O histórico genético dos pacientes era heterogêneo, e alguns pacientes com suspeita de atividade enzimática remanescente apresentaram maior melhora do que os pacientes taiwaneses. Além do alívio dos sintomas motores, as funções cognitivas e verbais foram melhoradas em um paciente com fenótipo moderado. A restauração da síntese de dopamina no putâmen por meio da transferência de genes fornece benefícios médicos transformadores em todas as idades, genótipos e gravidades da doença incluídos neste estudo, com as melhorias mais pronunciadas observadas em pacientes moderados.

Quanto ao Modo de administração, ele ocorre via intraputamina (ou seja, intracraniano, mais especificamente intracerebral). A solução para perfusão esterilizada requer descongelamento e preparação pela farmácia do hospital antes da administração, que é feita por via neurocirúrgica. O Upstaza® é disponibilizado num frasco para injetáveis de utilização única

administrado por perfusão intraputamina bilateral numa sessão cirúrgica em dois locais por putâmen. São realizadas quatro perfusões separadas de igual volume no putâmen anterior direito, putâmen posterior direito, putâmen anterior esquerdo e putâmen posterior esquerdo. Os locais alvo de perfusão são definidos de acordo com a prática padrão de neurocirurgia estereotáxica. Eladocagene exuparvovec é administrado como perfusão bilateral (2 perfusões por putâmen) com uma cânula intracraniana. Os 4 alvos finais para cada trajetória devem ser definidos como 2 mm dorsais (acima) dos pontos alvo anterior e posterior no plano horizontal médio (a cânula de perfusão é colocada no ponto de designação no putâmen utilizando ferramentas estereotáxicas com base nas trajetórias planeadas). A colocação da cânula de perfusão e a realização da mesma é feita separadamente para cada putâmen. Eladocagene exuparvovec é perfundido a uma taxa de 0,003 ml/min em cada um dos 2 pontos alvo em cada putâmen. São perfundidos 0,08 ml de Upstaza® por local putamina resultando em 4 perfusões com um volume total de 0,320 ml (ou  $1,8 \times 10^{11}$  vg). Após a primeira perfusão, a cânula é retirada e, em seguida, reinserida novamente no seguinte ponto alvo, repetindo o mesmo procedimento para os outros 3 pontos alvo (anteriores e posteriores de cada putâmen).

Depois dos procedimentos padrão neurocirúrgicos de encerramento, o doente é então submetido a um exame pós-operatório de tomografia computadorizada para garantir que não existam complicações (ou seja, hemorragias). O doente tem de permanecer nas imediações do hospital onde o procedimento foi realizado durante um mínimo de 48 horas após o procedimento. O doente deverá ter um seguimento 7 dias após a cirurgia para garantir que não surgiram quaisquer complicações. Deverá ter lugar uma segunda consulta de seguimento 2 semanas mais tarde (ou seja, 3

semanas após a cirurgia) para monitorizar a recuperação pós-cirúrgica e a ocorrência de acontecimentos adversos. Além disso, será oferecida aos doentes a possibilidade de serem inscritos num registo por forma a avaliar melhor a segurança e eficácia a longo prazo do tratamento em condições normais de prática clínica.

Quanto à segurança, algumas complicações ou eventos são importantes para monitorização. Vazamento de líquido cefalorraquidiano (LCR) ocorrem quando existem lacerações ou orifícios nas meninges que envolvem o cérebro ou espinal medula, permitindo que o LCR escape, assim como dos orifícios de trepanação por onde o medicamento foi administrado. Também apresentam um risco de meningite e encefalite pela manipulação cirúrgica. Outro risco é a discinesia, pois os doentes com deficiência AADC podem ter maior sensibilidade à dopamina devido à sua deficiência crônica de dopamina. Após tratamento com eladocagene exuparvovec, foi reportado um aumento de discinesia em 24/28 doentes. O aumento de discinesia relacionado com esta sensibilidade à dopamina começa geralmente 1 mês após a administração de terapia genética e diminui gradualmente ao longo de vários meses. Pode ser considerada a utilização de antagonistas da dopamina (risperidona) para controlar os sintomas de discinesia.

#### **4. BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA:**

O objetivo é preservar a função motora e cognitiva e possibilitar ganhar novos marcos motores, a fim de que o paciente mantenha o máximo das suas funções básicas neurológicas, dentre outras, melhorando a qualidade de vida.

#### **5. RECOMENDAÇÕES DA CONITEC PARA A SITUAÇÃO CLÍNICA DO DEMANDANTE:**

Não foi avaliado pela CONITEC.

## **6. RECOMENDAÇÕES DAS OUTRAS AGÊNCIAS DE SAÚDE INTERNACIONAIS PARA A SITUAÇÃO CLÍNICA DO DEMANDANTE:**

O NICE publicou um projeto de orientação de avaliar a eficácia clínica e econômica do eladocagene exuparvovec no âmbito da sua autorização de introdução no mercado para o tratamento da deficiência de L-aminoácido descarboxilase aromático, com estimativa de publicação em 19 de abril de 2023.

A terapia genética Upstaza® (eladocagene exuparvovec) foi aprovada no Reino Unido para tratar adultos e crianças, a partir de 18 meses de idade, com deficiência de l-aminoácido descarboxilase aromática (AADC). Esta decisão da Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) do país ocorre cerca de quatro meses após uma aprovação semelhante da Comissão Europeia, que abriu o Upstaza® para pacientes em todos os 27 estados membros da União Europeia, bem como Islândia, Noruega e Liechtenstein.

## **7. Há evidências científicas?**

Sim, de baixa qualidade metodológica e fraco poder de recomendação, citadas na discussão anterior e referências bibliográficas.

## **8. Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM :**

A Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 1.451/95 traz a definição de urgência e emergência

“Define-se por URGÊNCIA a ocorrência imprevista de agravo à saúde com ou sem risco potencial de vida, cujo portador necessita de assistência médica imediata.

Define-se por EMERGÊNCIA a constatação médica de condições de agravo à saúde que impliquem em risco iminente de vida ou sofrimento intenso, exigindo, portanto, tratamento médico imediato”.

Assim, de acordo com a definição do CFM, não se pode considerar o caso analisado por esta nota técnica como uma urgência médica, em razão de não apresentar em relatório sinais de risco iminente de morte ou perda potencial de órgão ou função célere, tratando-se, no entanto, de doença progressiva, tempo-sensível.

## **9. QUESITOS DO JUÍZO**

**9.1. Considerando as condições descritas no relatório médico acostado aos autos, a parte autora se enquadra na especificação do público-alvo descrito na bula do medicamento?**

Sim, a autora tem deficiência de descarboxilase de l-aminoácido aromático AADC (CID-10: G24.8), com isso encontra-se dentro da recomendação, estando com idade maior que 18 meses que é a idade mínima.

**2. Há medicamento aprovado pela ANVISA e oferecido pelo SUS que pode ser substituto terapêutico para a parte autora, considerando o quadro clínico descrito no relatório médico acostado aos autos (ID 1487115390).**

Não há medicação específica para a doença rara da autora oferecido pelo SUS. Mesmo a medicação em demanda apresenta baixa qualidade metodológica e fraco poder de recomendação.

Atualmente a doença não tem cura, mas, em alguns casos, o tratamento usado no SUS é para aliviar sintomas da doença. Geralmente, são utilizados um conjunto de medicamentos para suprir a falta dos neurotransmissores, como agonistas do receptor de dopamina, agentes anticolinérgicos e antiepilépticos, entre outros. Além disso, é recomendado terapia ocupacional e de fala para melhorar a qualidade de vida da criança.

**3. É possível que seja estabelecido um comparativo (custo x efetividade), entre o medicamento indicado no item anterior e o medicamento pleiteado Eladocagene Exuparvovec (Upstaza®)?**

Não há como fazer comparativo, pois o medicamento pleiteado não tem outro equivalente. Além disso, trata-se de uma tecnologia nova repleta de vieses em razão de não haver ensaios de médio e longo prazo, nem avaliação quanto ao custo x efetividade.

**4. Quais os riscos caso a parte autora não utilize o medicamento requerido Eladocagene Exuparvovec (Upstaza®)?**

Não se pode analisar os riscos da não utilização, pois os ensaios realizados pivotais foram realizados com número pequeno de amostra, com medicamento de altíssimo custo, necessitando de equipamento e expertise da equipe de neurocirurgia para seu uso; além disso, há riscos associados ao procedimento operatório invasivo que não podem ser desprezados, tendo em vista que sua aplicação deve ser feita com injeção intracerebral, guiada por neuronavegação.

**5. Apresente outros elementos que considere importantes para a análise do caso.**

Eladocagene exuparvovec (Upstaza) é uma terapia genética que compreende um vetor de vírus adenoassociado que entrega o gene da dopa descarboxilase (DDC), o gene do AADC humano, que para ser aplicado é necessário que o paciente tenha títulos de anticorpos anti-AAV2 menores que 1:20 antes do tratamento. A doença que é rara atinge pacientes devido deficiência de L-aminoácido aromático descarboxilase (AADC), com isso uma diminuição nos níveis de catecolaminas e serotonina no cérebro leva a atraso no desenvolvimento e distúrbios do movimento. O medicamento pleiteado é uma droga órfã pois não tem outro equivalente.

A tecnologia foi aprovada em julho de 2022 na União Europeia (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-se, ficar de pé ou andar).

A segurança e a eficácia do Upstaza® foram demonstradas em dois ensaios clínicos abertos em Taiwan e em programas de uso compassivo envolvendo oito crianças em Taiwan e duas crianças na Europa, fator esse limitador, pois não é um estudo multicêntrico ou que atendeu uma população ampla, estando bastante limitada a Taiwan.

A tecnologia não foi aprovada no Brasil, não consta análise pela ANVISA. O fabricante PTC espera registrar um pedido regulatório nos EUA buscando a aprovação da Upstaza® até junho de 2023. A empresa está atualmente trabalhando com a FDA para atender à solicitação da agência por dados adicionais que apoiem a semelhança entre a terapia usada em clínicas ensaios e o produto comercial.



As crianças com deficiência de AADC que receberam a terapia genética apresentaram melhorias nas funções motoras e cognitivas já três meses após o tratamento, com benefícios que se mantiveram por mais de cinco anos. O tratamento em idades mais jovens foi significativamente associado a melhorias maiores e mais rápidas dos sintomas motores. Insônia, irritabilidade e discinesia – movimentos musculares involuntários – foram os efeitos colaterais mais comumente relatados.

Muitos aspectos da situação atual do fármaco gozam de características experimentais, não sendo aprovado em grande parte dos países, incluindo o Brasil e Estados Unidos, sendo uma medicação com perfil biológico controverso por se tratar de um vetor viral modificado geneticamente, com efeito ambiental desconhecido. A administração é extremamente invasiva (aplicação intracerebral), não ultrapassa a barreira hematoencefálica, com necessidade de técnicas neurocirúrgicas sofisticadas com uso de estereotaxia e neuronavegação. O custo, portanto, é extremamente alto, com alto viés por não apresentar estudo de custo x efetividade. Em suma, o medicamento apresenta elevado teor de insegurança e fraco poder de recomendação, com fundamento extremamente experimental.

#### **10. Referências bibliográficas:**

1. Brun L, Ngu LH, Keng WT, Ch'ng GS, Choy YS, Hwu WL, Lee WT, Willemsen MA, Verbeek MM, Wassenberg T, Regal L, Orcesi S, Tonduti D, Accorsi P, Testard H, Abdenur JE, Tay S, Allen GF, Heales S, Kern I, Kato M, Burlina A, Manegold C, Hoffmann GF, Blau N. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology*. 2010 Jul 6;75(1):64-71. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e620ae. Epub 2010 May 26.

Erratum In: *Neurology*. 2010 Aug 10;75(6):576. Dosage error in article text.

Citation on PubMed

2. Hyland K, Surtees RA, Rodeck C, Clayton PT. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, diagnosis, and treatment of a new inborn error of neurotransmitter amine synthesis. *Neurology*. 1992 Oct;42(10):1980-8. doi: 10.1212/wnl.42.10.1980. Citation on PubMed

3. Hyland K. Inherited disorders affecting dopamine and serotonin: critical neurotransmitters derived from aromatic amino acids. *J Nutr*. 2007 Jun;137(6 Suppl 1):1568S-1572S; discussion 1573S-1575S. doi: 10.1093/jn/137.6.1568S. Citation on PubMed

4. Lee HC, Lai CK, Yau KC, Siu TS, Mak CM, Yuen YP, Chan KY, Tam S, Lam CW, Chan AY. Non-invasive urinary screening for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in high-prevalence areas: a pilot study. *Clin Chim Acta*. 2012 Jan 18;413(1-2):126-30. doi: 10.1016/j.cca.2011.09.008. Epub 2011 Sep 21. Citation on PubMed

5. Pearl PL, Taylor JL, Trzcinski S, Sokohl A. The pediatric neurotransmitter disorders. *J Child Neurol*. 2007 May;22(5):606-16. doi: 10.1177/0883073807302619. Citation on PubMed

6. Pons R, Ford B, Chiriboga CA, Clayton PT, Hinton V, Hyland K, Sharma R, De Vivo DC. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, treatment, and prognosis. *Neurology*. 2004 Apr 13;62(7):1058-65. doi: 10.1212/wnl.62.7.1058. Citation on PubMed

7. Swoboda KJ, Saul JP, McKenna CE, Speller NB, Hyland K. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: overview of clinical features and outcomes.

Ann Neurol. 2003;54 Suppl 6:S49-55. doi: 10.1002/ana.10631. Citation on PubMed

8. Verbeek MM, Geurtz PB, Willemsen MA, Wevers RA. Aromatic L-amino acid decarboxylase enzyme activity in deficient patients and heterozygotes. Mol Genet Metab. 2007 Apr;90(4):363-9. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.12.001. Epub 2007 Jan 19. Citation on PubMed

9. Keam SJ. Eladocagene Exuparvovec: First Approval. Drugs. 2022 Sep;82(13):1427-1432. doi: 10.1007/s40265-022-01775-3. PMID: 36103022.

10. 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. doi: 10.1016/j.ymthe.2021.11.005. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34763085; PMCID: PMC8822132.

11. 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. doi: 10.1093/brain/awy331. PMID: 30689738; PMCID: PMC6377184.

12. UPTAZA. Bula do Medicamento. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/upstaza-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/upstaza-epar-product-information_pt.pdf)

13. NICE. Eladocagene exuparvovec for treating aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency [ID3791] Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10052>

**11. NATJUS responsável:** NATJUS/TJDFT

Brasília, 25/03/2023.