

## **NOTA TÉCNICA Nº 7430/2024 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5030037-49.2024.4.03.6100
- 1.3. Data da Solicitação: 07/11/2024
- 1.4. Data da Resposta: 14/11/2024

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 01/07/2022 - 02 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Síndrome de Rett – CID10 F84.2

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

Requisite-se ao NAT-JUS, com urgência, uma Nota Técnica com os seguintes esclarecimentos:

- 1. O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora (medicamento de escolha)? Há quanto tempo o medicamento passou a ser utilizado no tratamento da doença de que padece a autora e com que resultados?** A medicação foi aprovada pelo FDA americano em março de 2023.
- 2. O medicamento está incorporado no SUS? Houve proposta de incorporação acolhida pelo MS ou proposta de não incorporação? Se disponível, referenciar o parecer da CONITEC correspondente.** Não. Não há avaliação da CONITEC para esta medicação. Não localizamos registro na ANVISA.
- 3. O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?** Não há outro fármaco modificador da doença para esta doença.
- 4. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?**

O tratamento da doença baseia-se nas terapias multidisciplinares que incluem fisioterapia, fonoaudiologia, psicoterapia, terapia ocupacional e no manejo clínico das complicações

clínicas associadas a doença, incluindo a epilepsia, distúrbios do sono, escoliose, fragilidade, dentre outras.

**5. A aplicação do medicamento deve ocorrer em ambiente hospitalar? Não.**

**6. O medicamento exige algum cuidado especial para o seu correto armazenamento?**

De acordo com a bula da medicação: Armazene DAYBUE na posição vertical refrigerado entre 2°C e 8°C (36°F a 46°F). Não congele. Mantenha a tampa bem fechada. Descarte qualquer solução oral DAYBUE não utilizada após 14 dias da primeira abertura do frasco.

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/217026s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217026s000lbl.pdf)

**7. O medicamento pleiteado é considerado experimental? Possui registro na ANVISA? Desde quando? Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na ANVISA? Desde quando? Se não estiver registrado na Anvisa, está registrado em grandes agências internacionais?** Não localizamos registro na ANVISA. Foi aprovado pelo FDA americano em março de 2023, baseado nos estudos de fase III (favor ver item 5) que incluíram participantes do sexo feminino com idades entre 5 e 20 anos. Um estudo de fase III, em crianças de 2 a 5 anos, como resultado da aprovação de comercialização da trofinetida em 10 de março de 2023, foi encerrado pelo Patrocinador com a intenção de mudar os pacientes para um produto disponível comercialmente. (favor ver referencia 7)

**8. Há prova científica da efetividade do medicamento para o caso em análise? Quais os efeitos benéficos já comprovados?** Favor ver item 5.

**9. Outros esclarecimentos julgados pertinentes.** Favor ver item 5.

#### **4. Descrição da Tecnologia**

**4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO TROFINETIDE 200MG/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: não

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 (RTT) é um distúrbio grave do neurodesenvolvimento dominante ligado ao X que afeta predominantemente mulheres e mais de 90% desses pacientes apresentam mutações ligadas ao gene da proteína 2 de ligação ao metil-CpG (MeCP2). Embora a síndrome seja bem conhecida pelo clássico movimento repetitivo da mão com declínio na fala, os pacientes podem apresentar uma ampla gama de deficiências cognitivas e motoras. As comorbidades típicas na RTT são caracterizadas por crescimento deficiente, convulsões, distúrbios do sono, hiperventilação, crises de retenção de ar, dificuldades de alimentação, escoliose e problemas comportamentais. Sua evolução é dividida em quatro estágios (Hagberg e Witt-Engerström, 1986):

1. Estagnação precoce: caracterizada pela perda de competências adquiridas. A diminuição da velocidade de crescimento da cabeça é notada pela primeira vez aqui. Frequentemente, há menos contato visual e interação social, ocorrendo entre 6 e 18 meses de idade.

2. Regressão rápida: marcada por grave declínio motor e cognitivo, geralmente acompanhado de torcer as mãos e respiração periódica. Surgem características autistas. Esta fase ocorre entre 1 e 4 anos de idade.

3. Fase pseudoestacionária: período de relativa estabilidade, embora os indivíduos permaneçam gravemente prejudicados. Pode haver algumas melhorias no comportamento e nas habilidades de comunicação. A epilepsia é proeminente nesta fase. Ocorre entre 2 e 10 anos de idade.

4. Deterioração motora tardia: fase caracterizada por declínio motor progressivo, rigidez muscular e desenvolvimento de escoliose. Alguns se tornarão dependentes de cadeiras de rodas. A comunicação pode melhorar, mas a linguagem não é recuperada. Esta fase geralmente começa após os 10 anos de idade. (1) O tratamento inclui medidas sintomáticas (fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiologia, terapia comportamental), na melhoria

da qualidade de vida e no tratamento de comorbidades, como distúrbios do sono e epilepsia.

A sobrevivência até a 5ª década é típica na RTT, e a morte por fragilidade extrema tornou-se rara. Embora a principal causa de morte continue sendo o comprometimento cardiorrespiratório, muitos fatores de risco para morte precoce são modificáveis. (2)

Em março de 2023, a trofinetida foi aprovada pela FDA para o tratamento da RTT. A trofinetida é um novo análogo sintético da glicina-prolina-glutamato (GPE), o tripéptido N-terminal do fator de crescimento semelhante à insulina 1. A GPE ocorre naturalmente no cérebro e reverte parcialmente os sintomas principais em camundongos deficientes em *Mecp2*, com melhorias na função respiratória e na frequência cardíaca, aumento do peso cerebral e prolongamento da vida útil. (3) Estudo de fase II, em crianças, evidenciou segurança, tolerabilidade e melhorias comportamentais e na avaliação do médico (4)

O estudo Lavendar, um ensaio clínico de fase 3, incluiu 187 participantes randomizados para trofinetida (n=93) ou placebo (n=94); 155 participantes (82,9%) completaram o estudo (trofinetida, n=70 (75,3%); placebo, n=85 (90,4%)). Idade das participantes 5 a 20 anos. Após 12 semanas de tratamento, as participantes que receberam trofinetida tiveram melhorias maiores nos sintomas cardinais da doença (humor, problemas respiratórios, movimentos repetitivos, ansiedade, medo) do que aquelas que tomaram placebo, em escalas avaliadas pelo cuidador e pelo médico, com tamanho de efeito médio. Os participantes que tomaram trofinetida também comunicaram melhor do que o grupo placebo. Os efeitos colaterais mais comuns foram diarreia e vômitos leves a moderados. (5) Na extensão por 40 semanas deste estudo, houve manutenção da melhora dos sintomas com tolerabilidade e segurança. (6) Um estudo de fase III, em crianças de 2 a 5 anos, como resultado da aprovação de comercialização da trofinetida em 10 de março de 2023, foi encerrado pelo Patrocinador com a intenção de mudar os pacientes para um produto disponível comercialmente. (7)

Não há avaliação da CONITEC para esta medicação. Não localizamos registro na ANVISA.

## **5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

Melhorias na função respiratória e na frequência cardíaca

## **5.3. Parecer**

( ) Favorável

( x ) Desfavorável

#### 5.4. Conclusão Justificada:

Os ensaios clínicos de fase III que avaliaram a eficácia da medicação foram em pessoas com idade entre 5 e 20 anos. A duração máxima da medicação foi de 40 semanas e houve efeito na melhora dos sintomas cardinais da doença. Não há ainda estudos sobre desfechos de qualidade de vida e mortalidade, este último de avaliação dificultada dada a raridade da condição clínica. No Brasil, ainda não há avaliação da CONITEC para esta medicação. Não localizamos registro 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

#### **5.6. 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://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.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.

### **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.

**PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)** - regramentos 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.

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



## Equipe NAT-Jus/SP