Nota Técnica 451264

Data de conclusão: 06/01/2026 07:14:43

Paciente

Idade: 61 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Alvorada/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 451264-A

CID: C18.9 - Neoplasia maligna do cólon, não especificado

Diagnóstico: neoplasia maligna do cólon, não especificado (C18.9)

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: TAS-102 (Trifluridina 20 mg + Tipiracila 8,19 mg), tomar 35 mg/m² (65 mg ou 3 comprimidos de 20 mg) 2x ao dia, via oral, nos dias 1 ao 5 e depois 8 ao 12, a cada 28 dias. Bevacizumabe 400 mg/16mL, aplicar 5 mg/kg (400 mg) via EV a cada 2 semanas.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE TIPIRACILA + TRIFLURIDINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Existem opções quimioterápicas e cirúrgicas, disponíveis no SUS. Contudo, esclarece-se que para o tratamento de câncer no SUS, não há uma lista específica de medicamentos, uma vez que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Nesses estabelecimentos de saúde, o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. Assim, esses hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento do paciente, sendo ressarcidos pelo gestor federal quando da realização dessa assistência, inclusive farmacêutica, de acordo com valores pré-estabelecidos na Tabela de Procedimentos do 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 (9). Dessa forma, age reduzindo a vascularização tumoral com efeito em sua progressão. A combinação 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 no DNA, interferindo com a função do DNA para prevenir a proliferação desta célula cancerígena. Por meio desse mecanismo de ação inibe as vias de promoção do crescimento tumoral (10).
A combinação de medicamentos foi estudada em um estudo clínico randomizado de fase 3, aberto, que visou comparar a eficácia da combinação de trifluridina/tipiracila e bevacizumabe (n = 246) em relação a trifluridina/tipiracila em monoterapia (n = 246) para pacientes que realizaram pelo menos dois tratamentos diferentes para CCR metastático (11). Foram incluídos pacientes com doença histologicamente confirmada, irressecável que tinham apresentado progressão ou intolerância a pelo menos dois tratamentos fluoropirimidina, irinotecano, oxaliplatina, um anticorpo monoclonal anti-VEGF (não necessariamente bevacizumabe) ou um anticorpo monoclonal anti-EGFR (para pacientes com doença RAS tipo selvagem); com ECOG 0 ou 1. Os pacientes foram alocados aleatoriamente para receber trifluridina/tipiracila mais bevacizumabe ou monoterapia trifluridina/tipiracila. O desfecho primário foi a sobrevida global. Os desfechos secundários foram sobrevida livre de progressão 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 trifluridina/tipiracila. 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 trifluridina/tipiracila. A diferença da mediana de sobrevida global entre os grupos foi de 3,3 meses e favoreceu o grupo de combinação dos tratamentos; sendo 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 trifluridina/tipiracila (taxa de risco para morte, 0,61; IC 95%, 0,49 a 0,77). A sobrevida global em

6 meses foi de 77% no grupo de combinação e 61% no grupo trifluridina/tipiracila; a sobrevida global em 12 meses foi de 43% e 30%, respectivamente. A diferença na mediana de sobrevida livre de progressão entre os grupos foi de 3,2 meses, favorecendo a combinação dos tratamentos, sendo 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 trifluridina/tipiracila (taxa de risco para progressão da doença ou morte, 0,44); IC 95%, 0,36 a 0,54 (11).
Eventos adversos ocorreram em 98% dos pacientes em ambos os grupos, com eventos graves em 72,4% no grupo combinado e 69,5% no grupo trifluridina/tipiracila. Eventos sérios foram mais frequentes no grupo combinado (31,3% versus 24,8%). Hipertensão, náusea e neutropenia foram mais comuns no grupo combinado, que também teve mais atrasos (69,5% versus 53,3%) e reduções de dose (16,3% versus 12,2%). O tempo mediano para piora do status ECOG foi maior no grupo combinado (9,3 meses versus 6,3 meses). Não houve mortes relacionadas ao tratamento.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
Bevacizumabe	25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 16 ML	26	R$ 2.123,17	R$ 55.202,42
Trifluridina-tipiracila	(20,0 + 8,19) MG COM REV CT BL AL AL X 60	13	R$ 14.153,50	R$ 183.995,50
Total	R$ 241.554,56			

* 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 dezembro 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 sistema de saúde britânico publicou recentemente a avaliação do uso de bevacizumabe em conjunto com trifluridina–tipiracila para pacientes com CCR metastático após 2 tratamentos sistêmicos em adultos (12). A combinação de medicamentos foi ??recomendada, dentro da sua autorização de comercialização, para o tratamento de CCR metastático em adultos que já receberam 2 linhas de tratamento (incluindo quimioterapias à base de fluoropirimidinas, oxaliplatina e irinotecano, além de tratamentos anti-VEGF ou anti-EGFR). A recomendação é válida apenas se a empresa fornecer a trifluridina-tipiracila conforme o acordo comercial de redução de preço

(12).
A Canada's Drug Agency (CDA-AMC) recomenda que a trifluridina-tipiracila em combinação com o bevacizumabe seja reembolsada pelo tratamento do CCR metastático em adultos previamente tratados ou não elegíveis para terapias disponíveis, incluindo quimioterapias à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes biológicos anti-VEGF e, para pacientes com RAS tipo selvagem, agentes anti-EGFR, desde que determinadas condições sejam atendidas apenas se seguindo critérios pré estabelecidos (13). Dentre as condições listadas está a redução do preço de 77% tanto do bevacizumabe quanto da trifluridina-tipiracila; adenocarcinoma confirmado histologicamente, que não pode ser removido cirurgicamente ou metastático em pacientes que apresentaram intolerância a no máximo 2 regimes quimioterápicos prévios, com bom estado de saúde (ECOG), sem problemas neurológicos relacionados ao sistema nervoso central ou necessidade crescente de corticosteróides para controlar a doença em SNC (13).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Aumento de 3,3 na sobrevida global mediana e aumento da sobrevida livre de progressão de 3,2 meses.

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.
Além disso, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - 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. A Agência de avaliação de tecnologias em saúde do sistema de saúde canadense apenas recomendou a incorporação desse tratamento com 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 na ausência de avaliação pela CONITEC no âmbito do SUS, 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 [citado 7 de março de 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. 2013;
3. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA CONJUNTA No 03, DE 15 de JANEIRO de 2018 - Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Estômago [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/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. 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. 2010;14(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. 2011;43(4):286–94.
7. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Câncer de Cólon e Reto [Internet]. 2014. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/ddt_colorretal__26092014.pdf
8. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação: Anticorpos monoclonais (bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe) associados à quimioterapia no tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220720_relatorio_anticorpos-monoclonais_cancer-colorretal_754_2022.pdf
9. 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.
10. Mayer RJ, Cutsem EV, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 14 de maio de 2015;372(20):1909–19.
11. Prager GW, Taieb J, Fakih M, Ciardiello F, Cutsem EV, Elez E, et al. Trifluridine–Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 3 de maio de 2023;388(18):1657–67.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trifluridine–tipiracil with bevacizumab for treating metastatic colorectal cancer after 2 systemic treatments | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2024. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/TA1008/history
13. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). trifluridine and tipiracil | CDA-AMC [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/trifluridine-and-tipiracil

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme documentação médica, trata-se de paciente diagnosticado com adenocarcinoma de cólon esquerdo, estadiado como pT3pN0M1, com metástases pulmonares e hepáticas, em abril de 2024. Análise molecular identificou mutação do gene KRAS. Foi submetido à colectomia parcial esquerda estendida, com confecção de colostomia, como tratamento cirúrgico inicial em abril de 2024, seguido por tratamento quimioterápico com o esquema FOLFOX, obtendo resposta parcial inicial. Em junho de 2025, foi constatada progressão da doença, sendo realizada troca do esquema terapêutico para FOLFIRI, porém apresentando novamente progressão da doença, realizou ainda novo tratamento com FOLFOX, seguindo com progressão da doença (Evento 1, COMP6 e LAUDO7). Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com bevacizumabe e trifluridina + cloridrato de 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), realizado com base em dados da ressecção cirúrgica em associação com exames de imagem. Lesões localizadas apenas no cólon, podem ser passíveis de tratamento com intenção curativa com ressecção cirúrgica. A cirurgia geralmente é acompanhada de ressecção de linfonodos localizados nas proximidades do intestino. 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 (DDT) 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. Ainda, a DDT do CCR recomenda que a quimioterapia paliativa de 2ª linha ou 3ª linha seja realizada apenas para doentes com capacidade funcional 0 ou 1 na escala de Zubrod, devido à ausência de evidências científicas de que o tratamento antineoplásico paliativo seja seguro ou eficaz para doentes com capacidade funcional 2 (7).

Tecnologia 451264-B

CID: C18.9 - Neoplasia maligna do cólon, não especificado

Diagnóstico: neoplasia maligna do cólon, não especificado (C18.9)

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: TAS-102 (Trifluridina 20 mg + Tipiracila 8,19 mg), tomar 35 mg/m² (65 mg ou 3 comprimidos de 20 mg) 2x ao dia, via oral, nos dias 1 ao 5 e depois 8 ao 12, a cada 28 dias. Bevacizumabe 400 mg/16mL, aplicar 5 mg/kg (400 mg) via EV a cada 2 semanas.

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

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Existem opções quimioterápicas e cirúrgicas, disponíveis no SUS. Contudo, esclarece-se que para o tratamento de câncer no SUS, não há uma lista específica de medicamentos, uma vez que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Nesses estabelecimentos de saúde, o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. Assim, esses hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento do paciente, sendo ressarcidos pelo gestor federal quando da realização dessa assistência, inclusive farmacêutica, de acordo com valores pré-estabelecidos na Tabela de Procedimentos do 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 (9). Dessa forma, age reduzindo a vascularização tumoral com efeito em sua progressão. A combinação 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 no DNA, interferindo com a função do DNA para prevenir a proliferação desta célula cancerígena. Por meio desse mecanismo de ação inibe as vias de promoção do crescimento tumoral (10).
A combinação de medicamentos foi estudada em um estudo clínico randomizado de fase 3, aberto, que visou comparar a eficácia da combinação de trifluridina/tipiracila e bevacizumabe (n = 246) em relação a trifluridina/tipiracila em monoterapia (n = 246) para pacientes que realizaram pelo menos dois tratamentos diferentes para CCR metastático (11). Foram incluídos pacientes com doença histologicamente confirmada, irressecável que tinham apresentado

progressão ou intolerância a pelo menos dois tratamentos fluoropirimidina, irinotecano, oxaliplatina, um anticorpo monoclonal anti-VEGF (não necessariamente bevacizumabe) ou um anticorpo monoclonal anti-EGFR (para pacientes com doença RAS tipo selvagem); com ECOG 0 ou 1. Os pacientes foram alocados aleatoriamente para receber trifluridina/tipiracila mais bevacizumabe ou monoterapia trifluridina/tipiracila. O desfecho primário foi a sobrevida global. Os desfechos secundários foram sobrevida livre de progressão 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 trifluridina/tipiracila. 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 trifluridina/tipiracila. A diferença da mediana de sobrevida global entre os grupos foi de 3,3 meses e favoreceu o grupo de combinação dos tratamentos; sendo 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 trifluridina/tipiracila (taxa de risco para morte, 0,61; IC 95%, 0,49 a 0,77). A sobrevida global em 6 meses foi de 77% no grupo de combinação e 61% no grupo trifluridina/tipiracila; a sobrevida global em 12 meses foi de 43% e 30%, respectivamente. A diferença na mediana de sobrevida livre de progressão entre os grupos foi de 3,2 meses, favorecendo a combinação dos tratamentos, sendo 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 trifluridina/tipiracila (taxa de risco para progressão da doença ou morte, 0,44); IC 95%, 0,36 a 0,54 (11).

Eventos adversos ocorreram em 98% dos pacientes em ambos os grupos, com eventos graves em 72,4% no grupo combinado e 69,5% no grupo trifluridina/tipiracila. Eventos sérios foram mais frequentes no grupo combinado (31,3% versus 24,8%). Hipertensão, náusea e neutropenia foram mais comuns no grupo combinado, que também teve mais atrasos (69,5% versus 53,3%) e reduções de dose (16,3% versus 12,2%). O tempo mediano para piora do status ECOG foi maior no grupo combinado (9,3 meses versus 6,3 meses). Não houve mortes relacionadas ao tratamento.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
Bevacizumabe	25 MG/ML SOL26 DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 16 ML		R$ 2.123,17	R$ 55.202,42
Trifluridina-tipiracila	(20,0 + 8,19) MG13 COM REV CT BL AL AL X 60		R$ 14.153,50	R$ 183.995,50
Total	R$ 241.554,56			

* 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 dezembro 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 sistema de saúde britânico publicou recentemente a avaliação do uso de bevacizumabe em conjunto com trifluridina–tipiracila para pacientes com CCR metastático após 2 tratamentos sistêmicos em adultos (12). A combinação de medicamentos foi ??recomendada, dentro da sua autorização de comercialização, para o tratamento de CCR metastático em adultos que já receberam 2 linhas de tratamento (incluindo quimioterapias à base de fluoropirimidinas, oxaliplatina e irinotecano, além de tratamentos anti-VEGF ou anti-EGFR). A recomendação é válida apenas se a empresa fornecer a trifluridina-tipiracila conforme o acordo comercial de redução de preço (12).
A Canada's Drug Agency (CDA-AMC) recomenda que a trifluridina-tipiracila em combinação com o bevacizumabe seja reembolsada pelo tratamento do CCR metastático em adultos previamente tratados ou não elegíveis para terapias disponíveis, incluindo quimioterapias à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes biológicos anti-VEGF e, para pacientes com RAS tipo selvagem, agentes anti-EGFR, desde que determinadas condições sejam atendidas apenas se seguindo critérios pré estabelecidos (13). Dentre as condições listadas está a redução do preço de 77% tanto do bevacizumabe quanto da trifluridina-tipiracila; adenocarcinoma confirmado histologicamente, que não pode ser removido cirurgicamente ou metastático em pacientes que apresentaram intolerância a no máximo 2 regimes quimioterápicos prévios, com bom estado de saúde (ECOG), sem problemas neurológicos relacionados ao sistema nervoso central ou necessidade crescente de corticosteróides para controlar a doença em SNC (13).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Aumento de 3,3 na sobrevida global mediana e aumento da sobrevida livre de progressão de 3,2 meses.

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.
Além disso, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - 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. A Agência de avaliação de tecnologias em saúde do sistema de saúde canadense apenas recomendou a incorporação desse tratamento com 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 na ausência de avaliação pela CONITEC no âmbito do SUS, 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 [citado 7 de março de 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. 2013;
3. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA CONJUNTA No 03, DE 15 de JANEIRO de 2018 - Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Estômago [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/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. 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. 2010;14(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. 2011;43(4):286–94.
7. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Câncer de Cólon e Reto [Internet]. 2014. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/ddt_colorretal__26092014.pdf
8. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação: Anticorpos monoclonais (bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe) associados à quimioterapia no tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220720_relatorio_anticorpos-monoclonais_cancer-colorretal_754_2022.pdf
9. 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.
10. Mayer RJ, Cutsem EV, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 14 de maio de 2015;372(20):1909–19.
11. Prager GW, Taieb J, Fakih M, Ciardiello F, Cutsem EV, Elez E, et al. Trifluridine–Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 3 de maio de 2023;388(18):1657–67.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trifluridine–tipiracil with bevacizumab for treating metastatic colorectal cancer after 2 systemic treatments | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2024. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/TA1008/history
13. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). trifluridine and tipiracil | CDA-AMC [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/trifluridine-and-tipiracil

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme documentação médica, trata-se de paciente diagnosticado com adenocarcinoma de cólon esquerdo, estadiado como pT3pN0M1, com metástases pulmonares e hepáticas, em abril de 2024. Análise molecular identificou mutação do gene KRAS. Foi submetido à colectomia parcial esquerda estendida, com confecção de colostomia, como tratamento cirúrgico inicial em abril de 2024, seguido por tratamento quimioterápico com o esquema FOLFOX, obtendo resposta parcial inicial. Em junho de 2025, foi constatada progressão da doença, sendo realizada troca do esquema terapêutico para FOLFIRI, porém apresentando novamente progressão da doença, realizou ainda novo tratamento com FOLFOX, seguindo com progressão da doença (Evento 1, COMP6 e LAUDO7). Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com bevacizumabe e trifluridina + cloridrato de 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), realizado com base em dados da ressecção cirúrgica em associação com exames de imagem. Lesões localizadas apenas no cólon, podem ser passíveis de tratamento com intenção curativa com ressecção cirúrgica. A cirurgia geralmente é acompanhada de ressecção de linfonodos localizados nas proximidades do intestino. 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 (DDT) 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. Ainda, a DDT do CCR recomenda que a quimioterapia paliativa de 2ª linha ou 3ª linha seja realizada apenas para doentes com capacidade funcional 0 ou 1 na escala de Zubrod, devido à ausência de evidências científicas de que o tratamento antineoplásico paliativo seja seguro ou eficaz para doentes com capacidade funcional 2 (7).