

## **NOTA TÉCNICA Nº 318/2023 - NAT-JUS/SP**

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

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 1ª Vara Federal de Barretos
- 1.3. Processo nº: 5000063-28.2023.4.03.6138
- 1.4. Data da Solicitação: 01/02/2023
- 1.5. Data da Resposta: 09/02/2023

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 05/10/1967 – 55 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: Ribeirão Preto/SP
- 2.4. Histórico da doença: Adenocarcinoma de Cólon, estágio IV, metastático para pulmão e peritônio – CID10 C18.9.

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

**Solicite-se ao corpo médico responsável pela elaboração da Nota Técnica que aborde os seguintes questionamentos:**

**1. O medicamento requerido é fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora? Há quanto tempo o medicamento foi incorporado à terapêutica da doença da autora e com que resultados?**

Ver respostas ao item 5 e referências bibliográficas.

**2. O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente.**

Não há medicamentos disponíveis no SUS para a situação clínica da paciente.

**3. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?**

**4. O medicamento possui registro na ANVISA para quais hipóteses/casos clínicos?** Tanto o bevacizumabe quanto o Lonsurf são registrados para câncer colorretal metastático.

**5. Há contraindicações ao uso do medicamento ou efeitos adversos? Se houver, esclarecer quais e indicar possíveis meios para reduzi-los.**

Não há contraindicações clínicas. Os efeitos adversos são inúmeros, como qualquer medicação.

**6. Há recomendação técnica de aplicação do medicamento ao caso da autora?**

Não, pois ela não possui doença multi-refratária, apesar de já ter recebido três linhas de quimioterapia. Ainda não recebeu anti-VEGF ou anti-EGFR. Ver resposta ao item 5.

#### **4. Descrição da Tecnologia**

4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento

- **Lonsurf 15mg**
- **Lonsurf 20mg**
- **Bevacizumabe 300mg**

4.2. Princípio Ativo e Registro na ANVISA:

<b>Medicamento</b>	<b>Princípio Ativo</b>	<b>Registro Anvisa</b>
<b>Lonsurf 15mg</b>	TRIFLURIDINA;TIPIRACILA	1127800830028
<b>Lonsurf 20mg</b>	TRIFLURIDINA;TIPIRACILA	1127800830036
<b>Bevacizumabe 300mg</b>	BEVACIZUMABE	1010006370023

4.3. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS e se existe Genérico ou Similar:

<b>Medicamento</b>	<b>Disponível no SUS</b>	<b>Genérico ou Similar</b>
<b>Lonsurf 15mg</b>	Não	Não
<b>Lonsurf 20mg</b>	Não	Não
<b>Bevacizumabe 300mg</b>	Não	Não

4.4. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: não há uma lista específica de medicamentos, pois o cuidado ao paciente deve ser realizado nas Unidades ou Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONs ou CACONs) em parceria com Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Tais estabelecimentos de saúde devem oferecer assistência integral e especializada ao paciente com câncer, tais como: diagnóstico, radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte, cuidados paliativos e tratamento. O fornecimento de medicamentos é realizado via autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. A tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independente de esquema terapêutico utilizado (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/inicio.jsp>). Assim, compete aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia (público ou privado, com ou sem fins lucrativos) o planejamento de incorporação e fornecimento do elenco de medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição.

4.5. Custo da tecnologia:

<b>Medicamento</b>	<b>Preço Máximo ao Governo</b>	<b>Preço Máximo ao Consumidor</b>
<b>Lonsurf 15mg</b>	R\$ 9.519,64	R\$ 16.162,99
<b>Lonsurf 20mg</b>	R\$ 4.232,45	R\$ 7.186,10
<b>Bevacizumabe 300mg</b>	R\$ 6.331,05	Não disponível

#### 4.6. Laboratório/apresentação

Medicamento	Laboratório	Apresentação
Lonsurf 15mg	LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL LTDA	(15,0 + 6,14) MG COM REV CT BL AL AL X 60
Lonsurf 20mg	LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL LTDA	(20,0 + 8,19) MG COM REV CT BL AL AL X 20
Bevacizumabe 300mg	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.	25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 16 ML

4.7. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CEMED. Referência fevereiro de 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

### 5. Discussão e Conclusão

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

O câncer colorretal pode apresentar disseminação de doença para peritônio, cadeias linfonodais, fígado e pulmões. Diante de disseminação de doença à distância, pode-se chamar a doença de metastática.

A combinação trifluridina e tipiracila, é conhecida pelo nome comercial Lonsurf ou pelo nome acadêmico TAS-102. A trifluridina representa um análogo de nucleosídeo com base de timidina e a tipiracila, um inibidor da fosforilase de timidina. Esta combinação foi estudada em casos de câncer colorretal metastático.

Em ensaio clínico randomizado chamado RECURSE publicado no New England Journal of Medicine no ano de 2015, foi identificada sobrevida global mediana de 7,1 meses para paciente que receberam a combinação versus 5,3 meses para aqueles que receberam placebo. Já no ensaio TERRA publicado no Journal of Clinical Oncology em 2018, foi identificada sobrevida global de 7,8 meses e de 7,1 meses para aqueles que receberam placebo. Portanto, apesar de estatisticamente significativo, o ganho de sobrevida global gerado por estes estudos tem pouca relevância clínica. Há estudo de fase 2 sugerindo que a combinação dessas medicações com bevacizumab podem ter benefício, mas novamente com pouca relevância clínica, com ganho de pouquíssimos meses.

Nos EUA, a medicação é aprovada para tratamento de câncer colorretal metastático refratário a quimioterapias com fluoropirimidina, oxaliplatina, irinotecano, um produto biológico antiangiogênico e um anticorpo monoclonal tendo como alvo o EGFR. A paciente em questão recebeu apenas quimioterapia com as três primeiras drogas citadas.

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

Na situação da paciente, não há evidência, pois não é classificada como doença multi-refratária. Se fosse, ainda assim o benefício clínico, apesar de existir, teria relevância questionável.

### 5.3. Parecer

( ) Favorável

( x ) Desfavorável

### 5.4. Conclusão Justificada:

Na situação da paciente, não há evidência, pois não é classificada como doença multi-refratária. Se fosse, ainda assim o benefício clínico, apesar de existir, teria relevância questionável.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

( ) SIM, com potencial risco de vida

( ) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

( x ) NÃO

### 5.5. Referências bibliográficas:

1. Lenz HJ, Stintzing S, Loupakis F. TAS-102, a novel antitumor agent: a review of the mechanism of action. *Cancer Treat Rev.* 2015 Nov;41(9):777-83. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.06.001. Epub 2015 Jun 6. PMID: 26428513; PMCID: PMC4624296.
2. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, Nishina T, Komatsu Y, Baba H, Tsuji A, Yamaguchi K, Muro K, Sugimoto N, Tsuji Y, Moriwaki T, Esaki T, Hamada C, Tanase T, Ohtsu A. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):993-1001. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70345-5. Epub 2012 Aug 28. PMID: 22951287.
3. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, Yamazaki K, Shimada Y, Tabernero J, Komatsu Y, Sobrero A, Boucher E, Peeters M, Tran B, Lenz HJ, Zaniboni A, Hochster H, Cleary JM, Prenen H, Benedetti F, Mizuguchi H, Makris L, Ito M, Ohtsu A; RECURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015 May 14;372(20):1909-19. doi: 10.1056/NEJMoa1414325. PMID: 25970050.
4. Xu J, Kim TW, Shen L, Sriuranpong V, Pan H, Xu R, Guo W, Han SW, Liu T, Park YS, Shi C, Bai Y, Bi F, Ahn JB, Qin S, Li Q, Wu C, Ma D, Lin D, Li J. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. *J*

Clin Oncol. 2018 Feb 1;36(4):350-358. doi: 10.1200/JCO.2017.74.3245. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29215955.

5. [https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-nonoperable-metastatic-colorectal-cancer-approach-to-later-lines-of-systemic-therapy?search=trifluridine&source=search\\_result&selectedTitle=2~16&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H1344673870](https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-nonoperable-metastatic-colorectal-cancer-approach-to-later-lines-of-systemic-therapy?search=trifluridine&source=search_result&selectedTitle=2~16&usage_type=default&display_rank=1#H1344673870)

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

**Equipe NAT-Jus/SP**