

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

FRUZAQLA (FRUQUINTINIB)

Tratamento de doentes adultos com cancro colorretal metastático (CCRm) que tenham sido previamente tratados com as terapêuticas padrão disponíveis, incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e agentes anti-EGFR, e que progrediram ou são intolerantes ao tratamento com trifluridina-tipiracilo ou regorafenib

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

02/10/2025

Fruzaqla (Fruquintinib)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 22/09/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Fruquintinib

Nome do medicamento: Fruzaqla

Apresentações:

21 Unidades, Cápsula, 1 mg, nº registo 5883723

21 Unidades, Cápsula, 5 mg, nº registo 5883731

Titular da AIM: Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA PARA A QUAL FOI SOLICITADA AVALIAÇÃO: Tratamento de doentes adultos com cancro colorretal metastático (CCRm) que tenham sido previamente tratados com as terapêuticas padrão disponíveis, incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e agentes anti-EGFR, e que progrediram ou são intolerantes ao tratamento com trifluridina-tipiracilo ou regorafenib.

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento de doentes adultos com cancro colorretal metastático (CCRm) que tenham sido previamente tratados com as terapêuticas padrão disponíveis, incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e agentes anti-EGFR, e que progrediram ou são intolerantes ao tratamento com trifluridina-tipiracilo ou regorafenib.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Fruzaqla (fruquintinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para *tratamento de doentes adultos com cancro colorretal metastático (CCRm) que tenham sido previamente tratados com as terapêuticas padrão disponíveis, incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e agentes anti-EGFR, e que progrediram ou são intolerantes ao tratamento com trifluridina-tipiracilo ou regorafenib.*

Fruzaqla (Fruquintinib)

Face a comparador, terapêutica de suporte, o existe prova de que o medicamento apresenta demonstrou valor terapêutico acrescentado maior.

PERSPETIVA DAS PESSOAS COM DOENÇA:

Esta avaliação considerou os contributos provenientes da auscultação à Europacolon Portugal - Apoio ao Doente com Cancro Digestivo no âmbito do programa INCLUIR.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Fruzaqla (fruquintinib), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro colorretal (CCR) corresponde à 2ª causa de cancro mais frequente e à 4ª causa de morte por cancro em todo o mundo, com cerca de 1,4 milhões de novos casos, constituindo um desafio pela sua elevada incidência e mortalidade. Além do envelhecimento da população, fatores dietéticos, a obesidade, a falta de exercício físico, consumo de álcool e tabaco, também fatores familiares e de hereditariedade, constituem os principais fatores de risco. A frequência de CCR está a aumentar, sendo a prevalência superior em países industrializados.

Em Portugal, é a 2ª forma mais comum de cancro. Em 2018, cerca de 10.000 pessoas foram diagnosticadas com CCR, com uma mortalidade associada de 45%. O número de diagnósticos anuais tem registado um aumento progressivo, estimando-se que 3 a 4% dos indivíduos sejam atingidos pela doença. O pico de incidência surge na 6ª década de vida. Aproximadamente 25% dos doentes apresentam doença metastizada ao diagnóstico. Mesmo nos doentes com doença localizada, cerca de

50 a 60% dos doentes virão a desenvolver metástases, na maioria dos casos (80-90%) com metastização hepática irressecável, contribuindo para a elevada mortalidade de CCR. Nos últimos 20 anos, foram registados avanços no tratamento de CCR, que têm permitido aumentar as alternativas terapêuticas e conseqüente melhoria de sobrevivência e qualidade de vida. A abordagem da doença metastática é complexa, incluindo tratamento sistémico e cirúrgico (tumor primário e/ou metástases), sendo que a decisão sobre a melhor estratégia para a sequência de tratamento deve envolver uma equipa multidisciplinar. Atualmente, a taxa de sobrevivência aos 5 anos atinge os 65%, de acordo com o estadiamento da doença (90% no estadiamento I; 15% no estadiamento IV). Se por um lado, a definição de prognóstico tem por base o estadiamento clínico-patológico tradicional, a evolução sugere que se trata de uma doença heterogénea no respeitante ao prognóstico e na resposta à terapêutica.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Fruquintinib (FRUZAQLA®) é um novo TKI anti-VEGFR oral. Este fármaco é um inibidor potente e altamente seletivo de moléculas pequenas de VEGFR-1, -2 e -3.

O fruquintinib é eliminado principalmente pelo metabolismo do CYP450 e não-CYP450 (isto é, sulfatação e glucuronidação).

O fruquintinib administra-se por via oral na dose de 5 mg 1 vez por dia durante 21 dias consecutivos de um ciclo de tratamento de 28 dias.

Estão aprovadas e comparticipadas em Portugal diversas terapêuticas em contexto metastático, incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-EGFR, agentes anti-VEGF e trifluridina-tipiracilo. De facto, sabemos que a angiogénese desempenha um papel crítico no crescimento neoplásico, progressão e metastização do cancro colorretal (CRC) num processo regulado pelos membros da família do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e seus recetores (VEGFR). Vários inibidores de tirosina quinase anti-VEGFR (TKIs) de moléculas pequenas, como regorafenib, demonstraram ser eficazes no tratamento do cancro colorretal metastático (mCRC) pelo que tem havido avanços recentes em outros TKIs anti-VEGFR para o tratamento do CCRm.

Na população de doentes adultos com cancro colorretal metastático (CCRm) que tenham sido previamente tratados com as terapêuticas padrão disponíveis, incluindo quimioterapia à base de

fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e agentes anti-EGFR, e que progrediram durante o tratamento com trifluridina-tipiracilo ou regorafenib ou são intolerantes aos mesmos não existe terapêutica específica financiada, aprovada ou recomendada, pelo que se deve considerar que o comparador mais adequada será a terapêutica de suporte.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de fruquintinib “para o tratamento de doentes adultos com cancro colorretal metastático que tenham sido previamente tratados com as terapêuticas padrão disponíveis, incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e agentes anti-EGFR, e que progrediram ou são intolerantes ao tratamento com trifluridina-tipiracilo ou regorafenib”.

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção, e o comparador selecionado para a avaliação de fruquintinib.

Tabela 1. População, intervenção, e comparador selecionado

	População	Intervenção	Comparador
1	Doentes adultos com cancro colorretal metastático previamente tratados com as terapêuticas padrão disponíveis	Fruquintinib	Terapêutica de suporte

Tabela 2. Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Fruquintinib (FRUZAQLA®) é um novo TKI anti-VEGFR oral. Este fármaco é um inibidor potente e altamente seletivo de moléculas pequenas de VEGFR-1, -2 e -3. O fruquintinib é eliminado principalmente pelo metabolismo do CYP450 e não-CYP450 (isto é, sulfatação e glucuronidação). O fruquintinib administra-se por via oral na dose de 5 mg 1 vez por dia durante 21 dias consecutivos de um ciclo de tratamento de 28 dias.
	Medicamento comparador	Terapêutica de suporte

Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	N/A
	Medicamento comparador	N/A

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidos encontram-se na Tabela 3. Foram classificadas estas medidas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos.”

Tabela 3. Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Sobrevivência global	9	Crítica
Qualidade de vida	9	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	5	Importante
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica
Interrupção do tratamento por eventos adversos	8	Crítica
Taxa de eventos adversos de grau 3 e 4	7	Crítica
Taxa de eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de fruquintinib numa única população (doentes adultos com cancro colorretal metastático previamente tratados com as terapêuticas padrão disponíveis), em que a intervenção era fruquintinib, e o comparador era terapêutica de suporte.

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report* (CSR) de dois estudos: o estudo 2013-013-00CH1 (FRESCO)², e o estudo 2019-013-GLOBI (FRESCO-2)².

O estudo 2013-013-00CH1 (FRESCO)², foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 28 centros da China, de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, que incluiu 416 doentes com adenocarcinoma colorretal metastático, que receberam previamente pelo menos uma segunda linha de quimioterapia (incluindo fluoruracilo, oxaliplatina, e irinotecano), e apresentavam falência a esta linha de tratamento, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem fruquintinib, na dose de 5 mg/dia (n= 278), ou placebo (n= 138), e avaliou a sobrevivência global. Nos grupos fruquintinib e controlo, respetivamente, tinham recebido previamente inibidores VEGF, 30,2% e 29,7%; e tinham recebido previamente inibidores EGFR, 14,4% e 13,8%. Este estudo, por ser um estudo exclusivamente na população asiática, e por não incluir a população de interesse, que eram doentes adultos com cancro colorretal metastático previamente tratados com as terapêuticas padrão disponíveis (incluindo agentes anti-VEGF e agentes anti-EGFR, e que progrediram ou são intolerantes ao tratamento com trifluridina-tipiracilo ou regorafenib), foi considerado que não era relevante para a presente avaliação.

O estudo 2019-013-GLOBI (FRESCO-2)², referido daqui em diante como estudo FRESCO-2, foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 124 centros dos EUA, Europa, Japão, e Austrália, de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, que incluiu 691 doentes com adenocarcinoma colorretal metastático; que progrediram ou eram intolerantes a trifluridina-tipiracilo ou regorafenib; que foram previamente tratados com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, e um agente biológico anti-VEGF (bevacizumab, aflibercept, ou ramucirumab) e, se *RAS-wild-type*, com um tratamento anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab), que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem fruquintinib, na dose de 5 mg/dia (n= 461), ou placebo (n= 230), e avaliou a sobrevivência global. Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

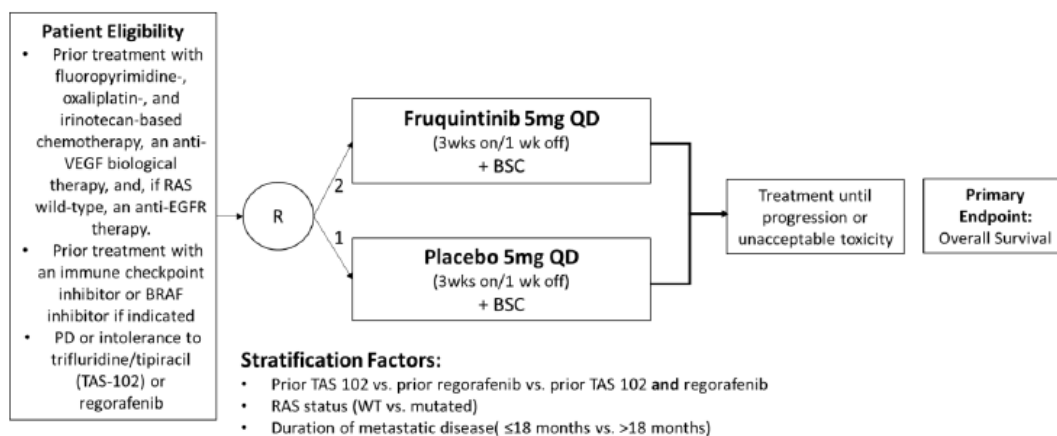
Estudo FRESCO-2²

Desenho de estudo

O estudo FRESCO-2 foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 124 centros dos EUA, Europa, Japão e Austrália, de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, que incluiu 691 doentes com adenocarcinoma colorretal metastático; que progrediram ou eram intolerantes a trifluridina-tipiracilo ou regorafenib; que foram previamente tratados com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, e um agente biológico anti-VEGF (bevacizumab, aflibercept ou ramucirumab) e, se *RAS-wild-type*, com um tratamento anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab), que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem fruquintinib, por via oral, na dose de 5 mg/dia durante 21 dias consecutivos de um ciclo de tratamento de 28 dias (n= 461), ou placebo (n= 230), e avaliou a sobrevivência global.

O desenho do estudo FRESCO-2 está representado na Figura 1.

Figura 1. Desenho do estudo FRESCO-2 (Fonte: Extraído de referência 2)



Abbreviations: BRAF = serine/threonine protein kinase B-Raf; BSC = best supportive care; EGFR = epidermal growth factor receptor; PD = progressive disease; PO = oral(ly); QD = once daily; R = randomization; *RAS* = Rat sarcoma; VEGF = vascular endothelial growth factor; WT = wild-type.

Notes: Fruquintinib group: fruquintinib 5 mg PO, QD, plus BSC, 3 weeks on/1 week off, every 4-week cycle. Control group: matching placebo 5 mg PO, QD, plus BSC, 3 weeks on/1 week off, every 4-week cycle.

O estudo teve início a 14 de agosto de 2020, e data de corte (análise final) de 24 de junho de 2022.

Cr terios de inclus o e exclus o

O estudo incluiu doentes adultos (≥ 18 anos), com adenocarcinoma colorretal hist gica ou citologicamente documentado, metastático; que progrediram ou eram intolerantes a trifluridina-tipiracilo ou regorafenib; que foram previamente tratados com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, e um agente biológico anti-VEGF (bevacizumab, aflibercept ou ramucirumab) e, se RAS-*wild-type*, com um tratamento anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab). Se os doentes apresentassem deficiência de repara o de incompatibilidade (dMMR) ou instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) tinham de ter recebido inibidores do *checkpoint*, se disponíveis no país, a menos que o doente não fosse elegível para este tratamento. Se o doente tivesse recebido oxaliplatina no contexto adjuvante, e desenvolvesse doença metastática no prazo de 6 meses após completar este tratamento, era considerado elegível sem que tivesse recebido oxaliplatina no contexto metastático. Para serem includos os doentes tinham de ter pelo menos 40 Kg de peso corporal, apresentarem um estado funcional ECOG de 0 ou 1, terem doença mensurável pelo RECIST versão 1.1, apresentarem uma expectativa de vida superior a 12 semanas e, nos doentes com muta o BRAF, terem recebido tratamento com inibidores BRAF.

Foram excluídos, os doentes com história ou presença de hemorragia em qualquer local nos 2 meses anteriores, com história de eventos tromboembólicos nos últimos 6 meses, com AVC ou AIT nos últimos 12 meses, ou com doença cardiovascular clinicamente significativa.

Aleatoriza o, aloca o aos braços de tratamento, e ocult o

Os doentes foram aleatorizados, numa rela o de 2:1, para receberem fruquintinib ($n = 461$), ou placebo ($n = 230$), através de um sistema de resposta *web/voz* interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatoriza o único na altura da aleatoriza o.

A aleatoriza o foi estratificada por tratamento prévio com trifluridina-tipiracilo ou regorafenib (trifluridina-tipiracilo vs. regorafenib vs. trifluridina-tipiracilo + regorafenib), estado RAS (mutado vs. *wild type*) e dura o da doença metastática (≤ 18 meses vs. > 18 meses). O estudo foi realizado em dupla ocult o, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores não tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados.

Procedimentos

Foram efetuadas visitas nos dias 1 e 21 dos ciclos 1 a 3, e no dia 1 de todos os ciclos a partir do ciclo 4.

Foram efetuadas avaliações tumorais usando tomografia axial computadorizada (TAC) ou ressonância magnética (RMN), no basal, e no dia 1 do ciclo 3, no dia 1 do ciclo 5, e depois a cada 8 semanas (no dia 1 dos ciclos 7, 9, 11, etc.), até à progressão da doença.

A qualidade de vida foi avaliada pelos questionários QLQ-C30 e EQ-5D-5L no basal, e no dia 1 do ciclo 3, no dia 1 do ciclo 5, e depois a cada 8 semanas (no dia 1 dos ciclos 7, 9, 11, etc.).

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi a sobrevivência global, definida como o tempo (em meses) desde a aleatorização até à morte de qualquer causa.

A medida de resultado secundária principal foi a sobrevivência livre de progressão, definida como o tempo (em meses) desde a aleatorização até à primeira documentação radiográfica de progressão objetiva, avaliada pelo RECIST versão 1.1, avaliada pelo investigador. Outras medidas de resultado secundárias foram a taxa de resposta global e a duração da resposta. O estudo incluiu ainda medidas exploratórias de qualidade de vida (EORTC QLQ-C30 e EQ-5D-5L). O EORTC QLQ-C30 é um questionário de qualidade de vida específico para o cancro, que inclui 30 tópicos, que são agrupados em 15 subescalas: escala de qualidade de vida/estado de saúde global; 5 escalas funcionais – funcionamento físico, funcionamento profissional, funcionamento emocional, funcionamento cognitivo, e funcionamento social; 3 escalas de sintomas – fadiga, náuseas e vômitos, dor; 6 tópicos isolados – dispneia, insónia, perda de apetite, obstipação, diarreia, dificuldades financeiras

Todas as escalas e tópicos isolados tem uma pontuação que varia entre 0 e 100 após transformação linear e, de acordo com o TAIM, a diferença mínima clinicamente importante (MID) varia entre 6,35 e 14,24 pontos. Em relação ao questionário EQ-5D-5L a MID é de 0,063 para a pontuação índice, e de 7 para a VAS.

Análise estatística

Para todas as análises de eficácia foi utilizada a população intenção de tratar que incluiu todos os doentes aleatorizados, analisados ao braço a que foram alocados. Para todas as análises de segurança

foi utilizada a população que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

O estudo previa a realização de uma análise interina para avaliar futilidade, quando se tivessem observado 160 mortes.

Para controlar o erro global de tipo I para 0,05 (bilateral), relacionado com a análise interina, o nível de significância foi ajustado usando a função de consumo de alfa de *O'Brien-Fleming* (alocado um alfa de 0,0001 à análise interina). O estudo foi controlado para multiplicidade tendo em conta a análise da medida de resultado primária (sobrevivência global), e secundária principal (sobrevivência livre de progressão), através de uma sequência hierarquizada de testes: se a análise de sobrevivência global apresentasse um $p \leq 0,05$, a superioridade em termos de sobrevivência livre de progressão podia ser testada a um alfa (bilateral) de 0,05.

A análise final de sobrevivência global teria lugar quando se tivessem observado 480 mortes.

Em termos de sobrevivência global, estimou-se que seriam necessárias 480 mortes, e 687 doentes, para detetar uma razão de riscos de 0,73, a um nível de alfa de 0,025 (unilateral), com um poder de 90%, assumindo uma mediana de sobrevivência global de 6,8 meses no grupo fruquintinib, e de 5,0 meses no grupo controlo, tendo os seguintes pressupostos: 10% de saídas/ano, aleatorização a 2:1, maturidade dos dados 70%.

Os dados em falta foram assumidos como em falta de forma aleatória, e não foram imputados.

Emendas ao protocolo

O estudo teve 4 Emendas ao protocolo. Pela Emenda 1 ao protocolo (8 abril de 2020) os doentes podiam continuar a receber o tratamento após progressão da doença se, na opinião do investigador, fosse considerado benéfico.

Pelas Emendas 2 (30 de outubro de 2020) e 4 (24 junho de 2021) foi aumentado o número de centros de investigação, e de doentes a incluir.

Resultados

O estudo FRESCO-2 teve início a 14 de agosto de 2020, e data de corte (análise final) de 24 de junho de 2022.

Fluxo de doentes

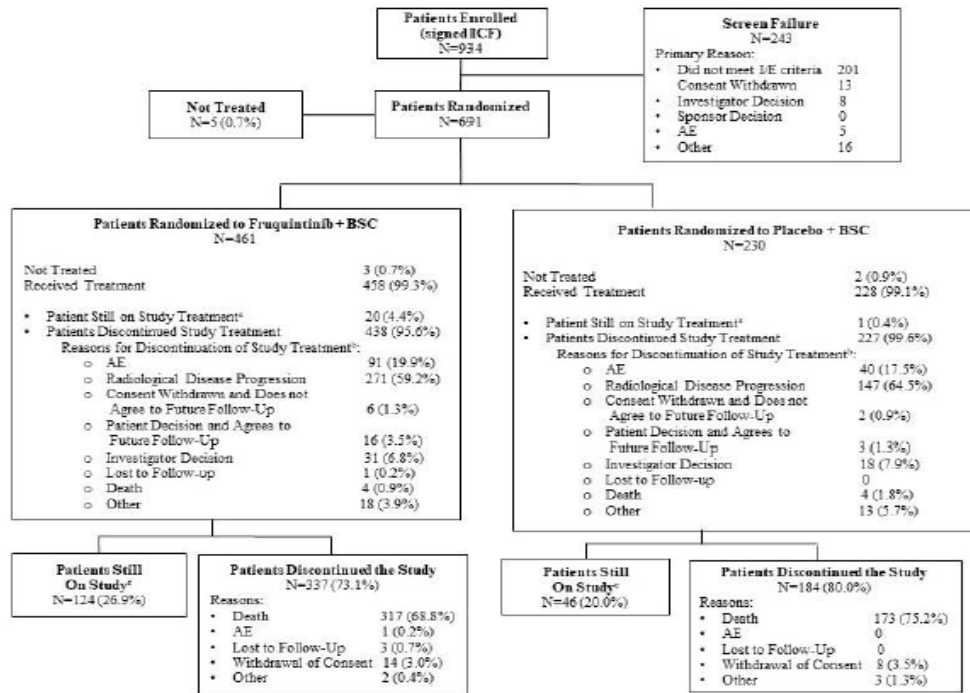
O estudo FRESCO-2 incluiu 691 doentes com adenocarcinoma colorretal metastático; que progrediram ou eram intolerantes a trifluridina-tipiracilo ou regorafenib; que foram previamente tratados com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, e um agente biológico anti-VEGF (bevacizumab, aflibercept ou ramucirumab) e, se RAS-*wild-type*, com um tratamento anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab), que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem fruquintinib, por via oral, na dose de 5 mg/dia durante 21 dias consecutivos de um ciclo de tratamento de 28 dias (n= 461), ou placebo (n= 230).

Nos grupos fruquintinib e controlo, respetivamente, descontinuaram tratamento, 438/461 doentes (95,6%) e 227/230 doentes (99,6%), a maioria por eventos adversos (19,9% vs. 17,5%), ou progressão da doença (59,2% vs. 64,5%).

Receberam tratamento 453/461 doentes (99,3%) no grupo fruquintinib, e 228/230 doentes (99,1%) no grupo controlo.

Estes dados são apresentados na Figura 2.

Figura 2: Fluxo de doentes do estudo FRESCO-2 (Fonte: Extraído de referência 2)



Características basais dos doentes

A idade média era de 62,2 anos, 47,0% tinha 65 anos ou mais, 80,9% era de raça branca, e 8,8% eram de raça asiática, sem diferenças entre grupos de tratamento. Mais doentes no grupo fruquintinib eram do sexo feminino (46,9% vs. 39,1%).

As características demográficas basais encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4: Características demográficas das populações do estudo FRESCO-2 (Fonte: Extraído de referência 2)

Category	Fruquintinib + BSC (N = 461)	Placebo + BSC (N = 230)	Total (N = 691)
Age, years^a			
Mean (Std Dev)	62.2 (10.41)	62.4 (9.67)	62.2 (10.16)
Median (Q1, Q3)	64.0 (56.0, 70.0)	64.0 (56.0, 69.0)	64.0 (56.0, 70.0)
Min, max	25, 82	30, 86	25, 86
Age Categories, n (%)			
< 65 years	247 (53.6)	119 (51.7)	366 (53.0)
≥ 65 years	214 (46.4)	111 (48.3)	325 (47.0)
Sex, n (%)			
Female	216 (46.9)	90 (39.1)	306 (44.3)
Male	245 (53.1)	140 (60.9)	385 (55.7)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Asian	43 (9.3)	18 (7.8)	61 (8.8)
Black or African American	13 (2.8)	7 (3.0)	20 (2.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	3 (0.7)	2 (0.9)	5 (0.7)
White	367 (79.6)	192 (83.5)	559 (80.9)
Other	5 (1.1)	2 (0.9)	7 (1.0)
Multiple races ^b	2 (0.4)	0	2 (0.3)
Not reported/unknown	28 (6.1)	8 (3.5)	36 (5.2)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	20 (4.3)	14 (6.1)	34 (4.9)
Not Hispanic or Latino	405 (87.9)	202 (87.8)	607 (87.8)
Not reported/unknown	36 (7.8)	14 (6.1)	50 (7.2)
Region and Country, n (%)			
North America	82 (17.8)	42 (18.3)	124 (17.9)
Europe	329 (71.4)	166 (72.2)	495 (71.6)
Asia Pacific (Japan and Australia)	50 (10.8)	22 (9.6)	72 (10.4)

Do total, 32,3% tinha doença em estadio III, 55,4% em estadio IV; 20,0% apresentavam tumor no colon direito, 34,9% no colon esquerdo, e 30,8% no reto; 36,9% apresentava estado RAS *wild-type*, e 63,1% apresentava RAS mutado; 92,9% apresentava MSS e/ou pMMR; 86,7% apresentava estado BRAF *wild-type*; sem diferenças entre grupos de tratamento. Mais doentes no grupo fruquintinib apresentavam múltiplas metástases (86,8% vs. 82,2%).

As características clínicas basais encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5: Características clínicas das populações do estudo FRESCO-2 (Fonte: Extraído de referência 2)

Category	Fruquintinib + BSC (N = 461)	Placebo + BSC (N = 230)	Total (N = 691)
Time Since First Diagnosis of CRC, months^a			
Mean (Std Dev)	52.74 (30.406)	56.02 (28.846)	53.83 (29.914)
Median (Q1, Q3)	47.18 (30.62, 67.38)	49.38 (33.35, 74.81)	47.93 (31.51, 70.01)
Min, Max	6.0, 242.4	7.1, 154.4	6.0, 242.4
Stage of CRC at First Diagnosis, n (%)			
Stage I	20 (4.3)	6 (2.6)	26 (3.8)
Stage II	32 (6.9)	17 (7.4)	49 (7.1)
Stage III	139 (30.2)	84 (36.5)	223 (32.3)
Stage IV	264 (57.3)	119 (51.7)	383 (55.4)
Missing	6 (1.3)	4 (1.7)	10 (1.4)
Primary Tumor Location at First Diagnosis, n (%)			
Colon	279 (60.5)	137 (59.6)	416 (60.2)
Right (cecum, ascending colon, and hepatic flexure)	92 (20.0)	46 (20.0)	138 (20.0)
Left (splenic flexure, descending colon, transverse colon, sigmoid colon)	162 (35.1)	79 (34.3)	241 (34.9)
Right and left	3 (0.7)	2 (0.9)	5 (0.7)
Unknown	22 (4.8)	10 (4.3)	32 (4.6)
Rectum	143 (31.0)	70 (30.4)	213 (30.8)
Colon and rectum	39 (8.5)	23 (10.0)	62 (9.0)
Colon-right (cecum, ascending colon, and hepatic flexure)	5 (1.1)	7 (3.0)	12 (1.7)
Colon-left (splenic flexure, descending colon, transverse colon, sigmoid colon)	30 (6.5)	13 (5.7)	43 (6.2)
Colon-right and left	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Colon-unknown	3 (0.7)	3 (1.3)	6 (0.9)
Duration of Metastatic Disease, months^b			
Mean (Std Dev)	44.01 (23.978)	46.65 (24.607)	44.89 (24.204)
Median (Q1, Q3)	37.88 (26.12, 56.84)	40.97 (28.02, 59.86)	39.03 (27.01, 58.25)
Min, Max	6.0, 192.8	7.1, 147.1	6.0, 192.8
Categories			
≤ 18 months	37 (8.0)	13 (5.7)	50 (7.2)
> 18 months	424 (92.0)	217 (94.3)	641 (92.8)
Number of Metastatic Sites, n (%)			
Single	61 (13.2)	41 (17.8)	102 (14.8)
Multiple	400 (86.8)	189 (82.2)	589 (85.2)
R4S Status, n (%)			
Wild-type	170 (36.9)	85 (37.0)	255 (36.9)
Mutant	291 (63.1)	145 (63.0)	436 (63.1)

Category	Fruquintinib + BSC (N = 461)	Placebo + BSC (N = 230)	Total (N = 691)
<i>BRAF</i> Status, n (%)			
Wild-type	401 (87.0)	198 (86.1)	599 (86.7)
V600E mutation	7 (1.5)	10 (4.3)	17 (2.5)
Other	53 (11.5)	22 (9.6)	75 (10.9)
Microsatellite/Mismatch Repair Status, n (%)			
MSS and/or pMMR	427 (92.6)	215 (93.5)	642 (92.9)
MSI-H and/or dMMR	5 (1.1)	4 (1.7)	9 (1.3)
Unknown	29 (6.3)	11 (4.8)	40 (5.8)

Abbreviations: *BRAF* = B-Raf proto-oncogene; BSC = best supportive care; CRC = colorectal cancer; dMMR = deficient mismatch repair; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum;

MSI-H = microsatellite instability-high; MSS = microsatellite stable; pMMR = proficient mismatch repair; Q1 = 25th percentile; Q3 = 75th percentile; *RAS* = rat sarcoma; Std Dev = standard deviation.

Note: Percentages were based on the number of patients in each treatment group unless otherwise specified.

^a Time since first diagnosis of CRC: (date of randomization – date of first diagnosis of CRC)/30.4375.

^b Duration of metastatic disease: (date of randomization – date of diagnosis of metastasis disease)/30.4375.

Os doentes nos grupos fruquintinib e controlo, respetivamente, tinham recebido em média 5,1 linhas de tratamento; 72,6% tinham recebido mais de três linhas de tratamento para doença metastática; tinham recebido previamente fluoropirimidina 99,9%, oxaliplatina 99,6%, irinotecano 99,6%, trifluridina-tipiracilo 52,2%, regorafenib 8,4%, inibidores do VEGF 96,4%; e inibidores de EGFR 38,8%; sem diferenças entre grupos de tratamento. Estes dados podem ser observados na Tabela 6.

Tabela 6: Tratamento prévio para o cancro (FRESCO-2) (Fonte: Extraído de referência 2)

Category	Fruquintinib + BSC (N = 461)	Placebo + BSC (N = 230)	Total (N = 691)
Prior Oncology Treatments, n (%)^a			
Prior anticancer medication	461 (100)	230 (100)	691 (100)
Prior anticancer radiotherapy	150 (32.5)	73 (31.7)	223 (32.3)
Prior anticancer procedures	373 (80.9)	193 (83.9)	566 (81.9)
Patients With at Least 1 Prior Anticancer Medication, n (%)^b	461 (100) [6345]	230 (100) [3202]	691 (100) [9547]
Prior Treatment Lines^c			
n	461	230	691
Mean (Std Dev)	5.1 (1.84)	5.2 (1.94)	5.1 (1.87)
Median (Q1, Q3)	5.0 (4.0, 6.0)	5.0 (4.0, 6.0)	5.0 (4.0, 6.0)
Min, Max	2, 16	2, 12	2, 16
Number of Prior Treatment Lines, n (%)			
0	0	0	0
1	0	0	0
2	2 (0.4)	3 (1.3)	5 (0.7)
3	75 (16.3)	41 (17.8)	116 (16.8)
> 3	384 (83.3)	186 (80.9)	570 (82.5)
Number of Prior Treatment Lines for Metastatic Disease, n (%)			
≤ 3	125 (27.1)	64 (27.8)	189 (27.4)
> 3	336 (72.9)	166 (72.2)	502 (72.6)
Prior Anticancer Therapy With Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, and Irinotecan, n (%)			
Fluoropyrimidine	460 (99.8)	230 (100)	690 (99.9)
Oxaliplatin	460 (99.8)	228 (99.1)	688 (99.6)
Irinotecan	459 (99.6)	229 (99.6)	688 (99.6)
Prior Therapy With TAS-102 and/or Regorafenib, n (%)			
TAS-102	240 (52.1)	121 (52.6)	361 (52.2)
Regorafenib	40 (8.7)	18 (7.8)	58 (8.4)
TAS-102 and regorafenib	181 (39.3)	91 (39.6)	272 (39.4)
Prior Treatment With VEGF Inhibitors,^d n (%)			
Yes	445 (96.5)	221 (96.1)	666 (96.4)
No	16 (3.5)	9 (3.9)	25 (3.6)
Prior Treatment With EGFR Inhibitors, n (%)			
Yes	88 (38.3)	180 (39.0)	268 (38.8)
No	142 (61.7)	281 (61.0)	423 (61.2)
Prior Treatment With EGFR/VEGF Inhibitors, n (%)			
No anti-VEGF and no anti-EGFR	4 (0.9)	5 (2.2)	9 (1.3)
Anti-VEGF, or anti-EGFR, or both	457 (99.1)	225 (97.8)	682 (98.7)
Anti-VEGF and no anti-EGFR	277 (60.1)	137 (59.6)	414 (59.9)
No anti-VEGF and anti-EGFR	12 (2.6)	4 (1.7)	16 (2.3)
Both anti-VEGF and anti-EGFR	168 (36.4)	84 (36.5)	252 (36.5)

Eficácia**Sobrevivência global**

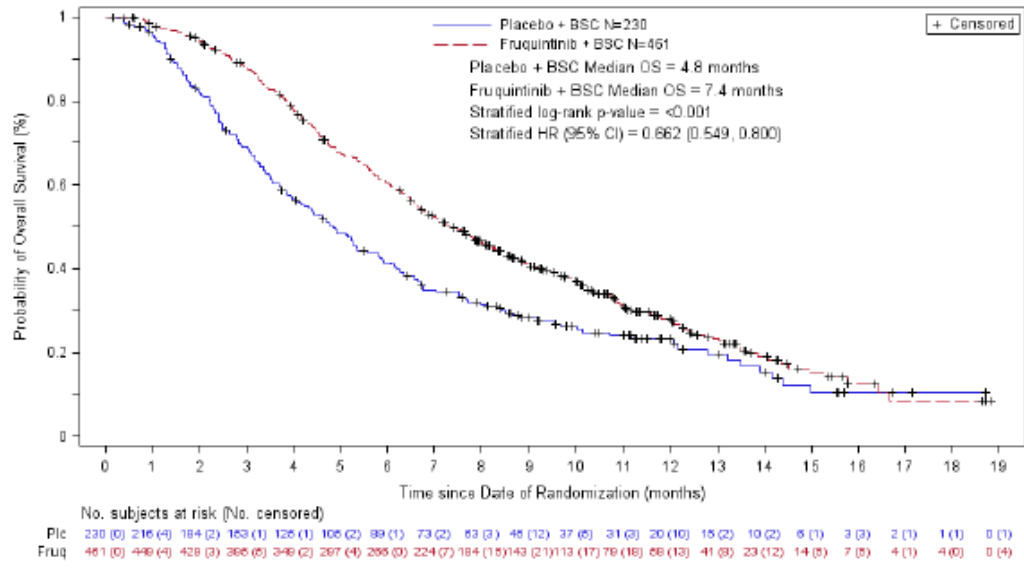
Na análise final, quando se tinham observado 490 mortes, das 480 mortes estimadas como necessárias, 317/461 mortes (68,8%) no grupo fruquintinib, e 173/230 mortes (75,2%) no grupo controlo, a mediana de sobrevivência global era de 7,4 meses (IC95% 6,7 a 8,2) no grupo fruquintinib, e de 4,8 meses (IC95% 4,0 a 5,8) no grupo controlo, uma diferença de 2,6 meses (razão de riscos de 0,662; IC95% 0,549 a 0,800; $p < 0,001$), tendo sido atingido o limiar de significância estatística.

Estes dados podem ser observados na Tabela 7 e Figura 3.

Tabela 7: Sobrevivência global (Fonte: Extraído de referência 2)

Statistics	Fruquintinib + BSC (N = 461)	Placebo + BSC (N = 230)
Number of Patients Who Died, n (%)	317 (68.8)	173 (75.2)
Number of Patients Censored, n (%)	144 (31.2)	57 (24.8)
Censoring Reasons, n (%)		
Alive ^a	127 (88.2)	49 (86.0)
Lost to follow-up ^a	3 (2.1)	0
Withdrawal of consent ^a	14 (9.7)	8 (14.0)
OS (months) ^b		
25% percentile (95% CI)	4.3 (3.9, 4.6)	2.5 (2.2, 2.9)
Median (95% CI)	7.4 (6.7, 8.2)	4.8 (4.0, 5.8)
75% percentile (95% CI)	12.4 (11.2, 13.6)	10.1 (8.1, 13.5)
Min, max	0.2, ^c 18.9 ^c	0.2, 18.7 ^c
Probability (%) of Being Alive at (95% CI) ^d		
3 months	88.1 (85.1, 91.1)	68.8 (62.8, 74.9)
6 months	60.4 (55.9, 64.9)	41.5 (35.0, 48.0)
9 months	41.1 (36.4, 45.8)	28.2 (22.1, 34.3)
12 months	27.8 (23.0, 32.6)	23.2 (17.1, 29.2)
18 months	8.3 (2.3, 14.2)	10.3 (3.9, 16.8)
Duration (Months) to Follow-up ^{b,e}		
25% percentile (95% CI)	9.0 (8.5, 9.5)	8.7 (8.1, 9.6)
Median (95% CI)	11.3 (10.6, 12.4)	11.2 (9.9, 12.0)
75% percentile (95% CI)	14.2 (13.2, 15.4)	15.5 (12.1, 16.7)
Min, max	0.2, 18.9	0.2, ^c 18.7
Comparison (Fruquintinib vs Placebo)		
Stratified HR (SE) ^f	0.662 (0.096)	
95% CI ^f	(0.549, 0.800)	
2-sided P value ^g	< .001	

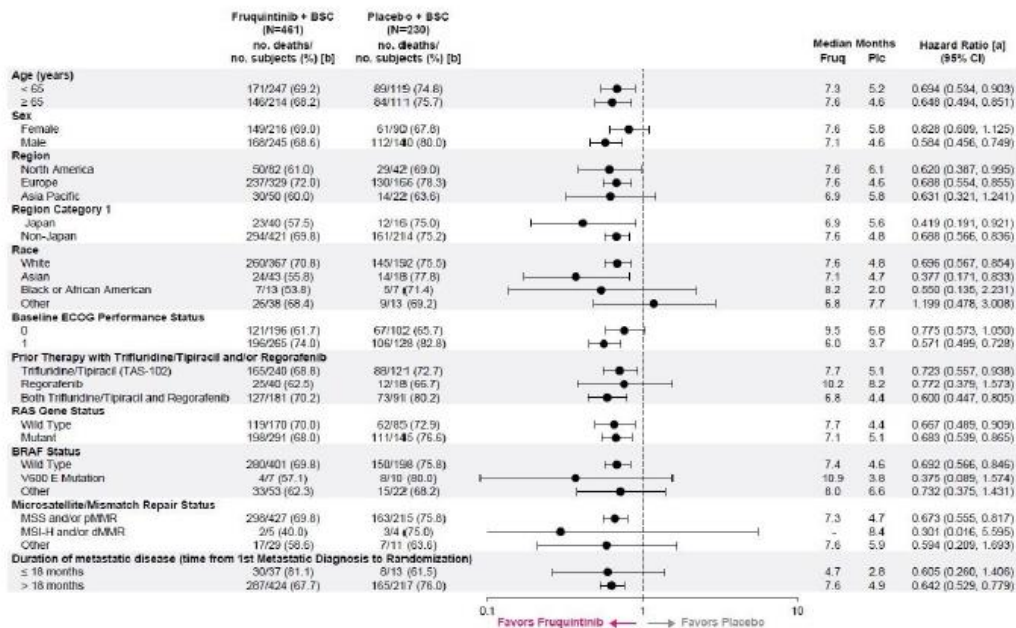
Figura 3: Sobrevivência global (estudo FRESCO-2) (Fonte: Extraído de referência 2)



Abbreviations: BSC = best supportive care; CI = confidence interval; Fruq = fruquintinib; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; OS = overall survival; Plc = placebo.

Os resultados favoráveis a fruquintinib foram consistentes em todos os subgrupos pré-especificados. Estes resultados podem ser observados na Figura 4.

Figura 4: Sobrevivência global por subgrupos (estudo FRESCO-2) (Fonte: Extraído de referência 2)



Sobrevivência livre de progressão (PFS)

Na análise final, quando se tinham observado 605 eventos PFS, 392/461 mortes (85,0%) no grupo fruquintinib, e 213/230 mortes (92,6%) no grupo controlo, a mediana de sobrevivência livre de progressão era de 3,7 meses (IC95% 3,5 a 3,8) no grupo fruquintinib, e de 1,8 meses (IC95% 1,8 a 1,9) no grupo controlo, uma diferença de 1,9 meses (razão de riscos de 0,321; IC95% 0,267 a 0,386; $p < 0,001$), tendo sido atingido o limiar de significância estatística.

Estes dados podem ser observados na Tabela 8.

Tabela 8: Sobrevivência livre de progressão (Fonte: Extraído de referência 2)

Statistics	Fruquintinib + BSC (N = 461)	Placebo + BSC (N = 230)
Number of Patients Who Died or Had PD, n (%)	392 (85.0)	213 (92.6)
Number of patients who had PD, n (%)	301 (65.3)	167 (72.6)
Number of patients who died, n (%)	91 (19.7)	46 (20.0)
Number of Patients Censored, n (%)	69 (15.0)	17 (7.4)
Censoring Reasons, n (%)		
No baseline or postbaseline assessment ^a	17 (24.6)	7 (41.2)
Lost to follow-up without death or PD ^a	1 (1.4)	0
Withdrawal of consent without death or PD ^a	4 (5.8)	1 (5.9)
New antitumor therapy started prior to death or PD ^a	10 (14.5)	3 (17.6)
Death or PD occurred after ≥ 2 consecutive missed assessments ^a	0	0
No death or PD by the time of data cutoff for final analysis ^a	37 (53.6)	6 (35.3)
PFS (months)^b		
25% percentile (95% CI)	1.9 (1.9, 1.9)	1.6 (1.3, 1.7)
Median (95% CI)	3.7 (3.5, 3.8)	1.8 (1.8, 1.9)
75% percentile (95% CI)	5.8 (5.6, 6.3)	2.1 (1.9, 2.6)
Min, max	0.0, ^c 18.9 ^c	0.0, ^c 11.6
Probability (%) of Being Alive at (95% CI)^d		
3 months	59.6 (55.0, 64.2)	17.9 (12.7, 23.0)
6 months	23.8 (19.7, 28.0)	1.1 (0.0, 2.6)
9 months	11.3 (8.1, 14.6)	0.5 (0.0, 1.6)

Statistics	Fruquintinib + BSC (N = 461)	Placebo + BSC (N = 230)
12 months	3.8 (1.6, 5.9)	0
18 months	2.1 (0.4, 3.8)	0
Comparison (Fruquintinib vs Placebo)		
Stratified HR (SE) ^e	0.321 (0.094)	
95% CI ^e	0.267, 0.386	
2-sided P value ^f	< .001	

Abbreviations: BSC = best supportive care; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; SE = standard error.

Notes: PFS was defined as the time (months) from randomization until the first PD or death from any cause and calculated as (date of death or PD or last assessment – date of randomization + 1)/30.4375.

Percentages were based on the number of patients in each treatment group unless otherwise specified.

^a Percentage was based on the number of censored patients.

^b The median and 25% and 75% percentiles were calculated using the Kaplan-Meier method, and the corresponding 95% CIs were calculated from a log-log transformation based on the Brookmeyer-Crowley method.

^c Censored value.

^d The survival probabilities and corresponding 95% CIs were calculated using a linear transformation based on the Brookmeyer-Crowley method at the selected landmarks.

^e The stratified HR and its 95% CI were estimated using stratified Cox proportional hazards model (accounting for the randomization schedule stratification factors), in which treatment group was the only covariate in the model.

^f P value was calculated using the stratified log-rank test.

Taxa de resposta global (ORR)

Na análise final, apresentavam resposta completa ou parcial, 60/461 doentes (13,0%) no grupo fruquintinib, e 49/230 doentes (21,3%) no grupo controlo (diferença entre grupos 1,5%; IC95% 0,4 a 2,7; p=0,059), não tendo sido atingido o limiar de significância estatística.

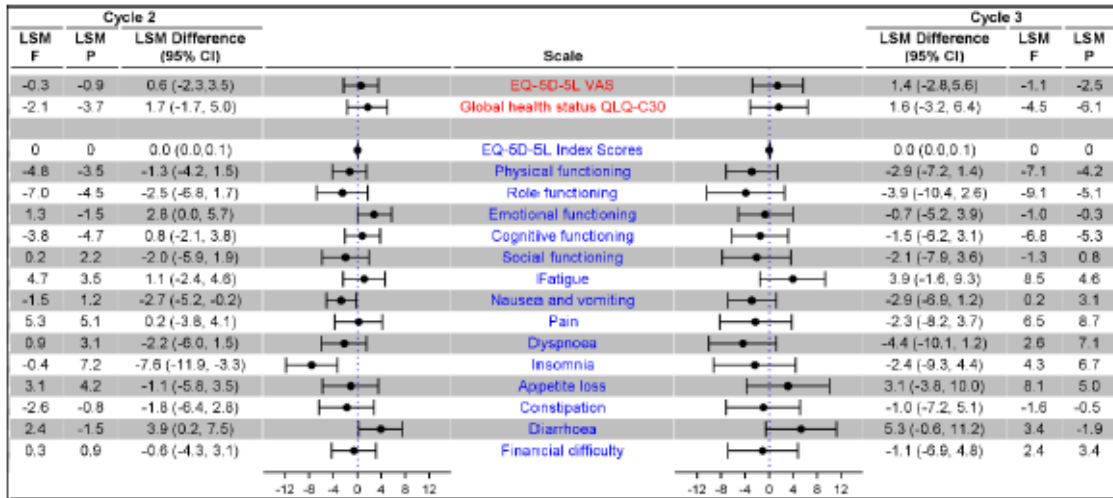
Qualidade de vida

A qualidade de vida foi uma medida exploratória, que não foi formalmente testada, tendo sido avaliada pelos questionários EORTC QLQ-C30, e EQ-5D-5L.

Devido à natureza exploratória das análises, os resultados não são interpretáveis. Em geral, não parece ter-se observado agravamento na qualidade de vida com o tratamento.

Os resultados do efeito no tratamento na qualidade de vida avaliada pelos EORTC QLQ-C30 e EQ-5D-5L encontram-se na Figura 5.

Figura 5: Qualidade de vida (EORTC-QLQ-C30 e 5Q-5D-5L) (Fonte: Extraído de referência 2)



Abbreviations: F = fruquintinib; LSM = least squares mean; P = placebo.

Note: A higher global health QLQ-C30 and EQ-5D-5L VAS score indicates a better overall condition for a patient; hence, a positive LSM difference favored fruquintinib. For the rest of the scales, a lower score indicates a better condition for a patient; therefore, a negative LSM difference favored fruquintinib.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 451/456 doentes (98,9%) no grupo fruquintinib, e em 213/230 doentes (92,6%) no caso do grupo controlo (risco relativo 1,068; IC95% 1,028 a 1,109; p nominal= 0,0006).

Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5, em 286/456 doentes (62,7%) no grupo fruquintinib, e em 116/230 doentes (50,4%) no caso do grupo controlo (risco relativo 1,244; IC95% 1,074 a 1,439; p nominal= 0,0035).

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 93/456 doentes (20,4%) no grupo fruquintinib, e em 49/230 doentes (21,3%) no caso do grupo controlo (risco relativo 0,957; IC95% 0,704 a 1,302; p nominal= 0,781).

Observaram-se mortes por eventos adversos em 49/456 doentes (10,7%) no grupo fruquintinib, e em 45/230 doentes (19,6%) no caso do grupo controlo (risco relativo 0,549; IC95% 0,379 a 0,797; p nominal= 0,0016).

Em geral, o regime com fruquintinib esteve associado a maior toxicidade do que o regime comparador. Foram mais frequentes com fruquintinib: hipertensão (36,8% vs. 8,7%), astenia (34,0% vs. 22,6%), anorexia (27,2% vs. 17,4%), diarreia (24,1% vs. 10,4%), hipotiroidismo (20,6% vs. 0,4%), síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar (19,3% vs. 2,6%), proteinúria (17,3% vs. 5,2%), obstipação (17,1% vs.

Fruzaqla (Fruquintinib)

9,6%), disfonia (16,2% vs. 5,2%), estomatite (14,7% vs. 3,5%), inflamação mucosa (13,6% vs. 2,6%), perda de peso (12,3% vs. 9,1%), artralgia (11,0% vs. 4,3%), e aumento de AST (10,5% vs. 4,8%).

Um resumo dos eventos adversos mais frequentes está descrito na Tabela 9.

Tabela 9: Eventos adversos mais frequentes (estudo FRESCO-2) (Fonte: Extraído de referência 2)

Preferred Term	Number of Patients (%)							
	Fruquintinib + BSC (N = 456)				Placebo + BSC (N = 230)			
	All		Related		All		Related	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade 3-4 ^a	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade 3-4 ^a
Patients With Any TEAE	451 (98.9)	286 (62.7)	395 (86.6)	163 (35.7)	213 (92.6)	116 (50.4)	130 (56.5)	25 (10.9)
Hypertension	168 (36.8)	62 (13.6)	132 (28.9)	49 (10.7)	20 (8.7)	2 (0.9)	12 (5.2)	2 (0.9)
Asthenia	155 (34.0)	35 (7.7)	112 (24.6)	24 (5.3)	52 (22.6)	9 (3.9)	34 (14.8)	3 (1.3)
Decreased appetite	124 (27.2)	11 (2.4)	73 (16.0)	6 (1.3)	40 (17.4)	3 (1.3)	18 (7.8)	2 (0.9)
Diarhoea	110 (24.1)	16 (3.5)	82 (18.0)	15 (3.3)	24 (10.4)	0	14 (6.1)	0
Hypothyroidism	94 (20.6)	2 (0.4)	71 (15.6)	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Fatigue	91 (20.0)	18 (3.9)	63 (13.8)	15 (3.3)	37 (16.1)	2 (0.9)	21 (9.1)	1 (0.4)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	88 (19.3)	29 (6.4)	85 (18.6)	28 (6.1)	6 (2.6)	0	6 (2.6)	0
Abdominal pain	83 (18.2)	14 (3.1)	15 (3.3)	0	37 (16.1)	7 (3.0)	6 (2.6)	3 (1.3)
Nausea	79 (17.3)	3 (0.7)	43 (9.4)	1 (0.2)	42 (18.3)	2 (0.9)	19 (8.3)	1 (0.4)
Proteinuria	79 (17.3)	8 (1.8)	63 (13.8)	7 (1.5)	12 (5.2)	2 (0.9)	8 (3.5)	1 (0.4)
Constipation	78 (17.1)	2 (0.4)	21 (4.6)	0	22 (9.6)	0	5 (2.2)	0
Dysphonia	74 (16.2)	0	63 (13.8)	0	12 (5.2)	0	10 (4.3)	0
Stomatitis	67 (14.7)	8 (1.8)	60 (13.2)	7 (1.5)	8 (3.5)	1 (0.4)	5 (2.2)	0
Vomiting	66 (14.5)	7 (1.5)	38 (8.3)	3 (0.7)	28 (12.2)	4 (1.7)	11 (4.8)	1 (0.4)
Mucosal inflammation	62 (13.6)	2 (0.4)	58 (12.7)	2 (0.4)	6 (2.6)	0	6 (2.6)	0
Weight decreased	56 (12.3)	3 (0.7)	20 (4.4)	1 (0.2)	21 (9.1)	1 (0.4)	7 (3.0)	0
Arthralgia	50 (11.0)	4 (0.9)	18 (3.9)	2 (0.4)	10 (4.3)	0	2 (0.9)	0
AST increased	48 (10.5)	10 (2.2)	24 (5.3)	2 (0.4)	11 (4.8)	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)
Back pain	47 (10.3)	6 (1.3)	4 (0.9)	0	17 (7.4)	3 (1.3)	1 (0.4)	0
Pyrexia	46 (10.1)	2 (0.4)	7 (1.5)	0	23 (10.0)	0	3 (1.3)	0
ALT increased	47 (10.3)	14 (3.1)	22 (4.8)	5 (1.1)	9 (3.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0

Abbreviations: AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BSC = best supportive care; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Notes: AEs were coded using MedDRA, version 25.0.

Number (%) of patients with TEAE by PT in decreasing order of frequency (by the Fruquintinib + BSC All Any Grade column). If the frequencies tied, alphabetical order was applied.

Percentages were based on the number of patients in each treatment group unless otherwise specified.

Patients with > 1 TEAE were counted once at the worst severity category.

A patient with multiple TEAE entries in the same PT was only counted once within a particular PT.

An AE was considered treatment related in the summaries if it is assessed as related to the study treatment by the investigator or if the assessment of relationship to study treatment was missing.

During the period from the date of first study drug administration until 37 days after the last study drug administration or initiation of a new treatment of antitumor therapy, whichever is earlier, an AE was considered a TEAE if the onset date was on or after the start of study treatment, if the onset date was missing, or if the AE had an onset date before the start of the study treatment but worsened in severity. After this period, treatment-related serious TEAEs were also considered TEAEs.

^a One patient in each group had a Grade 5 treatment-related TEAE (intestinal perforation in the fruquintinib group and cardiac arrest in the placebo group).

7. Qualidade da evidência submetida

O benefício adicional de fruquintinib foi depois analisado para cada medida de resultado (Tabela 10).

Tabela 10. Benefício adicional por medida de resultado

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo	Exequibilidade da comparação
Sobrevivência global	9	Fruquintinib	Terapêutica de suporte	Demonstrado		
Qualidade de vida	9	Fruquintinib	Terapêutica de suporte	Não provado	Sem diferença estatística*	NA
Sobrevivência livre de progressão	6	Fruquintinib	Terapêutica de suporte	Demonstrado		
Taxa de resposta	5	Fruquintinib	Terapêutica de suporte	Não provado	Sem diferença estatística*	NA
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Fruquintinib	Terapêutica de suporte	Não provado	Sem diferença estatística*/***	NA
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Fruquintinib	Terapêutica de suporte	Não provado	Sem diferença estatística*	NA
Taxa de eventos adversos de grau 3 e 4	7	Fruquintinib	Terapêutica de suporte	Não provado	Sem diferença estatística*/**	NA
Taxa de eventos adversos	6	Fruquintinib	Terapêutica de suporte	Não provado	Sem diferença estatística*/**	NA

* Não controladas para um erro de tipo I. **Observou-se maior dano com significado estatístico. ***Observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo fruquintinib; a probabilidade de um falso positivo, tendo em conta a testagem de pelo menos 6 variáveis (4 de segurança, 2 de qualidade de vida - EORTC QLQ-C30/estado de saúde global e EQ-5D-5L/pontuação índice) é $1-(1-0,05)^6$, ou seja, é de 26,5%

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão considerou as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A certeza da evidência foi classificada como alta para as medidas de resultado sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global, como baixa para qualidade de vida, e como moderada para todas as outras medidas de resultado (Tabela 11).

A qualidade global da evidência foi classificada como alta. Qualidade alta significa elevada certeza de resultados. Isto significa que estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está muito próximo das estimativas de efeito.

Tabela 11: Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés											
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de resultado incompletos	Reporte seletivo de resultados	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Erro de tipo I	Certeza da evidência	Nº de estudos
Sobrevivência global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Alta	1
Qualidade de vida	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	NA	Não*	Baixa	1
Sobrevivência livre de progressão	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Alta	1
Taxa de resposta	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	NA	Sim	Moderada	1
Mortalidade relacionada com o medicamento	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Não*	Moderada	1
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Não*	Moderada	1
Taxa de eventos adversos de grau 3 e 4	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Não*	Moderada	1
Taxa de eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Não*	Moderada	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema no domínio respetivo

* Não controlado para multiplicidade; **Intervalo de confiança a 95% inclui o valor nulo.

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional de fruquintinib “*para o tratamento de doentes adultos com cancro colorretal metastático que tenham sido previamente tratados com as terapêuticas padrão disponíveis, incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e agentes anti-EGFR, e que progrediram ou são intolerantes ao tratamento com trifluridina-tipiracilo ou regorafenib*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de fruquintinib numa única população (doentes adultos com cancro colorretal metastático previamente tratados com as terapêuticas padrão disponíveis), em que a intervenção era fruquintinib, e o comparador era terapêutica de suporte.

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report* (CSR) de dois estudos: o estudo 2013-013-00CH1 (FRESCO), e o estudo 2019-013-GLOBI (FRESCO-2). O estudo 2013-013-00CH1 (FRESCO), foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 28 centros da China, de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, que incluiu 416 doentes com adenocarcinoma colorretal metastático, que receberam previamente pelo menos uma segunda linha de quimioterapia (incluindo fluoruracilo, oxaliplatina, e irinotecano), e apresentavam falência a esta linha de tratamento, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem fruquintinib, na dose de 5 mg/dia (n= 278), ou placebo (n= 138), e avaliou a sobrevivência global. Nos grupos fruquintinib e controlo, respetivamente, tinham recebido previamente inibidores VEGF, 30,2% e 29,7%; e tinham recebido previamente inibidores EGFR, 14,4% e 13,8%. Este estudo, por ser um estudo exclusivamente na população asiática, e por não incluir a população de interesse, foi considerado que não era relevante para a presente avaliação. O estudo FRESCO-2, foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 124 centros dos EUA, Europa, Japão, e Austrália, de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, que incluiu 691 doentes com adenocarcinoma colorretal metastático; que progrediram ou eram intolerantes a trifluridina-tipiracilo ou regorafenib; que foram previamente tratados com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, e um agente biológico anti-VEGF (bevacizumab, aflibercept ou ramucirumab) e, se RAS-*wild-type*, com um tratamento anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab), que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem fruquintinib, na dose de 5 mg/dia (n= 461), ou placebo (n= 230), e avaliou a sobrevivência global. Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

O estudo incluiu doentes adultos (≥ 18 anos), com adenocarcinoma colorretal histológica ou citologicamente documentado, metastático; que progrediram ou eram intolerantes a trifluridina-tipiracilo ou regorafenib; que foram previamente tratados com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, e um agente biológico anti-VEGF (bevacizumab, aflibercept ou ramucirumab) e, se RAS *wild-type*, com um tratamento anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab). Se os doentes apresentassem deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR) ou instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) tinham de ter recebido inibidores do *checkpoint*, se disponíveis no país, a menos que o doente não fosse elegível para este tratamento. Se o doente tivesse recebido oxaliplatina no contexto adjuvante, e desenvolvesse doença metastática no prazo de 6 meses após completar este tratamento, era considerado elegível sem que tivesse recebido oxaliplatina no contexto metastático. Para serem incluídos os doentes tinham de ter pelo menos 40 Kg de peso corporal, apresentarem um estado funcional ECOG de 0 ou 1, terem doença mensurável pelo RECIST versão 1.1, apresentarem uma expectativa de vida superior a 12 semanas e, nos doentes com mutação BRAF, terem recebido tratamento com inibidores BRAF. Foram excluídos, os doentes com história ou presença de hemorragia em qualquer local nos 2 meses anteriores, com história de eventos tromboembólicos nos últimos 6 meses, com AVC ou AIT nos últimos 12 meses, ou com doença cardiovascular clinicamente significativa. Do total, 32,3% tinha doença em estadio III, 55,4% em estadio IV; 20,0% apresentavam tumor no colon direito, 34,9% no colon esquerdo, e 30,8% no reto; 36,9% apresentava estado RAS *wild type*, e 63,1% apresentava RAS mutado; 92,9% apresentava MSS e/ou pMMR; 86,7% apresentava estado BRAF *wild type*; sem diferenças entre grupos de tratamento. Mais doentes no grupo fruquintinib apresentavam múltiplas metástases (86,8% vs. 82,2%). A Comissão considerou que a população incluída no estudo FRESCO-2 era representativa da população de interesse.

O TAIM implementou medidas de mitigação do risco de viés que, foram consideradas adequadas: os doentes foram aleatorizados, numa relação de numa relação de 2:1, para receberem fruquintinib (n= 461), ou placebo (n= 230), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. A aleatorização foi estratificada por tratamento prévio com trifluridina-tipiracilo ou regorafenib (trifluridina-tipiracilo vs. regorafenib vs. trifluridina-tipiracilo + regorafenib), estado RAS (mutado vs. *wild type*), e duração da doença metastática (≤ 18 meses vs. > 18 meses). O estudo foi realizado em dupla ocultação, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores não tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados.

As análises de eficácia utilizaram a população intenção de tratar. A Comissão considerou que as análises de eficácia utilizando esta população eram adequadas.

O estudo foi controlado para um erro de tipo I, relacionado com a análise da medida de resultado primária (sobrevivência global) e medida de resultado secundária principal (sobrevivência livre de progressão), e com a análise interina. Para controlar o erro global de tipo I para 0,05 (bilateral), relacionado com a análise interina, o nível de significância foi ajustado usando a função de consumo de alfa de *O'Brien-Fleming* (alocado um alfa de 0,0001 à análise interina). O estudo foi controlado para multiplicidade tendo em conta a análise da medida de resultado primária (sobrevivência global), e secundária principal (sobrevivência livre de progressão), através de uma sequência hierarquizada de testes: se a análise de sobrevivência global apresentasse um $p \leq 0,05$, a superioridade em termos de sobrevivência livre de progressão podia ser testada a um alfa (bilateral) de 0,05. Assim, a qualidade de vida, por exemplo, não foi controlada para um erro de tipo I.

Em geral, a aleatorização parece ter conseguido equilibrar as características dos doentes: em termos de características demográficas, a idade média era de 62,2 anos, 47,0% tinha 65 anos ou mais, 80,9% era de raça branca, e 8,8% eram de raça asiática, sem diferenças entre grupos de tratamento. Contudo, mais doentes no grupo fruquintinib eram do sexo feminino (46,9% vs. 39,1%). Em termos de características clínicas, 32,3% tinha doença em estadio III, 55,4% em estadio IV; 20,0% apresentavam tumor no colon direito, 34,9% no colon esquerdo, e 30,8% no reto; 36,9% apresentava estado RAS *wild type*, e 63,1% apresentava RAS mutado; 92,9% apresentava MSS e/ou pMMR; 86,7% apresentava estado RAF *wild type*; sem diferenças entre grupos de tratamento. No entanto, mais doentes no grupo fruquintinib apresentavam múltiplas metástases (86,8% vs. 82,2%). O impacto destas diferenças nos resultados é desconhecido, mas é improvável que possam favorecer fruquintinib.

Em termos de resultados, fruquintinib esteve associado a benefício adicional em termos de sobrevivência global: na análise final, quando se tinham observado 490 mortes, das 480 mortes estimadas como necessárias, 317/461 mortes (68,8%) no grupo fruquintinib, e 173/230 mortes (75,2%) no grupo controlo, a mediana de sobrevivência global era de 7,4 meses (IC95% 6,7 a 8,2) no grupo fruquintinib, e de 4,8 meses (IC95% 4,0 a 5,8) no grupo controlo, uma diferença de 2,6 meses (razão de riscos de 0,662; IC95% 0,549 a 0,800; $p < 0,001$), tendo sido atingido o limiar de significância estatística.

Fruquintinib esteve também associado a benefício adicional em termos de sobrevivência livre de progressão: na análise final, quando se tinham observado 605 eventos PFS, 392/461 mortes (85,0%) no

grupo fruquintinib, e 213/230 mortes (92,6%) no grupo controlo, a mediana de sobrevivência livre de progressão era de 3,7 meses (IC95% 3,5 a 3,8) no grupo fruquintinib, e de 1,8 meses (IC95% 1,8 a 1,9) no grupo controlo, uma diferença de 1,9 meses (razão de riscos de 0,321; IC95% 0,267 a 0,386; $p < 0,001$), tendo sido atingido o limiar de significância estatística.

A qualidade de vida foi uma medida exploratória, que não foi formalmente testada, tendo sido avaliada pelos questionários EORTC QLQ-C30, e EQ-5D-5L. Devido à natureza exploratória das análises, os resultados não são interpretáveis. Em geral, não parece ter-se observado agravamento na qualidade de vida como tratamento.

Em termos de segurança, fruquintinib esteve associado a maior toxicidade que terapêutica de suporte: observaram-se eventos adversos em 451/456 doentes (98,9%) no grupo fruquintinib, e em 213/230 doentes (92,6%) no caso do grupo controlo (risco relativo 1,068; IC95% 1,028 a 1,109; p nominal= 0,0006); observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5, em 286/456 doentes (62,7%) no grupo fruquintinib, e em 116/230 doentes (50,4%) no caso do grupo controlo (risco relativo 1,244; IC95% 1,074 a 1,439; p nominal= 0,0035); descontinuaram tratamento por eventos adversos 93/456 doentes (20,4%) no grupo fruquintinib, e em 49/230 doentes (21,3%) no caso do grupo controlo (risco relativo 0,957; IC95% 0,704 a 1,302; p nominal= 0,781); observaram-se mortes associadas a eventos adversos em 49/456 doentes (10,7%) no grupo fruquintinib, e em 45/230 doentes (19,6%) no caso do grupo controlo (risco relativo 0,549; IC95% 0,379 a 0,797; p nominal= 0,0016). Foram mais frequentes com fruquintinib: hipertensão (36,8% vs. 8,7%), astenia (34,0% vs. 22,6%), anorexia (27,2% vs. 17,4%), diarreia (24,1% vs. 10,4%), hipotiroidismo (20,6% vs. 0,4%), síndrome de eritrodismestesia palmar-plantar (19,3% vs. 2,6%), proteinúria (17,3% vs. 5,2%), obstipação (17,1% vs. 9,6%), disfonia (16,2% vs. 5,2%), estomatite (14,7% vs. 3,5%), inflamação mucosa (13,6% vs. 2,6%), perda de peso (12,3% vs. 9,1%), artralgia (11,0% vs. 4,3%), e aumento de AST (10,5% vs. 4,8%).

Concluiu-se que existe demonstração de benefício adicional em relação ao efeito do tratamento na sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão, não tendo sido demonstrado benefício adicional em relação a taxa de resposta, qualidade de vida, ou segurança. O fruquintinib demonstrou valor terapêutico acrescentado maior, em relação a terapêutica de suporte.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo multicêntrico (FRESCO-2), que teve lugar em 124 centros dos EUA, Europa, Japão, e Austrália, de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, que incluiu 691 doentes com adenocarcinoma colorretal metastático; que progrediram ou eram intolerantes a trifluridina-tipiracilo ou regorafenib; que foram previamente tratados com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, e um agente biológico anti-VEGF (bevacizumab, aflibercept, ou ramucirumab) e, se *RAS-wild-type*, com um tratamento anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab), que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem fruquintinib, na dose de 5 mg/dia (n= 461), ou placebo (n= 230), mostrou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo fruquintinib, em relação ao efeito do tratamento na sobrevivência global: na análise final, quando se tinham observado 490 mortes, das 480 mortes estimadas como necessárias, 317/461 mortes (68,8%) no grupo fruquintinib, e 173/230 mortes (75,2%) no grupo controlo, a mediana de sobrevivência global era de 7,4 meses (IC95% 6,7 a 8,2) no grupo fruquintinib, e de 4,8 meses (IC95% 4,0 a 5,8) no grupo controlo, uma diferença de 2,6 meses (razão de riscos de 0,662; IC95% 0,549 a 0,800; p< 0,001), tendo sido atingido o limiar de significância estatística.
- Não foram demonstradas diferenças entre grupos de tratamento em relação a qualidade de vida.
- Em termos de segurança, fruquintinib esteve associado a maior toxicidade que terapêutica de suporte: observaram-se eventos adversos em 451/456 doentes (98,9%) no grupo fruquintinib, e em 213/230 doentes (92,6%) no caso do grupo controlo (risco relativo 1,068; IC95% 1,028 a 1,109; p nominal=0,0006); observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5, em 286/456 doentes (62,7%) no grupo fruquintinib, e em 116/230 doentes (50,4%) no caso do grupo controlo (risco relativo 1,244; IC95% 1,074 a 1,439; p nominal= 0,0035); descontinuaram tratamento por eventos adversos 93/456 doentes (20,4%) no grupo fruquintinib, e em 49/230 doentes (21,3%) no caso do grupo controlo (risco relativo 0,957; IC95% 0,704 a 1,302; p nominal= 0,781); observaram-se mortes associadas a eventos adversos em 49/456 doentes (10,7%) no grupo fruquintinib, e em 45/230 doentes (19,6%) no caso do grupo controlo (risco relativo 0,549; IC95% 0,379 a 0,797; p nominal= 0,0016).

O resumo da avaliação global sobre o valor terapêutico acrescentado de fruquintinib encontra-se sintetizado na Tabela 12.

Tabela 12: Resumo da avaliação global de benefício

Pergunta de investigação	População	Intervenção	Comparador	Valor Terapêutico Acrescentado	Magnitude do efeito do tratamento
1	Doentes adultos com cancro colorretal metastático previamente tratados com as terapêuticas padrão disponíveis	Fruquintinib	Terapêutica de suporte	Demonstrado	Maior

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento Fruzaqla (fruquintinib) no tratamento de doentes adultos com cancro colorretal metastático que tenham sido previamente tratados com as terapêuticas padrão disponíveis, incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e agentes anti-EGFR, e que progrediram ou são intolerantes ao tratamento com trifluridina-tipiracilo ou regorafenib.

O comparador considerado foi Melhores Cuidados de Suporte (MCS), estando de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (Agosto, 2024).

A população de doentes considerada no modelo económico corresponde à referida na avaliação farmacoterapêutica para fruquintinib, incluindo doentes adultos com CCRm que tenham sido previamente tratados com as terapêuticas padrão disponíveis, incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e agentes anti-EGFR, e que progrediram ou são intolerantes ao tratamento com trifluridina-tipiracilo ou regorafenib. Não havendo evidência de heterogeneidade na população-alvo com consequências potenciais na avaliação económica, não foi apresentada análise de subgrupos.

A população no estudo económico corresponde à população do ensaio clínico FRESCO-2. FRESCO-2 foi um estudo multicêntrico (FRESCO-2), que teve lugar em 124 centros dos EUA, Europa, Japão, e Austrália, de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, que incluiu 691 doentes com adenocarcinoma colorretal metastático; que progrediram ou eram intolerantes a trifluridina-tipiracilo ou regorafenib; que foram previamente tratados com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, e um agente biológico anti-VEGF (bevacizumab, aflibercept ou ramucirumab) e, se RAS-wild-type, com um tratamento anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab), que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem fruquintinib, na dose de 5 mg/dia (n= 461), ou placebo (n= 230). O estudo FRESCO-2 avaliou como endpoint primário a sobrevivência global e como endpoint secundário a sobrevivência livre de progressão.

Os resultados de FRESCO-2 estiveram na base da conclusão da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (Agosto, 2024). De realçar que o estudo mostrou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo fruquintinib, em relação ao efeito do tratamento na sobrevivência global com uma mediana de sobrevivência global de 7,4 meses (IC 95% 6,7 a 8,2) no grupo fruquintinib, e de 4,8 meses (IC95% 4,0 a 5,8) no grupo controlo, uma diferença de 2,6 meses (razão de riscos de 0,662; IC95% 0,549 a 0,800; $p < 0,001$), tendo sido atingido o limiar de significância estatística.

A perspetiva dos custos adotada no caso de referência é a do Serviço Nacional de Saúde. O horizonte temporal considerado pelo modelo económico no caso base foi aproximadamente de 10 anos, considerando assim o tempo até fim de vida desta população. A taxa de atualização aplicada é de 4% para os custos e consequências.

Foi desenvolvido um modelo de 3 estados de saúde relevantes: sobrevivência livre de progressão (PFS), sobrevivência pós-progressão (PPS) e estadió absorvente morte. O modelo foi implementado como um modelo de sobrevivência particionado, com os 3 estadios referidos.

O modelo desenvolvido estima a proporção de cada grupo de tratamento em cada estadió com base em curvas de sobrevivência paramétricas e não paramétricas (K-M), com funções de sobrevivência separadas para sobrevivência global (OS) e sobrevivência livre de progressão (PFS). O tempo em tratamento é modelado através da curva de TTD (Time to Treatment Discontinuation), o que permite a consideração de descontinuações de tratamento devido a AEs, escolha do doente, escolha do médico ou progressão da doença. O tempo em tratamento da terapêutica de suporte não foi considerado uma vez que o modelo assume que não existem custos relacionados com a terapêutica para este grupo de doentes. A descontinuação do tratamento apenas afeta os custos e não os outcomes de eficácia (que

são determinados pelas curvas de PFS e OS). O modelo considera ciclos semanais de modo a capturar a possibilidade de eventos de morte ou progressão que ocorram em períodos curtos.

Dados do ensaio clínico FRESCO-2 ao nível do indivíduo, foram utilizados para estimar a sobrevivência dos doentes sujeitos a fruquintinib no modelo económico. Modelos paramétricos standard foram utilizados para modelar e extrapolar a sobrevivência dos dados do ensaio clínico FRESCO-2. A seleção de modelos de sobrevivência foi baseada em critérios standard.

Para a sobrevivência global (OS), o pressuposto de riscos proporcionais foi testado e foi dado como inválido, levando a modelação paramétrica independente da curva de OS. O modelo Log-logístico foi o escolhido para modelar as curvas de fruquintinib e de MCS. A seleção da curva considerou o requisito de as curvas para ambos os tratamentos não se cruzarem. Este cruzamento acontece as 157 semanas, quando a sobrevivência é de apenas 3%.

Para a progressão livre de doença (PFS), utilizou-se uma combinação das curvas KM e da curva de extrapolação escolhida, tendo selecionado as curvas Log-normal para fruquintinib e Log-logística para MCS. Para a TTD, a duração de tratamento do ensaio FRESCO-2 foi observada na sua totalidade para o fruquintinib. Esta foi aplicada diretamente no modelo económico, sendo limitada pela PFS.

Os EA de grau ≥ 3 com incidência superior a 3% no ensaio FRESCO-2 foram incluídos no modelo económico. Os EAs no grupo sujeito a fruquintinib foram mais frequentes que no grupo em MCS. Os EAs de maior incidência considerados no modelo económico para ambos os tratamentos foram: hipertensão (grau 3), astenia (grau 3) e eritrodisestesia palmo-plantar (grau 3). O modelo económico não considerou desutilidades associadas com a ocorrência de EAs, no entanto, os EAs têm impacto nos custos. A não consideração das desutilidades associadas com a ocorrência de EAs no modelo é um factor de incerteza.

Para a qualidade de vida relacionada com a saúde, utilizou-se dados recolhidos no ensaio FRESCO-2 através do questionário EQ-5D-5L, que foram posteriormente convertidos em utilidades valorizadas pelas tarifas portuguesas (Ferreira *et al.*, 2019). Um modelo de regressão foi implementado, considerando as características da população do ensaio, bem como as covariáveis de estado de saúde tempo dependentes: progressão (livre de progressão ou pós-progressão), TAES de grau 3/4 (sim ou não) e proximidade à morte (sim ou não). Os resultados são considerados incertos dada a limitada informação sobre como foram obtidas as estimativas de utilidade.

A análise incluiu os seguintes tipos de custos: a) aquisição e administração da terapêutica; b) associados a gestão da doença; c) relacionados com a gestão de EAs; e d) relacionados com o fim de vida.

Fruzaqla (Fruquintinib)

Para os custos farmacológicos, excetuando para frunquitinib, obteve-se a partir do Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde e do Portal Base.

O regime de tratamento com Fruzaqla em monoterapia implica uma dose recomendada de fruquintinib de 5 mg (uma cápsula de 5 mg) uma vez por dia, aproximadamente à mesma hora todos os dias, durante 21 dias consecutivos, seguidos de um intervalo de 7 dias para perfazer um ciclo completo de 28 dias.

Os custos de gestão da doença foram calculados de acordo com a proporção de doentes nos estados livre de progressão e pós-progressão em cada momento, e os custos associados a cada um destes estados. Os custos unitários de cada recurso de saúde foram obtidos através das diferentes portarias nacionais. O consumo de recursos para fruquintinib varia de acordo com o estado de progressão do doente. O consumo de recursos para MCS foi assumido como independente do estado de progressão, sendo considerado igual ao estado pós-progressão de fruquintinib. O consumo foi validado por um painel de peritos portugueses.

O modelo considera um custo total para gestão de eventos adversos. Utilizou-se uma abordagem de micro-custeio, que considera a utilização de recursos de saúde associada à gestão dos eventos adversos bem como o custo unitário de cada recurso. Os custos unitários de cada recurso de saúde foram obtidos através das diferentes portarias nacionais disponíveis, enquanto que o consumo de cada um dos recursos foi validado por um painel de peritos nacionais.

Uma análise incremental entre custos e benefícios totais foi apresentada comparando frunquitinib e MCS. Os custos de aquisição de medicamentos correspondem a larga maioria dos custos incrementais. Os ganhos em saúde são obtidos maioritariamente no estado PFS. Em análises de sensibilidade univariada e de cenário verificou-se que os resultados em caso base são genericamente robustos, no entanto algo sensíveis a frequência de visitas domiciliárias nos estadios pré e pós-progressão e proporção de homens assumido no modelo.

Os resultados da análise probabilística, não diferem substancialmente dos resultados da análise determinística. Foi estimado o valor esperado de informação perfeita (EVPI) populacional.

A CE-CATS considera o estudo válido para a tomada de decisão. A CE-CATS considera que o medicamento Fruzaqla (frunquitinib) não é custo-efetivo no contexto português, sendo os RCEI estimados elevados e marcado por incerteza relacionada com frequência de utilização de recursos, nomeadamente, as frequências de visitas domiciliárias nos estadios pré- e pós-progressão. Assim, a CE-CATS recomenda que este medicamento apenas seja financiado mediante uma redução substancial do seu preço.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Clinical Study Report. Study 2013-013-00CH1 (FRESCO). A randomized, double-blind and placebo-controlled phase III trial comparing fruquintinib efficacy and safety vs best support care (BSC) in advanced colorectal cancer patients who have failed at least second lines of chemotherapies. 27 May 2017
2. Clinical Study Report. Study 2019-013-GLOBI (FRESCO-2). A global, multicenter, randomized, placebo-controlled phase 3 trial to compare the efficacy and safety of fruquintinib plus best supportive care to placebo plus best supportive care in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2). Final analysis clinical study report. 3 February 2023