Nota Técnica 298015

Data de conclusão: 07/01/2025 13:44:57

Paciente

Idade: 7 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Canoas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 4ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 298015

CID: F84.2 - Síndrome de Rett

Diagnóstico: síndrome de Rett

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: trofinetide

Via de administração: VO

Posologia: trofinetide solução oral 200 mg/ml, 1 frasco tomar 30 ml de 12/12 horas.

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: trofinetide

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: tratamento farmacológico sintomático, em especial para crises convulsivas, além de tratamento de suporte, a exemplo da fisioterapia, fonoaudiologia e nutrição.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: trofinetide

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: trofinetide

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: trofinetide

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Acredita-se que um dos mecanismos pelos quais a síndrome de Rett comprometa a função neuronal seja mediado pela presença diminuída do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF1) no cérebro. O IGF-1 é uma proteína do organismo importante para o desenvolvimento e funcionamento do sistema nervoso. O trofinetide, por sua vez, é um análogo sintético da IGF1 que pretende aumentar os níveis de IGF1 no cérebro a ponto de restabelecer a comunicação neuronal, atenuando os sintomas característicos da condição (8).

Por tratar-se de uma tecnologia nova, que pretende o tratamento de uma condição que, até então, não dispunha de tratamento farmacológico específico, as evidências científicas acerca da sua efetividade e segurança são escassas e provenientes de estudos de fase II, que avaliaram a segurança e tolerabilidade da trofetinida em pacientes adultos e pediátricos no tratamento da síndrome de Rett (9,10); e de um ensaio clínico de fase III, pivotal, denominado LAVENDER, publicado em junho de 2023, que avaliou a eficácia do tratamento com trofinetide, apresentado em detalhes abaixo (11,12).

O LAVENDER foi um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. A população do estudo (n=187) foi formada por mulheres de 5 a 20 anos de idade com diagnóstico geneticamente confirmado de síndrome de Rett, há pelo menos 6 meses estáveis (sem perda ou degradação na deambulação, função manual, fala ou comunicação não-verbal ou habilidades cognitivas) e com pontuação maior do que 4 na escala de impressão clínica global de melhora, CGI-S (do inglês, Clinical Global Impression Scale-Severity) ou entre 10 e 36 na escala de severidade clínica CSS (do inglês, Clinical Severity Scale). Essas foram randomizadas 1:1 para receber trofinetide ou placebo. O tempo de seguimento foi de 12 semanas (12).

Os desfechos primários foram a mudança da linha de base para a semana 12 na pontuação total do RSBQ (do inglês, Rett Syndrome Behaviour Questionnaire) e a pontuação da escala CGI-I. Observou-se mudança da média dos mínimos quadrados de -4,9 pontos no escore RSBQ para o grupo que recebeu trofinetide versus alteração de -1,7 naqueles que receberam placebo; a diferença entre os grupos foi estatisticamente significante (P = 0,0175; tamanho do efeito d de Cohen de 0,37). Da mesma forma, quando considerado o CGI-S, a diferença média foi de 3,5 para o grupo tratado versus 3,8 no grupo placebo, mais uma vez com significância estatística (P = 0,0030; tamanho do efeito d de Cohen de 0,47) (12).

Apesar da significância estatística apontada pelo estudo LAVENDER, cabe discutir a relevância clínica de tais achados. Embora amplamente utilizados para aferir desfecho nos ensaios clínicos da síndrome de Rett, ambos RSBQ e CGI-S carecem de validação para este fim (15). O RSBQ, por exemplo, foi desenvolvido como uma ferramenta de diagnóstico para diferenciar clinicamente mulheres com síndrome de Rett daquelas com outras deficiências intelectuais graves (16). Tal ponto é importante, visto que por não serem validados para este fim, tampouco é conhecida sua relação com a relevância clínica. Em outras palavras, ainda não se sabe qual é a mínima diferença necessária (em quantidade de pontos) capaz de representar uma melhora clinicamente relevante (percebida pelos pacientes em termos de sinais e/ou sintomas). Sendo assim, não é possível afirmar que tais diferenças demonstradas pelo estudo supracitado, nos escores RSBQ ou CGI-S, representem qualquer melhora que seja relevante a ponto de provocar alterações clínicas, isto é, nos sinais e sintomas da condição.

Por fim, cabe discutir o perfil de segurança da trofinetide. Das 187 mulheres incluídas no estudo (93 para receber trofinetide e 94 para placebo), 155 (82,9%) concluíram o seguimento

de 12 semanas. O principal motivo, responsável por 70% dos casos de descontinuação, foi a intolerância aos eventos adversos. O evento adverso mais comum foi diarreia (80,6% para trofinetide versus 19,1% para placebo), de gravidade leve a moderada (12). Tal evento é de preocupação, uma vez que implica na perda de peso e risco de desnutrição em pacientes pediátricos. Contudo, trata-se de evento monitorável e tratável.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
trofinetide	Solução oral 200mg/mL em frasco de 450mL.	48	265.250,70	R$ 12.732.033,60

*Valores informados pela parte autora, juntados ao processo, fornecidos pela LH COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA. Orçamento emitido em 19 de fevereiro de 2024 (Evento 1, ANEXO7, Página 1).

A trofinetide é comercializada pela Acadia Pharmaceuticals Inc. Trata-se de uma tecnologia nova no mercado, até o momento aprovada apenas pela agência reguladora americana (FDA - Food and Drug Administration), em março de 2023. Sua aprovação foi concedida sob regime de avaliação acelerada, visto sua aplicação no tratamento de uma condição pediátrica rara e insígnia de medicamento órfão, ou seja, trata-se da única alternativa farmacológica cuja indicação de uso seja o tratamento da síndrome de Rett. No relatório emitido pelo FDA cita-se preocupação com a relevância clínica dos achados; também é descrito que, em dinâmica que consultou os pacientes e seus cuidadores com o intuito de entender quais seriam os desfechos significativos na sua percepção, esses expressaram necessidade terapêutica ainda não atendida, qual seja: melhorar a comunicação e o uso das mãos, desfechos clínicos ainda não atendidos pelas terapias disponíveis, incluindo a trofinetide. Enquanto conclusão, a despeito de tais apontamentos, o FDA considerou que a síndrome de Rett é uma condição rara, grave e com risco de vida, além de não dispor de nenhuma alternativa terapêutica direta para o seu tratamento, justificando a aplicação de flexibilidade regulatória para recomendar a aprovação da tecnologia junto ao órgão (17).

Por se tratar de uma tecnologia não registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a trofinetide não pode ser comercializada no Brasil. Assim, o acesso à tecnologia se dá via importação do produto, nos termos da Resolução RDC n° 262, de 2019. De acordo com o orçamento anexado ao processo pela parte autora, o preço de importação de uma unidade do produto foi calculado em R$ 265.250,70. Para um ano de tratamento serão necessários, no mínimo, 48 frascos da tecnologia, levando a um custo total calculado de R$ 12.732.033,60.

Os valores aqui apresentados são aproximados e podem sofrer variação tanto pela quantidade orçada quanto pelas variações de câmbio, ou mesmo pela flutuação do preço de venda do produto no país de origem do mesmo.

Não foram encontradas análises de custo efetividade para o cenário brasileiro ou internacional.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora nos escores RSBQ e CGI-S quando comparado ao placebo, com relevância clínica desconhecida.

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

Conclusão

Tecnologia: trofinetide

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A parte autora é acometida por uma doença rara, genética e para a qual não existe nenhum outro tratamento específico, restando apenas medidas de suporte. Contudo, a única alternativa recentemente aprovada pelo FDA, e pleiteada em processo, carece de evidências robustas para que se possa inferir sobre sua eficácia e segurança. Ademais, e? importante salientar que se trata de um medicamento que na?o esta? aprovado pela ANVISA, de maneira que seus potenciais riscos na?o foram avaliados pelo nosso o?rga?o regulador.
Por fim, o custo anual do tratamento com trofinetide está estimado em, aproximadamente, 12 milhões de reais. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessa questão, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, 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. Trappe R, Laccone F, Cobilanschi J, Meins M, Huppke P, Hanefeld F, Engel W. MECP2 mutations in sporadic cases of Rett syndrome are almost exclusively of paternal origin. Am J Hum Genet. 2001 May;68(5):1093-101. doi: 10.1086/320109. Epub 2001 Apr 17. PMID: 11309679; PMCID: PMC1226090.

2. Banerjee A, Miller MT, Li K, Sur M, Kaufmann WE. Towards a better diagnosis and treatment of Rett syndrome: a model synaptic disorder. Brain. 2019 Feb 1;142(2):239-248. doi: 10.1093/brain/awy323. PMID: 30649225; PMCID: PMC6933507.

3. Schultz RJ. Rett syndrome: Genetics, clinical features, and diagnosis. In: Patterson MC, Dashe JF, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2019.

4. NHS England. Rett syndrome. 2019. Disponível em: https://www.nhs.uk/conditions/rettsyndrome/

5. Patient Platform Limited. Rett Syndrome. 2014. Disponível em: https://patient.info/doctor/rettsyndrome#:~:text=The%20annual%20death%20rate%20in,period%20of%20some%2030%20years.

6. Rebecca J Schultz, PhD, RN, CPNPDaniel G Glaze. Rett syndrome: Treatment and prognosis. In: UpToDate. UpToDate; 2019.

7. Wilfong A. Seizures and epilepsy in children: Refractory seizures and prognosis. In: Nordli DR, Dashe JF, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2020.

8. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Glycyl-L2-methylprolyl-L-glutamic acid for the treatment of Rett syndrome. 2015. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1534-publicsummary-opinion-orphan-designation-glycyl-l-2-methylprolyl-l-glutamic-acidtreatment_en.pdf

9. Glaze DG, Neul JL, Percy A, Feyma T, Beisang A, Yaroshinsky A, Stoms G, Zuchero D, Horrigan J, Glass L, Jones NE. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study of Trofinetide in the Treatment of Rett Syndrome. Pediatr Neurol. 2017 Nov;76:37-46. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.07.002. Epub 2017 Jul 8. PMID: 28964591.

10. Glaze DG, Neul JL, Kaufmann WE, Berry-Kravis E, Condon S, Stoms G, Oosterholt S, Della Pasqua O, Glass L, Jones NE, Percy AK; Rett 002 Study Group. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of trofinetide in pediatric Rett syndrome. Neurology. 2019 Apr 16;92(16):e1912-e1925. doi: 10.1212/WNL.0000000000007316. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30918097; PMCID: PMC6550498.

11. Neul JL, Percy AK, Benke TA, Berry-Kravis EM, Glaze DG, Peters SU, Jones NE, Youakim JM. Design and outcome measures of LAVENDER, a phase 3 study of trofinetide for Rett syndrome. Contemp Clin Trials. 2022 Mar;114:106704. doi: 10.1016/j.cct.2022.106704. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35149233.

12. Neul JL, Percy AK, Benke TA, Berry-Kravis EM, Glaze DG, Marsh ED, Lin T, Stankovic S, Bishop KM, Youakim JM. Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: a randomized phase 3 study. Nat Med. 2023 Jun;29(6):1468-1475. doi: 10.1038/s41591-023-02398-1. Epub 2023 Jun 8. PMID: 37291210; PMCID: PMC10287558.

13. Neul JL, Glaze DG, Percy AK, Feyma T, Beisang A, Dinh T, Suter B, Anagnostou E, Snape M, Horrigan J, Jones NE. Improving Treatment Trial Outcomes for Rett Syndrome: The Development of Rett-specific Anchors for the Clinical Global Impression Scale. J Child Neurol. 2015 Nov;30(13):1743-8. doi: 10.1177/0883073815579707. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25895911; PMCID: PMC4610825.

14. Mount RH, Charman T, Hastings RP, Reilly S, Cass H. The Rett Syndrome Behaviour Questionnaire (RSBQ): refining the behavioural phenotype of Rett syndrome. J Child Psychol Psychiatry. 2002 Nov;43(8):1099-110. doi: 10.1111/1469-7610.00236. PMID: 12455930.

15. Leonard H, Gold W, Samaco R, Sahin M, Benke T, Downs J. Improving clinical trial readiness to accelerate development of new therapeutics for Rett syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2022 Mar 4;17(1):108. doi: 10.1186/s13023-022-02240-w. PMID: 35246185; PMCID: PMC8894842.

16. Mount RH, Charman T, Hastings RP, Reilly S, Cass H. The Rett Syndrome Behaviour Questionnaire (RSBQ): refining the behavioural phenotype of Rett syndrome. J Child Psychol Psychiatry. 2002 Nov;43(8):1099-110. doi: 10.1111/1469-7610.00236. PMID: 12455930.

17. United States Government. Food and Drug Administration (FDA). DN1 Review of Clinical Data NDA 217026. Reference ID 5139552. Disponível em: https://www.fda.gov/media/168490

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo de médica neurologista infantil (Evento 1, ATESTMED6, Página 1), a parte autora apresenta diagnóstico de Síndrome de Rett. Em laudo de fevereiro de 2023, reforça-se o diagnóstico (Evento 1, ATESTMED6, Página 2). Coloca-se que a parte apresenta importante atraso no desenvolvimento psicomotor e epilepsia de difícil controle. Foi-lhe, então, prescrito o uso de trofinetide, medicamento pleiteado em processo.
A síndrome de Rett é uma doença rara tipicamente causada por uma mutação genética no gene MECP2 (do inglês “Methyl-CpG-binding protein 2”). Os genes mutados são, na maioria dos casos, relacionados ao cromossomo X herdado do genitor paterno, motivo pelo qual existe maior prevalência desta condição entre as mulheres (1). Tal mutação leva à produção atípica de uma proteína de mesmo nome: MeCP2. A proteína MeCP2 produzida pelo gene mutado tem seu funcionamento prejudicado, o que significa, em termos práticos, que há comprometimento da comunicação neuronal, levando ao atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, com comprometimento do tônus, marcha e linguagem, bem como crises epilépticas (convulsivas) (2,3).
Trata-se de um distúrbio neurológico debilitante que se manifesta após desenvolvimento aparentemente normal nos primeiros meses de vida. Normalmente, entre os 6 e 18 meses de idade, os pacientes experimentam um período de declínio rápido com perda do uso intencional das mãos e comunicação falada. Muitos pacientes têm convulsões recorrentes e experimentam uma variedade de problemas motores, incluindo aumento do tônus ??muscular (espasticidade) e movimentos anormais. A maioria dos pacientes chega à idade adulta. As principais causas de morte são as complicações respiratórias e aquelas decorrentes das crises convulsivas (3,4).
Não há tratamento específico e o manejo consiste no controle dos sintomas e condições associadas, como a epilepsia e as complicações respiratórias (5-7). Uma abordagem de equipe especializada multidisciplinar coordenada, de preferência com envolvimento próximo da equipe de atenção primária, é o melhor modelo para cuidar dessa doença complexa, podendo melhorar significativamente a qualidade de vida e longevidade das pessoas afetadas (5).