

Trifluridina/cloridrato de tipiracila no tratamento de pacientes com carcinoma colorretal metastático politratados: uma análise de custo-efetividade na perspectiva de pagadores privados no Brasil

Trifluridine/tipiracil hydrochloride in the treatment of polytreated metastatic colorectal carcinoma: a cost-effectiveness analysis in the private payer perspective in Brazil

Fernando Meton de Alencar Camara Vieira^{1,2}, Ana Paula Ornellas de Souza Victorino^{1,2}, Kelly Borges Araújo^{1,2}, Bianca Oesterreicher³, Pedro Vitor Pereira Lima³, Luciana Calvo Mardegan⁴, Sandro Albuquerque⁴, Juliana Simões Festa de Vasconcellos⁴

DOI: 10.21115/JBES.v13.n3.p242-52

Palavras-chave:

câncer colorretal, câncer colorretal metastático, custo-efetividade, farmacoeconomia, trifluridina/cloridrato de tipiracila

Keywords:

colorectal cancer, metastatic colorectal cancer, cost-effectiveness, pharmacoeconomics, trifluridine/tipiracil Chloridrate

RESUMO

Objetivo: Avaliar a custo-efetividade da trifluridina/cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) em comparação ao melhor cuidado de suporte (sigla em inglês BSC, *best supportive care*) e ao regorafenibe para o tratamento em pacientes com câncer colorretal metastático (CCRM) politratados (terceira linha ou linhas posteriores) sob a perspectiva de pagadores privados no Brasil. **Métodos:** Foi construído um modelo de sobrevivência particionado considerando três estados de saúde. A efetividade foi medida em anos-vida ganhos e *Quality-Adjusted Life Years* (QALY). Os custos foram obtidos a partir da perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro considerando um horizonte temporal de cinco anos. Também foram realizadas análises de sensibilidade univariada e probabilística para avaliar a robustez do modelo. **Resultados:** A utilização de FTD/TPI pode gerar melhores desfechos clínicos versus BSC e economia de recursos versus regorafenibe. FTD/TPI proporcionou mais 0,098 anos de vida por paciente e uma qualidade de vida incremental de 0,072, comparada ao BSC. Já em relação ao regorafenibe, a FTD/TPI apresentou redução de R\$ 2.088,49 nos custos por paciente e benefícios clínicos com incremento marginal. **Conclusão:** FTD/TPI representa uma opção de tratamento de CCRM custo-efetiva, comparada ao regorafenibe, na perspectiva de pagadores privados no Brasil.

ABSTRACT

Objective: To determine the cost-effectiveness analysis of trifluridine/tipiracil chloridrate (FTD/TPI) compared to best supportive care (BSC) and regorafenib for the treatment of polytreated metastatic colorectal carcinoma (mCRC) (3rd line or later lines) in the private payer perspective in Brazil. **Methods:** A partitioned survival model was developed based on three health states. Effectiveness was measured in life-years gained and *Quality-Adjusted Life Years* (QALYs). Costs were obtained from the perspective of the supplementary healthcare system in Brazil considering a time horizon of five years. Univariate and probabilistic sensitivity analyses were performed to evaluate the robustness of the model. **Results:** The use of FTD/TPI may generate better clinical outcomes versus BSC and resource savings versus regorafenib. FTD/TPI provided more 0,098 years of life per

Recebido em: 14/07/2021. Aprovado para publicação em: 11/09/2021.

1. Instituto COI de Educação e Pesquisa, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Oncologia Americas, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. IQVIA Solutions, Real World Insights, São Paulo, SP, Brasil.

4. Laboratórios Servier, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: O projeto foi financiado pelo Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

Conflito de interesses: Luciana Mardegan, Sandro Albuquerque e Juliana Festa são funcionários do Laboratórios Servier do Brasil. Os demais autores declaram não haver conflito de interesses.

Autor correspondente: Juliana Festa. Estrada dos Bandeirantes, 4.211, Jacarepaguá, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 22775-113. E-mail: juliana.festa@servier.com

patient and an incremental quality of life of 0,072 compared to BSC. Regarding regorafenib, FTD/TPI provided a cost reduction of R\$ 2.088,49 per patient and similar clinical benefits. **Conclusion:** FTD/TPI represents a cost-effective treatment option for mCRC compared to regorafenib from the perspective of the supplementary healthcare system in Brazil.

Introdução

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro câncer mais incidente no Brasil, ficando atrás apenas do câncer de próstata e mama (WHO, 2020). Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estimam-se, para cada ano do triênio de 2020-2022, 20.540 casos de CCR em homens e 20.470 em mulheres (INCA, 2020). Esses valores correspondem a um risco estimado de 19,64 e 19,03 casos novos a cada 100 mil homens e mulheres, respectivamente (INCA, 2020). Em 20 anos, o número de novos casos e de mortes relacionadas ao CCR poderá quase duplicar (WHO, 2020). Atualmente, a estimativa do número de mortes em 2020 é de 25.500, podendo chegar a 47.500 óbitos por CCR no Brasil em 2040 (WHO, 2020).

O câncer colorretal metastático (CCRm) é o estágio avançado da doença, em que, muitas vezes, não é possível realizar a ressecção do tumor. Nesses casos, o tratamento deve ser realizado de forma contínua, com o objetivo de prolongar a sobrevida, diminuir os sintomas relacionados ao tumor, postergar a progressão da doença e manter a qualidade de vida dos pacientes (Van Cutsem *et al.*, 2014). Aproximadamente 25% dos pacientes apresentam metástase no momento do diagnóstico e cerca de 50% apresentarão metástase durante o curso da doença, contribuindo para uma elevada taxa de mortalidade relacionada a esse tipo de câncer (Van Cutsem *et al.*, 2014).

Dos pacientes com CCRm, apenas 28% recebem tratamento em terceira linha (Abrams *et al.*, 2014) e, embora a doença esteja em um estágio mais avançado, esses pacientes ainda estão aptos a receber tratamento, sendo fundamental uma opção terapêutica adequada e otimizada para essa fase (Chibaudel *et al.*, 2012; Heiman *et al.*, 2014).

No Brasil, o tratamento de CCRm no Sistema Único de Saúde (SUS) enfrenta limitações em relação à disponibilidade de tratamentos além da quimioterapia tradicional. Em 2019, apenas 1% dos tratamentos farmacológicos utilizados para CCRm no SUS não utilizaram esquemas clássicos de quimioterapia. Já no sistema de saúde suplementar, 76% dos tratamentos utilizados incluíram outros tipos de terapias, como anti-VEGF e anti-EGFR (Interfarma, 2019).

Trifluridina/cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) (Lonsurf®) e regorafenibe (Stivarga®) são medicamentos orais que podem ser usados após a segunda linha de tratamento para CCRm, depois que o paciente se tornou refratário ou intolerante ao tratamento-padrão. Ambos são recomendados pelas diretrizes internacionais de tratamento do CCRm da *European*

Society for Medical Oncology (ESMO) (ESMO, 2016; Van Cutsem *et al.*, 2014) e da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (National Comprehensive Cancer Network, 2018). De acordo com a diretriz nacional da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) para câncer de cólon avançado, os tratamentos recomendados em terceira ou quarta linha em pacientes com a doença irresssecável, independentemente do tipo de mutação RAS/BRAF, são regorafenibe e FTD/TPI (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 2021). Esses medicamentos foram aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa, 2017, 2020), *European Medicines Agency* (EMA, 2019a; EMA, 2019b) e *Food and Drug Administration* (FDA, 2015, 2016). No contexto das agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde, somente FTD/TPI foi aprovado e recomendado pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para pacientes com CCRm tratados previamente (NICE, 2015, 2016).

FTD/TPI é um medicamento antineoplásico oral e imunomodulador composto por trifluridina, substância análoga da timidina, um nucleosídeo-base, e cloridrato de tipiracila, um inibidor da timidina fosforilase (Anvisa, 2020). A trifluridina é incorporada ao DNA, o que resulta em efeitos antitumorais. O cloridrato de tipiracila é um inibidor da timidina fosforilase, o que diminui a degradação da trifluridina, prologando o seu efeito (Fukushima *et al.*, 2000). FTD/TPI demonstrou benefício na sobrevida global estatisticamente significativo, em comparação ao placebo, com sobrevida global mediana de 7,2 meses *versus* 5,2 meses. Também foi apresentada redução do risco de morte em 31% com o uso de FTD/TPI em relação ao placebo: *hazard ratio* (HR) de 0,69 (intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,59 a 0,81). Em um ano, a taxa de sobrevida foi de 27,1% para FTD/TPI (IC de 95%: 23,3% a 30,9%) e de 16,6% para placebo (IC de 95%: 12,4% a 21,4%) (Van Cutsem *et al.*, 2018).

O regorafenibe é um agente antineoplásico oral que bloqueia as multiproteínas quinases envolvidas na angiogênese tumoral, oncogênese, metástase e imunidade tumoral (Anvisa, 2017; Schmieder *et al.*, 2014). O regorafenibe apresentou benefício estatisticamente significativo na sobrevida global mediana em meses de 6,4 *versus* 5,0 para placebo (HR: 0,774; IC de 95%: 0,64 a 0,94) e uma sobrevida livre de progressão significativamente mais longa, quando comparado ao placebo, com uma mediana em meses de 1,9 *versus* 1,7, respectivamente (HR: 0,494; IC de 95%: 0,42 a 0,58) (Grothey *et al.*, 2013).

Embora tanto regorafenibe quanto FTD/TPI sejam recomendados nas diretrizes de tratamento para CCRm, existe uma preocupação com relação à custo-efetividade na

perspectiva privada brasileira, já que os estudos internacionais de custos desenvolvidos sob a perspectiva de outros países não podem ser extrapolados para o cenário brasileiro de maneira fidedigna. Ambos os medicamentos ainda não estão aprovados no Rol de Procedimentos do sistema de saúde suplementar, sendo disponibilizados aos beneficiários por meio de deliberação ou decisão de incorporação voluntária de operadoras de saúde. Assim, o objetivo deste estudo é avaliar a custo-efetividade de FTD/TPI no tratamento de pacientes com CCRm que tenham sido tratados previamente com terapias disponíveis, como fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, terapia anti-VEGF e, se for RAS do tipo selvagem, uma terapia anti-EGFR, ou não são considerados candidatos para essas terapias, em comparação com opções disponíveis para pacientes nessa linha terapêutica (ou seja, melhor cuidado de suporte [sigla em inglês BSC – *best supportive care*] e regorafenibe), na perspectiva de pagadores privados no Brasil.

Métodos

Estrutura do modelo

Foi construído um modelo de custo-efetividade sob a perspectiva de pagadores do sistema de saúde privado brasileiro por meio do Microsoft Excel®, utilizando uma abordagem de sobrevida particionada com ciclos diários e considerando três estados de saúde: pré-progressão, pós-progressão e óbito. A estrutura do modelo é apresentada na Figura 1 e as setas representam possíveis transições por meio dos estados de saúde do modelo.

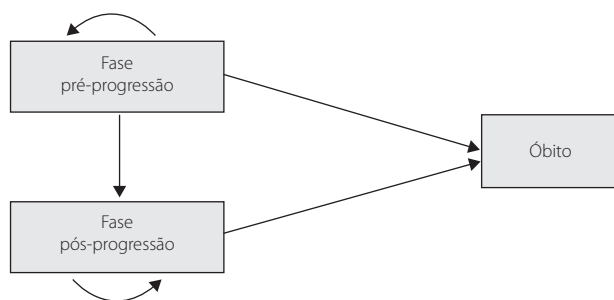


Figura 1. Estrutura do modelo.

As análises de custo-efetividade foram realizadas em tratamentos estratégicos na perspectiva da saúde privada no Brasil: (1) FTD/TPI foi baseado na área de superfície corporal com uma dose inicial em adultos de 35 mg/m²/dose, duas vezes ao dia, nos dias 1 e 5 e nos dias 8 e 12 de cada ciclo de 28 dias (Anvisa, 2020); (2) regorafenibe 160 mg (quatro comprimidos de 40 mg) uma vez ao dia durante três semanas, seguido por uma semana sem terapia, em ciclo de 28 dias (Anvisa, 2017); e (3) BSC, cuidados paliativos sem medicamentos anticâncer.

Um horizonte temporal de cinco anos foi usado no modelo (ou seja, os custos e os resultados para os pacientes

foram considerados até cinco anos após a início do tratamento). Esse horizonte temporal se propõe a refletir a jornada do paciente; após esse período, assumiu-se que mais de 99% dos pacientes já teriam evoluído a óbito em cada braço de tratamento, e posterior extrapolação dos resultados do modelo foi considerada desnecessária para a tomada de decisão.

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde (Ministério da Saúde do Brasil, 2014). Os custos foram considerados na moeda local (R\$).

Este estudo levou em consideração os custos médicos diretos, incluindo aquisição de medicamentos, custos com cuidados paliativos e custo de utilização de recursos e exames de monitoramento. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise (Ministério da Saúde do Brasil, 2014).

Os resultados no modelo foram apresentados na forma de razão custo-efetividade incremental (RCEI) e razão custo-utilidade incremental (RCUI), detalhando os custos, anos de vida (LYs) e anos de vida ajustados pela qualidade (*Quality-Adjusted Life Years* – QALY). QALYs é um resultado combinado para descrever o benefício acumulado do tratamento que leva em consideração tanto o tempo de vida (apresentado como LYs) quanto a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), ajustando o tempo de vida de acordo com a QVRS derivada.

Dados clínicos de eficácia

Utilizando uma coorte hipotética de 1.000 pacientes, o modelo calculou a proporção de pacientes em cada estado de progressão da doença com base nas curvas de sobrevida dos estudos RECURSE (Mayer *et al.*, 2015) e CORRECT (Grothey *et al.*, 2013). O estudo RECURSE, de fase 3, randomizado e duplo-cego, comparou FTD/TPI e placebo no tratamento de pacientes com CCRm refratários a, no mínimo, dois tratamentos de quimioterapia convencional, com progressão tumoral dentro de seis meses da última administração de terapia adjuvante ou dentro de três meses após a última administração, ou, ainda, descontinuação por eventos adversos (Mayer *et al.*, 2015). O estudo CORRECT, de fase 3, randomizado e duplo-cego, analisou pacientes com CCRm tratados com regorafenibe ou placebo após terem recebido terapia-padrão e apresentado progressão tumoral dentro de três meses após a última administração ou terem descontinuado por eventos adversos (Grothey *et al.*, 2013).

Na ausência de estudos clínicos randomizados de comparação direta (*head-to-head*) para avaliação de FTD/TPI e de regorafenibe, foram adotados os resultados de comparação indireta entre FTD/TPI e regorafenibe, estimados por meio do método de Bucher (Bucher *et al.*, 1997). Esse método foi

utilizado previamente em análises de custo-efetividade internacionais desenvolvidas por Bullement *et al.* (Bullement *et al.*, 2018), publicada na *Clinical Colorectal Cancer*, e Kashiwa *et al.* (Kashiwa & Matsushita, 2020), publicada na *Clinical Therapeutics*. Além disso, o método foi discutido pelo NICE na avaliação de FTD/TPI para CCRm (NICE, 2016), e a agência reportou que, pelo fato de ambos os estudos clínicos de FTD/TPI e regorafenibe (Grothey *et al.*, 2013; Mayer *et al.*, 2015) serem controlados por placebo e não permitirem *cross-over* dos pacientes, não se espera que esse método de comparação esteja enviesado.

As curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão de FTD/TPI e placebo foram extrapoladas por meio

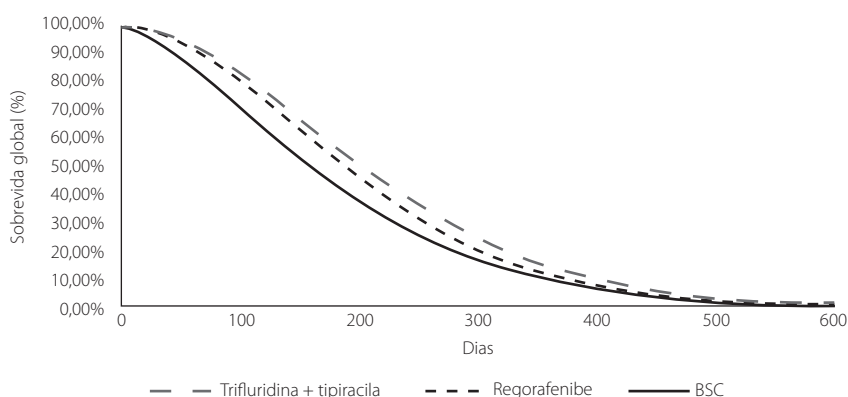
de funções de parametrização, sendo elas lognormal, log-logístico, exponencial e Weibull. Para ambos os tratamentos, a função adotada foi Weibull, cujo comportamento mais se assemelhou às curvas de Kaplan-Meier, com base em inspeção visual. As curvas de regorafenibe foram estimadas a partir das curvas de FTD/TPI, por meio dos *hazard ratios* calculados pelo Método de Bucher (Tabela 1).

As Figuras 2 e 3 mostram as curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão dos tratamentos utilizados no modelo. Desse modo, o modelo calcula o número de pacientes em cada estado, determinando os benefícios clínicos e custos para FTD/TPI, regorafenibe e BSC ao longo de cada ciclo diário.

Tabela 1. *Hazard ratios* de SG e SLP calculados pelo método de Bucher e retirados dos estudos clínicos

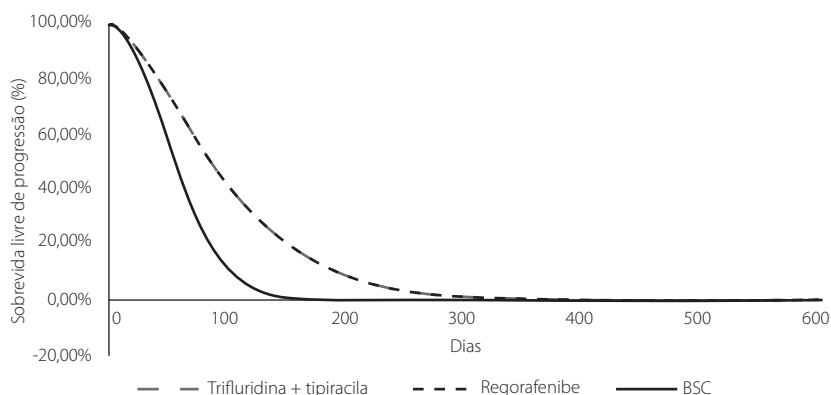
Parâmetro	Comparação	Média	(IC 95%)	EP	Referência
SG	FTD/TPI vs. BSC	0,68	0,58-0,81	0,09	(Mayer <i>et al.</i> , 2015)
	RFB vs. BSC	0,77	0,64-0,94	0,10	(Grothey <i>et al.</i> , 2013)
	RFB vs. FTD/TPI	1,13	0,88-1,46	0,13	Calculado por meio do método de Bucher
SLP	FTD/TPI vs. BSC	0,48	0,41-0,57	0,08	(Mayer <i>et al.</i> , 2015)
	RFB vs. BSC	0,49	0,42-0,58	0,08	(Grothey <i>et al.</i> , 2013)
	RFB vs. FTD/TPI	1,02	0,81-1,29	0,12	Calculado por meio do método de Bucher

FTD/TPI: trifluridina/cloridrato de tipiracila; BSC: *best supportive care*; RFB: regorafenibe; IC: intervalo de confiança; SG: sobrevida global, SLP: sobrevida livre de progressão; EP: erro-padrão.



BSC: *best supportive care*.

Figura 2. Curva de sobrevida global dos tratamentos avaliados.



BSC: *best supportive care*.

Figura 3. Curva de sobrevida livre de progressão dos tratamentos avaliados.

Dados de utilidade

Para mensuração dos benefícios em qualidade de vida, foram adotados parâmetros de utilidade variáveis com base no estado de saúde do paciente (pré-progressão e pós-progressão). Não houve avaliação de qualidade de vida no estudo clínico RECORDE (Mayer *et al.*, 2015). Por outro lado, o estudo clínico CORRECT avaliou os efeitos do uso de regorafenibe por meio do questionário EQ-5D-3L (Grothey *et al.*, 2013). Segundo esse questionário, na linha de base, pacientes do grupo regorafenibe apresentaram utilidade no valor de 0,73, enquanto pacientes do grupo placebo apresentaram valor de 0,74. Ao final do tratamento, ambos os grupos apresentaram valor de utilidade igual a 0,59, sugerindo semelhante deterioração na qualidade de vida dos pacientes.

Considerando isso, nesse modelo, adotam-se os valores de linha de base, como as utilidades no estado de pré-progressão, e o valor ao final do tratamento, como a utilidade no estado pós-progressão, para regorafenibe e BSC. Dada a ausência de valores de utilidades específicos, as utilidades de FTD/TPI foram assumidas como equivalentes às de regorafenibe nas fases de pré e pós-progressão.

Os anos de vida foram calculados para cada estado de saúde, e a definição do QALYs foi realizada com base na multiplicação da quantidade de anos de vida em cada ciclo pela utilidade de cada tratamento nos estados de pré e pós-progressão da doença.

Dados de custos

Os recursos de saúde considerados referem-se aos custos associados ao tratamento medicamentoso, ao acompanhamento dos pacientes em tratamento, aos cuidados de fim de vida e ao manejo de eventos adversos.

Para a dosagem, que depende da área de superfície corporal do paciente, considerou-se um paciente de 70 anos de idade (De Campos *et al.*, 2017) e adotou-se uma altura média de 166,9 cm para os homens e de 155,0 cm para as mulheres e um peso médio de 70,3 kg para os homens e de 63,4 kg para as mulheres, de acordo com os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2008). Para a análise, foi considerado que 50% dos pacientes eram do sexo feminino (Instituto Nacional de Câncer, 2019).

FTD/TPI está disponível em embalagens com 20 ou 60 comprimidos contendo 15 mg/7,065 mg e 20 mg/9,420 mg, com um preço por mg de R\$ 12,16 para ambas, considerando um preço de fábrica de 18% de ICMS (Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços) (Anvisa, 2021). O regorafenibe é apresentado na forma de comprimido revestido com 40 mg em cartucho com três frascos plásticos contendo 28 comprimidos revestidos cada, com um preço fábrica com 18% de ICMS equivalente a R\$ 4,88 por mg (Anvisa, 2021).

No modelo, também foram considerados exames de monitoramento de acordo com as recomendações da ESMO e da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), além das

dispostas no Manual de Oncologia Clínica do Brasil (MOC) (Chiorean *et al.*, 2020; ESMO, 2016; Manual de Oncologia Clínica, 2019; Van Cutsem *et al.*, 2014), como exame físico, avaliação laboratorial, tomografia de tórax, abdome e pelve e colonoscopia. O custo e a frequência anual dos exames de monitoramento estão descritos na Tabela 2. No modelo, foram consideradas 16 consultas médicas e 16 consultas multiprofissionais por ano (Rozman, 2018), sendo o custo por consulta equivalente a R\$ 224,90 (Associação Médica Brasileira, 2020).

Também foi levado em consideração o custo de cuidados terminais para pacientes com CCR, referentes aos cuidados paliativos dados a esses pacientes ao final da vida. Dessa forma, foi adotado o custo de R\$ 17.215,47 levando em conta custos referentes a internações, tratamentos paliativos, cirurgias, materiais hospitalares e diárias hospitalares (Rozman, 2018).

O modelo incluiu apenas os eventos adversos de grau maior ou igual a 3, cujas frequências foram extraídas do estudo RECORDE para FTD/TPI e BSC e do estudo CORRECT para regorafenibe (Tabela 2). O RECORDE mostrou que o tratamento com FTD/TPI foi associado a poucos eventos adversos graves, sendo a neutropenia (não febril) o evento mais frequente. Já o tratamento com regorafenibe também foi associado a poucos eventos adversos, apresentando a síndrome de mão-pé como o evento mais observado.

Foram estimados os custos de manejo de eventos adversos de grau maior ou igual a 3, incluindo custos de procedimentos clínicos (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2016), custos complementares de hospitalização (Paloni *et al.*, 2016) e quantidade média de dias de hospitalização estimada de acordo com *expertise* médica. O cálculo do custo total dos eventos adversos foi corrigido pelo IPCA (Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo) acumulado de julho de 2016 a maio de 2021, equivalente a 22,34% (Banco Central do Brasil, 2021). Com isso, foi realizada uma ponderação entre o custo individual de cada evento adverso e sua respectiva frequência, resultando em um custo ponderado de eventos adversos para cada medicamento avaliado, como mostra a Tabela 3.

Tabela 2. Custo e frequência de exames de monitoramento

Procedimento	Custo	Frequência anual
Exame físico	R\$ 224,90	4
Avaliação laboratorial*	R\$ 206,40	4
Tomografia de tórax	R\$ 1.061,85	2
Tomografia de abdome e pelve	R\$ 1.524,40	2
Colonoscopia	R\$ 2.104,17	1

*Avaliação laboratorial: hemograma, prova de função hepática e dosagem de antígeno carcinoembrionário. Fonte: Associação Médica Brasileira, 2020; Chiorean *et al.*, 2020; ESMO, 2016; Manual de Oncologia Clínica, 2019; Van Cutsem *et al.*, 2014.

Tabela 3. Frequência, custo total de manejo e custo ponderado de eventos adversos de grau maior ou igual a 3

Evento adverso	Custo total	Frequência – FTD/TPI (Mayer <i>et al.</i> , 2015)	Frequência – Regorafenibe (Grothey <i>et al.</i> , 2013)	Frequência – BSC (Mayer <i>et al.</i> , 2015)
Alanina aminotransferase elevada	R\$ 478,93	2,0%	-	3,8%
Anemia	R\$ 4.561,41	18,0%	2,8%	3,0%
Anorexia	R\$ 9.409,99	-	3,2%	-
Aspartato aminotransferase elevada	R\$ 478,93	4,0%	-	6,1%
Astenia	R\$ 3.275,18	3,0%	-	3,0%
Bilirrubina elevada	R\$ 4.241,33	9,0%	2,0%	11,8%
Cefaleia	R\$ 4.128,98	-	0,6%	-
Creatinina elevada	R\$ 3.324,72	0,9%	-	0,8%
Diarreia	R\$ 5.815,48	3,0%	7,2%	0,4%
Dispneia	R\$ 7.749,47	-	0,2%	-
Disfonia	R\$ 4.881,86	-	0,2%	-
Dor abdominal	R\$ 6.617,86	2,0%	0,2%	3,8%
Eritrodisestesia palmoplantar	R\$ 2.652,93	-	16,6%	-
Estomatite	R\$ 5.441,81	0,4%	-	-
Exantema	R\$ 4.589,10	-	5,8%	-
Fadiga	R\$ 3.530,12	4,0%	9,6%	5,7%
Febre	R\$ 8.289,13	1,0%	0,8%	0,4%
Fosfatase alcalina elevada	R\$ 2.377,53	8,0%	-	10,7%
Hipertensão	R\$ 5.090,25	-	7,2%	-
Hipofosfatemia	R\$ 8.964,40	-	3,8%	-
Isquemia cardíaca	R\$ 9.825,93	0,2%	-	0,4%
Leucopenia	R\$ 1.118,02	21,0%	-	-
Mialgia	R\$ 4.044,56	-	0,4%	-
Mucosite	R\$ 6.456,83	-	3,0%	-
Náusea	R\$ 3.868,11	2,0%	0,4%	1,1%
Neuropatia sensorial periférica	R\$ 4.864,49	-	0,4%	-
Neutropenia	R\$ 1.118,02	38,0%	-	-
Neutropenia febril	R\$ 10.297,66	4,0%	-	-
Perda de apetite	R\$ 8.212,24	4,0%	-	4,9%
Proteinúria	R\$ 3.827,60	-	1,4%	-
Trombocitopenia	R\$ 9.839,06	5,0%	2,8%	0,4%
Vômito	R\$ 3.868,11	2,0%	0,6%	0,4%
Custo ponderado		R\$ 4.167,99	R\$ 3.411,66	R\$ 2.104,80

FTD/TPI: trifluridina/cloridrato de tipiracila; BSC: *best supportive care*.

Análises de sensibilidade

A robustez do modelo foi avaliada por análises de sensibilidade univariada e probabilística. Na análise de sensibilidade univariada, os parâmetros do modelo foram variados a partir de seu valor no caso base para seu limite inferior e superior ou, caso esses não estivessem disponíveis, considerando 20% como padrão de variação, com exceção da taxa de desconto de desfechos e custos, que foram variados de 0% a 10%. Já na análise de sensibilidade probabilística, o modelo foi avaliado a partir de 1.000 simulações utilizando a distribuição gamma para a grande maioria dos

parâmetros. A distribuição beta foi utilizada somente nos dados de taxa de desconto, proporção de mulheres e de utilidade.

Resultados

Com base nos dados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, foi calculada a distribuição do número de pacientes entre os estados de óbito, pré-progressão e pós-progressão em cada ciclo ao longo do horizonte temporal. A Figura 4 mostra a distribuição dos pacientes no braço de FTD/TPI, regorafenibe e BSC.

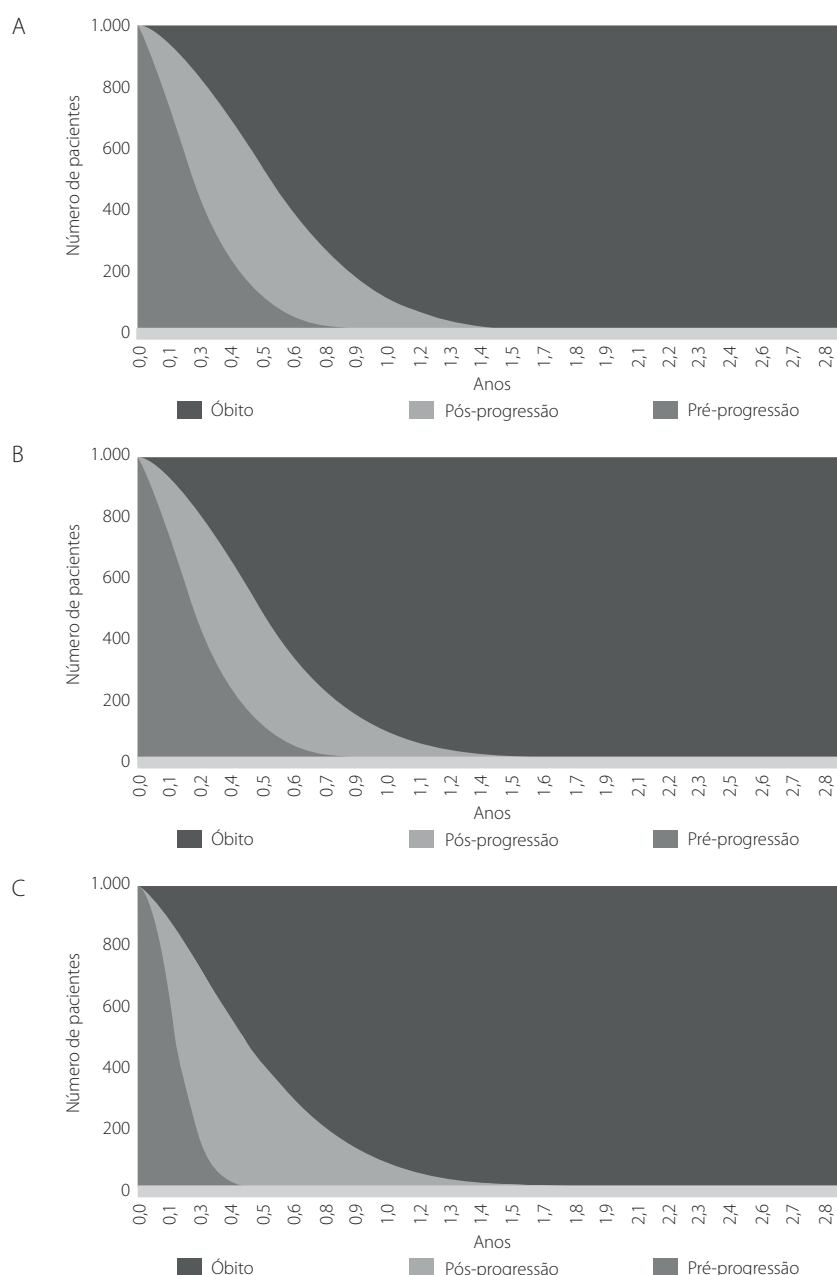


Figura 4. Distribuição dos pacientes no tratamento com (A) FTD/TPI, (B) regorafenibe e (C) BSC.

A Tabela 4 apresenta os anos-vida ganhos por paciente no tratamento com FTD/TPI, regorafenibe e BSC, e a Tabela 5 mostra a composição dos QALYs de cada tratamento nos estados de progressão. FTD/TPI e regorafenibe são superiores ao placebo em relação a anos-vida e QALYs em pacientes com CCRm refratários. O tratamento de CCRm com FTD/TPI proporcionou 0,59 ano-vida e 0,39 QALY por paciente, com regorafenibe foi de 0,55 ano-vida e 0,36 QALY por paciente, enquanto BSC apresentou 0,49 ano-vida e 0,31 QALY. FTD/TPI obteve benefícios clínicos com incremento marginal aos de regorafenibe. Também foram realizados os cálculos dos custos em cada estado de progressão e para os cuidados

terminais da doença (Tabela 6). No âmbito de custos, FTD/TPI demonstrou ser uma opção de tratamento mais econômica do que o regorafenibe, proporcionando uma redução de custos de R\$ 2.088,49 por paciente.

Tabela 4. Composição de anos-vida por paciente

Composição de anos-vida	BSC	Regorafenibe	FTD/TPI
Pré-progressão	0,162	0,268	0,271
Pós-progressão	0,331	0,284	0,320
Total	0,493	0,552	0,591

FTD/TPI: trifluridina/cloridrato de tipiracila; BSC: best supportive care.

Tabela 5. Composição de QALY por paciente

Composição de QALY	BSC	Regorafenibe	FTD/TPI
Pré-progressão	0,120	0,195	0,198
Pós-progressão	0,195	0,168	0,189
Total	0,315	0,363	0,387

FTD/TPI: trifluridina/cloridrato de tipiracila; BSC: *best supportive care*.

Dessa forma, a Tabela 7 mostra os resultados do caso base por paciente para todos os medicamentos analisados, apresentando também o custo por ano de vida ganho, custo por QALY e resultados incrementais. Na comparação entre as terapias ativas, os resultados indicam que FTD/TPI pode ser

custo-efetivo em relação a regorafenibe, uma vez que é uma tecnologia de menor custo e com benefícios clínicos de eficácia com incremento marginal.

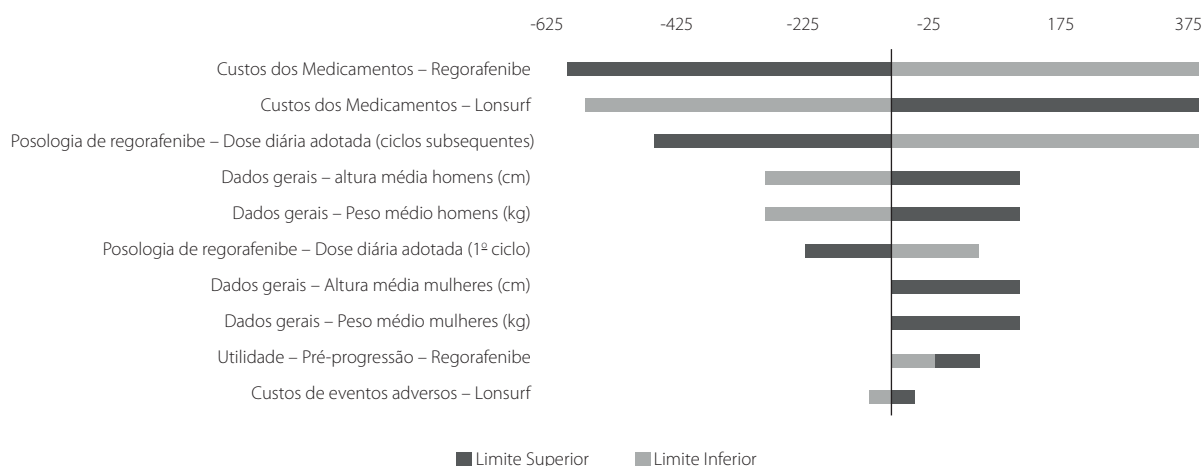
As Figuras 5 e 6 apresentam os resultados da análise de sensibilidade univariada. Para FTD/TPI em relação ao regorafenibe como comparador (Figura 5), os parâmetros que mais impactaram a análise foram os custos de aquisição dos medicamentos regorafenibe e FTD/TPI. Já para FTD/TPI em relação ao BSC (Figura 6), os parâmetros que mais impactaram foram os dados de utilidade pré e pós-progressão de FTD/TPI. As Figuras 7 e 8 mostram o resultado da análise de sensibilidade probabilística em relação ao regorafenibe e BSC, respectivamente, apresentando o plano de custo-efetividade.

Tabela 6. Composição de custos por paciente

Composição de custos	BSC	Regorafenibe	FTD/TPI
Medicamentos (pré-prog.)	-	R\$ 59.317,87	R\$ 55.877,37
Eventos adversos (pré-prog.)	R\$ 2.104,51	R\$ 3.411,18	R\$ 4.167,40
Exames (pré-prog.)	R\$ 1.811,60	R\$ 2.766,48	R\$ 2.800,23
Tratamento de suporte (pré-prog.)	R\$ 1.448,34	R\$ 2.211,74	R\$ 2.238,73
Pós-progressão	R\$ 5.361,56	R\$ 4.604,03	R\$ 5.173,41
Cuidado terminal	R\$ 16.777,97	R\$ 16.725,52	R\$ 16.691,20
Total	R\$ 10.726,00	R\$ 89.036,82	R\$ 86.948,33

FTD/TPI: trifluridina/cloridrato de tipiracila; BSC: *best supportive care*.**Tabela 7.** Resultado do caso base por paciente

Comparador	Custos	Anos-vida	QALYs	Custo/Ano de vida ganho	Custo/QALY ganho
BSC	R\$ 27.503,97	0,493	0,315	R\$ 55.818,51	R\$ 87.312,78
Regorafenibe	R\$ 89.036,82	0,552	0,363	R\$ 161.256,65	R\$ 245.115,77
FTD/TPI	R\$ 86.948,33	0,591	0,387	R\$ 147.118,06	R\$ 224.846,13
Incremental (regorafenibe vs. FTD/TPI)	-R\$ 2.088,49	0,039	0,023	-R\$ 53.734,19	-R\$ 89.032,78
Incremental (BSC vs. FTD/TPI)	R\$ 59.444,36	0,098	0,072	R\$ 604.899,98	R\$ 829.112,11

FTD/TPI: trifluridina/cloridrato de tipiracila; BSC: *best supportive care*.**Figura 5.** Análise de Sensibilidade Univariada de FTD/TPI em relação ao regorafenibe (em milhares de reais).

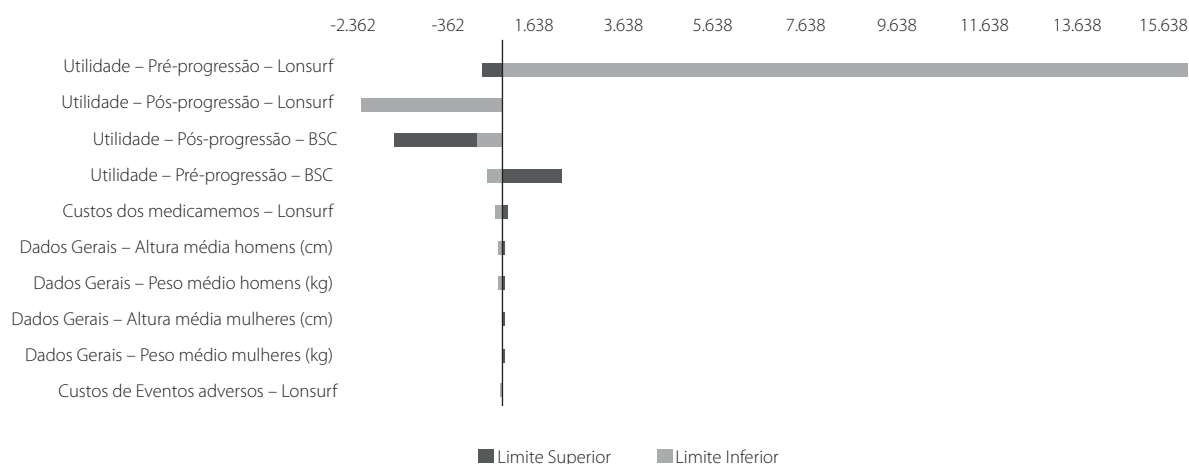


Figura 6. Análise de sensibilidade univariada de FTD/TPI em relação ao BSC (em milhares de reais).

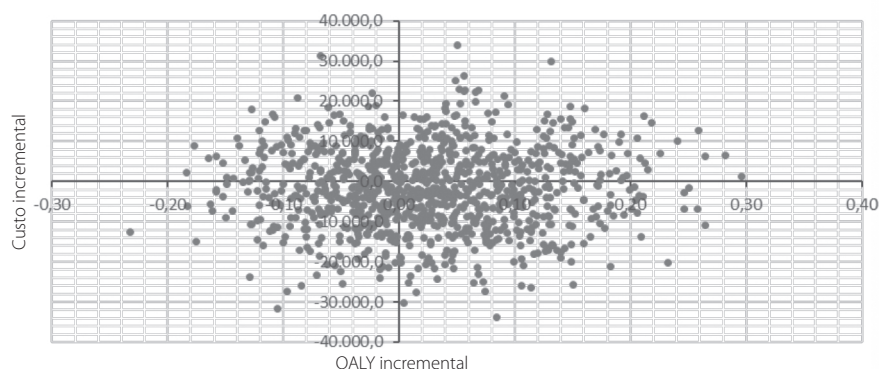


Figura 7. Análise de sensibilidade probabilística de FTD/TPI em relação ao regorafenibe.

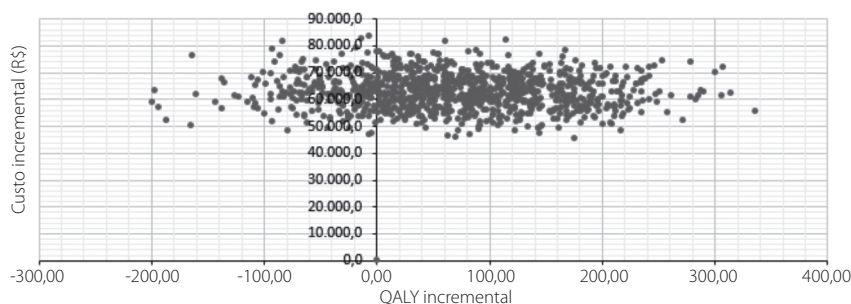


Figura 8. Análise de sensibilidade probabilística de FTD/TPI em relação ao BSC.

Discussão

Os usos de FTD/TPI e regorafenibe no tratamento de CCRm foram avaliados em revisões sistemáticas e metanálises. Esses estudos reportaram que as terapias aparentam ter eficácia semelhante (Abrahao *et al.*, 2018; Sonbol *et al.*, 2019; Su *et al.*, 2020), não sendo observadas diferenças na sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e taxa de controle da doença (Abrahao *et al.*, 2018). Entretanto, em relação à segurança, o estudo de Abrahao *et al.* reportou que regorafenibe foi associado a toxicidade mais significativa de qualquer grau, bem como a toxicidades de graus 3 a 5, em comparação à FTD/TPI (Abrahao *et al.*, 2018).

No que se refere à avaliação econômica, um estudo realizado na Inglaterra, em 2017, avaliou a custo-efetividade de FTD/TPI e regorafenibe em relação ao BSC no tratamento de pacientes com CCRm tratados previamente com, ou não elegíveis a, quimioterapia padrão. FTD/TPI proporcionou uma economia de custo de £ 6.134 e benefícios clínicos (ganho de 0,10 ano-vida e 0,06 QALY), sendo considerado uma tecnologia dominante em comparação ao regorafenibe (ou seja, aumento de benefício esperado e redução de custo esperado) (Bullement *et al.*, 2018). No Japão, uma análise de custo-efetividade reportou resultados semelhantes, demonstrando que FTD/TPI é uma tecnologia custo-efetiva para pacientes com CCRm na terceira linha de tratamento (Kashiwa & Matsushita, 2020).

Neste presente estudo, procurou-se avaliar a relação de custo-efetividade de FTD/TPI no tratamento de pacientes com CCRm em comparação ao regorafenibe e BSC na perspectiva de pagadores privados. Na comparação entre FTD/TPI e BSC, observou-se um incremento nos custos de tratamento com FTD/TPI, dado que o BSC não contempla nenhum tratamento farmacológico. No entanto, FTD/TPI esteve associado a um incremento relevante em anos-vida e QALYs, em linha com os benefícios clínicos reportados no estudo RECURSE (Mayer *et al.*, 2015).

Já na comparação com regorafenibe, foram observados benefícios clínicos com incremento marginal, porém FTD/TPI apresentou-se como uma terapia de menor custo, mostrando ser uma opção econômica de tratamento para pacientes com CCRm politratados. Observa-se que o menor custo de tratamento com FTD/TPI é conduzido, principalmente, pelo menor custo de aquisição em relação a regorafenibe. No âmbito de gestão de saúde, isso indica que FTD/TPI pode apresentar uma vantagem importante dentro da linha de cuidado aos pacientes com CCRm em linhas de tratamento avançadas.

Apesar de FTD/TPI ter apresentado um maior custo com eventos adversos, esse medicamento demonstra ter um perfil de toxicidade distinto do regorafenibe. O evento adverso mais comum para FTD/TPI foi a neutropenia (não febril) e, para regorafenibe, a eritrodissesia palmoplantar (também conhecida por síndrome de mão-pé). A síndrome de mão-pé provoca inchaço, vermelhidão e dor nas palmas das mãos ou nas plantas dos pés, podendo levar a dor intensa e dificuldade de locomoção, afetando, assim, a qualidade de vida do paciente (Oncoguia, 2013). Por outro lado, a neutropenia é um evento adverso mais comum e esperado no tratamento quimioterápico, além da conduta terapêutica estar mais bem estabelecida (Lustberg, 2012).

Em um estudo retrospectivo com o objetivo de analisar a frequência de hospitalização durante o tratamento com regorafenibe e FTD/TPI, a probabilidade de hospitalização no início de terceira ou quarta linha foi de 30% com regorafenibe *versus* 18% com FTD/TPI, em cinco semanas, e de 41% *versus* 28%, em 10 semanas, respectivamente. Dessa forma, o tratamento com regorafenibe foi associado a uma maior probabilidade de hospitalização em pacientes com CCRm em terceira ou quarta linha. Somente regorafenibe apresentou hospitalizações em decorrência de toxicidade gastrointestinal em terceira ou quarta linha de tratamento. Entretanto, as hospitalizações durante a terapia de terceira linha ou linhas subsequentes com regorafenibe e FTD/TPI não tiveram impacto sobre a sobrevida global (Huemer *et al.*, 2020).

É importante advertir que essa avaliação econômica possui limitações inerentes às características do estudo realizado. Por se tratar de um modelo matemático, há incertezas associadas ao método, cujo impacto foi avaliado por meio de análises de sensibilidade, demonstrando o comportamento das variáveis

e a robustez dos resultados do caso base. Outra limitação é a ausência de dados publicados de custo de cuidados paliativos do sistema de saúde privado. Para a composição desse custo, foi utilizado como base um estudo realizado em uma instituição pública brasileira (Rozman, 2018). Também é importante evidenciar que a duração do tratamento foi definida com base em recomendações da bula, não considerando possíveis descontinuações, e que não há estudos clínicos de comparação direta entre FTD/TPI e regorafenibe, o que limitou este estudo à utilização de comparações indiretas. Ressalta-se que há extrapolações dos dados de eficácia dos estudos clínicos para dados de efetividade e que foram utilizados dados internacionais de utilidade. Entretanto, apesar das limitações metodológicas expostas, essa avaliação pode auxiliar no processo de tomada de decisão durante a escolha da terapia para o tratamento de pacientes com CCRm refratários.

Conclusão

A análise econômica realizada baseou-se em um modelo de custo-efetividade para projetar os ganhos em eficácia e os custos relacionados ao tratamento de pacientes com CCRm em um horizonte temporal de cinco anos. Os resultados apresentados mostraram que FTD/TPI proporcionou ganhos em anos de vida e QALY em comparação ao BSC, além de apresentar benefícios clínicos com incremento marginal e menor custo que regorafenibe. Dessa forma, FTD/TPI pode ser uma estratégia custo-efetiva em relação ao regorafenibe na perspectiva do sistema privado brasileiro.

Referências bibliográficas

- Abraham ABK, Ko YJ, Berry S, Chan KKW. A Comparison of Regorafenib and TAS-102 for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(2):113-20.
- Abrams TA, Meyer G, Schrag D, Meyerhardt JA, Moloney J, Fuchs CS. Chemotherapy usage patterns in a US-wide cohort of patients with metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(2):djt371.
- Agência Nacional de Saúde Suplementar. D-TISS Hospitalar – Painel dos Dados do TISS. 2016. Available from: <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/d-tiss-painel-dos-dados-do-tiss#:~:text=O%20D%2DTISS%20%C3%A9%20um,de%20Informa%C3%A7%C3%B5es%20da%20Sa%C3%BAde%20Suplementar>.
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lonsurf [bula]. 2020. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351387411201887/?nomeProduto=Lonsurf>.
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regorafenibe [bula]. 2017. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351208761201462/?substancia=25359>.
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância. Câmara de Regulação – CMED. 2021. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/lista_conformidade_2021_12_v1.pdf.
- AMB – Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. 2020. Available from: <https://amb.org.br/cbhp/Banco Central do Brasil. Calculadora do cidadão. 2021>.

- Available from: <https://www3.bcb.gov.br/CALCIDADAO/publico/exibirFormCorrecaoValores.do?method=exibirFormCorrecaoValores>.
- Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683-91.
- Bullement A, Underhill S, Fougeray R, Hatswell AJ. Cost-effectiveness of Trifluridine/tipiracil for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer in England and Wales. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(1):e143-51.
- Chibaudel B, Tournigand C, André T, de Gramont A. Therapeutic strategy in unresectable metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2012;4(2):75-89.
- Chiorean EG, Nandakumar G, Fadelu T, Temin S, Alarcon-Rozas AE, Bejarano S, et al. Treatment of Patients With Late-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:414-38.
- De Campos FGCM, Figueiredo MN, Monteiro M, Nahas SC, Cecconello I. Incidência de câncer colorretal em pacientes jovens. *Rev Col Bras Cir*. 2017;44(2).
- EMA – European Medicines Agency. EMA public assessment report for Lonsurf. 2019a. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lonsurf>.
- EMA – European Medicines Agency. EMA public assessment report for Stivarga (regorafenib). 2019b. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stivarga>.
- ESMO – European Society for Medical Oncology. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. 2016. Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)34754-4/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34754-4/fulltext).
- FDA – Food and Drug Administration. Highlights of Prescribing Information – Regorafenib. 2016. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/203085s007lbl.pdf.
- FDA – Food and Drug Administration. Highlights of Prescribing Information – Trifluridine and tipiracil. 2015. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/207981s006lbl.pdf.
- Fukushima M, Suzuki N, Emura T, Yano S, Kazuno H, Tada Y, et al. Structure and activity of specific inhibitors of thymidine phosphorylase to potentiate the function of antitumor 2'-deoxyribonucleosides. *Biochem Pharmacol*. 2000;59(10):1227-36.
- Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al.; 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.
- Heiman F, Ripellino C, Visentin E. Real World Data in Oncology: Third- and Fourth-Line Treatments Administered in Metastatic Colon-Rectal Cancer (MCR). *Value Health*. 2014;17(7):A644.
- Huemer F, Piringer G, Schlintl V, Hackl H, Rinnerthaler G, Thaler J, et al. Hospitalizations and clinical outcome in metastatic colorectal cancer during regorafenib or TAS-102 therapy. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2812.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares. 2008. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>.
- Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020 – Incidência de Câncer no Brasil. 2019. Available from: <https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao>.
- Interfarma – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. Câncer no Brasil: A jornada do paciente no sistema de saúde e seus impactos sociais e financeiros. 2019. Available from: <https://www.interfarma.org.br/app/uploads/2021/04/cancer-no-brasil-n-a-jornada-do-paciente-no-sistema-de-saude-e-seus-impactos-sociais-e-financeiros-interfarma.pdf>. Access on: Dec 16, 2021.
- Kashiwa M, Matsushita R. Comparative Cost-utility Analysis of Regorafenib and Trifluridine/Tipiracil in The Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in Japan. *Clin Ther*. 2020;42(7):1376-87.
- Lustberg MB. Management of neutropenia in cancer patients. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012;10(12):825-6.
- Manual de Oncologia Clínica. 2019. Available from: <https://mocbrasil.com/moc-tumores-solidos/cancer-gastrointestinal/9-reto/>.
- 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;372(20):1909-19.
- Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência T e IE. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília - DF; 2014.
- National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer NCCN Guidelines for Patients. 2018.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence. NICE Technology appraisal [TA334] – Regorafenib for metastatic colorectal cancer after treatment for metastatic disease. 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta334/chapter/Advice>.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence. NICE Technology appraisal guidance [TA405] – Trifluridine-tipiracil for previously treated metastatic colorectal cancer. 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta405/chapter/1-Recommendations>.
- Oncoguia. Síndrome Mão-Pé. 2013. Available from: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/sindrome-maope/1340/109/>.
- Paloni E, Asano E, Paiva H. Direct Medical Costs of Treating Chronic Lymphocytic Leukemia Patients in the Private Healthcare System in Brazil: Results From A 24-Month Retrospective Analysis of an Administrative Database (A147). *Value in Health*. 2016;19(3). Available from: <https://coek.info/pdf-direct-medical-costs-of-treating-chronic-lymphocytic-leukemia-patients-in-the-pr.html>.
- Rozman LM. Estimativa de custos de pacientes com câncer em unidade de cuidados paliativos [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo (USP); 2018. Available from: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5137/Tde-27092018-092046/Pt-Br.Php>.
- Schmieder R, Hoffmann J, Becker M, Bhargava A, Müller T, Kahmann N, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): Antitumor and antimetastatic activities in preclinical models of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2014;135(6):1487-96.
- Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos Cólon: doença localizada. Available from: <https://sboc.org.br/images/32.-Diretrizes-SBOC-2021---Clon-localizado-FINAL.pdf>. Access on: Dec 16, 2021.
- Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos Cólon: doença localizada. Available from: <https://sboc.org.br/images/32.-Diretrizes-SBOC-2021---Clon-localizado-FINAL.pdf>. Access on: Dec 16, 2021.
- Sonbol MB, Benkhadra R, Wang Z, Firwana B, Walden DJ, Mody K, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Regorafenib and TAS-102 in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist*. 2019;24(9):1174-9.
- Su GL, Wang YY, Wang JC, Liu H. A meta-analysis comparing regorafenib with TAS-102 for treating refractory metastatic colorectal cancer. *J Int Med Res*. 2020;48(7):300060520926408.
- Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii1-9.
- Van Cutsem E, Mayer RJ, Laurent S, Winkler R, Grávalos C, Benavides M, et al.; RECURSE Study Group. The subgroups of the phase III RECURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2018;90:63-72.
- WHO – World Health Organization. Global Cancer Observatory 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/>.