Nota Técnica 354710

Data de conclusão: 28/05/2025 12:06:15

Paciente

Idade: 64 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo C do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 354710-A

CID: C19 - Neoplasia maligna da junção retossigmóide

Diagnóstico: Neoplasia maligna da junção retossigmóide

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLORIDRATO DE TIPIRACILA + TRIFLURIDINA

Via de administração: VO

Posologia: trifluridina/tipiracila (Lonsurf) 60 comprimidos ao mês. Tomar 3 comprimidos de 20 mg 2x/dia, por 10 dias (D1-D5 e D8-D12), a cada 28 dias, até progressão de doença ou toxicidade limitante.
Bevacizumabe 5 mg/kg. Aplicar 305 mg EV a cada 14 dias, por tempo indeterminado.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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 sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE TIPIRACILA + TRIFLURIDINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, existem opções quimioterápicas e cirúrgicas, disponíveis no SUS.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE TIPIRACILA + TRIFLURIDINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE TIPIRACILA + TRIFLURIDINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE TIPIRACILA + TRIFLURIDINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante direcionado ao fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF), ao qual se conecta, bloqueando-o (11). Dessa forma, age reduzindo a vascularização tumoral com potencial efeito em sua progressão. Já a trifluridina/tipiracila é uma associação de dois fármacos quimioterápicos, de uso oral, composta pela trifluridina, um antineoplásico análogo da timidina - um nucleosídeo-base, e o cloridrato de tipiracila, um inibidor da timidina fosforilase (TPase). Esta associação é também conhecida como TAS-102. Após ser captada pelas células cancerígenas, a trifluridina é fosforilada pela timidina quinase, depois é metabolizada nas células em um substrato do ácido desoxirribonucleico (DNA) e incorporada diretamente ao DNA, interferindo com a sua função para prevenir a proliferação desta célula cancerígena. Por meio desse mecanismo de ação inibe as vias de promoção do crescimento tumoral (12).
A eficácia do tratamento com trifluridina/tipiracila em regime isolado foi avaliada no estudo RESOURCE, que incluiu 800 pacientes com neoplasia colorretal metastática, que deveriam ter recebido quimioterapia com cada um dos seguintes agentes: fluoropirimidina, oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe e - para pacientes com tumores KRAS do tipo selvagem - cetuximabe ou panitumumabe (13). Além disso, os pacientes deveriam ter 18 anos ou mais; ter função de medula óssea, fígado e rins adequados; e ter um status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1. Os pacientes foram randomizados para receber a tecnologia (com cada dose consistindo de 35 mg por metro quadrado) ou placebo, que foi administrado duas vezes ao dia, após as refeições da manhã e da noite, 5 dias por semana, por 2 semanas, seguido por um descanso de 14 dias, completando assim um ciclo de tratamento. O regime foi repetido a cada 4 semanas. O desfecho primário do estudo foi a sobrevida global (SG). Como resultado, a mediana foi de 5,3 meses com placebo e de 7,1 meses com TAS-102, e a taxa de risco de morte no grupo TAS-102 versus o grupo placebo foi de 0,68 (intervalo de confiança de 95% [IC] 0,58 a 0,81; P <0,001). Os eventos adversos clinicamente significativos mais frequentemente observados e associados ao TAS-102 foram: neutropenia, que ocorreu em 38% das pessoas tratadas, e leucopenia, que ocorreu em 21%; 4% dos pacientes que receberam TAS-102 tiveram neutropenia febril, e uma morte relacionada a TAS-102 foi relatada. O tempo médio para piorar o status de desempenho (uma mudança no status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group) foi 5,7 meses com TAS-102 versus 4,0 meses com placebo (razão de risco 0,66; IC95% 0,56 a 0,78; P<0,001) (13).
Um ensaio internacional de fase 3, aberto, visou avaliar se a combinação de trifluridina/tipiracila (FTD/TPI) mais bevacizumabe era melhor do que trifluridina/tipiracila isoladamente para pacientes que já tiveram dois tratamentos diferentes para câncer de cólon metastático (14). Os pacientes foram alocados aleatoriamente (em uma proporção de 1:1) para receber FTD/TPI mais bevacizumabe ou monoterapia FTD/TPI. O desfecho primário foi a SG. Os desfechos secundários foram sobrevida livre de progressão (SLP) e segurança, incluindo o tempo para piora da pontuação do status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) .
A duração média do tratamento foi de 5,0 meses (variação de 0,1 a 18,5) no grupo de

combinação e de 2,1 meses (variação de 0,6 a 14,3) no grupo FTD/TPI. A mediana de acompanhamento foi de 14,2 meses (intervalo interquartil, 12,6 a 16,4) no grupo de combinação e 13,6 meses (intervalo interquartil, 12,7 a 15,9) no grupo FTD/TPI. A SG mediana foi de 10,8 meses (intervalo de confiança [IC] de 95%, 9,4 a 11,8) no grupo de combinação e 7,5 meses (IC de 95%, 6,3 a 8,6) no grupo FTD/TPI (taxa de risco para morte, 0,61; IC 95%, 0,49 a 0,77). A SG em 6 meses foi de 77% no grupo de combinação e 61% no grupo FTD/TPI; a SG em 12 meses foi de 43% e 30%, respectivamente. A SLP mediana foi de 5,6 meses (IC 95%, 4,5 a 5,9) no grupo de combinação e 2,4 meses (IC 95%, 2,1 a 3,2) no grupo FTD/TPI (taxa de risco para progressão da doença ou morte, 0,44); IC 95%, 0,36 a 0,54; A SLP em 6 meses foi de 43% no grupo de combinação e 16% no grupo FTD/TPI; a SLP em 12 meses foi de 16% e 1%, respectivamente (14).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
BEVACIZUMABE	25 MG/ML SOL105 DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 4 ML		R$ 509,65	R$ 53.513,25
TRIFLURIDINA; TIPIRACILA	(20,0 + 8,19) MG13 COM REV CT BL AL AL X 60		R$ 13.817,44	R$ 179.626,72
Total	R$ 233.139,97			

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em março de 2025 e nos dados da prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento, considerando a alternativa mais econômica disponível.

Não foram identificadas análises de custo-efetividade ou de impacto orçamentário para o contexto nacional.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido publicou recomendação sobre uso de uso de bevacizumabe em conjunto com trifluridina–tipiracila para o tratamento do câncer de cólon após falhas de duas linhas de tratamento ou mais (15). Esse órgão estabelece que, quando a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) mais plausível ultrapassa £20.000 por anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) ganho, a aceitação de uma tecnologia como um uso eficaz dos recursos do sistema de saúde leva em conta o grau de certeza em torno desse valor. A comissão observou que o cálculo atual do RCEI não considerava a possibilidade de que o benefício da combinação trifluridina–tipiracil com bevacizumabe estivesse subestimado. Isso ocorreu porque o efeito relativo do tratamento demonstrado no estudo SUNLIGHT (estudo descrito acima) foi estabelecido em uma população

previamente tratada com bevacizumabe (14). A comissão considerou que o uso de um grande banco de dados do mundo real do Reino Unido para informar tanto a modelagem da SG quanto a idade utilizada nos cálculos do modificador de gravidade reduziu substancialmente a incerteza nas estimativas de custo-efetividade. Levando esses fatores em consideração, a comissão concluiu que um ICER aceitável seria de até £30.000 por QALY ganho. Mesmo assim trifluridina–tipiracila deve ser fornecido através de acordo comercial.
A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomenda que a trifluridina-tipiracila em combinação com o bevacizumabe seja reembolsada pelo tratamento do CCR metastático em adultos que foram previamente tratados ou não são candidatos a terapias disponíveis, somente se as condições listadas a seguir se estiverem presentes além de redução do preço de 77% tanto do bevacizumabe quanto da trifluridina-tipiracila: adenocarcinoma histologicamente confirmado com doença irressecável ou metastática; progressão da doença ou intolerância demonstrada a um máximo de 2 regimes de quimioterapia anteriores para o tratamento de câncer colorretal avançado; o tratamento prévio deve incluir fluoropirimidina, irinotecano, oxaliplatina, um anticorpo monoclonal anti-VEGF e/ou um anticorpo monoclonal anti-EGFR para RAS do tipo selvagem; pacientes que receberam quimioterapia adjuvante/neoadjuvante e tiveram recorrência durante ou dentro de 6 meses após a conclusão poderiam contar a terapia adjuvante/neoadjuvante como um do máximo de 2 regimes de quimioterapia anteriores necessários (16).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de menos de 2 meses de sobrevida global om trifluridina/tipiracila em regime isolado. Aumento de 3,3 na sobrevida global mediana e aumento da sobrevida livre de progressão de 3,2 meses na comparação entre trifluridina/tipiracila e bevacizumabe em relação ao tratamento com trifluridina/tipiracila isolada.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE TIPIRACILA + TRIFLURIDINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Considerando terceira linha de tratamento, há evidência proveniente de ensaio clínico randomizado de ganho marginal de sobrevida global (cerca de 3 meses) e de sobrevida livre de progressão (cerca de 3 meses), quando o bevacizumabe é adicionado a trifluridina/tipiracila em pacientes com CCR metastático previamente tratados. Cabe ressaltar que a trifluridina-tipiracila também é um medicamento que não está presente no rol de medicamentos disponibilizados no SUS mas que, da mesma forma, está associada a benefício incremental marginal quando comparada a placebo.
Além dos benefícios modestos, o esquema terapêutico pleiteado tem perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agência de avaliação de tecnologias em saúde do sistema de saúde canadense apenas recomendou a incorporação desse tratamento se presente redução de 77% no preço de cada um dos medicamentos. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar

prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e à ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. INCA. Estatísticas de câncer [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estatisticas-de-cancer
2. Hoyle M, Crathorne L, Peters J, Jones-Hughes T, Cooper C, Napier M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal No.150 and part review of technology appraisal No. 118): a systematic review and economic model. Health Technol Assess Winch Engl. abril de 2013;17(14):1–237.
3. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Adenocarcinoma de Estômago [Internet]. 2014. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2018/portaria_conjunta_n3_adenocarcinoma_de_estomago-15-01-2018.pdf
4. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de abril de 2008;26(12):2013–9.
5. Whyte S, Pandor A, Stevenson M, Rees A. Bevacizumab in combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Health Technol Assess Winch Engl. outubro de 2010;14(Suppl. 2):47–53.
6. Galfrascoli E, Piva S, Cinquini M, Rossi A, La Verde N, Bramati A, et al. Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. abril de 2011;43(4):286–94.
7. Hang XF, Xu WS, Wang JX, Wang L, Xin HG, Zhang RQ, et al. Risk of high-grade bleeding in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Pharmacol. junho de 2011;67(6):613–23.
8. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Oncol Stockh Swed. abril de 2010;49(3):287–97.
9. Botrel TEA, Clark LG de O, Paladini L, Clark OAC. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 24 de agosto de 2016;16(1):677.
10. CONITEC. Anticorpos monoclonais (bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe) associados à quimioterapia no tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220427_relatorio_anticorpos_monoclonais_cancer_colorretal_cp_25.pdf

11. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov. 2004;3(5):391–400.
12. Mayer RJ, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2015;372:1909-19
13. Mayer RJ, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2015;372:1909-19
14. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2023;388(18):1657-1667. doi:10.1056/NEJMoa2214963
15. National Institute for Health and Care Excellence. Trifluridine–tipiracil with bevacizumab for treating metastatic colorectal cancer after 2 systemic treatments [TA1008]. 2024. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1008
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Reimbursement Recommendation (Draft) Trifluridine-tipiracil (Lonsurf) [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0330%20Lonsurf%20-DRAFT%20Recommendation.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - COMP6, COMP11, COMP13) descrevendo ser portadora de câncer de cólon (CID10: C19) com diagnóstico em 2021. Foi tratado inicialmente com sigmoidectomia seguido de tratamento adjuvante com FOLFOX e XELOX. Em 2022 e 2024 apresentou recidiva de doença tendo realizado metastasectomia pulmonar. Em avaliação molecular apresenta mutação no gene KRAS (Evento 1 - COMP8) e não apresenta instabilidade de microssatélite. Já foi tratado com três linhas de quimioterapia (CAPOX, FOLFOX e FOLFIRI), apresentando progressão de doença a todas elas. Apresenta dor relacionada a metástases em hemitórax esquerdo. Pleiteia portanto tratamento paliativo com trifluridina/tipiracila..
O câncer colorretal (CCR) é o terceiro câncer mais diagnosticado em homens no mundo e o segundo em mulheres (1). De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2020, ocorreram cerca de 40 mil novos casos (2). Em 2017, 18.867 pacientes faleceram de CCR, sendo 9.207 homens e 9.660 mulheres. O diagnóstico dessa doença é geralmente realizado por meio de colonoscopia e a avaliação de extensão da doença (também denominado estadiamento) é realizado com base em dados da ressecção cirúrgica em associação com exames de imagem. Lesões localizadas apenas no cólon, são passíveis de tratamento com intenção curativa com ressecção cirúrgica. A cirurgia geralmente é acompanhada de ressecção dos linfonodos localizados nas proximidades do intestino em que a lesão primária se localiza. Na presença de linfonodos comprometidos por células malignas a doença já está associada a pior prognóstico, porém este ainda é melhor em comparação com a doença metastática, a qual traduz a presença de lesões em outros órgãos como pulmão e fígado (3).
Aproximadamente 50% dos pacientes com câncer colorretal desenvolvem metástases hepáticas durante o curso da doença (4). No Reino Unido, 30% dos pacientes são diagnosticados com CCR já metastático e 20% dos demais pacientes irão progredir para CCR metastático (5). A sobrevida em casos de doença metastática é inferior a 7% em cinco anos (2) . O fígado está entre os locais mais frequentemente afetados por metástases desse tumor (2,6) .

Segundo Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas do CCR, para pacientes com CCR metastático, está indicada a quimioterapia paliativa (7). Para tal, sugerem-se esquemas terape?uticos baseados em fluoropirimidina, associada ou na?o a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe. Mais precisamente, para a quimioterapia de primeira linha recomenda-se esquema contendo fluoropirimidina associada com oxaliplatina ou irinotecano, adaptado conforme caracteri?sticas do paciente e protocolos terape?uticos institucionais.

Tecnologia 354710-B

CID: C19 - Neoplasia maligna da junção retossigmóide

Diagnóstico: Neoplasia maligna da junção retossigmóide

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: BEVACIZUMABE

Via de administração: EV

Posologia: Bevacizumabe 5 mg/kg. Aplicar 305 mg EV a cada 14 dias, por tempo indeterminado.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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 sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, existem opções quimioterápicas e cirúrgicas, disponíveis no SUS.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante direcionado ao fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF), ao qual se conecta, bloqueando-o (11). Dessa forma, age reduzindo a vascularização tumoral com potencial efeito em sua progressão. Já a trifluridina/tipiracila é uma associação de dois fármacos quimioterápicos, de uso oral, composta pela trifluridina, um antineoplásico análogo da timidina - um nucleosídeo-base, e o cloridrato de tipiracila, um inibidor da timidina fosforilase (TPase). Esta associação é também conhecida como TAS-102. Após ser captada pelas células cancerígenas, a trifluridina é fosforilada pela timidina quinase, depois é metabolizada nas células em um substrato do ácido desoxirribonucleico (DNA) e incorporada diretamente ao DNA, interferindo com a sua função para prevenir a proliferação desta célula cancerígena. Por meio desse mecanismo de ação inibe as vias de promoção do crescimento tumoral (12).
A eficácia do tratamento com trifluridina/tipiracila em regime isolado foi avaliada no estudo

RESOURCE, que incluiu 800 pacientes com neoplasia colorretal metastática, que deveriam ter recebido quimioterapia com cada um dos seguintes agentes: fluoropirimidina, oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe e - para pacientes com tumores KRAS do tipo selvagem - cetuximabe ou panitumumabe (13). Além disso, os pacientes deveriam ter 18 anos ou mais; ter função de medula óssea, fígado e rins adequados; e ter um status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1. Os pacientes foram randomizados para receber a tecnologia (com cada dose consistindo de 35 mg por metro quadrado) ou placebo, que foi administrado duas vezes ao dia, após as refeições da manhã e da noite, 5 dias por semana, por 2 semanas, seguido por um descanso de 14 dias, completando assim um ciclo de tratamento. O regime foi repetido a cada 4 semanas. O desfecho primário do estudo foi a sobrevida global (SG). Como resultado, a mediana foi de 5,3 meses com placebo e de 7,1 meses com TAS-102, e a taxa de risco de morte no grupo TAS-102 versus o grupo placebo foi de 0,68 (intervalo de confiança de 95% [IC] 0,58 a 0,81; P <0,001). Os eventos adversos clinicamente significativos mais frequentemente observados e associados ao TAS-102 foram: neutropenia, que ocorreu em 38% das pessoas tratadas, e leucopenia, que ocorreu em 21%; 4% dos pacientes que receberam TAS-102 tiveram neutropenia febril, e uma morte relacionada a TAS-102 foi relatada. O tempo médio para piorar o status de desempenho (uma mudança no status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group) foi 5,7 meses com TAS-102 versus 4,0 meses com placebo (razão de risco 0,66; IC95% 0,56 a 0,78; P<0,001) (13).

Um ensaio internacional de fase 3, aberto, visou avaliar se a combinação de trifluridina/tipiracila (FTD/TPI) mais bevacizumabe era melhor do que trifluridina/tipiracila isoladamente para pacientes que já tiveram dois tratamentos diferentes para câncer de cólon metastático (14). Os pacientes foram alocados aleatoriamente (em uma proporção de 1:1) para receber FTD/TPI mais bevacizumabe ou monoterapia FTD/TPI. O desfecho primário foi a SG. Os desfechos secundários foram sobrevida livre de progressão (SLP) e segurança, incluindo o tempo para piora da pontuação do status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) .

A duração média do tratamento foi de 5,0 meses (variação de 0,1 a 18,5) no grupo de combinação e de 2,1 meses (variação de 0,6 a 14,3) no grupo FTD/TPI. A mediana de acompanhamento foi de 14,2 meses (intervalo interquartil, 12,6 a 16,4) no grupo de combinação e 13,6 meses (intervalo interquartil, 12,7 a 15,9) no grupo FTD/TPI. A SG mediana foi de 10,8 meses (intervalo de confiança [IC] de 95%, 9,4 a 11,8) no grupo de combinação e 7,5 meses (IC de 95%, 6,3 a 8,6) no grupo FTD/TPI (taxa de risco para morte, 0,61; IC 95%, 0,49 a 0,77). A SG em 6 meses foi de 77% no grupo de combinação e 61% no grupo FTD/TPI; a SG em 12 meses foi de 43% e 30%, respectivamente. A SLP mediana foi de 5,6 meses (IC 95%, 4,5 a 5,9) no grupo de combinação e 2,4 meses (IC 95%, 2,1 a 3,2) no grupo FTD/TPI (taxa de risco para progressão da doença ou morte, 0,44); IC 95%, 0,36 a 0,54; A SLP em 6 meses foi de 43% no grupo de combinação e 16% no grupo FTD/TPI; a SLP em 12 meses foi de 16% e 1%, respectivamente (14).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
BEVACIZUMABE	25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 4 ML	105	R$ 509,65	R$ 53.513,25
TRIFLURIDINA; TIPIRACILA	(20,0 + 8,19) MG COM REV CT BL AL AL X 60	13	R$ 13.817,44	R$ 179.626,72

Total R$ 233.139,97

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em março de 2025 e nos dados da prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento, considerando a alternativa mais econômica disponível.
Não foram identificadas análises de custo-efetividade ou de impacto orçamentário para o contexto nacional.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido publicou recomendação sobre uso de uso de bevacizumabe em conjunto com trifluridina–tipiracila para o tratamento do câncer de cólon após falhas de duas linhas de tratamento ou mais (15). Esse órgão estabelece que, quando a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) mais plausível ultrapassa £20.000 por anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) ganho, a aceitação de uma tecnologia como um uso eficaz dos recursos do sistema de saúde leva em conta o grau de certeza em torno desse valor. A comissão observou que o cálculo atual do RCEI não considerava a possibilidade de que o benefício da combinação trifluridina–tipiracil com bevacizumabe estivesse subestimado. Isso ocorreu porque o efeito relativo do tratamento demonstrado no estudo SUNLIGHT (estudo descrito acima) foi estabelecido em uma população previamente tratada com bevacizumabe (14). A comissão considerou que o uso de um grande banco de dados do mundo real do Reino Unido para informar tanto a modelagem da SG quanto a idade utilizada nos cálculos do modificador de gravidade reduziu substancialmente a incerteza nas estimativas de custo-efetividade. Levando esses fatores em consideração, a comissão concluiu que um ICER aceitável seria de até £30.000 por QALY ganho. Mesmo assim trifluridina–tipiracila deve ser fornecido através de acordo comercial.
A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomenda que a trifluridina-tipiracila em combinação com o bevacizumabe seja reembolsada pelo tratamento do CCR metastático em adultos que foram previamente tratados ou não são candidatos a terapias disponíveis, somente se as condições listadas a seguir se estiverem presentes além de redução do preço de 77% tanto do bevacizumabe quanto da trifluridina-tipiracila: adenocarcinoma histologicamente confirmado com doença irressecável ou metastática; progressão da doença ou intolerância demonstrada a um máximo de 2 regimes de quimioterapia anteriores para o tratamento de câncer colorretal avançado; o tratamento prévio deve incluir fluoropirimidina, irinotecano, oxaliplatina, um anticorpo monoclonal anti-VEGF e/ou um anticorpo monoclonal anti-EGFR para RAS do tipo selvagem; pacientes que receberam quimioterapia adjuvante/neoadjuvante e tiveram recorrência durante ou dentro de 6 meses após a conclusão poderiam contar a terapia adjuvante/neoadjuvante como um do máximo de 2 regimes de quimioterapia anteriores necessários (16).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de menos de 2 meses de sobrevida global om trifluridina/tipiracila em regime isolado. Aumento de 3,3 na sobrevida global

mediana e aumento da sobrevida livre de progressão de 3,2 meses na comparação entre trifluridina/tipiracila e bevacizumabe em relação ao tratamento com trifluridina/tipiracila isolada.

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

Conclusão

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Considerando terceira linha de tratamento, há evidência proveniente de ensaio clínico randomizado de ganho marginal de sobrevida global (cerca de 3 meses) e de sobrevida livre de progressão (cerca de 3 meses), quando o bevacizumabe é adicionado a trifluridina/tipiracila em pacientes com CCR metastático previamente tratados. Cabe ressaltar que a trifluridina-tipiracila também é um medicamento que não está presente no rol de medicamentos disponibilizados no SUS mas que, da mesma forma, está associada a benefício incremental marginal quando comparada a placebo.
Além dos benefícios modestos, o esquema terapêutico pleiteado tem perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agência de avaliação de tecnologias em saúde do sistema de saúde canadense apenas recomendou a incorporação desse tratamento se presente redução de 77% no preço de cada um dos medicamentos. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e à ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. INCA. Estatísticas de câncer [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estatisticas-de-cancer
2. Hoyle M, Crathorne L, Peters J, Jones-Hughes T, Cooper C, Napier M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal No.150 and part review of technology appraisal No. 118): a systematic review and economic model. Health Technol Assess Winch Engl. abril de 2013;17(14):1–237.

3. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Adenocarcinoma de Estômago [Internet]. 2014. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2018/portaria_conjunta_n3_adenocarcinoma_de_estomago-15-01-2018.pdf
4. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de abril de 2008;26(12):2013–9.
5. Whyte S, Pandor A, Stevenson M, Rees A. Bevacizumab in combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Health Technol Assess Winch Engl. outubro de 2010;14(Suppl. 2):47–53.
6. Galfrascoli E, Piva S, Cinquini M, Rossi A, La Verde N, Bramati A, et al. Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. abril de 2011;43(4):286–94.
7. Hang XF, Xu WS, Wang JX, Wang L, Xin HG, Zhang RQ, et al. Risk of high-grade bleeding in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Pharmacol. junho de 2011;67(6):613–23.
8. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Oncol Stockh Swed. abril de 2010;49(3):287–97.
9. Botrel TEA, Clark LG de O, Paladini L, Clark OAC. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 24 de agosto de 2016;16(1):677.
10. CONITEC. Anticorpos monoclonais (bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe) associados à quimioterapia no tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220427_relatorio_anticorpos_monoclonais_cancer_colorretal_cp_25.pdf
11. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov. 2004;3(5):391–400.
12. Mayer RJ, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2015;372:1909-19
13. Mayer RJ, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2015;372:1909-19
14. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2023;388(18):1657-1667. doi:10.1056/NEJMoa2214963
15. National Institute for Health and Care Excellence. Trifluridine–tipiracil with bevacizumab for treating metastatic colorectal cancer after 2 systemic treatments [TA1008]. 2024. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1008
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Reimbursement Recommendation (Draft) Trifluridine-tipiracil (Lonsurf) [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0330%20Lonsurf%20-DRAFT%20Recommendation.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - COMP6, COMP11, COMP13) descrevendo ser portadora de câncer de cólon (CID10: C19) com diagnóstico em 2021. Foi tratado inicialmente com sigmoidectomia seguido de tratamento adjuvante com FOLFOX e XELOX. Em 2022 e 2024 apresentou recidiva de doença tendo realizado metastasectomia pulmonar. Em avaliação molecular apresenta mutação no gene KRAS (Evento 1 - COMP8) e não apresenta instabilidade de microssatélite. Já foi tratado com três linhas de quimioterapia (CAPOX, FOLFOX e FOLFIRI), apresentando progressão de doença a todas elas. Apresenta dor relacionada a metástases em hemitórax esquerdo. Pleiteia portanto tratamento paliativo com trifluridina/tipiracila..
O câncer colorretal (CCR) é o terceiro câncer mais diagnosticado em homens no mundo e o segundo em mulheres (1). De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2020, ocorreram cerca de 40 mil novos casos (2). Em 2017, 18.867 pacientes faleceram de CCR, sendo 9.207 homens e 9.660 mulheres. O diagnóstico dessa doença é geralmente realizado por meio de colonoscopia e a avaliação de extensão da doença (também denominado estadiamento) é realizado com base em dados da ressecção cirúrgica em associação com exames de imagem. Lesões localizadas apenas no cólon, são passíveis de tratamento com intenção curativa com ressecção cirúrgica. A cirurgia geralmente é acompanhada de ressecção dos linfonodos localizados nas proximidades do intestino em que a lesão primária se localiza. Na presença de linfonodos comprometidos por células malignas a doença já está associada a pior prognóstico, porém este ainda é melhor em comparação com a doença metastática, a qual traduz a presença de lesões em outros órgãos como pulmão e fígado (3).
Aproximadamente 50% dos pacientes com câncer colorretal desenvolvem metástases hepáticas durante o curso da doença (4). No Reino Unido, 30% dos pacientes são diagnosticados com CCR já metastático e 20% dos demais pacientes irão progredir para CCR metastático (5). A sobrevida em casos de doença metastática é inferior a 7% em cinco anos (2) . O fígado está entre os locais mais frequentemente afetados por metástases desse tumor (2,6) .
Segundo Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas do CCR, para pacientes com CCR metastático, está indicada a quimioterapia paliativa (7). Para tal, sugerem-se esquemas terape?uticos baseados em fluoropirimidina, associada ou na?o a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe. Mais precisamente, para a quimioterapia de primeira linha recomenda-se esquema contendo fluoropirimidina associada com oxaliplatina ou irinotecano, adaptado conforme caracteri?sticas do paciente e protocolos terape?uticos institucionais.