

## NOTA TÉCNICA: 8791, 9165, 9651

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** Vara da fazenda Pública e Autarquias

**COMARCA:** Ipatinga

#### **I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:**

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2025.0008791 e 9165, 9651

**IDADE:** 66 anos

**Sexo:** Feminino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** CID 10: C18.2

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamento trifluridina + tipiracila (LONSURF) e bevacizumabe

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Neoplasia maligna de colon

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMSP 167.945, CRMMG 21.793, 37.277, 41.857, 43.862, 44.538, 45.050, 63.195, 63.249, 63.539, 64.360, 67.004, 68.472, 80.101, 88.647

#### **II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

Solicite informações técnicas acerca dos procedimentos/medicamentos disponibilizados para o caso como o dos presentes autos encaminhando cópia da inicial e dos documentos imprescindíveis (relatórios médicos).

#### **III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**

Conforme documentos médicos datados de 02/01/2023, 12/01/2023, 03/02/2023, 03/07/2023, 23/04/2024, 14/11/2024, 01/12/2024, 01/02/2025, 02/09/2025, 15/10/2025, trata-se de paciente de **66 anos, em tratamento oncológico pelo IPSEMG no Hospital Marcio Cunha, com diagnóstico de adenocarcinoma bem diferenciado de cólon ascendente e metástase hepática em segmento III desde janeiro de 2023 confirmado por biopsia de lesão em colonoscopia e ressonância do abdome. Atualmente com estágio clínico T4N1M1, agrupamento IV, sem MSI-KRAS. Submetida a coletoria D e metastasectomia hepática em abril/23 e quimioterapia com XELOX mai/23 a nov/23 (08 ciclos), mantendo nódulos pulmonares sugestivos de acometimento neoplásico secundário a Tc de torax/abdome e pelve. Apresentou lesão expansiva em hipogastros em**

exame de abril/24. **Abdome agudo com ressecção de lesão anexial D, com ruptura da sua capsula e contaminação da cavidade em jul/24. AP adenocarcinoma mucinoso inumohistoquímica: padrão intestinal. Evoluiu com PET-CT de 10/24 de reestadiamento mostrando formação expansiva pélvica solido/cística peritoneal e ovariana. Nova ressecção: carcinomatose peritoneal extensa, cirurgia de resgate R2 dez/24 no Hospital Luxemburgo, com AP confirmando progressão de adenocarcinoma colorretal. Quimioterapia XELIEI jan25 a jun25, jun/25 RECIST1.1 com resposta global de progressão. Evoluiu com progressão da lesão pélvica em Tc de reestadiamento, mantendo nódulos pulmonares, sem plano de clivagem com sigmoide, alças ideais, comprimento ureter já com duplo J. Tentativa de reexposição de oxaliplatina com toxicidade alérgica. Ainda que a doença possa progredir indicado trifluridina + tipiracila (LONSURF) 60 com 25/25 dias, e bevacizumabe 300mgEV D1 e D15, com urgência, que deve controlar a doença, mas não elimina consequências e sequelas.**

O câncer colorretal (CCR) é uma nomenclatura que designa o câncer que acomete o intestino grosso (o cólon e o reto), incluindo o cólon, a junção retossigmoide, o reto, o ânus e o canal anal, a despeito das diferenças nas características epidemiológicas e biológicas dos tumores, particularmente de ânus e canal anal. É um dos tumores mais comum do trato digestivo, e geralmente é mais frequente após a **sexta década de vida, ocorrendo em até 90% de todos os casos, em pacientes com idade superior a 50 anos.** Geralmente, são derivados de pólipos adenomatosos, neoplasia benigna do trato gastrointestinal, que sofre malignização com o tempo, sob influência de fatores **genéticos e ambientais.** Em sua gênese além dos fatores ambientais, condições hereditárias como polipose adenomatosa familiar, CCR hereditário sem polipose denominado síndrome de Lynch, síndrome do carcinoma colorretal hereditário, polipose juvenil familiar, síndrome do adenoma plano e síndrome de Peutz-Jeghers; e processos inflamatórios

também estão envolvidos. Assim pacientes com doença inflamatória intestinal: doença de Crohn, e colite ulcerativa têm risco estimado aumentado de desenvolver CCR, do que a população geral sendo este maior na colite risco 40% a mais, após 25 anos de doença.

**Até 85% dos CCR ainda são diagnosticados tardiamente, em estágios avançados da doença em pacientes sintomáticos.** Medidas de rastreio para a identificação precoce do tumor poderiam diminuir este número, principalmente em pacientes com alto risco, permitindo maiores chances de cura. De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Cólon e Reto do Ministério da Saúde, Portaria SAS/MS nº 958, 26 de setembro de 2014, **o diagnóstico do câncer de cólon é determinado pelo exame histopatológico de biópsia tumoral obtida por colonoscopia ou peça cirúrgica.** A colonoscopia é o método preferencial de diagnóstico. O exame radiológico contrastado do cólon, conhecido como enema opaco, deve ser reservado para quando existe contra-indicação ou não há acesso à colonoscopia. **Metástases intra-abdominais e pélvicas** devem ser **investigadas por** exame ultrassonográfico (US), tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RNM), e **pulmonares por radiografia simples de tórax ou TC, a critério médico.** Na **suspeita de câncer retal pela história clínica é mandatória o exame proctológico, com retossigmoidoscopia visando a identificação do local da lesão e obtenção de biópsia para exame histopatológico.** Para **casos confirmados da doença, o US endorretal deve ser realizado, quando possível, para avaliação de infiltração e extensão do tumor de reto. A TC por emissão de pósitrons (PET-CT) é indicada para detecção de metástase, exclusivamente hepática e potencialmente ressecável.**

**O CCR tem relação com o gene RAS** que regula função no crescimento e regulação celular afetando diversas funções celulares, como proliferação celular, apoptose, migração e diferenciação. **O principal proto-oncogene encontrado no CCR é a isoforma KRAS e a NRAS. Os**

**métodos de teste de mutação do gene RAS, não são disponibilizados no Sistema Único de Saúde (SUS). Baseiam-se principalmente em reação em cadeia da polimerase (PCR), análise de alta resolução da curva de desnaturação do DNA, sistema de mutação de amplificação refratária e análise de polimorfismo de fragmentos de restrição do DNA genômico e ajudam no direcionamento do tratamento.**

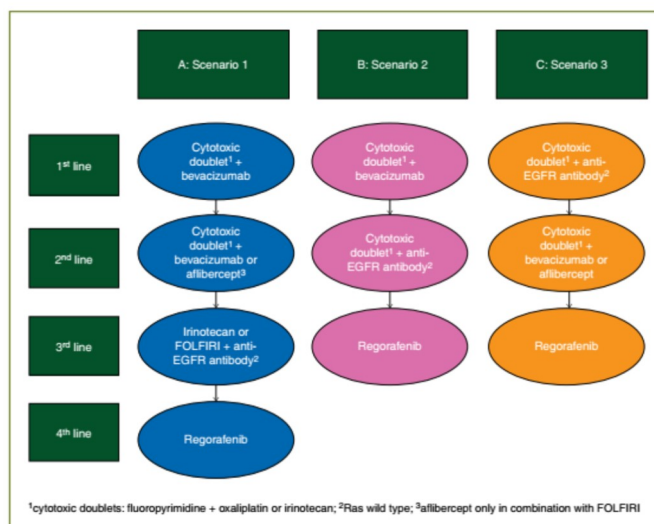
**O CCR é classificado de acordo com a extensão da infiltração da parede intestinal e conforme a presença ou ausência de disseminação para os linfonodos ou órgãos distantes, como fígado e pulmões. A classificação TNM, da União Internacional Contra o Câncer (UICC) e American Joint Committee on Cancer (AJCC), é o sistema de estadiamento mais comum aceito para estadiar cancer. O estadiamento é ferramenta potente para direcionar o tratamento e avaliar o prognóstico dos pacientes. Considera-se que no estágio inicial, sem comprometimento de outros órgãos, o CCR apresenta bom prognóstico, com sobrevida em 5 anos de 65,1% segundo o National Cancer Institute. Na doença localizada com tumor confinado ao sítio primário (39% dos casos), a sobrevida relativa estimada é de 91%, e de 44 a 83% dependendo do acometimento linfonodal, estágio III. Em 21% dos casos a doença é metastática (m), estágio IVA ou IVB, a sobrevida cai para 8-13,5%. O local mais comum de metástases é o fígado, que representa o único sítio de metástase em 20-35% dos casos, já que a principal drenagem local se faz pela circulação porto-hepática. Estima-se que as metástases hepáticas afetem anualmente quase metade dos 1,4 milhões de pacientes com CCR no mundo, respondem por uma sobrevida média sem tratamento de 5 a 12 meses e morte de dois terços dos pacientes.**

**O tratamento padrão na doença localizada de cólon ou reto é a ressecção cirúrgica (via aberta ou laparoscópica) do tumor primário e linfonodos regionais. Para a fase inicial é recomendada a cirurgia, com retirada da parte afetada do intestino e nódulos linfáticos próximos à região. Posteriormente, a radioterapia associada ou não à quimioterapia é**

utilizada para diminuir a possibilidade de retorno tumoral. Em caso de metástases, as chances de cura se tornam reduzidas. De acordo com a European Society for Medical Oncology (ESMO), o tratamento sistemático do CCR metastático pode ser realizado com: agentes citotóxicos (fluoropirimidinas, oxaliplatina, leucovorin, irinotecano); agentes biológicos do tipo: anti-VEGF (bevacizumabe, aflibercepte), anti-EGFR (cetuximabe, panitumumabe) e inibidores multiquinases (regorafenibe).

O uso destas medicações está condicionado às características individuais do cuidado ao paciente, sendo de grande importância o conceito de cuidado contínuo na escolha da estratégia de um regime ou a sequência nas diferentes linhas. Tem sido demonstrado que quando um número maior de pacientes é exposto a todos os agentes citotóxicos disponíveis, a sobrevida é mais longa, e é provável que este conceito também possa ser extrapolado para os agentes biológicos. Portanto, diferentes cenários podem ser desenvolvidos e o uso de citotóxicos concomitante a agentes biológicos tem sido instituído já como opção de 1ª linha. A escolha de um dos cenários dependerá da caracterização molecular do tumor, do objetivo do tratamento, da toxicidade dos agentes, do conhecimento de que os anticorpos anti-EGFR também têm uma elevada atividade em linhas mais tardias e das expectativas do paciente. As mutações em RAS foram associadas a diminuição nas taxas de resposta de determinadas estratégias de tratamento, sendo o status

de RAS fator de uso de biológicos. O abaixo elucidado de tratamento



mutacional crítico no quadro de agentes biológicos. O quadro abaixo elucidado de tratamento

A neoangiogênese representa um importante processo de desenvolvimento tumoral e das metástases, especialmente mediado pela via de sinalização do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Terapias anti-VEGF têm sido exploradas há mais de uma década em pacientes com CCRm, sendo o bevacizumabe um dos principais medicamentos desenvolvidos e utilizados nesse cenário. Está aprovado pela ANVISA com essa indicação. É administrado por infusão intravenosa, a cada 2 ou 3 semanas, geralmente junto com a quimioterapia. Quando combinado com quimioterapia, pode aumentar a sobrevida de pacientes com doença avançada. Seus efeitos colaterais frequentes incluem hipertensão arterial, cansaço, dores de cabeça, hemorragia, leucopenia, feridas na boca, perda de apetite e diarreia. Os efeitos colaterais raros, mas possivelmente importantes, incluem formação de coágulos sanguíneos, hemorragia, perfuração do cólon, problemas cardíacos e cicatrização lenta. Se acontecer a perfuração do cólon, pode levar a uma infecção importante, que pode necessitar de uma cirurgia corretiva. Outro efeito colateral raro, mas importante, é uma reação alérgica durante a infusão, o que pode causar problemas respiratórios e pressão arterial baixa. O bevacizumabe, no tratamento do CCRm tem seu impacto conhecido apenas na primeira e segunda linhas de tratamento, não sendo o uso ligado a expectativa de cura, apenas de sobrevida livre de progressão de doença.

O Trifluridina/Cloridrato de Tipiracila, LONSURF® também conhecida como TAS-102, está disponível como uma combinação oral formulada em um único comprimido com os dois componentes em uma proporção molar fixa de 1:0,5. A trifluridina é um antimetabolito

que pode ser incorporado ao DNA após a trifosforilação através da timidilato sintase. Tipiracil é um inibidor da enzima timidina fosforilase, que media o catabolismo hepático de primeira passagem da trifluridina. A administração oral combinada dos dois componentes permite que níveis terapêuticos sistêmicos de trifluridina sejam obtidos, evitando o catabolismo hepático de primeira passagem do antimetabolita. **A trifluridina/tipiracil na terapia de terceira linha do CCRm foi associada a uma sobrevida global (SG) de cerca de 6,8 meses contra 4,6 meses com o placebo. As respostas objetivas foram raras (1,6%, todas as respostas parciais), mas cerca de 40% dos pacientes obtiveram estabilidade da doença por pelo menos 6 semanas.** Além disso, a formulação combinada mostrou **toxicidade aceitável e a administração oral tem vantagens práticas no cenário de doença avançada em estágio posterior.** Para se basear nos resultados de eficácia da trifluridina/tipiracil, uma combinação com o agente antiangiogênico bevacizumabe, que também é combinada com sucesso com outras espinhas de quimioterapia no tratamento do CCRm em linhas anteriores de terapia, foi estudada em ensaios de fase 2 e mais recentemente em um ensaio de fase 3. **O estudo randomizado de fase 3 SUNLIGHT relatou recentemente um benefício de sobrevida geral com a combinação de trifluridina/tipiracil e bevacizumabe sobre trifluridina/tipiracil isoladamente no ambiente de tratamento metastático de terceira linha, com sobrevida global em favor do tratamento combinado, com medianas de 10,8 versus 7,5 meses, assim como da sobrevida livre de progressão, e com taxa de controle de doença (69,5% versus 41,9%).** Entretanto estas O TAS-102 é indicado para o tratamento de pacientes adultos com CCRm que tenham sido tratados previamente com, ou não são considerados candidatos para, terapias disponíveis incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, terapia anti-VEGF e, ser for RAS do tipo selvagem, uma terapia anti-EGFR. Apresenta como eventos adversos: neutropenia, anemia, trombocitopenia, fadiga, náuseas,

elevação de transaminases, elevação de fosfatase alcalina, hiponatremia, diarreia, dor abdominal e redução do apetite. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido, publicou uma recomendação que o uso TAS-102 está indicado no tratamento do CCRm previamente tratado com as terapias disponíveis incluindo esquemas quimioterápicos com fluoropirimidina-oxiplatina ou irinotecano, agentes anti-VGEF ou agentes EGFR, ou naqueles nas quais essas terapias não são adequadas, mas somente no caso da companhia que provem a medicação forneça desconto acordado. Já a agência do Canadá (CADTH) atualizou suas recomendações e não recomendou o reembolso da medicação, mesmo nas condições previamente citadas nas recomendações do NICE, com a justificativa que, quando comparado ao placebo e melhor terapia paliativa de suporte, o uso da medicação em questão apresentou resultados inconsistentes nos estudos, melhora muito modesta de SG cerca de 2 meses e na SLPDc cerca de 1 mês, com toxicidade moderada e incertezas quando aos impactos na qualidade de vida dos pacientes. Já seu uso associado ao bevacizumabe melhora a SG para em mais 5 meses em relação ao placebo. No Brasil a combinação de TAS-102 com bevacizumabe foi aprovada pela ANVISA para o tratamento de pacientes com CCRm previamente tratados, ou não candidatos a tratamento, com quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, uma terapia biológica anti-VEGF e, se RAS selvagem, uma terapia anti-EGFR.

O SUS disponibiliza cirurgia, radio e quimioterapia baseado em 5-fluorouracil e leucovorin (5-fluorouracil (5-FU) infusional, leucovorin e oxaliplatina – FOLFOX ou irinotecano – FOLFIRI). A DDT descreve a utilização da quimioterapia adjuvante nos estágios III e no estágio II do CCR, a critério médico, com a utilização dos esquemas terapêuticos baseados em 5-FU ou capecitabina – para casos em estágio II, associada ou não a oxaliplatina para casos em estágio III, e relata que

não se encontra definido o papel da quimioterapia com terapia alvo usando bevacizumabe ou cetuximabe no tratamento adjuvante do CCR. As opções terapêuticas disponíveis no CCR recidivado, lesões obstrutivas ou hemorrágicas, metástase pulmonar ou metástase hepática, como procedimento primário ou após quimioterapia paliativa regional ou sistêmica são: radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática; quimioterapia paliativa regional hepática ou sistêmica; ressecção cirúrgica para lesões hepáticas ou pulmonares. A quimioterapia pré-operatória está indicada para doentes com câncer de reto no estágio II ou III, associada à radioterapia. Empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina. **Não há definição quanto ao papel da quimioterapia com oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe ou cetuximabe previamente à cirurgia. A utilização do cetuximabe, em associação à quimioterapia paliativa sistêmica com fluoropirimidina, contendo ou não oxaliplatina ou irinotecano, é apontado na DDT para pacientes com metástases hepáticas irressecáveis e ausência ou mínima doença metastática extra-hepática, para permitir a ressecção cirúrgica, porém o significado clínico em termos de benefícios clínicos duradouros ou ganho de sobrevida são desconhecidos.** Neste contexto, o uso de esquema terapêutico contendo **cetuximabe** ou bevacizumabe promoveu taxa de ressecabilidade maior que controles históricos (ou seja, não randomizados e comparativos). Ainda, segundo o PCDT de Câncer de cólon, o uso de quimioterapia paliativa contendo cetuximabe ou panitumumabe é de limitada aplicação prática, restrita a doentes com capacidade funcional 0 ou 1, em 3ª linha de quimioterapia, com expressão tumoral do gene KRAS conhecida. Há limitada evidência sugerindo eficácia de métodos ablativos térmicos (micro-ondas, radiofrequência e crioterapia) nesses pacientes. Em novembro de 2023, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) incorporou ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde a combinação de Encorafenibe e cetuximabe para o tratamento do CCR.

**Entretanto, os Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e as Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) são os responsáveis pela escolha de medicamentos e protocolos a serem ofertados à população. Assim, o procedimento APAC de tratamento do CCRm não inviabiliza o uso do cetuximabe por pacientes no âmbito do SUS. O esquema de tratamento deve ser definido pelo médico em conjunto com o paciente, conforme protocolo do serviço de saúde assistencial. O valor de reembolso será o valor proposto para as APACs disponíveis para o tratamento do CCRm. Não há a necessidade de criação de um novo procedimento APAC específico para a incorporação do cetuximabe em associação com os esquemas quimioterápicos do SUS para o CCRm selvagem com doença limitada ao fígado em 1a linha de tratamento.**

**É importante destacar que pacientes com doenças crônicas com possibilidade de avanço todas as opções terapêuticas devem ser ofertadas ao paciente, conforme o estágio na mesma. Nos casos de doença não responsiva a tratamento que possibilite a cura, como no CCR avançado em estágio IV, segundo a OMS, é importante ofertar cuidados paliativos. Tais cuidados estão centrados no paciente e sua família, visando uma modificação de abordagem terapêutica que promova a qualidade de vida do paciente e de seus familiares, por meio da prevenção e do alívio do sofrimento, com a identificação precoce e tratamento da dor, de problemas de natureza física, psicossocial e espiritual. O SUS disponibiliza tais cuidados por meio do Programa Melhor em Casa e a Saúde Suplementar por meio de serviços de atenção domiciliar.**

**Conclusão: trata-se de paciente de 66 anos, em tratamento oncológico pelo IPSEMG no Hospital Marcio Cunha, com diagnóstico de adenocarcinoma bem diferenciado de cólon ascendente e metástase hepática em segmento III desde janeiro de 2023 confirmado por biópsia de lesão em colonoscopia e ressonância do abdome Atualmente com**

**estágio clínico T4N1M1, agrupamento IV, sem MSI-KRAS. Submetida a coleta D e metástasectomia hepática em abril/23 e quimioterapia com XELOX mai/23 a nov/23 (08 ciclos), mantendo nódulos pulmonares sugestivos de acometimento neoplásico secundário a Tc de torax/abdome e pelve. Apresentou lesão expansiva em hipogastros em exame de abril/24. Abdome agudo com ressecção de lesão anexial D, com ruptura da sua capsula e contaminação da cavidade em jul/24. AP adenocarcinoma mucinoso inumohistoquímica: padrão intestinal. Evoluiu com PET-CT de 10/24 de reestadiamento mostrando formação expansiva pélvica solido/cística peritoneal e ovariana. Nova ressecção: carcinomatose peritoneal extensa, cirurgia de resgate R2 dez/24 no Hospital Luxemburgo, com AP confirmando progressão de adenocarcinoma colorretal. Quimioterapia XELIEI jan25 a jun25, jun/25 RECIST1.1 com resposta global de progressão. Evoluiu com progressão da lesão pélvica em Tc de reestadiamento, mantendo nódulos pulmonares, sem plano de clivagem com sigmoide, alças ideais, comprimento ureter já com duplo J. Tentativa de reexposição de oxaliplatina com toxicidade alérgica. Ainda que a doença possa progredir, indicado trifluridina + tipiracila (LONSURF) 60 com 25/25 dias, e bevacizumabe 300mgEV D1 e D15, com urgência, que deve controlar a doença, mas não elimina consequências e sequelas.**

**O CCR é um dos tumores mais comum do trato digestivo, sendo diagnosticado tardiamente, quando já há disseminação da doença, em 85% dos pacientes. O fígado local mais comum de metástases dos pacientes. O prognóstico na doença avançada é a cirurgia do tumor primário e linfonodo regionais. A radioterapia associada ou não à quimioterapia é utilizada para diminuir a possibilidade de retorno tumoral e a quimioterapia indicada na doença avançada. O uso de quimioterápicos está condicionado à caracterização molecular do tumor não apresentada no caso, objetivo do tratamento, toxicidade dos agentes, conhecimento de que os anticorpos anti-EGFR têm elevada**

**atividade em linhas mais tardias e as expectativas do paciente.**

**A neoangiogênese é um importante processo de desenvolvimento tumoral e das metástases, especialmente mediado pela via de sinalização do VEGF. Terapias anti-VEGF têm sido exploradas há mais de uma década em pacientes com CCRm, sendo o bevacizumabe um dos principais medicamentos desenvolvidos e utilizados nesse cenário. Está aprovado pela ANVISA com essa indicação, mas não incorporado ao SUS. É administrado por infusão intravenosa, a cada 2 ou 3 semanas, junto com a quimioterapia. Combinado com quimioterapia, pode aumentar a sobrevida de pacientes com doença avançada. No tratamento do CCRm tem seu impacto conhecido apenas na primeira e segunda linhas de tratamento, ligado alteração de SLPD e não de cura. Segundo o parecer do MS do bevacizumabe no CCR sua associação de bevacizumabe a quimioterapia convencional apresentou aumento significativo da SLPD e SG na utilização de 1ª. linha de CCR. Os dados são menos consistentes sobre o seu para pacientes que falharam o esquema de tratamento de 1ª. linha. Os ganhos absolutos em sobrevida livre de recorrência e SG são pequenos, em média 3-5 meses, comparados com a quimioterapia padrão. Os benefícios parecem serem melhores com combinações de esquemas quimioterápicos baseados em irinotecano. O Bevacizumabe adicionado ao esquema convencional pode ter um aumento na SG de 0,2 a 0,3 anos de vida.**

**O Trifluridina/Cloridrato de Tipiracila, LONSURF® também conhecida como TAS-102, está disponível como uma combinação oral formulada em um único comprimido com os dois componentes em uma proporção molar fixa de 1:0,5. A trifluridina é um antimetabolito que pode ser incorporado ao DNA após a trifosforilação através da timidilato sintase. Tipiracil é um inibidor da enzima timidina fosforilase, que media o catabolismo hepático de primeira passagem da trifluridina. A trifluridina/tipiracil na terapia de terceira linha do CCRm foi associada a uma SG de cerca de 6,8 meses contra 4,6 meses com o**

**placebo. As respostas objetivas foram raras (1,6%, todas as respostas parciais), mas cerca de 40% dos pacientes obtiveram estabilidade da doença por pelo menos 6 semanas. Além disso, a formulação combinada mostrou toxicidade aceitável e a administração oral tem vantagens práticas no cenário de doença avançada em estágio posterior. Para se basear nos resultados de eficácia da trifluridina/tipiracil, uma combinação com o agente antiangiogênico bevacizumabe, que também é combinada com sucesso com outras espinhas de quimioterapia no tratamento do CCRm em linhas anteriores de terapia, foi estudada em ensaios de fase 2 e mais recentemente em um ensaio de fase 3. O estudo randomizado de fase 3 SUNLIGHT relatou recentemente um benefício de SG com a combinação de TAS-102 e bevacizumabe sobre TAS-102 isoladamente no ambiente de tratamento metastático de terceira linha, com SG em favor do tratamento combinado, com medianas de 10,8 versus 7,5 meses, assim como da SLPD, e com taxa de controle de doença (69,5% versus 41,9%). Entretanto estas O TAS-102 é indicado para o tratamento de pacientes adultos com CCRm que tenham sido tratados previamente com, ou não são considerados candidatos para, terapias disponíveis incluindo quimioterapia à base de oxaliplatina, fluoropirimidina e irinotecano, terapia anti-VEGF e, ser for RAS do tipo selvagem, uma terapia anti-EGFR. Apresenta como eventos adversos: neutropenia, anemia, trombocitopenia, fadiga, náuseas, elevação de transaminases, elevação de fosfatase alcalina, hiponatremia, diarreia, dor abdominal e redução do apetite. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido, publicou uma recomendação que o uso TAS-102 está indicado no tratamento do CCRm previamente tratado com terapias disponíveis incluindo esquemas quimioterápicos com fluoropirimidina-oxiplatina ou irinotecano, agentes anti-VGEF ou agentes EGFR, ou naqueles nas quais essas terapias não são adequadas, mas somente no caso de desconto acordado da medicação pela empresa fornecedora. Já a CADTH atualizou suas**

recomendações e não recomendou o reembolso da medicação, mesmo nas condições citadas nas recomendações do NICE, com a justificativa que, quando comparado ao placebo e melhor terapia paliativa de suporte, o uso da medicação em questão apresentou resultados inconsistentes nos estudos, melhora muito modesta de SG cerca de 2 meses e na SLPDc cerca de 1 mês, com toxicidade moderada e incertezas quando aos impactos na qualidade de vida dos pacientes. No Brasil a combinação de TAS-102 com bevacizumabe foi aprovada pela ANVISA no CCRm previamente tratado, ou não candidato a tratamento, com quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, uma terapia biológica anti-VEGF e, se RAS selvagem, uma terapia anti-EGFR.

O SUS disponibiliza cirurgia, radio e quimioterapia baseado em 5-fluorouracil e leucovorin (5-fluorouracil - 5-FU infusional, leucovorin e oxaliplatina – FOLFOX ou irinotecano – FOLFIRI). A DDT descreve a utilização da quimioterapia adjuvante nos estágios III e no estágio II do CCR, a critério médico, com a utilização dos esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina (5-fluorouracila ou capecitabina – para casos em estágio II), associada ou não a oxaliplatina (para casos em estágio III), e relata que não se encontra definido o papel da quimioterapia com terapia alvo usando bevacizumabe ou cetuximabe no tratamento adjuvante do CCR. As opções terapêuticas disponíveis para o CCR com recidivadas, lesões obstrutivas ou hemorrágicas, metástase pulmonar ou metástase hepática, como procedimento primário ou após quimioterapia paliativa regional ou sistêmica são: radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática; quimioterapia paliativa regional hepática ou sistêmica; ressecção cirúrgica para lesões hepáticas ou pulmonares. A quimioterapia pré-operatória está indicada para doentes com câncer de reto no estágio II ou III, associada à radioterapia. Empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina. Não há definição quanto ao papel da

quimioterapia com oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe ou cetuximabe previamente à cirurgia. A utilização do cetuximabe, associado à quimioterapia paliativa sistêmica baseada em fluoropirimidina, contendo ou não oxaliplatina ou irinotecano, é apontado na DDT para pacientes com metástases hepáticas irressecáveis e ausência ou mínima doença metastática extra-hepática, para permitir a ressecção cirúrgica, porém o significado clínico em termos de benefícios clínicos duradouros ou ganho de sobrevida são desconhecidos. Neste contexto, o uso de esquema terapêutico contendo cetuximabe ou bevacizumabe promoveu taxa de ressecabilidade maior que controles históricos (ou seja, não randomizados e comparativos). Ainda, segundo o PCDT de Câncer de cólon, o uso de quimioterapia paliativa contendo cetuximabe ou panitumumabe é de limitada aplicação prática, restrita a doentes com capacidade funcional 0 ou 1, em 3ª linha de quimioterapia, com expressão tumoral do gene KRAS conhecida. Há limitada evidência sugerindo eficácia de métodos ablativos térmicos (micro-ondas, radiofrequência e crioterapia) nesses pacientes. O PCDT não aborda o uso de TAS-102.

É importante destacar que a paciente encontra-se em estado avançado metastático da doença, sem respostas efetivas as terapias disponíveis. Nesta fase os pacientes têm prognóstico bastante reservado, sendo o tratamento é paliativo a opção que não visa a cura, mas visa sobretudo o conforto do paciente conforme definido pela OMS. 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 de SG e SLPD estimada de 3 meses em média; a própria manifestação da equipe assistente que a terapia que deve controlar a doença, mas não elimina consequências e sequelas da doença; da toxicidade moderada e incertezas quando aos impactos na qualidade de vida dos pacientes; 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 SUS, o uso da terapia em questão não se justifica como mecanismo urgente ou de imprescindível ao caso, já que não modificará a evolução natural da doença.

#### IV – REFERÊNCIAS:

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS. Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT. Relatório de Recomendação junho de 2024. Versão Preliminar Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Adenocarcinoma de cólon e reto. Brasília, 2024. 50p. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/relatorio-preliminar-protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt-do-adenocarcinoma-de-colon-e-reto>.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 958, de 26 de Setembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/ddt\\_Colorretal\\_\\_26092014.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Colorretal__26092014.pdf)
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação no 324 Janeiro/2018. 68p. Cetuximabe para o tratamento do câncer colorretal metastático RAS selvagem com doença limitada ao fígado em primeira linha. Brasília, Janeiro de 2018. 68p. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_Cetuximabe\\_CAColorretal\\_Metastatico.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Cetuximabe_CAColorretal_Metastatico.pdf).
4. Silvinato A, Pedreira IS, dos Reis JCB, Marcondes JGZ, Bernardo WM. Associação Médica Brasileira. Diretrizes AMB 2016. Câncer colorretal metastático: tratamento com Panitumumabe. São Paulo, 2016. 48p. Disponível em: [https://diretrizes.amb.org.br/\\_DIRETRIZES/C%C3%82NCER](https://diretrizes.amb.org.br/_DIRETRIZES/C%C3%82NCER)

[\\_COLORRETAL\\_META%C3%81TICO\\_tratamento\\_com\\_Panitumumabe\\_autores\(1\)/O%20Meu%20Ca%C3%A1logo/files/assets/common/downloads/publication.pdf](#).

5. Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde. Síntese de Evidências SE 14/2016. Regorafenibe no tratamento do câncer de cólon metastático. Belo Horizonte, 2016. 19p. Disponível em: [http://www.ccates.org.br/content/\\_pdf/PUB\\_1492434949.pdf](http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1492434949.pdf).

6. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretriz da SBOC de 2020 para Câncer avançado colorretal. Disponível em [https://www.sboc.org.br/images/diretrizes/lote-7/B/Diretrizes\\_SBOC\\_2020\\_-\\_C%C3%B3lon\\_avan%C3%A7ado.pdf](https://www.sboc.org.br/images/diretrizes/lote-7/B/Diretrizes_SBOC_2020_-_C%C3%B3lon_avan%C3%A7ado.pdf).

7. Aljubran A, Elshenawy MA, Kandil M, Zahir MN, Shaheen A, Gad A, Alshaer O, Alzahrani A, Eldali A, Bazarbashi S. Efficacy of Regorafenib in Metastatic Colorectal Cancer: A Multi-institutional Retrospective Study patients. **Clinical Medicine Insights: Oncology**. 2019;131-6. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6354297/pdf/10.1177\\_1179554918825447.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6354297/pdf/10.1177_1179554918825447.pdf).

8. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Miner L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D, DrMed for the CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet**. 2013;381(9863):303-12. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)61900-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61900-X/fulltext).

9. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, Xu J, Bai Y, Chi Y, Wang L, Yeh KH, Bi F, Cheng Y, Le AT, Lin JK, Liu T, Ma D, Kappeler C, Kalmus J, Kim TW, CONCUR Investigators. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind,

placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet Oncol.** 2015;16(6):619-29. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25981818/>

10. Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S, Sobrero A, Banzi M, Seitz JF, Barone C, Ychou M, Peeters M, Brenner B, Hofheinz RD, Maiello E, André T, Spallanzani A, Garcia-Carbonero R, Arriaga YE, Verma U, Grothey A, Kappeler C, Miriyala A, Kalmus J, Falcone A, Zaniboni A. Regorafenib for patients with metastatic colorectal cancer who progressed after standard therapy: results of the large, single-arm, open-label phase IIIb CONSIGN study. **Oncologist.** 2019;24(2):185- 92. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6369948/pdf/onco12692.pdf>.

11. Ducreux M, Ptersen LN, Öhler L, Bergamo F, Metges JP, Groot JW, Wang JY, Paredes BG, Dochy E, Fiala-Buskies S, Cervantes A, O'Connor JM, Falcone A on behalf of the CORRELATE Investigators. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice in the prospective, observational CORRELATE study. **Eur J Cancer.** 2019;123:146-54. Disponível em: <https://www.ejancer.com/action/showPdf?pii=S0959-8049%2819%2930737-3>.

12. Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, Markowitz AJ, Chung DC, Mayer RJ, Regenbogen SE, Blanco AM, Bray T, Cooper G, Early DS, Ford JM, Giardiello FM, Grady W, Hall MJ, Halverson AL, Hamilton SR, Hampel H, Klapman JB, Larson DW, Lazenby AJ, Llor X, Lynch PM, Mikkelsen J, Ness RM, Slavin TP, Sugandha S, Weiss JM, Dwyer MA, Ogba N. NCCN Guidelines Insights: Colorectal Cancer Screening, Version 1.2018. **Natl Compr Canc Netw.** 2018;16(8):939-49. Disponível em: <https://jncn.org/view/journals/jncn/16/8/article-p939.xml?ArticleBodyColorStyles=full%20.html>.

13. Elez E, Pericay C, Valladares-Ayerbes M, Bando I, Safont MJ, Gallego J, Grávalos C, Arrivi A, Carrato A, Conde V, Ortiz MJ, López C, Alonso B, Mena IR, Díaz-Rubio E, Tabernero J, Aranda E. A phase 2 study of panitumumab with irinotecan as salvage therapy in chemorefractory KRAS

exon 2 wild-type metastatic colorectal cancer patients. **BJC**. 2019;121:378–83. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41416-019-0537-z.pdf>.

14. Chan DLH, Segelov E, Wong RSH, Smith A, Herbertson RA, Li BT, Tebbutt N, Price T, Pavlakis N. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2017, Issue 6. Art No: CD007047. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007047.pub2/media/CDSR/C D007047/CD007047.pdf>.

15. Lin Z, Wang Yang Y, Huang Y, Liang J, Lu F, Lao X. Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors versus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. **Mol Clin Oncol**. 2015;3(4):959-67. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2015.572>.

16. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA and Benson AB III: Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. **J Clin Oncol**. 2007; 25:1539–44. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/7d66/db10695c406aaeba4f430732c0734bee7217.pdf>.

17. Prager GW, Taieb J, Fakih M, Ciardiello F, Van Cutsem E, Elez E, Cruz FM, Wyrwicz L, Stroyakovskiy D, Pápai Z, Poureau PG, Liposits G, Cremolini C, Bondarenko I, Modest DP, Benhadji KA, Amellal N, Leger C, Vidot L, Tabernero J; SUNLIGHT Investigators. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. **N Engl J Med**. 2023;4:388(18):1657-67. Disponível em: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2214963?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=omessage:<PSN7O.iCc.1721958554.JP2cGyWf8Mk.BRdA@PSN7O.iCc.807f6c94-idc.po.dinpro.com.br>ri:rid:crossref.org&rmessage:<PSN7O.iCc.1721958554.JP2cGyWf8Mk.B](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2214963?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=omessage:<PSN7O.iCc.1721958554.JP2cGyWf8Mk.BRdA@PSN7O.iCc.807f6c94-idc.po.dinpro.com.br>ri:rid:crossref.org&rmessage:<PSN7O.iCc.1721958554.JP2cGyWf8Mk.B)

- RdA@PSN7O.iCc.807f6c94-idc.po.dinpro.com.br>fr\_dat=cr\_pub 0pubmed.
18. Voutsadakis IA. A Systematic Review and Meta-Analysis of Trifluridine/Tipiracil plus Bevacizumab for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Evidence from Real-World Series. **Curr Oncol.** 2023;24;30(6):522-7-39. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10297708/>.
19. Shitara K, Falcone A, Fakhri MG, George B, Sundar R, Ranjan S, Van Cutsem E. Efficacy and Safety of Trifluridine/Tipiracil-Containing Combinations in Colorectal Cancer and Other Advanced Solid Tumors: A Systematic Review. **Oncologist.** 2024;3;29(5):e601-e615. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38366864/>
20. Ministério da Saúde. Parecer Técnico Científico 13/2012: Eficácia e segurança do bevacizumab no tratamento do câncer colorretal metastático. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: <https://www.cochrane.library.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD00704.pub2/media/CDSR/CD007047/CD007047.pdf>.
21. Bula da medicação Avastin®. Bevacizumabe Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. 03/05/2019. 23p. Disponível em: <https://www.dialogo.roche.com/content/dam/brasil/bulas/a/avastin/Avastin-Bula-Paciente.pdf>.
22. Bula da medicação LONSURF®. Trifluridina + cloridrato de tipiracila. Taiho Pharmaceuticals Co Ltd. 20p. Disponível em: <https://www.nova.medicamentos.com.br/media/catalog/product/l/o/lonsurf.pdf>.
23. Governo do Mato Grosso. Secretaria de Estado de Saúde. Parecer Técnico nº 02/2017. Bevacizumab no tratamento do câncer colorretal metastático. Disponível em: [https://www.saude.mt.gov.br/storage/old/files/2017\\_parecer-n02\\_bevacizumab-no-tratamento-do-cancer-colorretal-metastatico-\[520-241117-SES-MT\].pdf](https://www.saude.mt.gov.br/storage/old/files/2017_parecer-n02_bevacizumab-no-tratamento-do-cancer-colorretal-metastatico-[520-241117-SES-MT].pdf)
24. Winstead E. Drug Regimen Boosts Survival of People with Advanced Colorectal Cancer. National institute of Health - NIH, Cancer Current Blog May 24, 2023. Disponível em: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer->

[currents-blog/2023/avastin-lonsurf-improves-survival-colorectal-cancer](https://currents-blog/2023/avastin-lonsurf-improves-survival-colorectal-cancer)

**V - DATA: 05/05/2026**

**NATJUS/TJMG**