



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS Nº 0428/2023

Rio de Janeiro, 15 de março de 2023.

Processo nº 0804785-58.2023.8.19.0002,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do 1º Núcleo de Justiça 4.0 – Saúde Pública e Juizado Especial Fazendário do Estado do Rio de Janeiro quanto aos medicamentos **Trifluridina 15mg + Cloridrato de Tipiracila 7,065mg** (Lonsurf®) e **Trifluridina 20mg + Cloridrato de Tipiracila 9,420mg** (Lonsurf®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com relatório médico do Instituto Nacional de Câncer (Num. 46486956 Páginas 5 e 6), emitido em 26 de janeiro de 2023 por , a Autora, com diagnóstico de **adenocarcinoma de reto (CID-10: C20)** médio (RAS mutado G13D e MSS/pMMR e metástase para fígado, foi submetida à quimioterapia com protocolo FOLFOX de outubro de 2019 a março de 2020, com resposta parcial. Recebeu radioterapia sobre pelve na dose de 2500cGy em 05 frações até 13/04/2020, radioblação de metástases hepáticas, cirurgia de ressecção anterior de reto com confecção de colostomia em alça em 20/07/2020 e cirurgia de hepatectomia em 20/02/2020. Evoluiu com suboclusão intestinal devida a recidiva local, sendo submetida a sigmoidostomia no dia 05/01/2022; quimioterapia paliativa com FOLFIRI + Bevacizumabe de agosto/2021 a setembro/2022, sendo que RM mostrou progressão hepática. Realizou novamente quimioterapia paliativa com FOLFOX (5FU em bolus foi suspenso após toxicidade hematológica – neutropenia) de outubro/2022 até janeiro/2023, sendo que tomografia de janeiro mostrou progressão hepática. Não há outros medicamentos antineoplásicos disponíveis para seu tratamento no SUS.

2. Apensados aos autos (Num. 46486954 Páginas 2 e 3), encontram-se documentos médicos da Clínica CON emitidos em 06 de fevereiro de 2023 por nos quais foi informado que a Autora, 51 anos de idade, com diagnóstico de adenocarcinoma de reto estágio IV, com progressão de doença oncológica a 03 linhas de tratamento prévia (tomografia em janeiro/2023 demonstrou progressão de doença hepática), com indicação de uso do seguinte medicamento (repetir ciclos a cada 28 dias):

- **Trifluridina 15mg + Cloridrato de Tipiracila 7,065mg** (Lonsurf®) – tomar 01 comprimido, 02 vezes ao dia, no D1, D2, D3, D4 e D5. Para por 02 dias e retornar no D8, D9, D10, D11 e D12.
- **Trifluridina 20mg + Cloridrato de Tipiracila 9,420mg** (Lonsurf®) – tomar 02 comprimidos, 02 vezes ao dia, no D1, D2, D3, D4 e D5. Para por 02 dias e retornar no D8, D9, D10, D11 e D12.

II – ANÁLISE



DA LEGISLAÇÃO

1. A Portaria de Consolidação nº 3/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece diretrizes para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. A Portaria de Consolidação nº 1/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, publica a Relação Nacional de Ações e Serviços de Saúde (RENASES) no âmbito do SUS e dá outras providências.
3. A Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do SUS e as diretrizes para a organização das suas linhas de cuidado são estabelecidas pela Portaria de Consolidação nº 3/GM/MS, de 28 de setembro de 2017.
4. O Anexo IX da Portaria de Consolidação nº 3/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, instituiu a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).
5. A Portaria nº 470, de 22 de abril de 2021 mantém procedimentos e atualiza normas de autorização, registro e controle de procedimentos de quimioterapia e de radioterapia da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS descritos na Portaria nº 263/SAS/MS, de 22 de fevereiro de 2019.
6. O Capítulo VII, do Anexo IX, da Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, versa a respeito do primeiro tratamento do paciente com neoplasia maligna comprovada, no âmbito do SUS.
7. A Portaria nº 1399, de 17 de dezembro de 2019, redefine os critérios e parâmetros referenciais para a habilitação de estabelecimentos de saúde na alta complexidade em oncologia no âmbito do SUS.
8. A Deliberação CIB-RJ nº 4609, de 05 de julho de 2017, pactua o Plano Oncológico do Estado do Rio de Janeiro, e contém os seguintes eixos prioritários: promoção da saúde e prevenção do câncer; detecção precoce/diagnóstico; tratamento; medicamentos; cuidados paliativos; e, regulação do acesso.
9. A Deliberação CIB-RJ nº 4004, de 30 de março de 2017, pactua, *ad referendum*, o credenciamento e habilitação das unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), em adequação a Portaria GM/MS nº 140, de 27/02/2014, e a Portaria GM/MS nº 181, de 02/03/2016, que prorroga o prazo estabelecido na portaria anterior.
10. No âmbito do Estado do Rio de Janeiro, a Deliberação CIB-RJ nº 5.892 de 19 de julho de 2019, pactua as referências da Rede de Alta Complexidade em oncologia no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.
11. A Lei nº 14.238, de 19 de novembro de 2021, institui o Estatuto da Pessoa com Câncer, destinado a assegurar e a promover, em condições de igualdade, o acesso ao tratamento adequado e o exercício dos direitos e das liberdades fundamentais da pessoa com câncer, com vistas a garantir o respeito à dignidade, à cidadania e à sua inclusão social. Esta Lei estabelece princípios e objetivos essenciais à proteção dos direitos da pessoa com câncer e à efetivação de políticas públicas de prevenção e combate ao câncer.

DO QUADRO CLINICO



1. Os cânceres de cólon e reto, ou câncer colorretal, abrangem os tumores que acometem o intestino grosso (cólon) e o reto, sendo que cerca de 50% localizam-se no reto e sigmoide e 30% no ceco. Estima-se que, no mundo, no ano de 2020, o câncer colorretal (CCR) tenha sido, entre os tipos de neoplasias malignas, o terceiro mais diagnosticado e o segundo mais letal, com 1,9 milhões de casos novos e 935.000 óbitos.

2. No Brasil, o CCR é considerado a segunda neoplasia maligna mais incidente entre homens e mulheres, desconsiderando os tumores de pele não melanoma. Para cada ano do triênio de 2020-2022, são estimados 20.520 casos em homens e 20.470 em mulheres. O risco estimado de novos casos é de 19,63 para cada 100 mil homens e 19,03 para cada 100 mil mulheres. Em 2019, foram registradas aproximadamente 20 mil mortes por câncer colorretal no Brasil^{1,2}.

DO PLEITO

1. A associação **Trifluridina + Cloridrato de Tipiracila** (Lonsurf[®]) é indicada para o tratamento de pacientes adultos com câncer colorretal metastático (CCR) 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, se for RAS do tipo selvagem, uma terapia anti-EGFR³.

III – CONCLUSÃO

1. Inicialmente, informa-se que o medicamento pleiteado **Trifluridina + Cloridrato de Tipiracila** (Lonsurf[®]) possui indicação, que consta em bula³, para o tratamento do caso clínico da Autora – paciente com **adenocarcinoma de reto metastático** que mantém progressão apesar de tratamentos quimioterápicos prévios.

2. Os seguintes tratamentos quimioterápicos prévios foram descritos para a Autora: FOLFOX: *Oxaliplatina, Leucovorin, 5-Fluouracil (bôlus e infusão)*, FOLFIRI: *Irinotecano, Leucovorin, 5-Fluouracil (bôlus e infusão)* associado a *Bevacizumabe* (Num. 46486956 Páginas 5 e 6).

3. Para o manejo do **Câncer de Cólon e Reto** (CCR) no SUS, o Ministério da Saúde publicou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) da doença, por meio da Portaria nº 958, de 26 de setembro de 2014⁴, nas quais, para **pacientes com CCR recidivado inoperável ou com doença em estágio IV ao diagnóstico** está indicada a quimioterapia paliativa, empregando-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou penitumumabe, observando-se características clínicas do doente.

¹ CONITEC. Monitoramento do Horizonte Tecnológico (02/2022). Medicamentos para tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático. Disponível em: < https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_cancercolorretalmetastatico_final_022022.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2023.

² Al B. Benson III MD, et al. Câncer Retal, Versão 2.2022. Diretrizes de Prática Clínica da NCCN em Oncologia. Disponível em: < <https://jncn.org/view/journals/jncn/20/10/article-p1139.xml>>. Acesso em: 14 mar. 2023.

³ Bula do medicamento Trifluridina + Cloridrato de Tipiracila (Lonsurf[®]) por Laboratórios Servier do Brasil Ltda. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112780083>>. Acesso em: 14 mar. 2023.

⁴ MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 958, de 26 de setembro de 2014. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. Disponível em: < https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/ddt_colorretal__26092014.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2023.



4. Ainda segundo as DDT-CCR, doentes com metástases hepáticas irressecáveis e ausência ou mínima doença metastática extra-hepática podem se beneficiar de quimioterapia paliativa sistêmica baseada em fluoropirimidina, contendo ou não oxaliplatina ou irinotecano, com objetivo de reduzir o volume tumoral e permitir a ressecção cirúrgica. 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), porém o significado clínico em termos de benefícios clínicos duradouros ou ganho de sobrevida são desconhecidos⁴. Assim, verifica-se que não há menção do pleito **Trifluridina + Cloridrato de Tipiracila** (Lonsurf[®]) nessas diretrizes, publicadas em 2014.

5. Vale informar que as referidas diretrizes, que norteiam o diagnóstico e manejo do CCR, encontram-se em atualização pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC⁵.

6. Destaca-se que a associação pleiteada **Trifluridina + Cloridrato de Tipiracila** (Lonsurf[®]) **não** foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC para o tratamento de pacientes com Câncer de Colorretal⁶.

7. De acordo com as Diretrizes de Tratamentos Oncológicos de Cólon para Doença Avançada da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), no caso de CCR metastático irressecável, a associação **Trifluridina + Cloridrato de Tipiracila** (Lonsurf[®]) está indicada como opção terapêutica para os **pacientes com doença refratária a partir da 3ª linha** (independente de RAS/BRAF)⁷.

8. O estudo RECURSE identificou que o uso de Trifluridina/Tipiracila também doença avançada prolongou a SG comparado a placebo, de 5,3 para 7,1 meses (HR 0,68; IC 95% 0,58-0,81; p<0,001)⁸, em um desenho de fase III, com 800 pacientes. Esses dados foram corroborados pelo estudo fase III TERRA realizado em 406 pacientes em população asiática, demonstrando ganho em SG de 7,1 versus 7,8 meses com Trifluridina/Tipiracila (HR 0,79; IC 95% 0,62-0,99; p=0,035)⁹.

9. Com relação a agências internacionais de avaliação de tecnologias (NICE, Reino Unido; SMC, Escocesa; e CADTH, Canadense):

- O NICE e SMC recomendaram o uso de **Trifluridina + Cloridrato de Tipiracila** nos pacientes com CCR metastático que foram previamente tratados (1ª e 2ª linha), ou não são considerados candidatos às terapias disponíveis. Uma ressalva da recomendação feita pelo NICE diz respeito ao cumprimento do acordo comercial feito junto ao fabricante com garantia de desconto no preço do medicamento^{10,11}.

⁵ CONITEC. PCDT em atualização. Disponível em: < <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/pcdt-em-elaboracao-1>>. Acesso em: 14 mar. 2023.

⁶ CONITEC. Tecnologias demandadas. Disponível em: < <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/tecnologias-demandadas>>. Acesso em: 14 mar. 2023.

⁷ Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Disponível em: < <https://www.sbo.org.br/images/Diretrizes-SBOC-2022---Clon-avancado-v9-FINAL-23.pdf>>. Acesso em: 14 mar. 2023.

⁸ Mayer RJ, Van Cutsem E, 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. 2015 May 14;372(20):1909–19.

⁹ Xu J, Kim TW, Shen L, Sriuranpong V, Pan H, Xu R, et al. 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):350–8.

¹⁰ NICE. Trifluridine-tipiracil for previously treated metastatic colorectal cancer. Disponível em: < <https://www.nice.org.uk/guidance/ta405/chapter/1-Recommendations>>. Acesso em: 14 mar. 2023.

¹¹ SCM. Trifluridine/tipiracil (Lonsurf). Disponível em: < <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trifluridinetipiracil-lonsurf-fullsubmission-122117/>>. Acesso em: 14 mar. 2023.



- O CADTH, por sua vez, não recomendou a tecnologia porque, comparada ao placebo associado ao melhor cuidado de suporte, **Trifluridina/Tipiracila** associado ao melhor cuidado de suporte tem resultados inconsistentes entre os ensaios, sobrevida livre de progressão potencialmente e benefício de sobrevida global modestos, toxicidades moderadas e impacto incerto na qualidade de vida. Concluiu que a tecnologia não pode ser considerada custo-efetiva nessa população¹².
10. No que tange à disponibilização, cabe esclarecer que no **SUS não existe uma lista oficial de medicamentos antineoplásicos para dispensação**, uma vez que o Ministério da Saúde e as Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde **não fornecem medicamentos contra o câncer de forma direta (por meio de programas)**.
11. Para atender de forma integral e integrada aos pacientes portadores das neoplasias malignas (câncer), o Ministério da Saúde estruturou-se através de **unidades de saúde referência UNACONS e CACONS**, sendo estas responsáveis pelo **tratamento do câncer como um todo**.
12. O fornecimento dos medicamentos oncológicos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial (Apac-SIA) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na Apac. A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas que são descritas independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado¹³.
13. Assim, os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar, quando existentes, protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde.
14. Nesse sentido, é importante registrar que as unidades de saúde do SUS habilitados em Oncologia são responsáveis pelo **tratamento integral do paciente**, logo, **não representam meros pontos de distribuição de antineoplásicos**.
15. Considerando os documentos médicos apensados aos autos, cumpre explicitar o seguinte:
- A Autora foi acompanhada e recebeu tratamento quimioterápico no **Instituto Nacional do Câncer (INCA)**, unidade de saúde habilitada em oncologia e vinculada ao SUS, que concluiu não haver mais opção terapêutica no SUS para o seu caso (Num. 46486956 Páginas 5 e 6).
 - O medicamento aqui analisado foi prescrito por unidade de saúde **não habilitada em oncologia e vinculada ao SUS** (Num. 46486954 Páginas 2 e 3).
16. Após feitos os esclarecimentos, este Núcleo conclui o seguinte:

¹² CADTH. Trifluridine and Tipiracil (Lonsurf) for metastatic colorectal cancer. Disponível em: < <https://www.cadth.ca/trifluridine-and-tipiracil-lonsurf-metastatic-colorectal-cancer-resubmission-details> >. Acesso em: 14 mar. 2023.

¹³ PONTAROLLI, D.R.S., MORETONI, C.B., ROSSIGNOLI, P. A Organização da Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde. Conselho Nacional de Secretários de Saúde-CONASS, 1ª edição, 2015. Disponível em: < http://www.conass.org.br/biblioteca/pdf/colecao2015/CONASS-DIREITO_A_SAUDE-ART_3B.pdf >. Acesso em: 14 mar. 2023.



- O medicamento aqui pleiteado está recomendado no tratamento de pacientes com adenocarcinoma retal metastático refratário a partir da terceira linha, segundo diretrizes nacionais e internacionais^{7,14}.
- As diretrizes do SUS do CCR encontram-se em atualização e, portanto, não há como afirmar que, em sua versão final, outras tecnologias serão consideradas de forma a ampliar as opções terapêuticas no SUS para pacientes com câncer colorretal metastático refratário aos tratamentos de 1ª e 2ª linha (caso da Autora);
- O medicamento **Trifluridina + Cloridrato de Tipiracila** (Lonsurf®) não foi avaliado pela CONITEC, a qual baseia suas análises não somente em evidências científicas, considerando aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança, mas também uma avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.
- As agências internacionais de avaliação de tecnologias não foram unânimes em recomendar o uso dessa associação no tratamento do CCR metastático.
- Apesar da Autora ser assistida pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), vinculado ao SUS como referência em oncologia, o medicamento **foi prescrito por médicos particulares**, dessa forma, **não cabe ao INCA a responsabilidade na disponibilização do medicamento, uma vez que não foi prescrito por seus profissionais**.

É o parecer.

Ao 1º Núcleo de Justiça 4.0 – Saúde Pública e Juizado Especial Fazendário do Estado do Rio de Janeiro para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

LEOPOLDO JOSÉ DE OLIVEIRA NETO

Farmacêutico
CRF-RJ 15023
ID.5003221-6

KARLA SPINOZA C. MOTA

Farmacêutica
CRF- RJ 10829
ID. 652906-2

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

¹⁴ NCCN Guidelines. Rectal Cancer. Version 4.2022. Disponível em: <
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2023.