

NOTA TÉCNICA Nº 6876-B/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº 5003464-79.2024.4.03.6112
1.3. Data da Solicitação: 05/03/2026
1.4. Data da Resposta: 18/03/2026
1.5. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 30/08/1975 – 49 anos
2.2. Sexo: Masculino
2.3. Cidade/UF: Presidente Prudente/SP
2.4. Histórico da doença:
Neoplasia Maligna do Cólon (adenocarcinoma de cólon) – CID C18

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

b) Reiterar NAT-JUS com Quesitos Específicos: A Secretaria deverá reiterar a solicitação ao NAT-JUS para que elabore Nota Técnica específica sobre a Trifluridina + Tipiracila, respondendo se o fármaco possui evidências científicas de alto nível (ensaios clínicos randomizados ou meta-análises) que justifiquem seu uso no estágio atual da doença do autor, conforme exigido pela Sumula Vinculante 61.

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF.

(a) Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa;

Ausência de documento que comprove negativa.

(b) Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;

Monoterapia com Lonsurf (trifluridina + tipiracila) oferece ganho de sobrevida marginal. Benefício de sobrevida global com maior respaldo em caso de associação com bevacizumabe.

(c) comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências

científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise;

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 nos de ânus e de canal anal. É um dos tumores mais comuns 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. O tipo histológico mais comum de CCR é o adenocarcinoma (97,5% dos casos). Os outros tipos são considerados raros, representando apenas 2-5% dos casos. Derivam na grande maioria dos casos de pólipos adenomatosos, neoplasias benignas do trato gastrointestinal, que sofrem 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 retocolite 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 rastreamento 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, o diagnóstico do câncer de cólon é determinado por meio do exame histopatológico de biópsia tumoral obtida por colonoscopia ou por peça cirúrgica.

O tratamento padrão para o câncer de cólon localizado é a ressecção cirúrgica (via aberta ou laparoscópica) do tumor primário e linfonodo regionais, assim como para o câncer de reto é a ressecção cirúrgica do tumor primário. 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 e o prognóstico é sombrio. Sem tratamento, a expectativa de vida mediana no CCR metastático é estimada em seis meses. Com as estratégias de tratamento disponíveis atualmente, a sobrevida mediana passa a ser de 24 a 40 meses, variando conforme as características clínicas dos doentes e dos regimes de tratamento utilizados. O impacto do tratamento cai à medida em que diferentes agentes antineoplásicos são empregados, um sinal da progressiva resistência à quimioterapia adquirida pelo CCR ao longo do tempo.

Assim o tratamento inicial de primeira linha associa-se a taxa de resposta de 40% a 70% com controle de doença por 9-12 meses. Com sua falha, o tratamento de segunda linha alcança resultados menores com taxa de resposta da ordem de 20% e controle de doença por 4-7 meses. Após falha da primeira e segunda linha as opções de tratamento são escassas, e os resultados pobres com taxa de resposta com nova linha de tratamento desprezível, e sobrevida mediana identificada em estudos clínicos é de apenas 6 a 9 meses. Nestes casos de CCR não passíveis de metastasectomia com intenção curativa, a quimioterapia sistêmica paliativa associada a anticorpos monoclonais é o tratamento padrão com objetivo de aumentar a sobrevida e/ou a qualidade de vida dos pacientes.

Pacientes com câncer metastático de origem retal foram estudados em múltiplos ensaios clínicos randomizados. Em análise sumária de sobrevida foi identificado sobrevida mediana de 18,7 meses para pacientes que receberam bevacizumab e esquema quimioterápico regular versus 16,1 meses para aqueles pacientes que receberam apenas o esquema quimioterápico. Há diferença estatisticamente significativa, no entanto se deve questionar a relevância clínica desta diferença. A medicação não foi incorporada ao SUS por parecer da CONITEC no ano de 2022, assim como não foi incorporada ao National Institute of Health and Care Excellence (NICE - Reino Unido) conforme parecer publicado em janeiro de 2012. A não incorporação se deve a questão de custo versus benefício clínico.

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 patrocinado pela indústria farmacêutica que incluiu pessoas com adenocarcinoma colorretal com progressão da doença oncológica a despeito de pelo menos duas linhas de quimioterapia padrão, a sobrevida média foi 7,1 meses (IC95% 6,5-7,9) no grupo que recebeu trifluridina/tipiracila (TAS-102) e 5,3 meses (IC95% 4,6-6) no grupo placebo. O hazard ratio para morte (TAS-102 vs. placebo) foi 0,68 (IC95% 0,58-0,81), com significância estatística. A sobrevida em 1 ano foi 27% no grupo TAS-102 e 18% no grupo placebo. Neste estudo, 69% dos pacientes apresentaram efeitos adversos, sendo os mais comuns neutropenia e neutropenia febril, infecções, anemia. Em outro ensaio clínico randomizado de fase III, o uso do TAS-102 foi associado a menor risco de morte em comparação ao placebo (0,79; IC 95% 0,62-0,99) com sobrevida maior neste grupo (7,8 meses IC95% 7,1-8,8) em comparação ao placebo (7,1 meses, IC95% 5,9-8,2); com perfil de segurança aceitável.

Por fim, há publicação recente que estuda a associação de Bevacizumab e Lonsurf (Trifluridina + tipiracila) versus o uso isolado de Lonsurf em pacientes com câncer colorretal metastático que receberam 1 a 2 esquemas quimioterápicos prévios. O ensaio clínico randomizado publicado em maio de 2023 na revista New England Journal of Medicine,

identificou ganho de sobrevida global de 10,8 meses versus 7,5 meses como desfecho primário do estudo.

O medicamento Lonsurf (trifluridina+tipiracila) foi incorporado ao National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido em 2016, desde que houvesse redução de preço de acordo com o alinhado com seu governo. No entanto, o medicamento foi avaliado Pan-Canadian Oncology Drug Review e foi votado por não reembolso do medicamento no sistema de saúde canadense por considerar seu benefício marginal, com achados controversos em literatura, toxicidade moderada e impacto em qualidade de vida incerto. A combinação ainda não foi avaliada para incorporação pela CONITEC.

(d) imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado;

Paciente do sexo masculino, 49 anos de idade, possui adenocarcinoma colorretal com refratariedade aos seguintes tratamentos:

- cirurgia de retossigmoidectomia, enterectomia e cistectomia parcial;
- quimioterapia esquema XELOX (capecitabina e oxaliplatina);
- quimioterapia esquema IFL (5 fluor-uracila, ácido folínico e irinotecano);
- quimioterapia com irinotecano e panitumumabe;
- cirurgia de urgência com confecção de ileostomia e hernioplastia incisional;
- quimioterapia com regorafenibe;

Solicitado tratamento com monoterapia de Lonsurf (trifluridina + tipiracila).



4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
TRIFLURIDINA + TIPIRACILA 20mg/9,420mg	TRIFLURIDINA + TIPIRACILA	1127800830044	Não	Realizado nas Unidades ou Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONs ou CACONs) em parceria com Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde.	Não

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
TRIFLURIDINA + TIPIRACILA	LONSURF®	LABORATORIOS SERVIER DO BRASIL LTDA	(20,0 + 8,19) MG COM REV CT BL AL AL X 60	R\$ 11.747,41	6cp, D1 a D5 e D8 a D12 a cada 28 dias	R\$ 152.716,33
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 152.716,33		

* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Tema de Repercussão Geral nº 1234.

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência janeiro de 2026

4.3. Recomendações da CONITEC: () RECOMENDADO () NÃO RECOMENDADO (x) NÃO AVALIADO

5. Discussão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia

Respondido no item 3.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia

Respondido no item 3.

6. Conclusão

6.1. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

6.2. Conclusão Justificada: benefício marginal de sobrevida global com uso de Lonsurf (trifuridina + tipiracila) em monoterapia, portanto medicamento não pode ser considerado imprescindível para paciente em questão.

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

(X) SIM, com potencial risco de vida

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

() NÃO

7. 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. Pleiffer PP, Yilmaz M, Möller S, Zltnjak D, Krogh M, Petersen LN, et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncology. 2020;21(3):412-20
 6. Walter T, Hawkins NS, Pollock RF, Colaone F, Shergill S, Ross PJ. Systematic review and network meta-analyses of third-line treatments for metastatic colorectal cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2020 Oct;146(10):2575-2587. doi: 10.1007/s00432-020-03315-6. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32715436; PMCID: PMC7467965.
 7. Mohyuddin GR, Goodman AM, Knopf K. Perils of Ignoring Overall Survival in Interpreting the Myeloma Literature. J Clin Oncol. 2022 Jan 1;40(1):105-106. doi: 10.1200/JCO.21.01580. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34652953.
 8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014.
 9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília : Ministério da Saúde, 2014

8. Outras Informações – conceitos

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia,

a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.pdf

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem

abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

A autoria do presente documento não é divulgada, nos termos do artigo 3º, §1º, da Resolução nº 479/2022, do Conselho Nacional de Justiça.