

## **NOTA TÉCNICA Nº 6335/2025 - NAT-JUS/SP**

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

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5000036-28.2025.4.03.6703
- 1.3. Data da Solicitação: 14/08/2025
- 1.4. Data da Resposta: 13/10/2025
- 1.5. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 29/06/1994 - 31 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: Botucatu/SP
- 2.4. Histórico da doença: Exoftalmo distireoideo – H06.2

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



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?
TEPROTUMUMABE 500 MG/AMPOLA	TEPROTUMUMABE	1024400250015	NÃO	METIPRENISOLONA, PREDNISONA, MICOFENOLATO, TOCILIZUMABE, RITUXIMABE	NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
TEPROTUMUMABE	TEPEZZA	AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.	500 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS	R\$ 71.539,40	23 AMPOLAS	R\$ 1.645.406,20
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 1.645.406,20		
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.

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência outubro/2025.

4.3. Recomendações da CONITEC: ( ) RECOMENDADO ( ) NÃO RECOMENDADO ( x ) NÃO AVALIADO

## **5. Discussão**

### **5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia**

A Doença de Graves é uma causa de hipertireoidismo, devido a uma desordem da glândula tiroide que, por uma alteração auto-imune, se liga na glândula, fazendo-a ficar hiperfuncionante. Cursa com aumento dos hormônios tireoidianos circulantes e levam a inúmeras consequências clínicas, tais como arritmia cardíaca, tremores em extremidades, insônia e a mais grave a orbitopatia, que é uma alteração ocular grave que pode comprometer a visão do paciente, comprimir o nervo óptico, gerar estrabismo, glaucoma, acometimento grave da córnea e até mesmo perda visual bilateral (amaurose).

Geralmente ocorre em mulheres após os 40 anos de idade e a gravidade da doença está relacionada ao nível de auto-imunidade (maior titulação de anticorpos) e maior ataque nas células da tiroide pelo próprio corpo.

Quando ocorre o quadro ocular, este é denominado de orbitopatia, com envolvimento do globo ocular, os músculos atrás dos olhos e tecido gorduroso atrás ou em torno da glândula. Caso não seja bloqueada essa resposta imune contra o olho e seus tecidos adjacentes pode ocorrer lesão ocular irreversível levando a perda visual completa, tornando o doente cego.

A orbitopatia ocorre em 50% dos pacientes com DG e em 20%-30% dos casos têm expressão clínica importante, requisitando um tratamento mais agressivo e específico. Em casos leves, pode-se usar glicocorticoides

A opção inicial de tratamento para a orbitopatia por doença de Graves com atividade grave e acometimento ativo é realizar pulsoterapia com glicocorticoides, de forma endovenosa, metilprednisolona, até uma dose total de 8g e caso não haja resposta a segunda linha de tratamento é radioterapia orbitária, prednisona combinada com ciclosporina ou azatioprina ou outros imunomoduladores como micofenolato, rituximabe, tecilizumabe ou **teprotumumabe**.

Esses casos mais graves devem ser indicados para local referenciado que tenha aptidão e habilidade técnica para conduzir essa doença grave e limitante.

Ensaio Clínicos Randomizados, que compreenderam 170 pacientes com doença ocular moderada a grave e ativa tiveram desenhos semelhantes e os pacientes foram randomizados para receber teprotumumabe (83 pacientes; uma vez a cada 3 semanas i.v. para oito doses durante 24 semanas) ou placebo (87 pacientes). Setenta e três por cento em grupo teprotumumabe (vs 14% em grupo placebo) responderam em geral com melhora do CAS (que é um índice de inflamação e da proptose). A resposta de proptose (lesão ocular que leva a alteração da córnea) ocorreu no início da semana na maioria dos pacientes. A redução média na proptose por semana 24 variaram de 2,9 a 3,3 mm. O tratamento com teprotumumabe também foi associado a uma melhoria significativa na pontuação GO-QoL (que é um escore de qualidade de vida e atuação da visão). Recentemente, os resultados

do acompanhamento do tratamento dos dois ECRs foram publicados. Um ano após a dose final, a melhora da proptose, diplopia e respostas compostas foram 67, 69 e 83%, respectivamente.

Os efeitos adversos mais comuns relatados com teprotumumabe incluiu espasmos musculares (25%), náusea (17%), alopecia (13%), diarreia (13%), fadiga (10%), deficiência auditiva (10%) e hiperglicemia (8%).

A eficácia clínica de TEPEZZA (teprotumumabe) foi demonstrada em 2 ensaios clínicos independentes, aleatorizados, duplamente cegos, controlados por placebo, de grupos paralelos no tratamento de DOT ativa com atividade modificadora da doença aparente. O benefício do tratamento foi estatisticamente significativo em comparação com o placebo. Foram analisados parâmetros como proptose, inflamação, diplopia e qualidade de vida. O perfil de segurança global foi demonstrado em 121 indivíduos com DOT ativa expostos a pelo menos uma dose de teprotumumabe, 97 (80,2%) dos quais tinham recebido pelo menos 1 ciclo completo de tratamento (8 doses). As reações adversas ao medicamento mais frequentemente notificadas entre os indivíduos tratados com teprotumumabe (incidência  $\geq 5,0\%$  e superior ao placebo) foram espasmos musculares (26,2%), náuseas (16,7%), alopecia (15,5%), diarreia (13,1%), fadiga (11,9%), hiperglicemia (9,5%), disgeusia (8,3%), pele seca (9,5%), cefaleia (8,3%) e peso diminuído (6,0%). Considerando todas as informações disponíveis até o momento, conclui-se que a avaliação risco benefício pode ser considerada positiva. Teprotumumabe é um anticorpo monoclonal anti-IGF-1R totalmente humano de 150 kDa que não apresenta reatividade cruzada com o receptor de insulina. In vitro, o teprotumumabe reduz a exibição de TSHR e IGF-1F em fibrócitos e atenua a expressão de mRNA de IL-6 e IL-8 dependente de TSH o que infere que o inibidor de IGF-1R interfere nos efeitos mediados por IGF-1R e TSHR. O racional para a escolha do teprotumumabe para os ensaios de tratamento de doenças oculares da tireoide baseou-se inteiramente em estudos in vitro de fibroblastos orbitais expressando IGF-1R e fibrócitos CD34+ e sua contribuição crítica para a fisiopatologia da orbitopatia tireoidiana, incluindo a regulação positiva da expressão de citocinas pró-inflamatórias, Produção de quimioatraentes de células T, incluindo IL-16, síntese de ácido hialurônico e aumento da adipogênese.

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

O Teprotumumabe é um novo tratamento direcionado para doenças oculares da tireoide que mostrou resultados encorajadores na diminuição do processo inflamatório, revertendo desfechos da doença, como diplopia e proptose, e reduzindo a necessidade de intervenção cirúrgica. O medicamento pode ser considerado como alternativa para pacientes com oftalmopatia clinicamente significativa pouco responsiva ao tratamento com corticoide e demais imunomoduladores.



O benefício do tratamento foi estatisticamente significativo em comparação com o placebo. Foram analisados parâmetros como proptose, inflamação, diplopia e qualidade de vida.

## **6. Conclusão**

### **6.1. Parecer**

( ) Favorável

( x ) Desfavorável

### **6.2. Conclusão Justificada**

A paciente apresenta orbitopatia inflamatória de Graves em fase ativa em grau importante, de difícil controle, com CAS (escore de atividade inflamatória) de 4, já submetida a tratamento cirúrgico e uso prévio de corticóide, ciclosporina e pentoxifilina. Não foi informada a dose total de glicocorticóide utilizada acumulada nestes tratamentos e o motivo da não escolha de outros tratamentos de segunda linha - demais imunomoduladores ou eventual radioterapia para tentativa do controle da doença. Não houve descrição no relatório dos autos acerca do tratamento para doença de Graves - se houve uso de Radioterapia com Iodo.

Teprotumumabe foi aprovado pela ANVISA em 26/06/23 para o tratamento de doença que acomete a paciente, embora não haja, até o momento, avaliação farmacoeconômica da CONITEC a respeito do uso da medicação no SUS.

Sugere-se envio do caso para centro terciário de referência.

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.Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, Harris GJ, Antonelli A, Salvi M, Goldberg RA, Gigantelli JW, Couch SM, Shriver EM, Hayek BR, Hink EM, Woodward RM, Gabriel K, Magni G, Douglas RS. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. N Engl J Med. 2017 May 04;376(18):1748-1761. [Abstract]

2.Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EHZ, 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. [Abstract]

3.Jain AP, Gellada N, Ugradar S, Kumar A, Kahaly G, Douglas R. Teprotumumab reduces extraocular muscle and orbital fat volume in thyroid eye disease. Br J Ophthalmol. 2022 Feb;106(2):165-171. [Abstract]

4.Tran C, Pham CM, Simmons BA, Warner LL, Fuhrmeister LJ, Shriver EM. Echographic Assessment of Extraocular Muscle Response to Teprotumumab. 2022 Jul-Aug 01Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 38(4):336-339. [Abstract]

5.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. [Abstract]

6.Douglas RS, Kahaly GJ, Ugradar S, Elflein H, Ponto KA, Fowler BT, Dailey R, Harris GJ, Schiffman J, Tang R, Wester S, Jain AP, Marcocci C, Marinò M, Antonelli A, Eckstein A, Führer-Sakel D, Salvi M, Sile S, Francis-Sedlak M, Holt RJ, Smith TJ. Teprotumumab Efficacy, Safety, and Durability in Longer-Duration Thyroid Eye Disease and Re-treatment: OPTIC-X Study. Ophthalmology. 2022 Apr;129(4):438-449. [Abstract]

7.Douglas RS, Dailey R, Subramanian PS, Barbesino G, Ugradar S, Batten R, Qadeer RA, Cameron C. Proptosis and Diplopia Response With Teprotumumab and Placebo vs the Recommended Treatment Regimen With Intravenous Methylprednisolone in Moderate to Severe Thyroid Eye Disease: A Meta-analysis and Matching-Adjusted Indirect Comparison. JAMA Ophthalmol. 2022 Apr 01;140(4):328-335. [Abstract]

8.Ugradar S, Shi L, Wang Y, Mester T, Yang H, Douglas RS. Teprotumumab for non-inflammatory thyroid eye disease (TED): evidence for increased IGF-1R expression. Eye (Lond). 2021 Sep;35(9):2607-2612. [Abstract]

9.Ozzello DJ, Dallalzadeh LO, Liu CY. Teprotumumab for chronic thyroid eye disease. Orbit. 2022 Oct;41(5):539-546. [Abstract]

10.Ozzello DJ, Kikkawa DO, Korn BS. Early experience with teprotumumab for chronic thyroid eye disease. Am J Ophthalmol Case Rep. 2020 Sep;19:100744. [Abstract]

11. Ugradar S, Kang J, Kossler AL, Zimmerman E, Braun J, Harrison AR, Bose S, Cockerham K, Douglas RS. Teprotumumab for the treatment of chronic thyroid eye disease. Eye (Lond). 2022 Aug;36(8):1553-1559. [Abstract]
12. Diniz SB, Cohen LM, Roelofs KA, Rootman DB. Early Experience With the Clinical Use of Teprotumumab in a Heterogenous Thyroid Eye Disease Population. 2021 Nov-Dec 01 Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 37(6):583-591. [Abstract]
13. Sears CM, Azad AD, Dosiou C, Kossler AL. Teprotumumab for Dysthyroid Optic Neuropathy: Early Response to Therapy. 2021 May-Jun 01 Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 37(3S):S157-S160. [Abstract]
14. Slentz DH, Smith TJ, Kim DS, Joseph SS. Teprotumumab for Optic Neuropathy in Thyroid Eye Disease. JAMA Ophthalmol. 2021 Feb 01;139(2):244-247. [Abstract]
15. . Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, et al. Teprotumumab for the treatment of active Thyroid Eye Disease. N Engl J Med. 2020;382(4):341-352.
16. Douglas RS, Couch S, Wester ST, et al. A randomized, quadruple-masked, placebo-controlled, multicenter trial to evaluate the efficacy and safety of teprotumumab in patients with chronic (inactive/low CAS) Thyroid Eye Disease. Presented at: ENDO 2023; June 15-18, 2023; Chicago, IL. Poster SAT-459.
17. Maia AL, Scheffel RS, Meyer ELS, Mazeto GMFS, Carvalho GA de, Graf H, et al.. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]. 2013 Apr;57(3):205–32. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000300006>
18. 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.

## **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](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.

### **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.

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