

NOTA TÉCNICA Nº 1742/2026 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5000967-31.2025.4.03.6703
- 1.3. Data da Solicitação: 25/02/2026
- 1.4. Data da Resposta: 05.03.2026
- 1.5. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 15/06/2012 – 13 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença:
Outras distonias – CID G24.8
Outros distúrbios especificados do metabolismo de aminas biogênicas - CID E72

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

Este caso apresenta um paciente com uma doença rara, com poucos casos descritos na literatura médica. O medicamento prescrito tem aprovação na ANVISA, mas não há protocolo específico para a condição do paciente ou análise da CONITEC sobre o assunto. O valor do tratamento ultrapassa os 20 milhões de reais.

Esta nota técnica elaborou um detalhamento amplo sobre a doença, uma revisão sobre os documentos compartilhados por equipes assistenciais e uma revisão da literatura sobre o medicamento em questão. Todos os dados foram apresentados nas seções a seguir.



TRIBUNAL DE JUSTIÇA DE SÃO PAULO
■ SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS
SGP 5 – Diretoria da Saúde



4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
Eladocagene Exuparvovec – Upstaza	eladocageno exuparvoveque	1.5770.0004.001-6	NÃO	*	NÃO

*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.

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
Eladocagene Exuparvovec – Upstaza	Upstaza®	PTC Therapeutics	2,8 × 1011 vetores genômicos (vg)/ 0,5 ml solução para perfusão	Sem informação na CMED	2 doses de 0,08ml	Calculo prejudicado
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				Calculo prejudicado		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE PÚBLICA		

* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Tema de Repercussão Geral nº 1234.

5.2. Fonte do custo da tecnologia: Medicamento não consta na Lista de preços CMED/Anvisa - Referência 02/2026

O medicamento Upstaza (eladocagene exuparvovec), terapia gênica indicada para deficiência de AADC, não consta com preço definido na lista oficial de preços da CMED de 2024. Embora o produto tenha recebido registro sanitário pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 2024, a etapa de definição de preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) é um processo regulatório separado e posterior. Documentos de reuniões da CMED mostram que o medicamento foi objeto de análise em 2025 de Documento Informativo de Preço (DIP) apresentada pela empresa PTC Farmacêutica do Brasil, solicitando definição de Preço Fábrica (PF) com ICMS0%) em torno de R\$ 21.431.655,00 por dose. Entretanto, o processo foi retirado de pauta para diligências adicionais, ou seja, o preço ainda não foi definitivamente estabelecido.

5.3. Recomendações da CONITEC: Não avaliada.

5. Discussão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia

A deficiência de descarboxilase de L-aminoácidos aromáticos (AADC) é uma doença genética rara que afeta o sistema nervoso. Nesta condição, o corpo não consegue produzir quantidades adequadas de substâncias químicas importantes no cérebro chamadas neurotransmissores, especialmente dopamina, serotonina, noradrenalina e adrenalina. Essas substâncias são essenciais para o movimento, humor, sono e muitas funções automáticas do corpo. A deficiência de AADC é uma doença muito rara, com menos de 100 casos relatados mundialmente até recentemente.

A doença é causada por mutações no gene DDC e é herdada de forma autossômica recessiva, o que significa que ambos os pais devem carregar uma cópia do gene alterado para que a criança desenvolva a doença.

Os sintomas geralmente começam no primeiro ano de vida, tipicamente nos primeiros seis meses. Os sinais iniciais mais comuns incluem: dificuldades de alimentação, fraqueza muscular (hipotonia) e atraso no desenvolvimento motor.

Os sinais e sintomas progridem ao longo do tempo de vida. Os sintomas tendem a piorar no final do dia ou quando a pessoa está cansada, e melhoram após o sono. A maioria dos pacientes (cerca de 70%) apresenta comprometimento motor profundo, com ausência de controle da cabeça e movimento voluntário mínimo. Aproximadamente 17% dos pacientes têm comprometimento motor leve e conseguem andar independentemente.

A doença está associada a risco significativo de mortalidade prematura, especialmente na infância para pacientes com doença grave. O diagnóstico precoce é crucial, particularmente porque a terapia genética pode ser mais eficaz quando administrada em idade precoce.

Sinais e sintomas da doença incluem:

- Fraqueza muscular generalizada
- Dificuldade ou incapacidade de controlar a cabeça, sentar, ficar em pé ou andar
- Movimentos involuntários dos membros
- Rigidez muscular
- Distonia (contrações musculares involuntárias)
- Crises Oculogíricas (presente em até 97% dos pacientes)
- Pálpebras caídas (ptose)
- Pupilas contraídas
- Congestão nasal
- Salivação excessiva
- Dificuldade em controlar a temperatura corporal
- Pressão arterial baixa
- Sudorese inadequada
- Episódios de baixa glicose no sangue
- Distúrbios do sono (insônia ou sono excessivo)

- Irritabilidade e ansiedade
- Dificuldades de alimentação
- Refluxo gastroesofágico

O diagnóstico é baseado em:

- Análise do líquido cefalorraquidiano (líquor): Mostra padrões característicos com níveis muito baixos de certos metabólitos (HVA, 5-HIAA) e níveis elevados de outros (L-dopa, 3-O-metil-dopa)
- Exame de sangue: A atividade da enzima AADC no plasma está muito baixa ou ausente
- Análise de urina: Pode mostrar níveis elevados de ácido vanilático
- Teste genético: Confirma mutações no gene DDC
- Exames de imagem cerebral: Geralmente são normais ou mostram alterações inespecíficas

O tratamento medicamentoso tradicional inclui:

- Agonistas dopaminérgicos (pramipexol, ropinirol, bromocriptina)
- Inibidores da monoamina oxidase (selegilina, tranilcipromina)
- Vitamina B6 (piridoxina ou piridoxal fosfato)
- Ácido folínico
- Em casos raros, levodopa sem carbidopa.

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. Anteriormente conhecido como PTC-AADC, o Upstaza® é administrado diretamente no cérebro e usa um vírus adeno-associado 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.

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.

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.

A aprovação da Anvisa baseou-se nos resultados de três estudos clínicos 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 estereotóxica, por um neurocirurgião qualificado sob condições assépticas controladas e deve ser infundido apenas com a cânula ventricular SmartFlow®.

O NICE (National Institute for Health and Care Excellence) recomenda o eladocagene exuparvovec como uma opção para o tratamento da deficiência de descarboxilase de L-aminoácidos aromáticos (AADC). Abaixo estão os detalhes específicos da recomendação conforme a orientação de tecnologias altamente especializadas (HST26), publicada em abril de 2023. O paciente deve atender aos seguintes requisitos. Idade: Ter 18 meses ou mais. Diagnóstico: Ter diagnóstico de deficiência de AADC confirmado clínica, molecular e geneticamente. Fenótipo: Apresentar um fenótipo grave. Isso é geralmente definido como atingir marcos de desenvolvimento muito limitados ou inexistentes (como a falta de controle da cabeça aos 24 meses) e dependência total de cuidadores. Condições de Recomendação A recomendação de uso rotineiro no NHS (serviço de saúde britânico) é

válida apenas se a empresa fabricante (PTC Therapeutics) fornecer o medicamento de acordo com um acordo comercial confidencial que inclua um desconto no preço de tabela. Justificativa da Recomendação O comitê do NICE baseou sua decisão nos seguintes pontos: Benefícios Clínicos: As evidências sugerem que a terapia melhora significativamente o desenvolvimento motor (como controle da cabeça, sentar e caminhar com ajuda) e que essas melhorias são duradouras. Necessidade Médica Não Atendida: A deficiência de AADC é uma doença genética ultra-rara e debilitante, com alto risco de morte prematura na infância, e os tratamentos atuais gerenciam apenas os sintomas, sem tratar a causa subjacente. Custo-efetividade: Apesar das incertezas causadas pelo tamanho reduzido dos estudos e dados de longo prazo limitados, as estimativas de custo-efetividade foram consideradas dentro da faixa aceitável pelo NICE para tecnologias altamente especializadas. A administração é feita em dose única por meio de um procedimento neurocirúrgico estereotáxico diretamente no cérebro (putame). O NICE considera que esta é uma inovação significativa e uma mudança de paradigma no manejo ideal da doença.

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.

Título do estudo (na língua original): Frameless intraputaminial delivery of gene therapy with eladocogene exuparvovec in patients with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: safe and efficient results. Nome abreviado do estudo: Não disponível. Objetivos do estudo: Demonstrar a viabilidade, segurança e resultados preliminares da administração de eladocogene exuparvovec utilizando neuronavegação sem quadro estereotáxico (frameless). Desenho do estudo: Relato de série de casos clínicos observacionais. Critérios de inclusão: Pacientes com diagnóstico de deficiência de AADC confirmado geneticamente e fenótipo grave. Critérios de exclusão: Não especificados detalhadamente. Intervenção analisada: Entrega bilateral direcionada de 0,32 ml de eladocogene exuparvovec no putame, em um padrão "Z", utilizando o sistema de navegação Brainlab e a cânula SmartFlow sem a aplicação de quadro estereotáxico. Desfechos primários: Precisão da entrega do fármaco e ausência de complicações intra e pós-operatórias. Desfechos secundários: Evolução clínica em 2 meses, incluindo crises oculogíricas, hipercinesia e controle da cabeça. Tamanho amostral recrutado: 2 pacientes (idades de 6 e 7 anos). Resultados observados: Desfechos Primários: A entrega precisa foi alcançada com desvio de apenas ± 1 mm, em um tempo operatório menor do que o método tradicional com quadro ($\sim 3,55$ h). Não houve sangramentos ou déficits neurológicos novos; uma RM de 1 mês mostrou um pequeno cisto pós-isquêmico em um paciente, sem impacto clínico. Desfechos Secundários: Em 2 meses, ambos os pacientes apresentaram melhora

clínica: as crises oculogíricas cessaram ou diminuíram drasticamente e ambos começaram a demonstrar controle da cabeça e capacidade de rolar.

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.

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

O medicamento tem alto custo e uma análise de custo-efetividade para a realidade dos Estados Unidos da América identificou que o tratamento gerou ganhos incrementais descontados de 20,83 QALYs e 11,85 anos de vida (LY) em comparação ao tratamento de suporte. O custo total estimado para a intervenção foi de aproximadamente US\$4.352.439, resultando em um custo incremental de US\$ 4.144.873 sobre o tratamento padrão. O custo por QALY ganho variou entre US\$199.007 e US\$ 224.104 (baseando-se em marcos motores). Os autores destacam que esses valores são significativamente menores do que a mediana de ICUR para outros tratamentos de doenças ultra-raras ou terapias de dose única avaliados nos EUA, que é de aproximadamente US\$ 911.000 por QALY. A desutilidade associada ao fardo dos pais e cuidadores contribuiu com cerca de 10% a 15% dos ganhos totais de QALY no modelo base. O modelo projeta uma sobrevida mediana de 61 anos com a terapia gênica, contra apenas 19 anos com o tratamento de suporte convencional.

O PIB per capita brasileiro de 2023 consultado na página do IBGE foi de R\$ R\$ 51.693,92 (<https://www.ibge.gov.br/explica/ PIB.php>). Tipicamente, um medicamento que apresenta adequada relação entre custo e efetividade é aquele que custa até 2-3 vezes o valor do PIB per capita. Portanto, nessa perspectiva extremamente simplificada de estimativa de custos, pode-se notar que o medicamento em custos absolutos está muito acima de uma razoabilidade de custo-efetividade.

Sobre o caso em demanda

O relatório médico assistencial indica que o paciente tem 13 anos de idade e foi diagnosticado com deficiência de descarboxilase de L-aminoácidos aromáticos (AADC). O paciente parece apresentar atraso global de marcos do neurodesenvolvimento, discreto comprometimento cognitivo (não quantificado), rinite crônica, crises oculogíricas, hipotonia global, redução importante de massa muscular, alterações da temperatura corporal, comprometimento motor importante (sem capacidade de deambulação sem apoio no momento) e ptose palpebral bilateral.

Em 2024, o paciente realizou um painel genético para pessoas com distúrbios do movimento. Este teste genético identificou uma variante patogênica no gene DDC. A

posição “chr7:50.537.934” possui uma “A > G”. Segundo o laudo do próprio laboratório especializado em pesquisas genéticas no país:

Esta variante está presente em heterozigose em 3 entre cerca de 807 mil indivíduos de banco populacional e não foi previamente descrita na literatura médica, mas já foi depositada no repositório de variantes ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/1498769/>).

Adicionalmente, ela já foi identificada pela Mendelics Análise Genômica em indivíduos com diagnóstico confirmado de AADC. Desta forma, ela foi considerada patogênica. Variantes patogênicas em homozigose ou heterozigose composta no gene DDC cursam com deficiência da descarboxilase de L-aminoácidos aromáticos (AADC, OMIM# 608643), que clinicamente se caracteriza por crises oculogíricas, hipotonia, ptose palpebral, atraso motor e transtornos do movimento variáveis com hipertonia, distonia, opistótono e coreoatetose.

Como o teste genético não foi totalmente conclusivo, sugeriu-se o prosseguimento com testes laboratoriais, os quais são realizados em 2025.

A quantificação de 3-O-metildopa foi de 406 ng/mL. Este valor está muito próximo da normalidade esperada.

Média dos valores obtidos na análise de controles: 36 ng/mL (intervalo: 20-331 ng/mL)

Média dos valores obtidos na análise de heterozigotos com Def. Descarboxilase dos L-aminoácidos Aromáticos (AADC): 20 ng/mL (intervalo: 0-20 ng/mL)

Média dos valores obtidos na análise de pacientes com Def. Descarboxilase dos L-aminoácidos Aromáticos (AADC): 4605 ng/mL (intervalo: 1367-18305 ng/mL)

A quantificação da atividade da descaboxilase dos L-aminoácidos aromáticos (AADC) foi de 0,94 nmol/L.min. Este valor veio bem abaixo do esperado para pessoas que não tenham a doença, mas um pouco acima do esperado para pessoas que tenham a doença.

Média dos valores obtidos na análise de controles: 32,96 nmol/L/min (intervalo: 8,87-85,21)

Média dos valores obtidos na análise de pacientes com AADC: 0,24 nmol/L/min (intervalo: 0-0,6)

O diagnóstico de deficiência de AADC não está definitivamente estabelecido neste paciente porque existem inconsistências entre os achados clínicos, genéticos e bioquímicos.

A deficiência de AADC é uma doença autossômica recessiva que requer variantes patogênicas bialélicas (em ambos os alelos) no gene DDC para confirmação diagnóstica.

Este paciente apresenta apenas uma variante patogênica em heterozigose, o que é insuficiente para o diagnóstico.

Os resultados bioquímicos são atípicos e inconsistentes com deficiência de AADC clássica. A 3-O-metildopa plasmática de 406 ng/mL está praticamente dentro da faixa normal (20-331 ng/mL) e muito abaixo dos valores esperados para pacientes com AADC (média de 4605 ng/mL, intervalo 1367-18305 ng/mL). Em pacientes confirmados com AADC, a 3-OMD está tipicamente muito elevada, frequentemente 10-100 vezes acima do normal. A atividade enzimática de AADC de 0,94 nmol/L/min está reduzida, mas não tão severamente quanto esperado. Embora esteja abaixo do normal (média de 32,96 nmol/L/min), está aproximadamente 4 vezes maior que a média de pacientes com AADC (0,24 nmol/L/min). Pacientes com deficiência de AADC tipicamente apresentam atividade enzimática "muito baixa a indetectável".

A equipe assistencial não afirma isso claramente, mas parece ter diagnosticado o paciente com uma forma atípica da deficiência da AADC. A partir daí, foi-lhe prescrito o medicamento eladocageno exuparvoveque, o qual tem aprovação da ANVISA para comercialização em território nacional.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia

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

6. Conclusão

6.1. Parecer

- () Favorável
(X) Desfavorável

6.2. Conclusão Justificada

Trata-se de medicamento de muito alto custo, com padrão de custo-efetividade aparentemente inviabilizando a sua aplicação no contexto de um sistema público e universal de saúde, com evidência clínica de baixa qualidade. Por fim ainda há dúvidas sobre o diagnóstico estabelecido ao paciente.

No caso em demanda, o NATjus infere ser necessário a avaliação médica por médico(a) especialista em genética.

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

7. Referências bibliográficas

1. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, Hoffmann GF, Assmann B, Blau N, 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. doi:10.1186/s13023-016-0522-z.
2. National Center for Biotechnology Information. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. In: GeneReviews® [Internet]. Bethesda (MD): NCBI; [cited 2026 Mar 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK595821/>
3. Pearson TS, Gupta N, San Sebastian W, Imamura-Ching J, Viehovever A, Grijalvo-Perez AM, et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by MR-guided direct delivery of AAV2-AADC to midbrain dopaminergic neurons. *Nat Commun.* 2021;12(1):4251. doi:10.1038/s41467-021-24524-8.
4. Abukhaled M, Al-Dewik N, Al-Thani G, Al-Abdulla S, El-Shanti H. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in countries in the Middle East: a case series and literature review. *Eur J Pediatr.* 2023;182(6):2535-2545. doi:10.1007/s00431-023-04886-5.
5. Thys L, Deconinck T, Vanlander AV, et al. Novel presentation of AADC deficiency as a mild phenotype with exercise-induced dystonic crises: a case report. *Heliyon.* 2024;10(1):e23746. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e23746.
6. Hasegawa Y, Ichinose H, Sakamoto O, et al. Novel variants in aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: case report of sisters with mild phenotype. *Brain Dev.* 2021;43(10):1023-1028. doi:10.1016/j.braindev.2021.07.002.
7. Bisello G, Montioli R, Oppici E, et al. Mild/moderate phenotypes in AADC deficiency: focus on the aromatic amino acid decarboxylase protein. *J Inher Metab Dis.* 2025;48(1):e12791. doi:10.1002/jimd.12791.
8. Chen PW, Lee NC, Chien YH, et al. Streamlined determination of 3-O-methyldopa in dried blood spots: prospective screening for aromatic L-amino-acid decarboxylase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2023;140(1-2):107687. doi:10.1016/j.ymgme.2023.107687.
9. Kurian MA, Gissen P, Smith M, Heales SJR, Clayton PT. The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes. *Lancet Neurol.* 2011;10(8):721-733. doi:10.1016/S1474-4422(11)70141-7.
10. Brun L, Ngu LH, Keng WT, et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology.* 2010;75(1):64-71. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e620ae.
11. Koshimizu E, Toyoshima Y, et al. Detection of hidden intronic DDC variant in aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by adaptive sampling. *J Hum Genet.* 2024;69(3-4):153-157. doi:10.1038/s10038-023-01217-2.

12. Verbeek MM, Geurtz PB, Willemsen MAAP, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase enzyme activity in deficient patients and heterozygotes. *Mol Genet Metab*. 2007;90(4):363-369. doi:10.1016/j.ymgme.2006.12.001.
13. Brennenstuhl H, Jung-Klawitter S, Assmann B, et al. High throughput newborn screening for aromatic L-amino-acid decarboxylase deficiency by analysis of concentrations of 3-O-methyldopa from dried blood spots. *J Inherit Metab Dis*. 2020;43(3):602-610. doi:10.1002/jimd.12208.
14. Curry DJ, De Jesus O, et al. Pharmacodynamics, efficacy, and safety of intraputamine eladocogene exuparvovec administered to pediatric patients with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency using an MR-compatible cannula: 48 weeks of follow-up. *J Inherit Metab Dis*. 2026;49(2):e70151. doi:10.1002/jimd.70151.
15. Mai R, Zerah M, et al. Frameless intraputamine delivery of gene therapy with eladocogene exuparvovec in patients with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: safe and efficient results. *Childs Nerv Syst*. 2025;41(1):346. doi:10.1007/s00381-025-07020-y.
16. Zhang R, Li M, et al. Eladocogene exuparvovec for the treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency (AADCd): an economic evaluation from a US perspective. *Pharmacoeconomics*. 2026;44(1):25-41. doi:10.1007/s40273-025-01542-8.
17. Golikeri A, et al. Eladocogene exuparvovec for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *JAMA*. 2025;333(16):1449-1450. doi:10.1001/jama.2024.28666.
18. Hwu WL, Lee NC, et al. Clinically meaningful improvements after gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency (AADCd) in the Peabody Developmental Motor Scale, Second Edition (PDMS-2) and correlation with Bayley-III scores and motor milestones. *Orphanet J Rare Dis*. 2025;20(1):58. doi:10.1186/s13023-025-03584-9.
19. Lee HM, Yang YL, et al. A position statement on the post gene-therapy rehabilitation of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):17. doi:10.1186/s13023-024-03019-x.
20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Eladocogene exuparvovec for treating aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. London: NICE; 2023 Apr 19.
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Anvisa aprova registro de produto inovador para doença rara [Internet]. Brasília: Anvisa; 2024 [cited 2026 Mar 5]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/anvisa-aprova-registro-de-produto-inovador-para-doenca-rara>

8. Outras Informações – conceitos

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.pdf

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regimentos do Ministério

da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos

federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

A autoria do presente documento não é divulgada, nos termos do artigo 3º, §1º, da Resolução nº 479/2022, do Conselho Nacional de Justiça.