

## **Anvisa aprova registro de produto inovador para doença rara**

### **Medicamento é indicado para tratamento de crianças com AADC, condição rara debilitante e potencialmente fatal.**

A Anvisa aprovou o registro do produto de terapia gênica Upstaza® (eladocageno exuparvoveque), da empresa PTC Farmacêutica do Brasil Ltda. ([Resolução-RE 3.632, de 1º de outubro de 2024](#))

O medicamento de terapia gênica é indicado para o tratamento de crianças com idade a partir de 18 meses até 18 anos que tenham diagnóstico clínico, bioquímico e geneticamente confirmado de deficiência da descarboxilase de L-aminoácido aromático (AADC), com manifestação grave.

A deficiência de AADC é uma doença genética rara, grave e debilitante que afeta crianças pequenas, prejudicando a produção de dopamina e serotonina, neurotransmissores essenciais para o desenvolvimento motor.

#### **Sobre a doença**

Causada por mutações no gene DDC, a doença impede a produção adequada desses neurotransmissores. Como consequência, os pacientes apresentam atrasos no desenvolvimento, dificuldades motoras graves e necessitam de ajuda para atividades diárias, como alimentar-se e vestir-se. Eles também podem manifestar irritabilidade, choro constante e traços de autismo. A doença pode ser fatal, levando à falência de múltiplos órgãos.

A deficiência de AADC é uma condição presente em diversas regiões geográficas do mundo e que afeta várias etnias. Embora a prevalência no Brasil ainda seja desconhecida, a taxa estimada é de que 1 a cada 42 mil a 90 mil nasçam com a doença nos Estados Unidos, cerca de 1 a cada 118 mil na União Europeia e 1 a cada 182 mil no Japão. De acordo com a empresa responsável pelo registro do produto no Brasil, apenas 237 pacientes foram identificados globalmente.

Atualmente, não existem terapias aprovadas para tratar a deficiência de AADC, sendo oferecidos tratamentos de suporte para controlar os sintomas, o que evidencia uma necessidade médica não atendida.

#### **Sobre o Upstaza®**

É um medicamento especial de terapia avançada, do tipo terapia gênica in vivo, administrado em uma única dose, que utiliza um vetor viral recombinante contendo o DNA humano que codifica o gene DDC. Quando aplicado no putâmen, essa terapia promove a produção da enzima AADC, o que permite a produção de dopamina. Isso contribui para a melhora da função motora em pacientes com deficiência de AADC.

O putâmen é uma região do cérebro responsável por controlar movimentos importantes do corpo. Junto com outras áreas cerebrais, ele ajuda a garantir que os movimentos sejam coordenados, suaves e precisos, como ao caminhar ou segurar um objeto.

O produto deve ser indicado e administrado por médicos especialistas, rigorosamente conforme descrito nas instruções técnicas do produto (bula do medicamento). O tratamento deve ser administrado em centros especializados em neurocirurgia estereotáxica, por profissionais devidamente capacitados. A empresa responsável pelo medicamento no Brasil qualificará os serviços de saúde e oferecerá treinamento para o uso em sistema de infusão específico, que garante precisão na aplicação do produto por meio de neuronavegação com ressonância magnética em tempo real.

#### **Processo de registro**

Como já mencionado, a deficiência de AADC é uma condição rara debilitante e potencialmente

fatal.

A Anvisa conduziu uma análise prioritária do Upstaza®, considerando sua classificação como um medicamento de terapia gênica, inovador, para tratamento de doença rara grave, sem tratamento específico disponível.

Para a execução das análises regulatórias e científicas realizadas pela Agência foram utilizados como base o contexto terapêutico, a força e a qualidade das evidências disponíveis, as incertezas detectadas e a capacidade de manejo dos riscos frente aos benefícios. Seguem os principais elementos orientativos da avaliação da Anvisa:

Perfil de segurança e prova de conceito: análise dos dados de experimentos não clínicos.

Perfil de segurança e eficácia clínica: análise dos dados de estudos clínicos para avaliar a segurança e a eficácia do medicamento em pacientes.

Aspectos da qualidade do produto: análise dos requisitos de qualidade farmacêutica do componente ativo e do produto final.

Estudos de estabilidade e distribuição: análise de dados da estabilidade do produto no contexto brasileiro e da definição de processos controlados da importação.

Estratégias para manipulação do produto e cuidados ao paciente: análise das orientações e precauções para a manipulação do produto e cuidados especiais ao paciente.

Mecanismos de monitoramento e gerenciamento de riscos: análise das abordagens para o acompanhamento pós-administração, farmacovigilância e outros requisitos aplicáveis.

Certificação de Boas Práticas de Fabricação: a Anvisa certificou os processos de fabricação do componente ativo e do produto acabado, com a obtenção da Certificação de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), após inspeções nas plantas fabris nos EUA.

### **Benefícios e riscos**

A aprovação da Anvisa baseou-se nos resultados de três estudos clínicos com 30 crianças entre 18 meses e 8 anos e 6 meses, com deficiência grave de AADC, confirmada geneticamente. Os estudos não foram cegos, e dados de controle de história natural da doença publicados foram utilizados como comparadores.

As principais medidas de eficácia foram o controle da cabeça e a capacidade de sentar-se sem apoio. Os estudos mostraram que aproximadamente 70% (14 de 20) dos pacientes conseguiram controlar o movimento da cabeça, e cerca de 65% (12 de 20) conseguiram sentar-se sem apoio dois anos após o tratamento. Dados da literatura científica mostraram que pacientes com deficiência grave de AADC não conseguem alcançar esses marcos de desenvolvimento.

Os efeitos colaterais mais comuns relatados foram febre e movimentos involuntários e descoordenados (discinesia). A maioria dos efeitos colaterais foi leve ou moderada.

Como essa é uma doença ultrarrara, o conjunto de dados dos estudos clínicos foi pequeno, mas os dados indicaram que o Upstaza® mostrou-se eficaz em ajudar as crianças a alcançarem marcos importantes no desenvolvimento. Embora os dados sobre a segurança do produto sejam limitados, os efeitos colaterais observados até o momento são considerados controláveis.

As estratégias de monitoramento e diminuição dos eventos adversos são parte fundamental do plano de gerenciamento de riscos, com medidas de manejo e responsabilização que deverão ser providenciadas para o sucesso da terapia no Brasil.

O medicamento Usptaza® foi registrado na Anvisa de forma "excepcional", o que significa que ele ainda precisa de dados e provas adicionais que confirmem sua eficácia clínica e segurança a longo prazo. Isso ocorre devido à raridade e à gravidade da doença que ele trata. Embora os dados dos estudos mostrem benefícios para os pacientes, ainda é necessário acompanhar se esses benefícios se mantêm a longo prazo.

O balanço atual entre os riscos e benefícios sugere que a disponibilidade imediata do produto é mais vantajosa, mesmo com a necessidade de mais dados para confirmar se o gene administrado continuará a agir como esperado e se os benefícios clínicos se manterão ao longo da vida do paciente, além de garantir sua segurança a longo prazo. Anualmente, a Anvisa avaliará as novas informações disponíveis e atualizará essa análise. Se surgirem novos dados de segurança que aumentem os riscos ou se o produto não confirmar sua eficácia a longo prazo, a Agência poderá cancelar o registro do medicamento no Brasil.

### **Monitoramento pós-aprovação**

Um registro sanitário sob condições, em circunstâncias excepcionais, é aplicado a medicamentos que não se encaixam no processo de registro padrão, pois dados abrangentes não podem ser obtidos devido ao pequeno número de pacientes, à dificuldade de coletar informações completas de eficácia e segurança, ou a lacunas no conhecimento científico, inclusive sobre a tecnologia inovadora. Esses medicamentos estão sujeitos a obrigações específicas de monitoramento pós-aprovação.

A Anvisa estabeleceu um Termo de Compromisso com a empresa PTC Farmacêutica do Brasil Ltda. para que ela forneça dados adicionais sobre a eficácia e a segurança a longo prazo dos pacientes incluídos nos ensaios clínicos, com base em um acompanhamento de 15 anos, além de estudos observacionais de efetividade e segurança baseados em dados de pacientes tratados no Brasil e globalmente, em cenário comercial. Esses estudos serão realizados de acordo com protocolos acordados.

### **Saiba mais**

O Upstaza já foi aprovado na União Europeia, pela European Medicines Agency (EMA), e também foi registrado no Reino Unido.

Informações adicionais devem ser verificadas nas instruções de uso do produto (bula).

Para mais informações, [acesse o painel sobre produtos de terapias avançadas](#) registrados no Brasil.

---

## **Estão abertas as inscrições para o evento “Conexão Emocional em Ouvidoria”**

**Atividade será realizada no dia 15 de outubro, às 15h. Corra que as inscrições são limitadas!**

Participe do “Conexão Emocional em Ouvidoria”! O evento vai ser realizado no dia 15/10, às 15h, no auditório da sede da Anvisa, em Brasília (DF). Mas é preciso correr porque as inscrições são limitadas!

Quem irá ministrar a palestra é a cofundadora, pesquisadora e consultora sênior da empresa Losada Consulting, Geralda Paulista, que é também PhD em Engenharia e Gestão do Conhecimento.

Como se inscrever? Acesse e preencha o [formulário de inscrição](#).

**Fonte:** [Anvisa](#), em 04.10.2024.