

NOTA TÉCNICA Nº 1929/2024 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5001607-04.2024.4.03.6110
- 1.3. Data da Solicitação: 09/04/2024
- 1.4. Data da Resposta: 17/04/2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 09/03/2019 – 05 anos
- 2.2. Sexo: F
- 2.3. Cidade/UF: Porto Feliz/SP
- 2.4. Histórico da doença: **SÍNDROME DE RETT (CID-10: F84.2)**

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

“Segundo consta na petição inicial o medicamento não tem registro na ANVISA; porém foi aprovado em março de 2023 pelo FDA, nos Estados Unidos, para pacientes a partir de dois anos de idade. Afirma a médica que a ausência de outras opções terapêuticas aprovadas ou opções disponibilizadas pelo SUS, colocando o Trofinetide como única opção de terapia modificadora de doença possível no momento.”.

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**
DAYBUE (Trofinetide) oral solution (200 mg/mL)
- 4.2. Princípio Ativo: **Trofinetide**
- 4.3. Registro na ANVISA: não
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:
- 4.7. Recomendações da CONITEC: não avaliada

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A síndrome de Rett ocorre quase exclusivamente em mulheres, e pode ser considerada um transtorno do neurodesenvolvimento. Foi descrita em 1966, e se caracteriza por ter um período curto inicial de desenvolvimento normal, apresentando perda da fala e do uso das mãos, com movimentos estereotipados e alterações da marcha. Podem estar presentes convulsões, dificuldades respiratórias e características de autismo. Na maioria dos

pacientes a síndrome é causada por variações patológicas do gene MECP2, que codifica a proteína ligadora metil-CpG 2 (MeCP2), presente em todos os tecidos mas mais proeminente no cérebro, tornando-o mais sensível a essa anormalidade. Variantes patogênicas do gene MECP2 estão presentes em 95% dos casos esporádicos clássicos e 75% dos casos atípicos. Outros genes envolvidos são CDKL5 e FOXP1, mas esses casos muitas vezes podem ser classificados como tendo outras doenças. As variantes patogênicas de MECP2 podem ser missense, frameshift e nonsense, o que pode afetar a expressão fenotípica. A maioria (99%) dos casos é esporádica (mutações de novo) e quase exclusivamente de origem paterna, o que pode explicar a predominância em mulheres. Em raros casos hereditários, a mãe é uma carregadora da variante patogênica ou é um mosaico para a variante. Outras doenças neurológicas também podem apresentar variantes patogênicas do gene MECP2, como autismo, deficiência intelectual inespecífica ligada ao X e transtornos de neurodesenvolvimento não-fatais. O gene MECP2 tem dois domínios funcionais, um domínio de ligação de metil-CGP e um domínio de repressão de transcrição. A proteína MeCP2 é um regulador de alto nível para todo o genoma, com uma variedade de funções putativas que incluem ativação e repressão de transcrição, modulação da transcrição e retrotransposição de elementos nucleares longos 1 (L1) em neurônios, além de promover imprinting de genes. Essa deficiência da proteína MeCP2 (ou perda da função) causa expressão aberrante de diferentes genes durante e após desenvolvimento neuronal, levando às alterações de Rett. A síndrome de Rett está associada a mais de 250 variações patogênicas do gene MECP2, mas cerca de 80% dos casos podem ser atribuídos a oito mutações (R106W, R133C, T158M, R168X, R255X, R270X, R294X, R306C) e truncamentos do terminal-C. Mutações de R133C, R294X e truncamento do terminal-C estão associadas a formas mais leves da doença, enquanto mutações de R168X, R255X, R270X e T158M causam doenças mais graves, mas essas diferenças fenotípicas apresentam grande variabilidade dentro da Síndrome de Rett. Estudos post-mortem de pacientes com Síndrome de Rett (39 indivíduos de 3 a 35 anos de idade) evidenciaram cérebros menores e que não crescem mais após o quarto ano de vida. Coração, rins, fígado e baço desses indivíduos cresceram a um ritmo normal até 8 a 12 anos, quando o ritmo de crescimento desses indivíduos desacelera e o peso dos órgãos permanece proporcional à altura reduzida. A desaceleração do crescimento cerebral inicia após o nascimento e parece ser devido a desenvolvimento truncado, pois não se observa degeneração cerebral, ausência de alterações no peso do cérebro com aumento da idade, falta de correlação do comprimento de dendritos com aumento da idade e redução da neuromelanina na substância nigra. Epidemiologicamente, a síndrome de Rett é rara, e ocorre principalmente em mulheres. Está presente em todos os grupos étnicos a uma taxa semelhante: 0,44 por 10.000 em estudo no Texas, 0,56 por 10.000 na França, 0,65 na Suécia e Escócia. A síndrome de Rett pode ser classificada como típica (clássica) e atípica (variante). Mulheres

com a manifestação típica geralmente são nascidas a termo e inicialmente apresentam desenvolvimento normal (até cerca de seis meses), mas alguns sinais inespecíficos podem estar presentes, como desaceleração do crescimento cefálico, que pode ser o primeiro sinal. Com 12 a 18 meses aparecem outras manifestações como perda das habilidades motoras finas, intelectuais e de comunicação. Além dessas manifestações, podem estar presentes movimentos de mão estereotipados, anormalidades de marcha, convulsões, disfunção autonômica, alterações do sono e anormalidades cardíacas. Muitas vezes essas regressões são de rápido aparecimento, mas habitualmente são lentas e insidiosas. Episódios não-provocados de gritaria inconsolável podem acontecer, inclusive noturnos. Após essa fase de regressão, há um período de estabilização com alguma melhora da comunicação, principalmente não-verbal, com subsequente deterioração. Características adicionais na síndrome de Rett: dificuldade de crescimento; epilepsia; padrão respiratório desorganizado durante a vigília, com períodos de apneia alternando com hiperventilação; déficits de mineralização óssea e fraturas; disfunção do sistema nervoso autônomo, com pés frios e alterações vasomotoras periféricas; anormalidades cardíacas e alterações do sono. Síndrome de Rett atípica é o nome dado para variantes que apresentam muitas, mas não todas as características da doença típica. Na variante de Zappella (fala preservada) há recuperação da fala após a fase de regressão, com a maioria das garotas sendo capazes de falar em sentenças, com expressões mais suaves de outras características da síndrome. A maioria apresenta variantes patogênicas de MECP2. Na variante de Hanefeld (convulsões precoces), há uma variante CDKL5 e se caracteriza por um quadro semelhante à síndrome de Rett, mas com convulsões surgindo entre a primeira semana e quinto mês de vida. A variante congênita (ou de Rolando) se diferencia da síndrome típica por surgir nos primeiros seis meses de vida, e é causada por variantes patogênicas do gene FOXP1. Homens com variantes patogênicas de MECP2 podem apresentar características fenotípicas clínicas que incluem encefalopatia neonatal grave, com morte precoce, síndrome de Rett clássica e disfunção cognitiva. A síndrome pode ser estadiada: Estágio 1 - parada de desenvolvimento. Entre 6 e 18 meses e pode durar por vários meses. Ocorre diminuição do contato visual, redução das brincadeiras, atrasos motores grosseiros, retorcer das mãos inespecífico, e desaceleração do crescimento cefálico; Estágio 2 - rápida deterioração ou regressão. Ocorre geralmente entre 1 e 4 anos, podendo ser abrupto ou insidioso, durando de semanas a meses. Caracteriza-se por perda do uso proposital de mãos e linguagem falada, bem como as irregularidades respiratórias e os movimentos estereotipados de mãos, que geralmente são diurnos e continuam até vida adulta. Nessa fase, muitas desenvolvem comportamento autista. Períodos variáveis de choro inconsolável, irritabilidade e alteração do padrão de sono também são comuns. Estágio 3 - começa entre 2 e 10 anos de idade, após o período de rápida deterioração. Dura muitos anos e ocorre melhora do comportamento, bem como do uso das mãos e da comunicação.

Disfunção motora e convulsões são frequentes nessa fase. Estágio 4 - Começa habitualmente após os 10 anos e apresenta deterioração motora, com progressiva rigidez, redução da mobilidade, distonia, diminuição da mímica e bradicinesia. Algumas meninas e mulheres param de deambular nessa fase, mas muitas permanecem ambulantes até a vida adulta. A função cognitiva está estável e a comunicação interpessoal pode continuar a melhorar, mas sem a volta da comunicação falada. Pode aparecer quadriparesia e escoliose. O diagnóstico de síndrome de Rett é clínico e laboratorial. O diagnóstico deve ser suspeitado em crianças com desaceleração do crescimento cefálico, apesar de não ser critério necessário para o diagnóstico. Os critérios são principais, exclusionários e de apoio. Critérios principais: perda completa ou parcial das habilidades de uso propositado das mãos; perda completa ou parcial da linguagem falada adquirida; alterações da marcha como dispraxia ou ausência de habilidade; movimentos atípicos de mãos como retorcer, apertar, bater, bater palmas, automatismo de lavar ou esfregar as mãos. Critérios de apoio: alterações de padrão respiratório na vigília; bruxismo na vigília; alterações do padrão de sono; alterações de tônus muscular; alterações vasomotoras periféricas; escoliose/cifose; retardo de crescimento; mãos e pés frios; períodos inapropriados de choro ou riso; menor resposta a dor; comunicação intensa com os olhos (“apontar com o olhar”). Critérios de exclusão: lesão cerebral secundária a trauma (peri ou pós-natal), doenças neurometabólicas ou infecções graves que causam problemas neurológicos; desenvolvimento psicomotor grosseiramente anormal nos primeiros 6 meses de vida; para o diagnóstico de síndrome de Rett típica, são necessários um período de regressão seguido de melhora ou estabilização e preencher todos os critérios principais e nenhum dos critérios de exclusão. Para o diagnóstico de variante ou atípica, é necessário ter um período de regressão seguido de regressão ou estabilização, ter ao menos dois dos quatro critérios principais e 5 dos onze critérios de apoio. A caracterização clínica cuidadosa pode ser combinada a análise genética/genômica apropriada. A detecção de variantes patogênicas no gene MECP2 confirma o diagnóstico em pacientes com suspeita clínica, mas não está presente em todos os casos. Além disso, a variante pode ser achada em pessoas sem alterações clínicas. A síndrome de Rett é um transtorno do desenvolvimento nervoso crônico e devastador, que leva a um grande impacto nos indivíduos, familiares e cuidadores. Aspectos educacionais, sociais e familiares devem ser amplamente discutidos, com professores e profissionais informados sobre a doença e perspectivas do indivíduo, parentes e cuidadores devem estar prontos para fazer ressuscitação cardiopulmonar, por exemplo. Como a expectativa de vida supera a quinta década, cuidados relativos a saúde do adulto, incluindo identificação de guardiões legais e planejamento financeiro a longo prazo. Além disso, pessoas com síndrome de Rett são extremamente dependentes de cuidados, e a saúde dos cuidadores (principalmente os pais idosos das mulheres já adultas) deve sempre ser monitorado e discutido. No cuidado da paciente com síndrome de Rett, o

apoio multiprofissional é o adequado. Cuidadosa avaliação dos problemas presentes, bem como rastreamento de possíveis complicações é muito importante. Problemas nutricionais, gastrointestinais e motores são uma constante nessas pacientes, bem como convulsões. Nutrição: o crescimento deve ser monitorado regularmente, com adequada orientação nutricional e possivelmente prescrição de suplementos vitamínicos e eventualmente calóricos, caso o desenvolvimento esteja aquém do esperado. Problemas gastrointestinais: sintomas como eructação, engasgos, dificuldades de comer, vômitos, irritabilidade podem indicar doença do refluxo gastroesofágico, doenças gástricas ou de vesícula biliar e devem ser adequadamente investigados e tratados. Constipação pode ser grave em algumas pacientes e o uso de laxantes pode ser apropriado. Saúde óssea: densidade mineral óssea reduzida é comum e pode levar a fraturas, principalmente nas variantes mais graves (R168X, R255X, R270x ou T158M). Densitometria basal e a cada um ou dos anos é recomendado. Deve-se reforçar prática de atividades físicas, consumo adequado de cálcio, suplementação de vitamina D, terapia com bifosfonados se indicado. Escoliose: deve ser identificada o mais precoce possível, embora as estratégias de tratamento não sejam consenso, e devem se iniciar antes do aparecimento do problema, e inclui tratamento clínico, cirurgias e terapia física. Convulsões: podem ocorrer durante o sono e não serem reconhecidas como tal. O monitoramento com vídeoencefalografia pode ser necessário. Habitualmente são bem controladas com medicações padrão, mas alguns casos podem apresentar convulsões de difícil tratamento, com necessidade de politerapia com três ou mais drogas. Dieta cetogênica e estimulação do nervo vago podem melhorar o tratamento. Alterações respiratórias: não existe tratamento conhecido para as alterações de padrão respiratório típicas de síndrome de Rett. Apneia do sono não é característica e deve ser investigada como em pessoas sem a doença. Anormalidades cardíacas: eletrocardiograma deve ser feito ao diagnóstico e a presença de alteração (prolongamento) do intervalo QT sugere encaminhamento a cardiologista e acompanhamento anual. Medicamentos que alargam o intervalo QT devem ser evitados (tricíclicos, eritromicina). Distúrbios do sono. O padrão de sono deve ser cuidadosamente investigado, e reconhecimento de alterações que podem afetar o sono (doença do refluxo, síndrome de apnéia/hipopnéia secundária a hipertrofia tonsilar, convulsões) é fundamental. Intervenções comportamentais e higiene adequada do sono devem ser encorajados quando há alterações. Agentes farmacológicos não são boas opções, podendo ser utilizado zolpidem, trazodona, melatonina. Disfunção motora- fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia devem ser oferecidos. Uma meta-análise de 2020 mostrou melhora da autonomia e qualidade de vida, levando em consideração questionários aplicados a pacientes e cuidadores. Outras modalidades como equoterapia e hidroterapia podem ser úteis, mas não há ainda pesquisas bem conduzidas. Questões reprodutivas: mulheres com síndrome de Rett passam pela puberdade, menstruam e podem engravidar. Parentes e

guardiões devem discutir controle de fertilidade e questões de higiene. Trofinetide é a primeira medicação aprovada pelo FDA estadunidense (março/2023) para tratamento da Síndrome de Rett. Ainda não há registro na ANVISA. Trata-se de um análogo sintético do tripeptídeo N-terminal do fator de crescimento semelhante a insulina 1 (IGF-1), glicina-prolina-glutamato. O mecanismo de ação não é de todo compreendido, mas inclui efeitos tróficos, antiinflamatórios e antioxidantes que estabiliza a morfologia dendrítica, a síntese proteica sináptica e sinalização neuronal. Dois estudos de fase 2 (duplo cegos, controlados por placebo e com escalonamento de dosagem) avaliaram a segurança, tolerabilidade e potencial eficácia do trofinetide oral. O primeiro, publicado em 2017, estudou 56 adolescentes e mulheres adultas com síndrome de Rett, alocadas randomizadamente (razão de 2:1) para receberem placebo ou trofinetide 35mg/kg duas vezes ao dia por 14 dias; placebo ou trofinetide 35mg/kg duas vezes ao dia por 28 dias; placebo ou trofinetide 70mg/kg duas vezes ao dia por 28 dias. Além de parâmetros clínicos e bioquímicos, as pacientes foram avaliadas em quatro domínios que medem o impacto da doença (função motora, função respiratória, avaliação global dentre outros), dois deles questionários respondidos pelos médicos, um questionário respondido pelo cuidador principal, além de um score de índice de apneia modificado. A dose de 70mg/kg de peso mostrou efetividade quando comparada ao placebo, com alguns índices melhorando e outros ficando estáveis. Não foram relatadas mortes e diarreia, irritabilidade e sonolência foram os eventos adversos mais comuns. O outro estudo alocou 82 crianças e adolescentes com a síndrome, de forma cega, para receberem (62 pessoas, na razão de 1:1:1:1) placebo por 14 dias, seguido de placebo, 50, 100 ou 200 mg/kg duas vezes ao dia de trofinetide por 42 dias. Outras 20 pessoas foram randomizadas 1:1 para 200mg/kg de trofinetide ou placebo. Também não ocorreram mortes e os eventos adversos mais comuns foram diarreia, vômitos, piroxia e infecções de vias aéreas. A dosagem de 200mg/kg mostrou diferenças em alguns dos scores medidos, em relação a placebo.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

As melhoras observadas com o uso da medicação foram estatisticamente significativas, mas clinicamente de pouco impacto, tanto na população adulta como na pediátrica. A medicação ainda não foi avaliada pela CONITEC e também não está registrada na ANVISA.

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

RÉU: SUS

5.5. Referências bibliográficas:

FU, C. et al. Consensus guidelines on managing Rett syndrome across the lifespan. *BMJ Paediatrics Open*, v. 4, n. 1, p. e000717, set. 2020.

CARLSON, J. J.; ROTH, J. A. The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 141, n. 1, p. 13–22, ago. 2013

GLAZE, D. G. et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study of Trofinetide in the Treatment of Rett Syndrome. *Pediatric Neurology*, v. 76, p. 37–46, nov. 2017

GLAZE, D. G. et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of trofinetide in pediatric Rett syndrome. *Neurology*, v. 92, n. 16, p. e1912–e1925, 16 abr. 2019

JEFFREY L. NEUL et al. Rett syndrome: Revised diagnostic criteria and nomenclature. *Annals of Neurology*, v. 68, n. 6, p. 944–950, dez. 2010

NEUL, J. L. et al. Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: a randomized phase 3 study. *Nature Medicine*, v. 29, n. 6, p. 1468–1475, jun. 2023

PAIK, S. et al. A Multigene Assay to Predict Recurrence of Tamoxifen-Treated, Node-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 351, n. 27, p. 2817–2826, 30 dez. 2004

PERCY, A. K. et al. Rett Syndrome: North American Database. *Journal of Child Neurology*, v. 22, n. 12, p. 1338–1341, dez. 2007

PINI, G. et al. Rett syndrome: a wide clinical and autonomic picture. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 11, n. 1, p. 132, dez. 2016

5.6. Outras Informações:

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP