

NOTA TÉCNICA Nº 3152/2024- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5001535-12.2024.4.03.6144
- 1.3. Data da Solicitação: 24/05/2024
- 1.4. Data da Resposta: 03/06/2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 20/11/1989 – 34 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Doença de Graves – hipertireoidismo por doença autoimune – CID10 D47.3 e E05.0

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

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO
TEPROTUMUMABE
- 4.2. Princípio Ativo: especificado acima
- 4.3. Registro na ANVISA: 1542800020017
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: vide abaixo
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não
- 4.7. Recomendações da CONITEC: não avaliado

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:
A paciente possui um relatório elaborado por endocrinologista sobre a sua condição ocular e por um hematologista. Na verdade, o documento elaborado por hematologista representa um pedido de internação para prosseguir com a investigação de um outro diagnóstico. Não há documento elaborado por oftalmologista sobre a sua condição oftálmica.

O hipertireoidismo pode cursar com doença ocular associada, que pode ser associada com exoftalmia, conjuntivite, ceratite, dor ocular, injeção conjuntival, diplopia. O tratamento de primeira linha para oftalmopatia de Graves moderada-grave é o controle da doença tireoidiana, a cessação de tabagismo e utilização de corticoide sistêmico em doses específicas. Não há menção sobre tabagismo ou sua cessação.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

O tratamento com teprotumumabe alcançou resposta mais eficaz que placebo, mas não foi comparado diretamente ao corticoide. A droga é relacionada com altos custos e eventos adversos graves, como perda auditiva.

A dose recomendada de corticoide para tratamento da doença ocular é: metilprednisolona 500 mg/semanal, sendo uma aplicação por semana, com duração de 6 semanas; metilprednisolona 250 mg/semanal, sendo uma aplicação por semana até completar 12 semanas de tratamento total.

A diretriz europeia sobre assunto afirma:

Os fatores de risco incluem tabagismo, disfunção tireoidiana, níveis séricos elevados de anticorpos contra receptores de tireotropina, tratamento com iodo radioativo (RAI) e hipercolesterolemia. Na OG (oftalmopatia de Graves) leve e ativa, o controle dos fatores de risco, os tratamentos locais e o selênio (áreas com deficiência de selênio) são geralmente suficientes; se o tratamento com radioiodo for selecionado para tratar a DG (doença de Graves), é necessária profilaxia oral com baixas doses de prednisona, especialmente se coexistirem fatores de risco. Tanto para GO ativo moderado a grave quanto para ameaça à visão, os medicamentos antitireoidianos são preferidos no tratamento do hipertireoidismo de Graves. Em GO moderado a grave e ativo os glicocorticóides endovenosos são mais eficazes e melhor tolerados que os glicocorticóides orais. Com base nas evidências atuais e no perfil de eficácia/segurança, custos e reembolso, disponibilidade de medicamentos, eficácia a longo prazo e escolha do paciente após aconselhamento extensivo, uma combinação de terapia metilprednisolona endovenosa e micofenolato de sódio são recomendados como tratamento de primeira linha. Uma dose cumulativa de 4,5 g de metilprednisolona em 12 infusões semanais é o regime ideal. Alternativamente, doses cumulativas mais elevadas, não superiores a 8 g, podem ser utilizadas como monoterapia nos casos mais graves e na diplopia constante/inconstante. Os tratamentos de segunda linha para GO moderada a grave e ativa incluem (a) o segundo ciclo de administração i.v. metilprednisolona (7,5 g) após avaliação oftálmica e bioquímica cuidadosa, (b) prednisona/prednisolona oral combinada com ciclosporina ou azatioprina; (c) radioterapia orbital combinada com terapia oral ou i.v. glicocorticóides, (d) teprotumumabe; (e) rituximabe e (f) tocilizumabe. O GO que ameaça a visão é tratado com várias doses únicas elevadas de i.v. metilprednisolona por semana e, se não responder, com descompressão orbital urgente. A cirurgia de reabilitação (descompressão orbital, estrabismo e cirurgia de pálpebras) é indicada para manifestações residuais de GO inativas.

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Não existe comprovação de superioridade do medicamento pleiteado em comparação com o tratamento padrão, além de existir evento adverso importante relacionado com o medicamento. A paciente não parece ter completado ciclo apropriado (de acordo com a evidência científica e orientado por diretriz) para tratamento da condição. Então, o medicamento não pode ser considerado como um resgate diante de refratariedade.

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

5.5. Referências bibliográficas:

Kim S, Patzek S. Teprotumumab for Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1958-1959. doi: 10.1056/NEJMc2002754. PMID: 32402170.

Douglas RS, Parunakian E, Tolentino J, Malkhasyan E, Geng J, Sherman M, Ugradar S. A Prospective Study Examining Audiometry Outcomes Following Teprotumumab Treatment for Thyroid Eye Disease. *Thyroid*. 2024 Jan;34(1):134-137. doi: 10.1089/thy.2023.0466. Epub 2023 Dec 27. PMID: 37962269; PMCID: PMC10818043.

Men CJ, Amarikwa L, Pham B, Sears C, Clauss K, Lee BW, Lee WW, Pasol J, Ugradar S, Shinder R, Cockerham K, Wester S, Douglas R, Kossler AL. Teprotumumab for the Treatment of Recalcitrant Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2023 Nov 16. doi: 10.1097/IOP.0000000000002564. Epub ahead of print. PMID: 37972960.

Stan MN, Krieger CC. The Adverse Effects Profile of Teprotumumab. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Aug 18;108(9):e654-e662. doi: 10.1210/clinem/dgad213. PMID: 37071658; PMCID: PMC10686693.

Shah SA, Amarikwa L, Sears CM, Clauss KD, Rajjoub RD, Kang JY, Tamhankar MA, Briceño CA, Harrison AR, Dosiou C, Cockerham KP, Wester ST, Douglas RS, Kossler AL. Teprotumumab-Related Adverse Events in Thyroid Eye Disease: A Multicenter Study. *Ophthalmology*. 2024 Apr;131(4):458-467. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.10.018. Epub 2023 Oct 16. PMID: 37852417; PMCID: PMC10960718.

Bartalena L, Marinò M, Marcocci C, Tanda ML. Teprotumumab for Graves' orbitopathy and ototoxicity: moving problems from eyes to ears? *J Endocrinol Invest*. 2022

Jul;45(7):1455-1457. doi: 10.1007/s40618-022-01791-w. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35403994.

Kahaly GJ, Douglas RS, Holt RJ, Sile S, Smith TJ. Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Jun;9(6):360-372. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00056-5. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33865501.

Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, Fleming JC, Fowler BT, Marcocci C, Marinò M, Antonelli A, Dailey R, Harris GJ, Eckstein A, Schiffman J, Tang R, Nelson C, Salvi M, Wester S, Sherman JW, Vescio T, Holt RJ, Smith TJ. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med.* 2020 Jan 23;382(4):341-352. doi: 10.1056/NEJMoa1910434. PMID: 31971679.

Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, Marinò M, Vaidya B, Wiersinga WM; EUGOGO †. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2021 Aug 27;185(4):G43-G67. doi: 10.1530/EJE-21-0479. PMID: 34297684.

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