

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

LONSURF (TRIFLURIDINA+TIPIRACILO)

Em combinação com bevacizumab para o tratamento de doentes adultos com cancro colo-rectal (CCR) metastático que receberam previamente dois regimes terapêuticos antineoplásicos incluindo quimioterapia baseada em fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e/ou agentes anti-EGFR.

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

14/11/2025

Lonsurf (Trifluridina + Tipiracilo)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 11/11/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Trifluridina + Tipiracilo

Nome do medicamento: Lonsurf

Apresentações:

20 unidades, Comprimido revestido por película, 15 mg + 6.14 mg, nº registo 5685136

60 unidades, Comprimido revestido por película, 15 mg + 6.14 mg, nº registo 5685144

20 unidades, Comprimido revestido por película, 20 mg + 8.19 mg, nº registo 5685151

60 unidades, Comprimido revestido por película, 20 mg + 8.19 mg, nº registo 5685169

Titular da AIM: Les Laboratoires Servier

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA PARA A QUAL FOI SOLICITADA AVALIAÇÃO: Lonsurf (trifluridina+tipiracilo) em combinação com bevacizumab para o tratamento de doentes adultos com cancro colo-rectal (CCR) metastático que receberam previamente dois regimes terapêuticos antineoplásicos incluindo quimioterapia baseada em fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e/ou agentes anti-EGFR.

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Lonsurf (trifluridina+tipiracilo) em combinação com bevacizumab para o tratamento de doentes adultos com cancro colo-rectal (CCR) metastático que receberam previamente dois regimes terapêuticos antineoplásicos incluindo quimioterapia baseada em fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e/ou agentes anti-EGFR.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Lonsurf (trifluridina + tipiracilo) em combinação com o bevacizumab foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para *tratamento de doentes adultos com cancro colo-rectal (CCR) metastático que receberam previamente dois regimes terapêuticos antineoplásicos incluindo quimioterapia baseada em fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e/ou agentes anti-EGFR.*

Lonsurf (Trifluridina + Tipiracilo)

Face a comparador, trifluridina + tipiracilo (em monoterapia), o existe prova de que o medicamento apresenta demonstrou valor terapêutico acrescentado maior.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Lonsurf (trifluridina + tipiracilo) em combinação com bevacizumab, 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, 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 colo-rectal (CCR) é a 3ª neoplasia mais comum a nível mundial e a 2ª causa mais frequente de mortalidade por neoplasia (>1.000.000 óbitos/ano) sendo mesmo a neoplasia mais letal na faixa etária entre os 20 e os 49 anos. A incidência desta neoplasia entre este subgrupo etário mais jovem parece estar a aumentar. A sua etiologia parece ser numa minoria dos casos genética e, na sua larga maioria, multifatorial com um componente ambiental importante (ex. álcool, tabaco, obesidade, sedentarismo, dieta pobre em legumes e fibras e rica em carne vermelha).

A doença metastática constitui, na maior parte dos casos, uma patologia incurável. Aproximadamente 15 a 30% dos doentes apresentam-se em contexto metastático *ab initio*, enquanto 20 a 50% terão doença metastática de forma metácrona. O estágio parece ser o fator prognóstico mais importante desta doença com uma sobrevivência global a 5 anos de 14% em doentes metastáticos.

Os objetivos do tratamento da doença avançada são, por conseguinte, um aumento do tempo, assim como da qualidade de vida. A progressão da doença, de forma não controlada, está ligada a vários

Lonsurf (Trifluridina + Tipiracilo)

sintomas constitucionais e loco-regionais consoante as várias localizações da doença, nomeadamente com uma alta prevalência de eventos intestinais (oclusão ou perfuração) e hepática (insuficiência hepática). Trata-se, quando não bem controlada, de uma patologia altamente debilitante e com utilização importante de recursos de saúde.

Também do ponto de vista de repercussões sociais e económicas esta doença tem um elevado custo que se estima venha a aumentar no futuro, sobretudo à medida que a incidência desta patologia continuar a aumentar em faixas etárias mais jovens.

É uma doença heterogénea a nível molecular com diferentes subtipos, com implicação a nível da história natural da doença, mortalidade e escolha de tratamento inicial.

A nível nacional o cancro colo-rectal representa 17,6% dos diagnósticos malignos. Em 2020 (a considerar alguma diminuição na incidência eventual pelo efeito da pandemia SARS-CoV-2) o cancro do cólon foi o segundo tipo de cancro mais incidente com 4.689 novos casos (26,1/100 000 pessoas/ano) e o cancro do reto foi o sexto cancro mais incidente, com 1.991 novos casos (11,6/100 000 pessoas/ano). Em termos de mortalidade estes números corresponderam, no mesmo ano, a 2.609 e 1.144 óbitos, respetivamente.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O medicamento em avaliação é composto por trifluridina, um antineoplásico análogo da timidina (um nucleosídeo-base) e de tipiracilo um inibidor da timidina fosforilase (TPase). A utilização de trifluridina + tipiracilo é proposta nesta indicação em combinação com bevacizumab, um anticorpo anti-fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF).

A trifluridina é fosforilada pela timidina cinase e metabolizada nas células cancerígenas, num substrato do ácido desoxirribonucleico (ADN), que é incorporado diretamente no ADN, interferindo na proliferação da célula, determinando assim a sua atividade citotóxica. O cloridrato de tipiracilo é um inibidor de TPase que impede a rápida degradação da trifluridina pela TPase e a sua metabolização pelo efeito de primeira passagem após a administração oral.

Lonsurf (Trifluridina + Tipiracilo)

O bevacizumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado produzido por tecnologia de ADN, que se liga ao fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), o principal fator envolvido na vasculogénese e na angiogénese. A inibição da ligação do VEGF aos seus recetores Flt-1 (VEGFR-1) e KDR (VEGFR-2) na superfície das células endoteliais provoca a regressão da vascularização tumoral e a inibição da formação de novos vasos, inibindo assim o crescimento tumoral.

O tratamento da doença metastática assenta na quimioterapia, sobretudo em fluoropirimidinas (5-fluorouracilo ou capecitabina), associadas a oxaliplatina ou irinotecano (FOLFOX/CAPOX ou FOLFIRI, respetivamente), combinado com anticorpos dirigidos à inibição dos mecanismos VEGF ou EGFR (*Vascular Endothelial Growth Factor* e *Endotelial Growth Factor Receptor*, respetivamente). Em contexto de linhas mais avançadas, o pan-inibidor de tirosinacina regorafenib obteve aprovação para o tratamento de doentes CCR metastático previamente tratados, mas o seu financiamento foi indeferido em Portugal.

Atualmente, a última linha de tratamento *standard* em Portugal é o tratamento com trifluridina + tipiracilo em monoterapia.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1. População, intervenção, e comparador selecionado

	População	Intervenção	Comparador
1	Doentes adultos com cancro colo-rectal (CCR) metastático que receberam previamente dois regimes terapêuticos antineoplásicos incluindo quimioterapia baseada em fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e/ou agentes anti-EGFR	Trifluridina + tipiracilo em combinação com bevacizumab	Trifluridina + tipiracilo em monoterapia

Tabela 2. Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>Trifluridina + tipiracilo: Administração oral, duas vezes por dia. Dose inicial ajustando as doses de comprimidos disponíveis a uma dose de 35 mg/m². Administração nos dias 1 a 5 bem como 7 a 12 de cada ciclo de 28 dias.</p> <p>- Bevacizumab: Administração intravenosa de 5 mg/kg a cada 2 semanas.</p> <p>Este esquema terapêutico deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.</p>
	Medicamento comparador	<p>Trifluridina + tipiracilo: Administração oral, duas vezes por dia. Dose inicial ajustando as doses de comprimidos disponíveis a uma dose de 35 mg/m². Administração nos dias 1 a 5 bem como 7 a 12 de cada ciclo de 28 dias.</p> <p>Este esquema terapêutico deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Administração em contexto de hospital de dia.
	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
Taxa de eventos adversos	6	Importante
Taxa de eventos adversos grau 3 ou 4	7	Crítico
Taxa de interrupção da terapêutica por eventos adversos	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu o estudo SUNLIGHT (NCT04737187; EudraCT, 2020-001976-14)², aleatorizado de fase 3, multicêntrico, aberto. Neste estudo, os doentes com cancro colo-rectal metastático (n=492 doentes, 246 em cada braço), em 3ª linha terapêutica, foram aleatorizados na proporção de 1:1 para trifluridina/tipiracilo em associação com bevacizumab ou trifluridina/tipiracilo, até progressão de doença ou toxicidade inaceitável. Este estudo foi considerado relevante para esta avaliação.

Lonsurf (Trifluridina + Tipiracilo)

Submeteu ainda o estudo REWRITE³, embora o papel deste estudo como forma de confirmar a aplicabilidade do braço controlo à realidade portuguesa seja de salientar, a sua análise não se dirige à comparação em questão nesta avaliação. Este estudo foi considerado não relevante para a avaliação.

Estudo SUNLIGHT (NCT04737187; EudraCT, 2020-001976-14)²

O estudo SUNLIGHT é um ensaio clínico aleatorizado de fase 3, multicêntrico, aberto, que comparou o tratamento em estudo, a associação de trifluridina + tipiracilo com bevacizumab, com o tratamento com trifluridina/tipiracilo em monoterapia, em doentes com cancro colo-rectal metastático, em 3ª linha terapêutica, após tratamento (ou contraindicação para o fazer) com fluoropirimidinas, irinotecano, oxaliplatina, inibidores anti-VEGF e/ou inibidores EGFR (se aplicável, em caso de RAS wt).

Desenho do estudo

Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 para receberem o tratamento combinado com bevacizumab ou em monoterapia. A administração do tratamento prosseguiu até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou decisão do doente ou investigador. O desenho do estudo visto é ilustrado na Figura 1. De salientar que a diferença entre os grupos, em termos de tratamento foi apenas no que se refere à adição (a cada 15 dias) de uma administração de bevacizumab 5 mg/kg nos doentes no braço experimental do estudo.

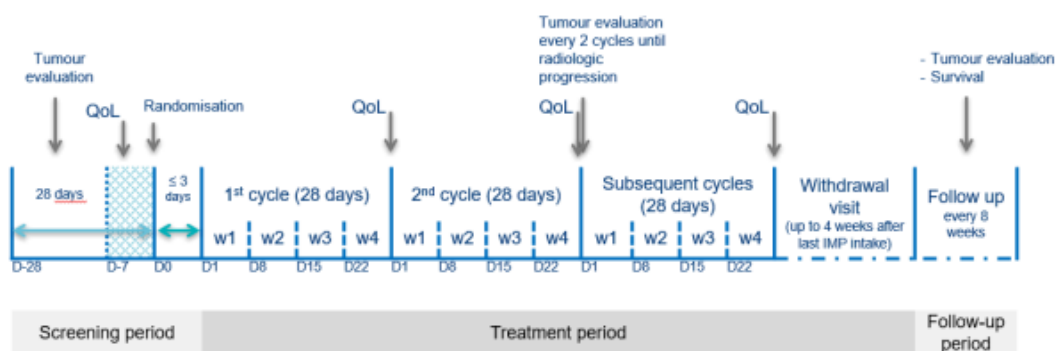


Figura 1. Desenho do estudo SUNLIGHT (NCT04737187; EudraCT, 2020-001976-14) (Fonte: Extraído de referência 3)

Crêterios de inclusão e exclusão

Foram incluídos, doentes com idade ≥ 18 anos, com cancro colo-rectal metastático, após exposi o a (ou contra-indica o para o fazer) fluoropirimidinas, oxaliplatina, irinotecano, inibidores VEGF (não necessariamente bevacizumab) e/ou inibidores EGFR (se doença RAS *wt*); um dos tratamentos poderia ter sido efetuado em contexto adjuvante ou neoadjuvante; bom estado geral (ECOG PS 0 ou 1) e com boa fun o de  rgo, pelos cr terios mais frequentes neste tipo de ensaio clínico; possibilidade de admitir doentes com clearance de creatinina a partir do valor de 50 mL/min (a fórmula utilizada para este cáculo foi a de *Cockcroft & Gault*); doença mensurável por cr terios RECIST (o que dificulta a inclusão de doentes com doença predominantemente a nível peritoneal por exemplo).

Os cr terios de exclusão principais, relacionaram-se com a toxicidade específica do bevacizumab, assim como da formula o oral da trifluridina/tipiracilo, sobretudo toxicidade hematológica com subsequente risco infeccioso; metastiza o ativa no sistema nervoso central (relativamente infrequente nesta patologia); altera es infecciosas no basal (mesmo se de baixo risco) como portador de anticorpos VIH; altera es metabólicas como diabetes *mellitus* mal controlada ou pun es pleurais ou de ascite nas últimas 4 semanas antes da aleatoriza o.

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

Os doentes foram aleatorizados, na propor o de 1:1, para receberem, trifluridina + tipiracilo (FTD/TPI) em combina o com bevacizumab (n=246), FTD/TPI na dose 35 mg/m², administrado por via oral, duas vezes ao dia, uma hora após o pequeno-almoço e após o jantar, durante cinco dias com interrup o de dois dias, seguido de uma paragem de 14 dias, e bevacizumab (na dose 5 mg/kg, por via intravenosa (IV), administrado a cada duas semanas (Dia 1 e Dia 15), este ciclo de tratamento repetia-se a cada 4 semanas, ou trifluridina + tipiracilo (FTD/TPI) em monoterapia (n=246), (FTD/TPI; dose 35 mg/m²) administrado por via oral, duas vezes ao dia, uma hora após o pequeno-almoço e após o jantar, durante cinco dias com interrup o de dois dias, seguido de uma paragem de 14 dias. Este ciclo de tratamento repetia-se cada quatro semanas.

A aleatoriza o foi feita através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatoriza o único na altura da aleatoriza o. O estudo teve um desenho aberto, sem ocultaa o a doentes, investigadores/restante ou pessoal de estudo, mas foi oculto para o promotor. A aleatoriza o foi estratificada por região geográfica (América do Norte, União Europeia, resto do Mundo), tempo desde o diagnóstico da primeira metástase (<18 meses, ≥ 18 meses) e *status* RAS (*wt*, mutado).

Procedimentos

Todos os doentes no braço experimental receberam trifluridina/tipiracilo na dose de 20 mg + 8,19 mg, nos dias 1 a 5 e 7 a 12 de cada ciclo de 28 dias, por via oral. Adicionalmente, no braço experimental, os doentes receberam ainda bevacizumab, por via intravenosa, na dose de 5 mg/kg. O tratamento foi mantido até progressão da doença, toxicidade inaceitável, retirada do consentimento pelo doente, retirada do estudo pelo investigador ou morte. No braço experimental, se por alguma razão os doentes tivessem que interromper o tratamento com trifluridina/tipiracilo, a monoterapia com bevacizumab não seria permitida.

O seguimento para avaliação de controlo da doença foi efetuado a cada 8 semanas.

A segurança e a tolerabilidade foram avaliadas em todos os doentes tratados durante o ensaio, incluindo a análise da incidência de eventos adversos (EA), classificados por grau de intensidade de acordo com a classificação *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0*.

A consulta de fim de estudo ocorreu até 4 semanas após o término da medicação. O período de seguimento, decorreu enquanto o estudo estivesse aberto, com avaliações de 8 em 8 semanas.

Tabela 4. Procedimentos programados durante o estudo para o braço trifluridina + tipiracilo em combinação com bevacizumab (Fonte: Extraído de referência 3)

Procedure	Screening visit / Screening period / Inclusion		Randomisation	On-Treatment period					Withdrawal visit	Follow-up period
	≤ 28 days prior randomisation	≤ 7 days prior randomisation		CYCLE 1 (28 days)		SUBSEQUENT CYCLES (28 days)		Every 2 cycles		
			Day of Cycle		Day of Cycle					
			≤ 3 days prior C1D1	1	15	1	15			
Sign informed consent ¹	X									
Inclusion / exclusion criteria	X									
Medical history	X									
IWRs ²	X		X	X	X	X	X		X	
Efficacy measurements										
Tumour Measurements ³	X							X	X	
Survival Status				→	→	→	→	→	X ⁴	
Safety measurements										
Baseline signs & symptoms and height		X								
ECG	X ¹³								X	
Pregnancy Testing		X ⁵							X ⁶	
ECOG Performance Status		X ⁷		X ⁸		X ¹¹			X	
Physical Examination		X		X ⁹	X ¹⁰	X ¹¹	X ¹²		X	
Vital Signs and Weight		X		X	X ¹⁰	X	X ¹²		X	
Haematology		X ⁸		X ⁹	X ¹⁰	X ¹¹	X ¹²		X	
Biochemistry		X ⁸		X ⁹	X ¹⁰	X ¹¹	X ¹²		X	
Coagulation		X ⁸		X ⁹	X ¹⁰	X ¹¹	X ¹²		X	
Urinalysis		X		X ⁹	X ¹⁰	X ¹¹	X ¹²		X	
Concomitant treatments	X	→		→	→	→	→	→	X ¹¹	
AE Assessment	X	→		→	→	→	→	→	→	
Other measurements										
Quality of Life Assessment ⁴		X				X (prior to any procedure)		X		
IMPs										
FTD/TPI intake				D1 to D5 and D8 to D12		D1 to D5 and D8 to D12				
Bevacizumab IV administration				X	X	X	X			

1. Sign Informed Consent Form (ICF): written informed consent had to be obtained during the screening visit, prior to the performance of any study procedure.
 2. IWRs was used to obtain patient's number at screening, randomisation of patient, allocation and re-allocation of therapeutic units (other visits) and to register the end of treatment for a patient at withdrawal visit.
 3. Tumour measurements: tumour assessments were to be performed according to RECIST version 1.1. The same method of assessment and the same technique had to be used for all evaluations. At each time point, imaging-based evaluation of the chest, abdomen, and pelvis at a minimum (other localisations if clinically indicated) and clinical examination were obtained.

Tabela 5. Procedimentos programados durante o estudo para o braço trifluridina + tipiracilo em monoterapia (Fonte: Extraído de referência 3)

Procedure	Screening visit / Screening period / Inclusion		Randomisation	On-Treatment period				Withdrawal visit	Follow-up period
				CYCLE 1 (28 days)		SUBSEQUENT CYCLES (28 days)			
	≤ 28 days prior randomisation	≤ 7 days prior randomisation	≤ 3 days prior CID1	Day of Cycle		Day of Cycle	Every 2 cycles	within 4 weeks after treatment withdrawal and before new anticancer therapy	until end of study
				1	15	1			
Sign informed consent ¹	X								
Inclusion / exclusion criteria	X								
Medical history	X								
IWRS ²	X		X	X		X		X	
Efficacy measurements									
Tumour Measurements ³	X						X	X	X
Survival Status				→	→	→	→	→	X ⁴
Safety measurements									
Baseline signs & symptoms and height		X							
ECG	X ⁵							X	
Pregnancy Testing		X ⁶						X ⁷	
ECOG Performance Status		X ⁶		X ⁸		X ⁹		X ⁷	
Physical Examination		X		X ⁸	X	X ⁹		X	
Vital Signs and Weight		X		X ⁸	X	X ⁹		X	
Haematology		X ⁶		X ⁸	X	X ⁹		X	
Biochemistry		X ⁶		X ⁸	X	X ⁹		X	
Coagulation		X ⁶		X ⁸	X	X ⁹		X	
Urinalysis		X		X ⁸	X	X ⁹		X	
Concomitant treatments	X	→		→	→	→	→	→	X ¹⁰
AE Assessment	X	→		→	→	→	→	→	→
Other measurements									
Quality of Life Assessment ¹²		X				X (prior to any procedure)		X	
IMPs									
FTD/TPI intake				D1 to D5 and D8 to D12		D1 to D5 and D8 to D12			

1. Sign Informed Consent Form (ICF): written informed consent had to be obtained during the screening visit, prior to the performance of any study procedure.

2. IWRS was used to obtain patient's number at screening, randomisation of patient, allocation and re-allocation of therapeutic units (other visits) and to register the end of treatment for a patient at withdrawal visit.

3. Tumour measurements: tumour assessments should be performed according to RECIST version 1.1. The same method of assessment and the same technique had to be used for all evaluations. At each time point, imaging-based evaluation of the chest, abdomen, and pelvis at a minimum (other localisations if clinically indicated) and clinical examination were obtained.

Medidas de resultado

A medida de resultado primária, do estudo SUNLIGHT, foi a sobrevivência global (*overall survival* - OS), definida como o tempo decorrido entre a data de aleatorização e a data de morte por qualquer causa. As medidas de resultado secundárias incluíram: Sobrevivência livre de progressão (*progression free survival* - PFS), definida por critérios RECIST v 1.1 ou morte por qualquer causa, avaliada pelo investigador; taxa de resposta objetiva (*objective response rate* - ORR): definida como a proporção de doentes com resposta completa (*complete response* - CR) e resposta parcial (*partial response* - PR) avaliada pelos investigadores, com base em critérios RECIST v1.1; taxa de controlo da doença (*disease control rate* - DCR): definida como a proporção de doentes com CR, PR e doença estável (*stable disease* - SD) avaliada pelos investigadores, com base em critérios RECIST v1.1; segurança e tolerabilidade: Incidência de eventos adversos (EA), análises laboratoriais, exame físico, ECOG PS, sinais vitais e tempo até deterioração para ECOG PS ≥ 2 , avaliado desde a aleatorização; e ainda qualidade de vida, avaliada por dois questionários validados: EORTC QLQ-C30 e EQ-5D-5L.

A eficácia foi avaliada na população com intenção de tratar (ITT) e a segurança foi avaliada na população que recebeu pelo menos uma administração do tratamento em contexto do ensaio clínico.

Análise estatística

Foi estimado que seriam necessárias 331 mortes por qualquer causa, pelo que se deveria incluir um número mínimo de 490 doentes (245 doentes em cada braço de tratamento), para demonstrar superioridade relativamente à medida de resultado primária (sobrevivência global (OS)) do braço experimental, em relação ao braço controlo, com um poder estatístico de 90%, assumindo-se um *hazard ratio* (HR) de 0,70, com a utilização de um teste *log-rank* unidirecional e um erro tipo I de 0,025. Um teste de inferência estatística formal só seria aplicado à medida de resultado secundária sobrevivência livre de progressão (PFS) se o teste fosse estatisticamente significativo para OS. Para cálculo das diferenças entre os braços de tratamento foi utilizado um teste *log-rank* bilateral com um nível de significância de 5% para comparar as distribuições de OS e PFS. Um modelo estratificado COX de riscos proporcionais foi utilizado para avaliar a magnitude da diferença no tratamento.

Não foram planeadas nem efetuadas análises interinas.

Resultados

O estudo teve início a 25 de novembro de 2020, sendo a data de corte da avaliação clínica 05 de julho de 2022 (data de avaliação da sobrevivência global: 19 de julho de 2022 após a ocorrência de 331 mortes).

Fluxo de doentes

O estudo SUNLIGHT rastreou 659 doentes em 87 centros de 13 países (Portugal não incluído). Destes, 167 (25,3%) foram excluídos, por não cumprirem os critérios de inclusão (24,3%) por retirada de consentimento (1,1%). Foram incluídos 492 doentes adultos com cancro colo-rectal metastático, dos quais 246 alocados ao grupo TFD/TPI em combinação com bevacizumab, e 246 alocados ao grupo controlo. Todos os doentes receberam o tratamento de estudo. Na data do corte para a avaliação clínica, 36 doentes (7,3%) mantinham-se em tratamento, 13% no braço TFD/TPI em combinação com bevacizumab e 16% no grupo TFD/TPI em monoterapia. Durante o período de tratamento, os principais motivos da descontinuação de tratamento, foram progressão da doença por avaliação clínica ou radiológica (77,6% no braço TFD/TPI em combinação com bevacizumab vs. 88,6% no braço TFD/TPI). Mais doentes apresentaram progressão da doença clínica e radiológica no grupo TFD/TPI em combinação com bevacizumab em comparação com o grupo TFD/TPI (21,1% vs. 10,6%). Outras razões

para descontinuação do estudo foram: por eventos adversos, 6,5% dos doentes em cada grupo; decisão do doente, 2,0% dos doentes no grupo TFD/TPI em combinação com bevacizumab e 3,2% no grupo TFD/TPI; seis doentes (três em cada grupo descontinuaram do estudo devido à pandemia COVID-19).

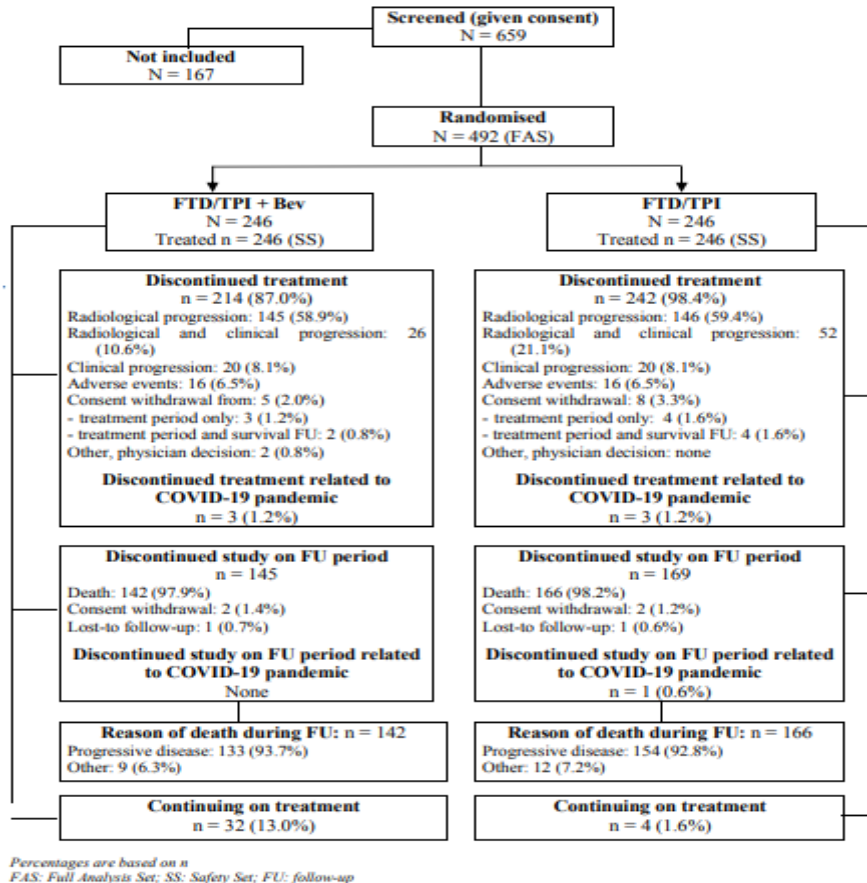


Figura 2. Fluxo de doentes (Fonte: Extraído de referência 2)

Características basais dos doentes

As principais características demográficas encontravam-se bem distribuídas entre os dois grupos de tratamento. A idade mediana dos doentes foi de 63 anos (20-90 anos), com 44,1% dos doentes com ≥ 65 anos, e 11,8% com ≥ 75 anos. No total, 52,0% dos doentes eram mulheres e maioritariamente de raça caucasiana (95,2%). Relativamente à distribuição geográfica 315 doentes (64,0%) eram da União Europeia (Áustria, Bélgica, Dinamarca, França, Alemanha, Hungria, Itália, Polónia, Espanha), 161 doentes (32,7%) eram do Brasil, Rússia e Ucrânia, e 16 (3,3%) da América do Norte.

Tabela 6. Características demográficas dos doentes (Fonte: Extraído de referência 2)

		FTD/TPI + Bev (N = 246)	FTD/TPI (N = 246)	All (N = 492)
Age (years)	n	246	246	492
	Mean ± SD	61.01 ± 11.11	62.36 ± 11.17	61.68 ± 11.15
	Median	62.00	64.00	63.00
	Min ; Max	20.0 ; 84.0	24.0 ; 90.0	20.0 ; 90.0
	< 65 n (%)	146 (59.35)	129 (52.44)	275 (55.89)
	≥ 65 n (%)	100 (40.65)	117 (47.56)	217 (44.11)
	[65 - 75[n (%)	76 (30.89)	83 (33.74)	159 (32.32)
	≥ 75 n (%)	24 (9.76)	34 (13.82)	58 (11.79)
	Sex	n	246	492
	Female n (%)	124 (50.41)	112 (45.53)	236 (47.97)
	Male n (%)	122 (49.59)	134 (54.47)	256 (52.03)
Ethnic origin	n	228	229	457
	White n (%)	215 (94.30)	220 (96.07)	435 (95.19)
	Black/African American n (%)	4 (1.75)	3 (1.31)	7 (1.53)
	Asian n (%)	-	1 (0.44)	1 (0.22)
	American Indian or Alaska n (%)	1 (0.44)	-	1 (0.22)
	Other n (%)	8 (3.51)	5 (2.18)	13 (2.84)
Geographic Region	n	246	246	492
	North America n (%)	8 (3.25)	8 (3.25)	16 (3.25)
	European Union n (%)	158 (64.23)	157 (63.82)	315 (64.02)
	Rest of the world n (%)	80 (32.52)	81 (32.93)	161 (32.72)

Percentages are based on n

Relativamente às características clínicas da doença, o diagnóstico principal foi adenocarcinoma do cólon em 73,4% dos doentes e adenocarcinoma rectal em 26% dos doentes, nos dois braços de tratamento. A localização do tumor primário era ao nível do cólon esquerdo (incluindo recto) em 71,8% dos doentes e de 28,2% a nível do cólon direito.

O número de metástases por órgão era uma ou duas em 59,6% dos doentes e ≥3 em 40,5%. A localização das metástases em 77,6% dos doentes era no fígado, pulmão (63,2%) e nódulos linfáticos (39,8%).

O tempo entre o diagnóstico de doença metastática e a aleatorização foi de pelo menos 18 meses em 57,5% dos doentes e apenas 30,7% tinham doença RAS *wt* (com ligeira melhoria do prognóstico e indicação, na ausência de algumas outras mutações para fazer terapêutica com inibidores EGFR (a mutação BRAF estava presente em 3,3 a 4,5% dos doentes do ensaio).

Tabela 7. Características clínicas dos doentes (Fonte: Extraído de referência 2)

		FTD/TPI + Bev (N = 246)	FTD/TPI (N = 246)	All (N = 492)
Primary diagnosis (adenocarcinoma)	n	246	246	492
Colon	n (%)	180 (73.17)	181 (73.58)	361 (73.37)
Rectum	n (%)	66 (26.83)	65 (26.42)	131 (26.63)
Primary tumour localisation	n	246	246	492
Right ¹	n (%)	62 (25.20)	77 (31.30)	139 (28.25)
Left ²	n (%)	184 (74.80)	169 (68.70)	353 (71.75)
Number of metastasis organ sites	n	246	246	492
1-2	n (%)	152 (61.79)	141 (57.32)	293 (59.55)
≥ 3	n (%)	94 (38.21)	105 (42.68)	199 (40.45)
Site of metastasis	n	246	246	492
Liver	n (%)	194 (78.86)	188 (76.42)	382 (77.64)
Lung	n (%)	157 (63.82)	154 (62.60)	311 (63.21)
Lymph node	n (%)	95 (38.62)	101 (41.06)	196 (39.84)
Peritoneal	n (%)	60 (24.39)	60 (24.39)	120 (24.39)
Soft tissue	n (%)	9 (3.66)	9 (3.66)	18 (3.66)
Bone	n (%)	22 (8.94)	30 (12.20)	52 (10.57)
Brain	n (%)	2 (0.81)	-	2 (0.41)
Skin	n (%)	-	1 (0.41)	1 (0.20)
Other	n (%)	31 (12.60)	38 (15.45)	69 (14.02)
Disease duration (years)	n	246	246	492
	Mean ± SD	2.425 ± 1.843	2.573 ± 1.670	2.499 ± 1.758
	Median	1.985	2.070	2.003
	Min ; Max	0.31 ; 15.43	0.61 ; 9.09	0.31 ; 15.43
≤ 1	n (%)	24 (9.76)	28 (11.38)	52 (10.57)
]1 - 2]	n (%)	101 (41.06)	92 (37.40)	193 (39.23)
]2 - 4]	n (%)	94 (38.21)	83 (33.74)	177 (35.98)
> 4	n (%)	27 (10.98)	43 (17.48)	70 (14.23)
Time from first metastasis diagnosis to randomisation (months) (eCRF)	n	246	246	492
	Mean ± SD	22.613 ± 14.053	24.085 ± 14.657	23.349 ± 14.362
	Median	21.025	21.124	21.091
	Min ; Max	0.62 ; 133.15	2.99 ; 86.01	0.62 ; 133.15
< 18 months	n (%)	103 (41.87)	101 (41.06)	204 (41.46)
≥ 18 months	n (%)	143 (58.13)	145 (58.94)	288 (58.54)
Progression free interval (months)	n	244	243	487
	Mean ± SD	0.755 ± 1.777	0.730 ± 3.516	0.742 ± 2.781
	Median	0.329	0.263	0.296
	Min ; Max	0.03 ; 14.78	0.03 ; 53.94	0.03 ; 53.94
Treatment free interval (months)	n	246	246	492
	Mean ± SD	2.068 ± 2.586	2.224 ± 3.910	2.146 ± 3.313
	Median	1.380	1.347	1.380
	Min ; Max	0.20 ; 26.97	0.56 ; 54.96	0.20 ; 54.96
Stage at diagnosis in TNM classes	n	246	246	492
I-II	n (%)	27 (10.98)	22 (8.94)	49 (9.96)
III	n (%)	53 (21.54)	65 (26.42)	118 (23.98)
IV	n (%)	166 (67.48)	159 (64.63)	325 (66.06)

Percentages are based on n

(1) right colon (including ascending colon, cecum, appendix and hepatic flexure) or transverse or other (including multiple tumours in both sides)

(2) left colon (including descending colon, sigmoid colon, splenic flexure and rectosigmoid segment) or rectum

Progression free interval: time between the end of the last prior anti-cancer therapy and the progression prior to the randomisation

Treatment free interval: time between end of the last prior anti-cancer therapy and the date of first FTD/TPI intake

Lonsurf (Trifluridina + Tipiracilo)

Globalmente, 68,5% dos doentes tinham sido submetidos a cirurgia, previamente, no braço TFD/TPI + bevacizumab (63,4%) e no braço TFD/TPI (73,6%), em 39,2% cirurgia paliativa e 38,0% curativa, e 18,1% dos doentes fizeram radioterapia, 9,6% paliativa e 1,8% curativa.

A maioria dos doentes (92,1%) tinha recebido 2 regimes de terapêutica prévia para a doença metastática. De referir que, 72% dos doentes já tinham recebido terapêutica anti-VEGF e 93,7% dos doentes, com doença RAS *wt*, tinham recebido terapêutica anti-EGFR.

Eficácia

A duração mediana do tratamento foi de 5,0 meses no braço experimental e de 2,1 meses no braço controlo. Ambos os braços tiveram medianas relativas de intensidade de dose sobreponíveis (88% e 90%, respetivamente).

Sobrevivência global (OS)

Após uma mediana de seguimento de 14,1 meses, na data de corte para sobrevivência global, tinham ocorrido 148 mortes (60,2%) no braço TFD/TPI + bevacizumab e 183 (74,4%) no braço TFD/TPI.

O tratamento com trifluridina/tipiracilo, em combinação com bevacizumab, demonstrou um aumento estatística e clinicamente significativo da sobrevivência global, em relação a trifluridina/tipiracilo em monoterapia, com uma OS mediana de 10,8 meses (IC95% 9,4 a 11,8 meses) vs. 7,5 meses (IC95% 6,3 a 8,6 meses), respetivamente (razão de riscos (HR) 0,61; IC95% 0,49 a 0,77; $p < 0,001$), correspondendo a uma redução de 39% no risco de morte.

A sobrevivência global a 1 ano era de 43% no grupo trifluridina + tipiracilo em combinação com bevacizumab, e de 30% no grupo trifluridina/tipiracilo.

Tabela 8. Sobrevivência global (Extraído de referência 2)

		FTD/TPI + Bev (N = 246)	FTD/TPI (N = 246)
Number of censors	n	98	63
Alive	n (%)	98 (39.84)	63 (25.61)
Number of events	n	148	183
Death	n (%)	148 (60.16)	183 (74.39)
Survival (months)			
Median (months) ¹		10.78	7.46
95% confidence interval ²		[9.36 ; 11.83]	[6.34 ; 8.57]
p-value ³		< 0.001	
Survival probability			
Survival probability at 6 months ¹		0.77	0.61
95% confidence interval ⁴		[0.72 ; 0.82]	[0.55 ; 0.67]
Survival probability at 12 months ¹		0.43	0.30
95% confidence interval ⁴		[0.36 ; 0.49]	[0.24 ; 0.36]
Survival probability at 18 months ¹		0.28	0.15
95% confidence interval ¹		[0.19 ; 0.37]	[0.09 ; 0.22]
Hazard ratio* (relative to FTD/TPI monotherapy)		0.61	
95% confidence interval		[0.49 ; 0.77]	

Percentages are based on N

1. Kaplan-Meier estimate

2. Methodology of Brookmeyer and Crowley

3. Stratified Log-Rank Test at one-sided 2.5% level of significance (IWRS stratification factors: geographic region, time since first metastasis diagnosis, RAS status)

4. Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

* Stratified Cox proportional hazard model using IWRS stratification factors

Fonte:

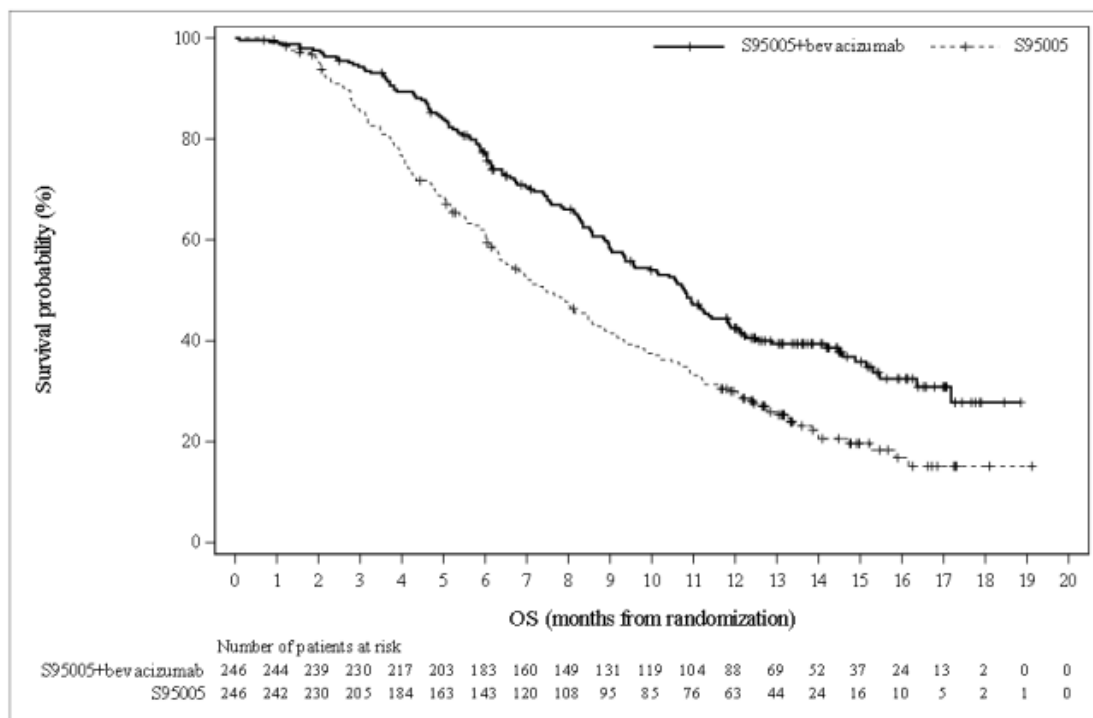


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevivência global (Fonte: Extraído de referência 2)

Trifluridina + tipiracilo em combinação com bevacizumab demonstrou benefício na sobrevivência global, nos doentes com CCRm em 3ª linha, quando comparado trifluridina + tipiracilo isoladamente, em todos os subgrupos pré-especificados. Para alguns dos subgrupos, os resultados devem ser interpretados com precaução devido à reduzida dimensão das amostras.

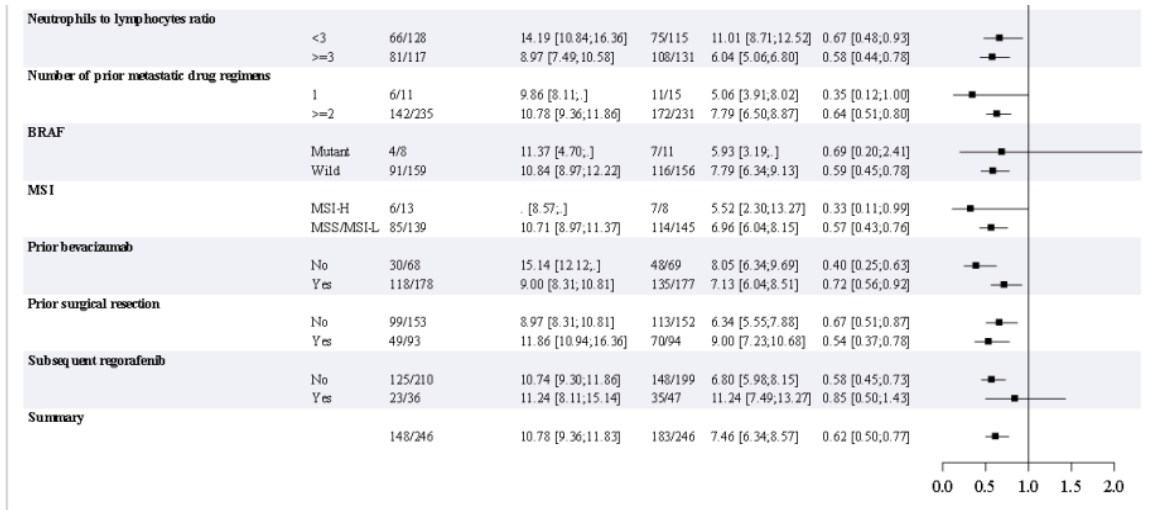
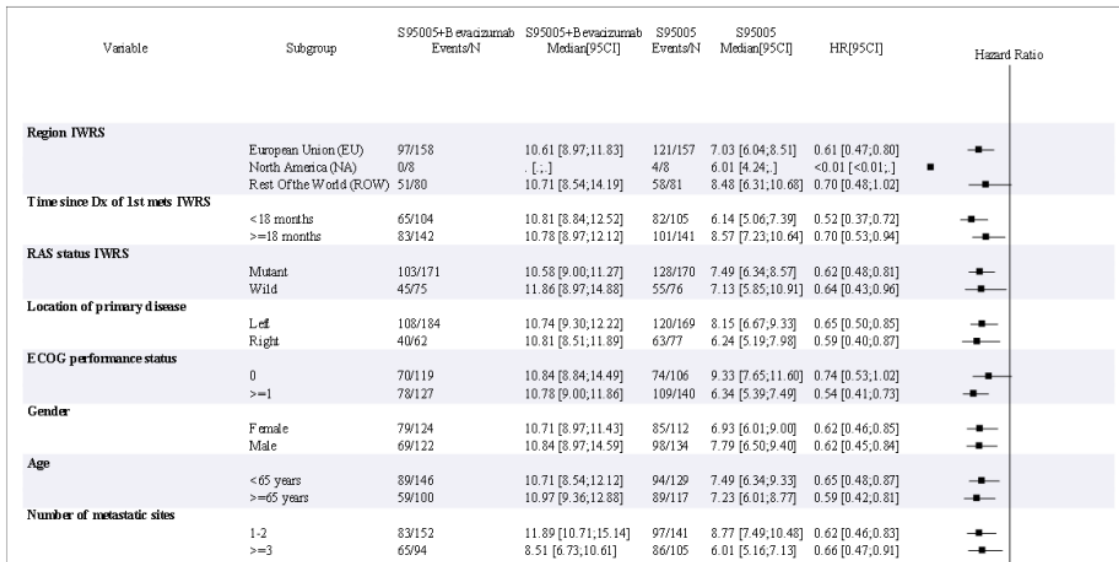


Figura 4. Gráfico de Forest-plot para sobrevivência global (análise de subgrupos) (Fonte: Extraído de referência 2)

Sobrevivência livre de progressão (PFS)

Esta medida de resultado secundária foi avaliada pelo investigador. A sobrevivência livre de progressão foi de 5,6 meses (IC95% 4,5 a 5,9 meses) no tratamento TFD/TPI em combinação com bevacizumab e 2,4 meses (IC95% 2,1 a 3,2 meses) no grupo TFD/TPI (razão de riscos (HR) 0,44; IC95% 0,36 a 0,54; $p < 0,001$), com uma redução de 56% no risco relativo de progressão da doença ou morte.

Tabela 9. Sobrevida livre de progressão (Fonte: Extraído de referência 2)

		FTD/TPI + Bev (N = 246)	FTD/TPI (N = 246)
Number of censors	n (%)	40 (16.26)	10 (4.07)
Lost to follow-up without documented radiological progression	n (%)	2 (0.81)	4 (1.63)
Alive without documented radiological progression	n (%)	38 (15.45)	5 (2.03)
No baseline or post-baseline tumour assessment	n (%)	-	1 (0.41)
Number of events	n (%)	206 (83.74)	236 (95.93)
Radiological PD	n (%)	178 (72.36)	206 (83.74)
Death	n (%)	28 (11.38)	30 (12.2)
Progression Free Survival (months)			
Median (months) ¹		5.55	2.40
95% confidence interval ²		[4.50 ; 5.88]	[2.07 ; 3.22]
p-value ³		< 0.001	
Progression Free Survival probability			
Survival probability at 3 months ¹		0.73	0.45
95% confidence interval ⁴		[0.67 ; 0.78]	[0.39 ; 0.51]
Survival probability at 6 months ¹		0.43	0.16
95% confidence interval ⁴		[0.37 ; 0.49]	[0.11 ; 0.21]
Survival probability at 9 months ¹		0.28	0.05
95% confidence interval ⁴		[0.22 ; 0.34]	[0.03 ; 0.09]
Survival probability at 12 months ¹		0.16	0.01
95% confidence interval ⁴		[0.12 ; 0.21]	[0.00 ; 0.03]
Hazard ratio* (relative to FTD/TPI monotherapy)		0.44	
95% confidence interval		[0.36 ; 0.54]	

Percentages are based on N

1. Kaplan-Meier estimates

2. Methodology of Brookmeyer and Crowley

3. Stratified Log-Rank Test at one-sided 2.5% level of significance (IWRS stratification factors: geographic region, time since first metastasis diagnosis, RAS status)

4. Using log-log transformation methodology of Kalbfleisch and Prentice

* Stratified Cox proportional hazard model using IWRS stratification factors

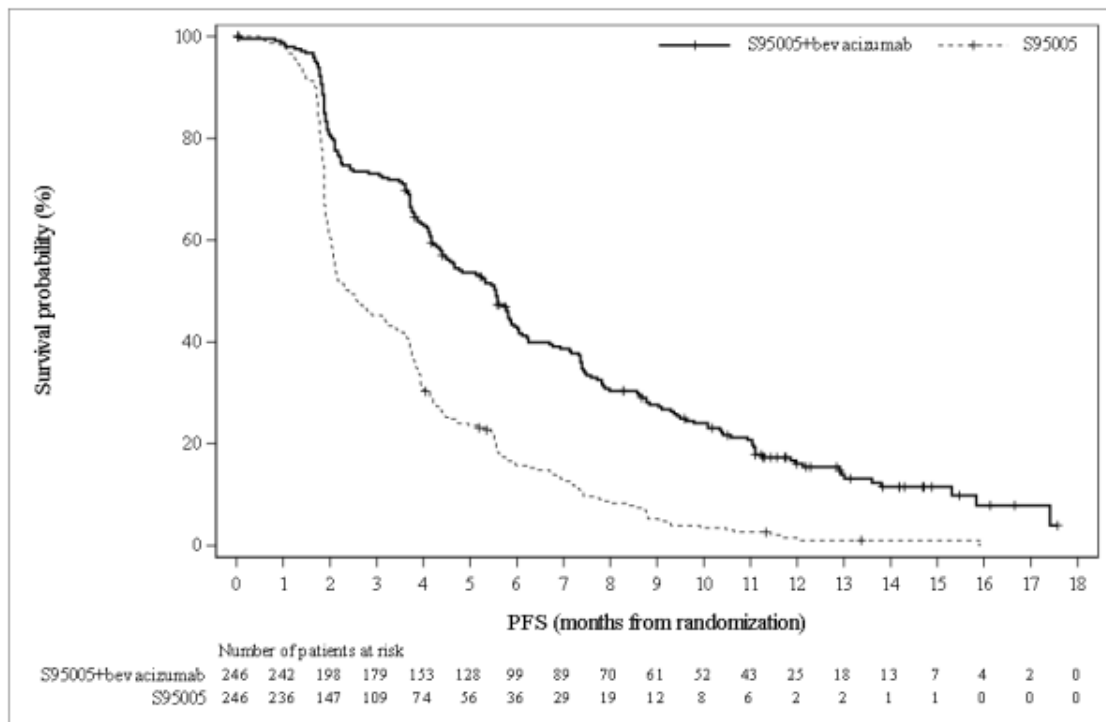


Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão (Fonte: Extraído de referência 2)

O benefício na PFS estendeu-se de forma relativamente consistente a todos os subgrupos examinados.

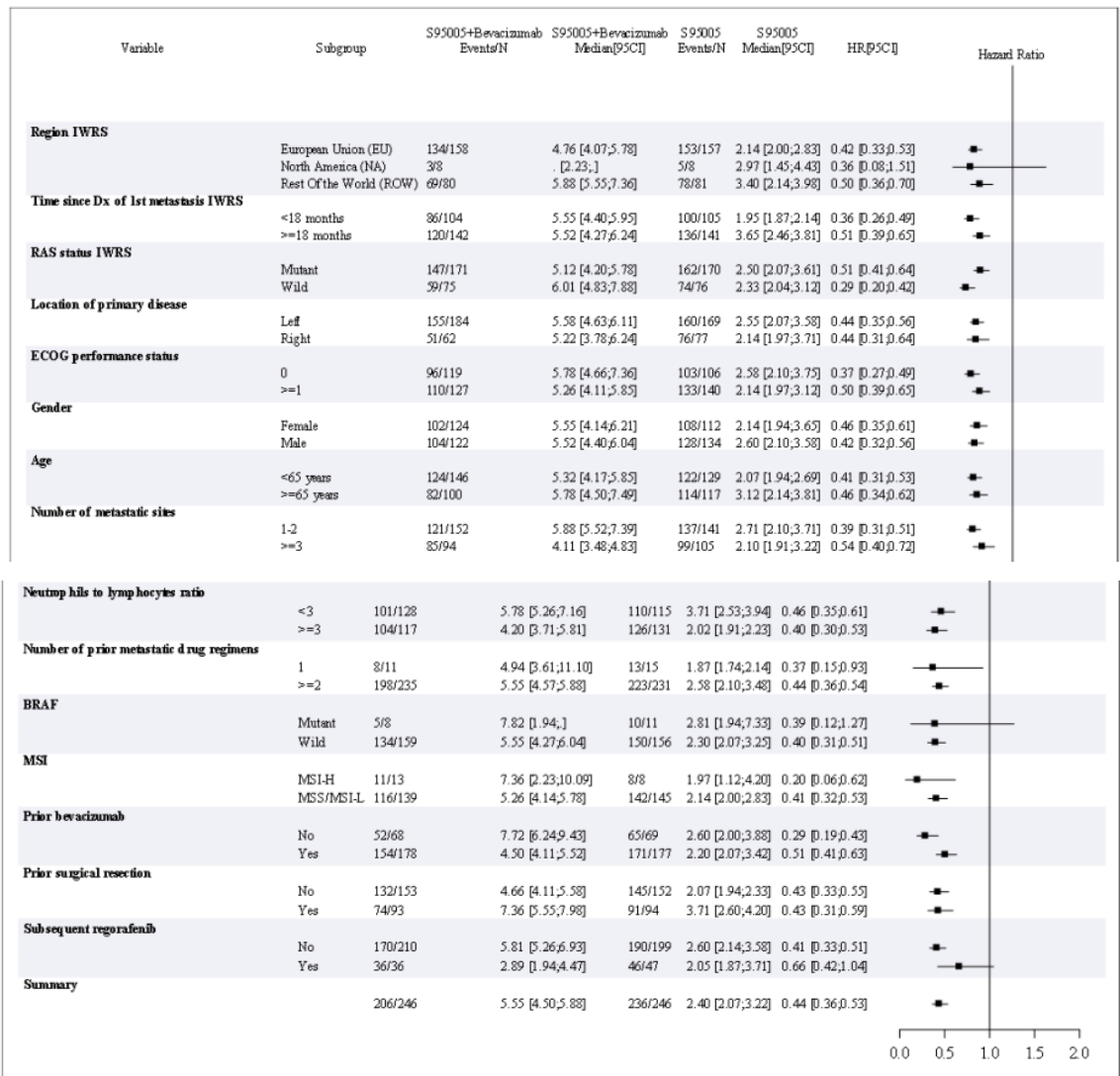


Figura 6. Gráfico de Forest-plot para sobrevivência livre de progressão (análise de subgrupos) (Fonte: Extraído de referência 2)

Taxa de Resposta

Esta medida de resultado secundária foi avaliada pelo investigador. A taxa de resposta foi de 6,1% (15 doentes com resposta parcial) nos doentes do braço TFD/TPI em combinação com bevacizumab (IC95% 3,5 a 9,9%) e 1,2% (1 doente com resposta completa e 2 doentes com resposta parcial) no grupo controlo (IC95% 0,3 a 3,5%), com uma diferença entre grupos de 4,9% (1,59 a 8,17; p=0,007).

Lonsurf (Trifluridina + Tipiracilo)

Relativamente à taxa de controlo da doença, foi de 69,5% no grupo de TFD/TPI + bevacizumab (63,4% dos doentes com doença estável) e 41,9% no grupo TFD/TPI (40,7% dos doentes com doença estável), diferença entre grupos de 27,6% (IC95% 19,21 a 36,07; p<0,001).

Tabela 10. Taxa de resposta e taxa de controlo da doença (Fonte: Extraído de referência 2)

		FTD/TPI + Bev (N = 246)	FTD/TPI (N = 246)
Best overall response	n	246	246
Complete response (CR)	n (%)	-	1 (0.41)
Partial response (PR)	n (%)	15 (6.1)	2 (0.81)
Stable disease	n (%)	156 (63.41)	100 (40.65)
Non-CR / Non- Progressive disease (Non-PD)	n (%)	3 (1.22)	3 (1.22)
Progressive disease (PD)	n (%)	61 (24.8)	126 (51.22)
Non evaluable (NE)	n (%)	11 (4.47)	14 (5.69)
Statistical analysis			
ORR¹	n (%)	15 (6.10)	3 (1.22)
	95% CI (3)	[3.45 , 9.86]	[0.25 , 3.52]
	Difference ⁴		4.88
	95% CI ⁵		[1.59 , 8.17]
	p-value ⁶		0.007
DCR²	n (%)	171 (69.51)	103 (41.87)
	95% CI (3)	[63.35 , 75.2]	[35.63 , 48.31]
	Difference ⁴		27.64
	95% CI ⁵		[19.21 , 36.07]
	p-value ⁶		< 0.001

BOR: Best Overall Response; ORR: Overall Response Rate; DCR: disease Control Rate
Percentages are based on n
Non-CR/non-PD only for patients with non-measurable disease
 1. ORR (BOR = CR or PR)
 2. DCR (BOR = CR or PR or Stable Disease)
 3. 95% Confidence interval of the estimate using Clopper Pearson method
 4. FTD/TPI + Bev minus FTD/TPI
 5. 95% Confidence interval of the difference using the normal approximation
 6. P-value given by Fisher's exact test

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada no início do tratamento (basal), em cada ciclo e na última visita de seguimento programada, com recurso a duas escalas previamente validadas (EORTC-QLQ-C30 e EQ-5D-5L). Estes parâmetros foram avaliados quer por alterações em relação ao basal quer por deterioração definitiva ≥ 10 pontos no estado de saúde global para a primeira escala, e alterações em relação ao basal na escala visual analógica e no índice de utilidade de saúde para a segunda escala. A percentagem de doentes com dados no estado basal foi alta (cerca de 97%).

O preenchimento dos questionários diminuiu em cada visita, nos dois grupos de tratamento, pela redução da amostra por descontinuação do estudo. A adesão ao preenchimento dos questionários de qualidade de vida, depois do ciclo 11, era $\geq 86\%$ (34 doente no grupo TFD/TPI em combinação com bevacizumab, 6 doentes no grupo TFD/TPI), no ciclo 7 a taxa de adesão ao questionário era de 86,2% no grupo TFD/TPI em combinação com bevacizumab e 100% no grupo TFD/TPI.

Lonsurf (Trifluridina + Tipiracilo)

Os dois grupos apresentaram-se sobreponíveis até ao ciclo 6 de tratamento. A percentagem de doentes que sofreu uma deterioração do estado de saúde global superior a 10 pontos na escala EORTC-QLQ-C30 (GHS) foi inferior no grupo do tratamento em associação (braço experimental) vs. tratamento em monoterapia (braço controlo) (48,8 vs. 57,3%, respetivamente).

De igual forma, o tempo até à primeira deterioração definitiva, nesta escala superior a 10 pontos, foi estatisticamente mais longo na terapêutica em associação com bevacizumab com medianas de 8,5 meses vs. 4,7 meses (delta 3,8 meses) respetivamente (HR 0,50; IC95% 0,38 a 0,65).

A pontuação nas escalas EQ-5D-5L e *Visual Analogue Scale* (VAS) não mostrou alterações relevantes em relação ao basal em nenhum dos grupos de tratamento.

O TAIM apresenta ainda dados de um *endpoint* que, apesar de não ter sido explicitamente indicado no PICO, parece ser relevante nesta população, neste contexto: o tempo para deterioração do ECOG PS de 0 ou 1 (critério de elegibilidade para entrada no estudo) para ≥ 2 . Este parâmetro apresentou um aumento importante no braço trifluridina/tipiracilo em combinação com bevacizumab, vs. o seu comparador sem bevacizumab. Este tempo aumentou de 6,3 meses (IC95% 5,6 a 7,2 meses) para 9,3 meses (IC95% 8,3 a 10,6 meses), razão de riscos 0,54 (IC95% 0,43 a 0,67).

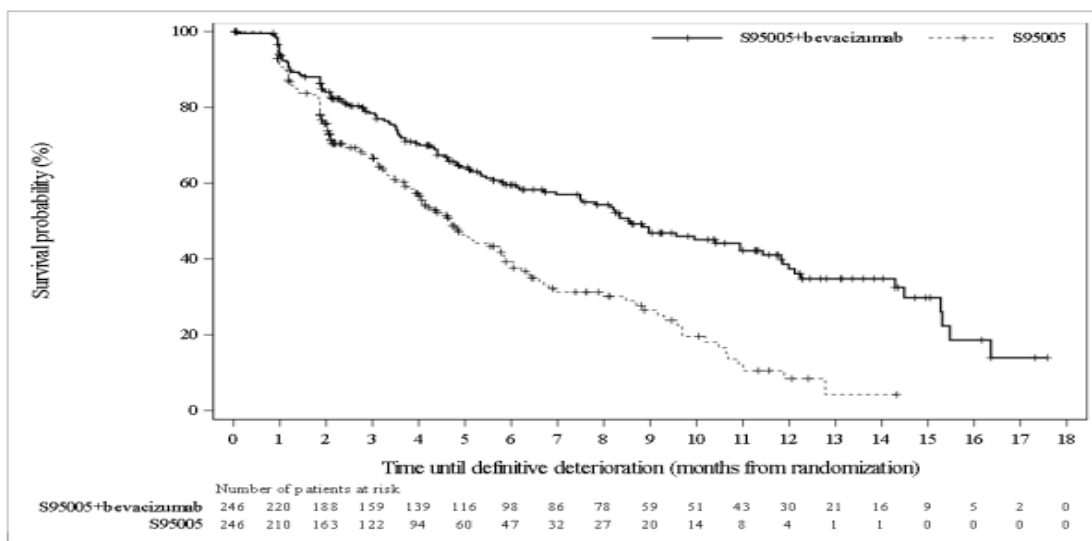


Figura 7. Qualidade de vida global (Fonte: Extraído de referência 2)

Segurança

A avaliação de segurança foi conduzida na população de segurança, como definido no protocolo do estudo. Praticamente todos os doentes experienciaram pelo menos um evento adverso emergente do tratamento (98% em ambos os grupos).

Na data de corte, 36 doentes (7,3%) estavam ainda a receber tratamento: 13,0% no grupo trifluridina + tipiracilo em combinação com bevacizumab e 1,6% no grupo trifluridina+tipiracilo. A principal razão para a descontinuação do tratamento foi a progressão clínica e/ou radiológica da doença (77,6% vs. 88,6%).

Tabela 11. Resumo dos eventos adversos (data de corte 5 de julho de 2022) (Fonte: Extraído de referência 2)

		FTD/TPI + Bev (N = 246)	FTD/TPI (N = 246)
Patients having reported at least one:			
EAE	n (%)	241 (98.0)	241 (98.0)
Treatment-related ¹ EAE	n (%)	223 (90.7)	200 (81.3)
Severe (Grade ≥ 3) EAE	n (%)	178 (72.4)	171 (69.5)
Severe treatment-related ¹ EAE	n (%)	145 (58.9)	112 (45.5)
Serious EAE (including death) (SEAE)	n (%)	61 (24.8)	77 (31.3)
Serious treatment-related ¹ EAE	n (%)	13 (5.3)	20 (8.1)
EAE leading to FTD/TPI withdrawal	n (%)	31 (12.6)	31 (12.6)
Treatment-related EAE leading to FTD/TPI withdrawal ²	n (%)	6 (2.4)	5 (2.0)
Severe EAE leading to FTD/TPI withdrawal ²	n (%)	22 (8.9)	20 (8.1)
Serious EAE leading to FTD/TPI withdrawal ²	n (%)	20 (8.1)	17 (6.9)
EAE leading to FTD/TPI treatment delayed	n (%)	167 (67.9)	147 (59.8)
EAE leading to FTD/TPI dose reduction	n (%)	18 (7.3)	20 (8.1)
EAE leading to FTD/TPI treatment delayed and dose reduction	n (%)	31 (12.6)	11 (4.5)
EAE leading to FTD/TPI temporary interruption	n (%)	27 (11.0)	21 (8.5)
EAE leading to bevacizumab withdrawal	n (%)	36 (14.6)	NA
EAE leading to bevacizumab treatment delayed	n (%)	172 (69.9)	NA
EAE leading to bevacizumab temporary interruption	n (%)	64 (26.0)	NA
Patients who died during the study³			
During treatment period	n (%)	13 (5.3)	24 (9.8)
During the follow-up period	n (%)	133 (54.1)	153 (62.2)
Treatment-related ¹ EAE leading to death	n (%)	-	-

NA: not applicable

1. In the FTD/TPI + Bev group, EAEs related to the combination i.e. related to FTD/TPI and/or bevacizumab

2; FTD/TPI withdrawal corresponded to treatment withdrawal as bevacizumab monotherapy was not allowed.

3. As of the clinical cut-off, a total of 323 deaths were reported and used for safety analysis. As of the survival cut-off, a total of 331 deaths were reported and used for the OS analysis.

Taxa de eventos adversos

Os EA emergentes do tratamento ocorreram com uma frequência superior no grupo TFD/TPI em combinação com bevacizumab comparativamente ao grupo TFD/TPI em monoterapia: 90% vs. 81%.

De forma geral, no braço experimental, 89,8% dos doentes tiveram efeitos adversos relacionados com trifluridina/tipiracilo e 48,4% dos doentes tiveram eventos adversos relacionados com bevacizumab. No braço controlo, 81,3% dos doentes tiveram eventos adversos relacionados com trifluridina/tipiracilo, pelo investigador.

Os eventos adversos mais comuns que ocorreram no período de tratamento, em ambos os braços, foram de índole hematológica (neutropenia, anemia) e gastrointestinal (náusea).

No braço experimental registaram-se mais eventos adversos como hipertensão (10,2% vs. 2,0%), náusea (37,0% vs. 27,2%), estomatite (11,0% vs. 3,7%) e neutropenia (62,2% vs. 51,2%).

Taxa de eventos adversos grau 3-4

Os eventos adversos graves ocorreram em 72,4% dos doentes no braço trifluridina/tipiracilo em combinação com bevacizumab e em 69,5% dos doentes sob trifluridina/tipiracilo; destaca-se neste grupo de eventos adversos, neutropenia de grau 3-4 em 52% e 37,4% dos doentes respetivamente o que, por sua vez, justifica um maior recurso nos doentes tratados com bevacizumab, a terapêutica de estimulação de neutrófilos (G-CSF), administrada em 29,3% vs. 19,5% dos doentes respetivamente, durante o período de tratamento e anemia em 6,1% dos doentes no braço TFD/TPI em combinação com bevacizumab e 11% no grupo TFD/TPI.

Os eventos adversos muito graves ocorreram em 24,8% vs. 31,3% dos doentes, respetivamente para TFD/TPI em combinação com bevacizumab e TFD/TPI.

Os eventos adversos graves relacionados com o tratamento, foram reportados em 58,9% dos doentes no braço TFD/TPI em combinação com bevacizumab e em 45,5% dos doentes no braço TFD/TPI. O EA grave relacionado com o tratamento, mais frequente, foi neutropenia (adicionado as linhas de neutropenia e decréscimo na contagem de neutrófilos) 50,4% no braço experimental e 34,6% no braço controlo.

Taxa de interrupção da terapêutica por eventos adversos

A taxa de eventos adversos que levaram à interrupção do tratamento foi de 12,6%, em ambos os braços do estudo. Os EA relacionados com o tratamento, que levaram a descontinuação do tratamento, foram

Lonsurf (Trifluridina + Tipiracilo)

reportados por 2,4 dos doentes no braço TFD/TPI em combinação com bevacizumab e em 2,0% no braço TFD/TPI.

Os eventos adversos graves que levaram a descontinuação do tratamento, foram reportados em 8,1% dos doentes no braço TFD/TPI em combinação com bevacizumab e em 6,9% no braço TFD/TPI.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Não foram relatadas mortes relacionadas com o tratamento, em nenhum dos braços do estudo.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de trifluridina + tipiracilo em combinação com bevacizumab foi depois analisado para cada medida de resultado.

Medida de resultado	Pontuação	Comparador	Benefício adicional
Sobrevivência global	9	Trifluridina+tipiracilo	Demonstrado
Qualidade de vida	9	Trifluridina+tipiracilo	Não provado
Sobrevivência livre de progressão	6	Trifluridina+tipiracilo	Demonstrado
Taxa de resposta	5	Trifluridina+tipiracilo	Não provado
Taxa de eventos adversos	6	Trifluridina+tipiracilo	Não provado
Taxa de eventos adversos grau 3 ou 4	7	Trifluridina+tipiracilo	Não provado
Taxa de interrupção da terapêutica por eventos adversos	8	Trifluridina+tipiracilo	Não provado
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Trifluridina+tipiracilo	Não provado

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu apenas um estudo relevante.

A certeza da evidência foi classificada como alta para a medida de resultado 'qualidade de vida', como moderada para sobrevivência global, taxa de resposta, eventos adversos, eventos adversos grau 3-4 e interrupção da terapêutica por eventos adversos, e baixa para qualidade de vida, e mortalidade relacionada com o tratamento (Tabela 12).

A qualidade global da evidência foi classificada como moderada. Qualidade moderada significa moderada certeza de resultados. Isto significa que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito. O verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

Tabela 12. Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Sobrevivência Global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	alta	1
Sobrevivência livre de progressão	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	NA	moderada	1
Taxa de resposta	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	NA	moderada	1
Qualidade de vida	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Não#	Sim	Sim	NA	baixa	1
Taxa de eventos adversos	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1
Taxa de eventos adversos grau 3 ou 4	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1
Taxa de interrupção da terapêutica por eventos adversos	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1
Mortalidade relacionada com o tratamento	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Sim	Não***	NA	baixa	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão

* Estudo com desenho aberto;

** O estudo não foi desenhado para dar poder estatístico a esta medida; medida secundária, avaliada pelo investigador;

***Nº de eventos muito baixo

Nº de questionários completos reduzido por redução significativa da amostra ao longo das visitas do estudo (depois do ciclo 11, era ≥ 86% (34 doente no grupo TFD/TPI em combinação com bevacizumab, 6 doentes no grupo TFD/TPI)

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o benefício adicional de trifluridina + tipiracilo em combinação com bevacizumab para *“tratamento de doentes adultos com cancro colo-rectal (CCR) metastático que receberam previamente dois regimes terapêuticos antineoplásicos incluindo quimioterapia baseada em fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e/ou agentes anti-EGFR.”*

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de trifluridina + tipiracilo numa única população (doentes adultos com cancro colo-rectal (CCR) metastático que receberam previamente dois regimes terapêuticos antineoplásicos incluindo quimioterapia baseada em fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e/ou agentes anti-EGFR), em que a intervenção era trifluridina + tipiracilo em combinação com bevacizumab, e o comparador era trifluridina + tipiracilo isoladamente.

O TAIM submeteu um único estudo relevante (SUNLIGHT - NCT04737187). O estudo SUNLIGHT, foi um estudo aleatorizado, aberto, de fase 3, que teve lugar em 87 centros de 13 países (Portugal não participou), incluiu doentes adultos com cancro colo-rectal metastático (n=492 doentes, 246 em cada braço), em 3ª linha terapêutica, que foram aleatorizados numa proporção de 1:1 para receberem, trifluridina + tipiracilo (FTD/TPI) em combinação com bevacizumab, FTD/TPI na dose 35 mg/m², administrado por via oral, duas vezes ao dia, uma hora após o pequeno-almoço e após o jantar, durante cinco dias com interrupção de dois dias, seguido de uma paragem de 14 dias, e bevacizumab (na dose 5 mg/kg, por via intravenosa (IV), administrado a cada duas semanas (Dia 1 e Dia 15), este ciclo de tratamento repetia-se a cada 4 semanas, ou trifluridina + tipiracilo (FTD/TPI) em monoterapia, (FTD/TPI; dose 35 mg/m²) administrado por via oral, duas vezes ao dia, uma hora após o pequeno-almoço e após o jantar, durante cinco dias com interrupção de dois dias, seguido de uma paragem de 14 dias, este ciclo de tratamento repetia-se cada quatro semanas, e avaliou a sobrevivência global.

Foram incluídos, doentes com idade ≥18 anos, com cancro colo-rectal metastático, após exposição a (ou contra-indicação para o fazer) fluoropirimidinas, oxaliplatina, irinotecano, inibidores VEGF (não necessariamente bevacizumab) e/ou inibidores EGFR (se doença RAS wt); um dos tratamentos poderia ter sido efetuado em contexto adjuvante ou neoadjuvante; bom estado geral (ECOG PS 0 ou 1) e com boa função de órgão, pelos critérios mais frequentes neste tipo de ensaio clínico; possibilidade de

Lonsurf (Trifluridina + Tipiracilo)

admitir doentes com clearance de creatinina a partir do valor de 50 mL/min (a fórmula utilizada para este cálculo foi a de *Cockcroft & Gault*); doença mensurável por critérios RECIST (o que dificulta a inclusão de doentes com doença predominantemente a nível peritoneal por exemplo).

Os critérios de exclusão principais, relacionaram-se com a toxicidade específica do bevacizumab, assim como da formulação oral da trifluridina/tipiracilo, sobretudo toxicidade hematológica com subsequente risco infeccioso; metastização ativa no sistema nervoso central (relativamente infrequente nesta patologia); alterações infecciosas no basal (mesmo se de baixo risco) como portador de anticorpos VIH; alterações metabólicas como diabetes mellitus mal controlada ou punções pleurais ou de ascite nas últimas 4 semanas antes da aleatorização.

Os doentes incluídos no estudo SUNLIGHT apresentavam uma idade mediana de 63 anos (20-90 anos), com 44,1% dos doentes com ≥ 65 anos, e 11,8% com ≥ 75 anos. No total, 52,0% dos doentes eram mulheres e maioritariamente de raça caucasiana (95,2%). Nas características clínicas, o diagnóstico principal foi adenocarcinoma do cólon em 73,4% dos doentes e adenocarcinoma rectal em 26% dos doentes, nos dois braços de tratamento. A localização do tumor primário era ao nível do cólon esquerdo (incluindo recto) em 71,8% dos doentes e de 28,2% a nível do cólon direito. O número de metástases por órgão era uma ou duas em 59,6% dos doentes e ≥ 3 em 40,5%. A localização das metástases em 77,6% dos doentes era no fígado, pulmão (63,2%) e nódulos linfáticos (39,8%). O tempo entre o diagnóstico de doença metastática e a aleatorização foi de pelo menos 18 meses em 57,5% dos doentes e apenas 30,7% tinham doença RAS wt. Globalmente, 68,5% dos doentes tinham sido submetidos a cirurgia, previamente, no braço TFD/TPI + bevacizumab (63,4%) e no braço TFD/TPI (73,6%), em 39,2% cirurgia paliativa e 38,0% curativa, e 18,1% dos doentes fizeram radioterapia, 9,6% paliativa e 1,8% curativa. A maioria dos doentes (92,1%) tinha recebido 2 regimes de terapêutica prévia para a doença metastática. De referir que, 72% dos doentes já tinham recebido terapêutica anti-VEGF e 93,7% dos doentes, com doença RAS wt, tinham recebido terapêutica anti-EGFR.

Em termos de eficácia comparativa, trifluridina + tipiracilo em combinação com bevacizumab, mostrou benefício adicional em relação a trifluridina + tipiracilo isoladamente, em termos de sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão.

O tratamento com trifluridina/tipiracilo, em combinação com bevacizumab, demonstrou um aumento estatística e clinicamente significativo da sobrevivência global, em relação a trifluridina/tipiracilo em

Lonsurf (Trifluridina + Tipiracilo)

monoterapia, com uma OS, mediana, de 10,8 meses (IC95% 9,4 a 11,8 meses) vs. 7,5 meses (IC95% 6,3 a 8,6 meses), respetivamente (razão de riscos (HR) 0,61; IC95% 0,49 a 0,77; $p < 0,001$), correspondendo a uma redução de 39% no risco de morte. A sobrevivência global a 1 ano era de 43% no grupo trifluridina + tipiracilo em combinação com bevacizumab, e de 30% no grupo trifluridina+tipiracilo.

A sobrevivência livre de progressão foi de 5,6 meses (IC95% 4,5 a 5,9 meses) no tratamento TFD/TPI em combinação com bevacizumab e 2,4 meses (IC95% 2,1 a 3,2 meses) no grupo TFD/TPI (razão de riscos (HR) 0,44; IC95% 0,36 a 0,54; $p < 0,001$), com uma redução de 56% no risco relativo de progressão da doença ou morte. O estudo não foi desenhado para dar poder estatístico a medida e que a análise de PFS reveste-se de maior possibilidade de viés. Esta medida de resultado secundária foi avaliada pelo investigador.

A taxa de reposta foi de 6,1% (15 doentes com resposta parcial) nos doentes do braço TFD/TPI em combinação com bevacizumab (IC95% 3,5 a 9,9%) e 1,2% (1 doente com resposta completa e 2 doentes com resposta parcial) no grupo controlo (IC95% 0,3 a 3,5%), com uma diferença entre grupos de 4,9% (1,59 a 8,17; $p = 0,007$). Esta medida de resultado secundária foi avaliada pelo investigador.

A qualidade vida foi avaliada no início do tratamento (basal), em cada ciclo e na última visita de seguimento programada, com recurso a duas escalas previamente validadas (EORTC-QLQ-C30 e EQ-5D-5L). A percentagem de doentes que sofreu uma deterioração do estado de saúde global superior a 10 pontos na escala EORTC-QLQ-C30 (GHS) foi inferior no grupo do tratamento em associação (braço experimental) vs. tratamento em monoterapia (braço controlo) (48,8 vs. 57,3%, respetivamente). De igual forma, o tempo até à primeira deterioração definitiva, nesta escala superior a 10 pontos, foi estatisticamente mais longo na terapêutica em associação com bevacizumab com medianas de 8,5 meses vs. 4,7 meses (delta 3,8 meses) respetivamente (HR 0,50; IC95% 0,38 a 0,65). A pontuação nas escalas EQ-5D-5L e *Visual Analogue Scale* (VAS) não mostrou alterações relevantes em relação ao basal em nenhum dos grupos de tratamento.

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento, em termos de toxicidade. Os EA emergentes do tratamento ocorreram com uma frequência superior no grupo TFD/TPI em combinação com bevacizumab comparativamente ao grupo TFD/TPI em monoterapia: 90% vs. 81%. Os eventos adversos graves ocorreram em 72,4% dos doentes no braço trifluridina/tipiracilo em combinação com bevacizumab e em 69,5% dos doentes sob trifluridina/tipiracilo; destaca-se neste

Lonsurf (Trifluridina + Tipiracilo)

grupo de eventos adversos, neutropenia de grau 3-4 em 52% e 37,4% dos doentes. A taxa de eventos adversos que levaram à interrupção do tratamento foi de 12,6%, em ambos os braços do estudo. Não foram relatadas mortes relacionadas com o tratamento, em nenhum dos braços do estudo. No entanto, alguns eventos adversos foram mais frequentes no grupo experimental do que no grupo controlo: No braço experimental registaram-se mais eventos adversos como hipertensão (10,2% vs. 2,0%), náusea (37,0% vs. 27,2%), estomatite (11,0% vs. 3,7%) e neutropenia (62,2% vs. 51,2%).

Contudo, o estudo SUNLIGHT apresenta algumas limitações.

O estudo teve um desenho aberto. Embora este desenho não seja problemático em termos do efeito do tratamento na sobrevivência global, o desenho aberto aumenta o risco de viés em termos de avaliação da progressão da doença (sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta), de qualidade de vida e segurança, colocando em causa a validade do estudo em relação ao efeito do tratamento nestas medidas de resultado. Acresce que o TAIM não implementou medidas para mitigar o risco de viés, como por exemplo, avaliação centralizada de progressão da doença com ocultação dos braços a que os doentes estavam alocados.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado (VTA) de trifluridina + tipiracilo “em combinação com bevacizumab para o tratamento de doentes adultos com cancro clo-rectal (CCR) metastático que receberam previamente dois regimes terapêuticos antineoplásicos incluindo quimioterapia baseada em fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e/ou agentes anti-EGFR.”

Considera-se que existe indicação de VTA maior de trifluridina + tipiracilo em combinação com bevacizumab face ao comparador trifluridina + tipiracilo.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

Um estudo (SUNLIGHT - NCT04737187), aleatorizado, aberto, de fase 3, que teve lugar em 87 centros de 13 países (Portugal não participou), incluiu doentes adultos com cancro colo-rectal metastático (n=492 doentes, 246 em cada braço), em 3ª linha terapêutica, que foram aleatorizados numa proporção de 1:1 para receberem, trifluridina + tipiracilo (FTD/TPI) em combinação com bevacizumab, FTD/TPI na dose 35 mg/m², administrado por via oral, duas vezes ao dia, uma hora após o pequeno-almoço e após o jantar, durante cinco dias com interrupção de dois dias, seguido de uma paragem de 14 dias, e bevacizumab (na dose 5 mg/kg, por via intravenosa (IV), administrado a cada duas semanas (Dia 1 e Dia 15), este ciclo de tratamento repetia-se a cada 4 semanas, ou trifluridina + tipiracilo (FTD/TPI) em monoterapia, (FTD/TPI; dose 35 mg/m²) administrado por via oral, duas vezes ao dia, uma hora após o pequeno-almoço e após o jantar, durante cinco dias com interrupção de dois dias, seguido de uma paragem de 14 dias, repetido a cada quatro semanas.

Em termos de sobrevivência global, trifluridina + tipiracilo em combinação com bevacizumab, em relação a trifluridina/tipiracilo em monoterapia, mostrou uma OS mediana de 10,8 meses (IC95% 9,4 a 11,8 meses) vs. 7,5 meses (IC95% 6,3 a 8,6 meses), respetivamente (razão de riscos (HR) 0,61; IC95% 0,49 a 0,77; p<0,001), correspondendo a uma redução de 39% no risco de morte.

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento, em termos de toxicidade. No entanto, alguns eventos adversos foram mais frequentes no grupo experimental do que no grupo controlo: No braço experimental registaram-se mais eventos adversos como hipertensão (10,2% vs. 2,0%), náusea (37,0% vs. 27,2%), estomatite (11,0% vs. 3,7%) e neutropenia (62,2% vs. 51,2%).

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento Lonsurf (trifluridina + tipiracilo) em combinação com bevacizumab no tratamento de doentes adultos com cancro colo-rectal metastático (CCRm) que receberam previamente dois regimes terapêuticos antineoplásicos incluindo quimioterapia baseada em fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e/ou agentes anti-EGFR.

O comparador considerado foi trifluridina + tipiracilo em monoterapia, estando de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica.

A população de doentes considerada no modelo económico foi a de doentes adultos com CCRm que receberam previamente dois regimes terapêuticos antineoplásicos incluindo quimioterapia baseada em fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e/ou agentes anti-EGFR. Não havendo evidência de heterogeneidade na população-alvo com consequências potenciais na avaliação económica, não foi apresentada análise de subgrupos. A intervenção, comparador e população estão alinhados com a população do estudo SUNLIGHT (ensaio clínico de fase III, aberto, multinacional (sem centros portugueses), aleatorizado e controlado, com dois braços, que investigou a eficácia e segurança de trifluridina + tipiracilo + bevacizumab (FTD/TPI + bevacizumab), versus trifluridina + tipiracilo em monoterapia (FTD/TPI).

Faz-se notar que as conclusões da avaliação farmacoterapêutica foram maioritariamente baseadas nos resultados de sobrevivência global (OS) do estudo SUNLIGHT. Os resultados de OS indicaram que trifluridina+tipiracilo em combinação com bevacizumab, em relação a trifluridina/tipiracilo em monoterapia, obtiveram uma OS mediana de 10,8 meses (IC95% 9,4 a 11,8 meses) vs. 7,5 meses (IC95% 6,3 a 8,6 meses), respetivamente (HR 0,61; IC95% 0,49 a 0,77).

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 15 anos. O horizonte temporal considerado é o mesmo para custos e consequências e foi sujeito a análise de cenários com horizontes alternativos de 10 e 20 anos. A taxa de atualização aplicada é de 4% para os custos e consequências.

O TAIM desenvolveu um modelo de sobrevivência fracionada (partSA), com três estadios de saúde mutuamente exclusivos: sobrevivência Pré-Progressão (PFS), sobrevivência Pós-progressão (PPS) e estágio

absorvente "Morte". Os doentes entram no modelo no estadió de pré-progressão, e, com a progressão da doença, transitam para o estadió PPS, podendo ser tratados com terapêutica subsequente. Antes da transição para o estado absorvente "Morte". O modelo considera ciclos semanais e cada estadió/tratamento está associado a custos e benefícios de saúde. À entrada do modelo, as coortes têm as características médias da população ITT do estudo SUNLIGHT, que estão próximos dos valores médios da população portuguesa.

O modelo estima a proporção de cada grupo de tratamento em cada estadió com base em curvas de sobrevivência paramétricas e não paramétricas (KM), com funções de sobrevivência separadas para sobrevivência global (OS), sobrevivência livre de progressão (PFS) e tempo em tratamento (ToT). A avaliação da adequabilidade das curvas estimadas foi baseada em critérios standard (ajuste estatístico (AIC e BIC) e ajuste visual aos dados KM).

Os EA de grau ≥ 3 com incidência superior a 5% no SUNLIGHT foram incluídos no modelo económico. A duração de cada evento adverso foi obtida do estudo SUNLIGHT. Os eventos adversos têm implicações nos custos e nas utilidades no modelo. Em análise de sensibilidade, foi avaliado o impacto de considerar EA com uma incidência superior a 2%.

O modelo assume que uma percentagem de doentes recebe tratamento subsequente, após descontinuação do tratamento FTD/TPI + bevacizumab e FTD/TPI. No caso de referência, a percentagem de doentes e a distribuição dos tratamentos subsequentes, baseia-se no observado no SUNLIGHT. No SUNLIGHT, 61,8% dos doentes FTD/TPI + bevacizumab e 55,3% dos doentes no braço FTD/TPI receberam pelo menos um tratamento subsequente.

Para a qualidade de vida relacionada com a saúde, o TAIM utilizou dados recolhidos no ensaio SUNLIGHT através do questionário EQ-5D-5L, que foram posteriormente convertidos em utilidades valorizadas pelas tarifas portuguesas (Ferreira *et al.*, 2019). As utilidades estratificadas por estadió de progressão do doente foram estimadas através de modelos de efeitos aleatórios. Foram considerados no modelo económico as desutilidades associadas a eventos adversos. Os valores baseiam-se em estudos publicados.

A análise apresentada pelo TAIM incluiu os seguintes tipos de custos: a) aquisição e administração da terapêutica; b) relacionados com terapêutica subsequente; c) associados ao seguimento dos doentes em tratamento; d) gestão de EAs; e e) relacionados com o fim de vida.

Lonsurf (Trifluridina + Tipiracilo)

Os custos farmacológicos incluem os custos de aquisição dos medicamentos da terapêutica em avaliação e comparador, tratamentos subsequentes, assim como custos de administração. A dose dos fármacos foi ajustada para a intensidade relativa da dose (RDI) observada no SUNLIGHT. Foram considerados os custos de desperdício associados aos ajustamentos das doses para peso e ASC. Os tratamentos subsequentes foram incluídos no modelo como um custo médio por doente, aplicado como um custo único aos doentes que saem do estado livre de progressão. O preço dos restantes medicamentos, corresponde valores de venda a hospitais constante em Contrato e Caderno de Encargos.

O estudo inclui também custos de gestão da doença. Os recursos usados incluem consultas de oncologia, MGF e domiciliárias, assim como consultas de enfermagem e Tomografia computadorizada, conforme estimativas de utilização de recursos utilizadas nas avaliações anteriores ao NICE (NICE TA405 e TA886). Os recursos foram valorados com base em dados administrativos portugueses. Os custos dos eventos adversos, com incidência superior a 5%, considerados no modelo, baseiam-se na Portaria nº 254/2018.

Considera-se que o estudo é válido para a tomada de decisão, e que o medicamento Lonsurf (trifluridina + tipiracilo) em combinação com bevacizumab não é custo-efetivo no contexto português, sendo os RCEI estimados elevados e marcado por incerteza relacionada as extrapolações temporais de OS e PFS, utilidades e RDI. Assim, recomenda-se que este medicamento apenas seja financiado mediante uma redução substancial do seu preço.

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

11. Conclusões

Concluiu-se que, o trifluridina + tipiracilo *em combinação com bevacizumab para o tratamento de doentes adultos com cancro clo-rectal (CCR) metastático que receberam previamente dois regimes terapêuticos antineoplásicos incluindo quimioterapia baseada em fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e/ou agentes anti-EGFR*, foi demonstrado valor terapêutico acrescentado maior em relação a trifluridina + tipiracilo em monoterapia.

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. Dossier de Valor Terapêutico: LONSURF® (trifluridina/tipiracilo) + bevacizumab, Servier Portugal, Especialidades Farmacêuticas, Lda. Data da indicação de interesse: 26/07/2023
2. CLINICAL STUDY REPORT, An open-label, randomised, phase III study comparing trifluridine/tipiracil in combination with bevacizumab to trifluridine/tipiracil monotherapy in patients with refractory metastatic colorectal cancer (SUNLIGHT study), 02 December 2022, Final version
3. D. Marques, *et al*, The REWRITE Study e REal-WoRld effectiveness of TrifluridinE/ tipiracil in Patients with Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer, *Clinical Oncology* 35 (2023) 665 e 672