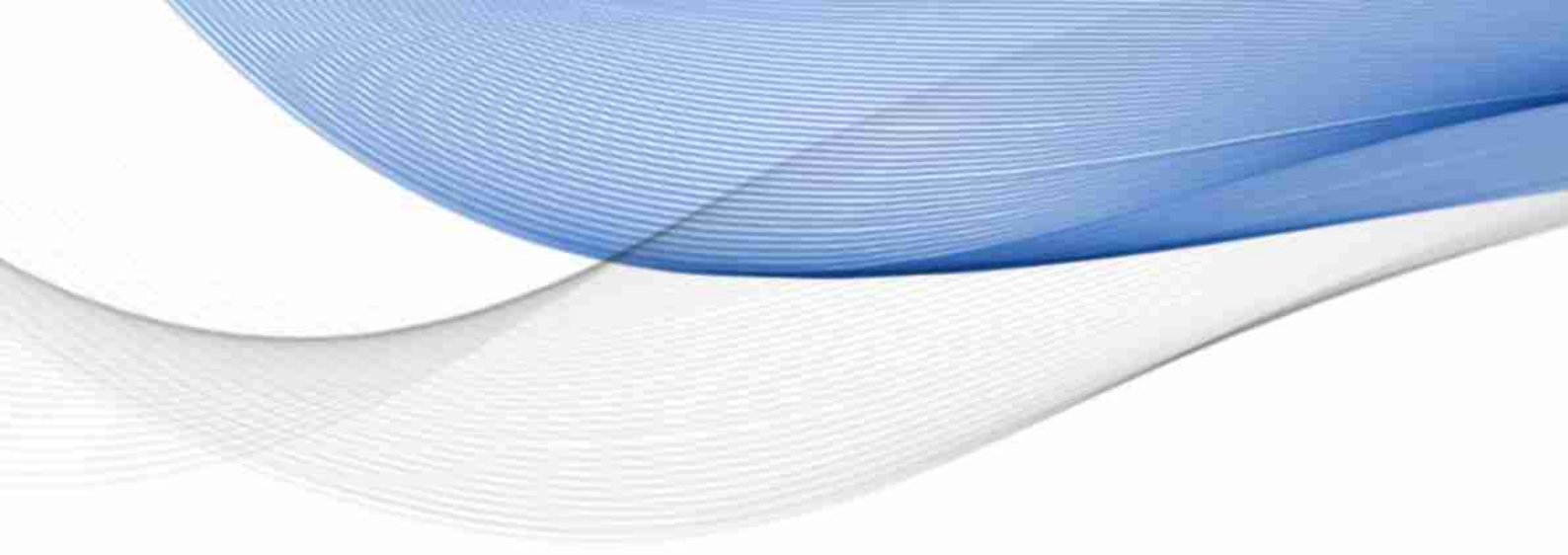




Frukwintynib (Fruzaqla®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego

Analiza kliniczna

Warszawa, 2024

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Takeda Polska Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Takeda Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 146 A
02-305 Warszawa
Polska

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Analiza problemu decyzyjnego	11
2 Cel analizy	12
3 Metodyka.....	14
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	14
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	15
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	16
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	16
3.5 Metody syntezy danych	17
4 Wyniki	19
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych	19
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	20
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy	22
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy	22
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	26
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	29
4.2.1.4 Opis populacji	31
4.2.1.5 Opis punktów końcowych	34
4.3 Analiza skuteczności	37
4.3.1 Skuteczność frukwentynibu + BSC w porównaniu z brakiem leczenia/placebo + BSC (porównanie bezpośrednie)	37
4.3.1.1 Przeżycie całkowite (OS).....	37
4.3.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby	39
4.3.1.3 Punkty końcowe aktywności przeciwnowotworowej	41
4.3.1.4 Jakość życia	42
4.3.1.5 Zużycie zasobów zdrowotnych	44
4.4 Analiza bezpieczeństwa	45
4.4.1 Bezpieczeństwo frukwentynibu + BSC w porównaniu z brakiem leczenia/placebo + BSC (porównanie bezpośrednie)	45
4.4.1.1 Zdarzenia niepożądane.....	45
4.4.1.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane	49
4.4.1.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	50
4.4.1.4 Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania	51
4.4.1.5 Inne zdarzenia niepożądane	53

4.5	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL	55
5	Ograniczenia	58
6	Dyskusja.....	60
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	60
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	61
6.3	Wyniki innych analiz	65
6.3.1	Metaanalizy i przeglądy systematyczne	66
6.3.2	Dasari 2023a	66
6.3.3	Eng 2023	67
6.3.4	Stintzing 2024	67
6.3.5	Tabernero 2024	68
6.3.6	Arnold 2024 i Kotani 2023.....	69
Wnioski.....		71
7	Aneks	73
7.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	73
7.2	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	74
7.3	Kryteria Cook’a	75
7.4	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych	76
7.5	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych	79
7.6	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych	79
7.7	Zestawienie odrzuconych badań rzeczywistej praktyki klinicznej	80
7.8	Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy	81
7.8.1	Skala sprawności ECOG	81
7.8.2	Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów łitych RECIST 1.1.....	81
7.8.3	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30	83
7.8.4	Kwestionariusz EQ-5D-5L	85
7.9	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej	86
Spis rycin		88
Spis tabel		89
Bibliografia		91

Wykaz skrótów i akronimów

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginowa
b.d.	Brak danych
BRAF	Ludzki gen kodujący białko zwane B-Raf
BRAF V600E	Mutacja somatyczna zlokalizowana w kodonie V600 genu <i>BRAF</i>
BSC	Najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
CCT	Próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DCR	Wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
dMMR	Nieprawidłowa naprawa niezgodności (ang. <i>deficient mismatch repair</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>),
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z nowotworami (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EQ VAS	Druga część kwestionariusza EQ-5D, zawierająca wizualną skalę analogową (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
FAERS	System zgłaszania zdarzeń niepożądanych (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GGN	Górna granica normy
GHS/QoL	Ogólny stan zdrowia/jakości życia (ang. <i>global health status/quality of life</i>)
GPC	Dobre cechy prognostyczne (ang. <i>good prognostic characteristics</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	Iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	Typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
IWRS	Interaktywny internetowy system odpowiedzi (ang. <i>interactive web response system</i>)

LSM	Różnica średniej kwadratowej (ang. <i>least-squares mean</i>)
Max	Maximum
mCRC	Przerzutowy rak jelita grubego (ang. <i>metastatic colorectal cancer</i>)
MID	Minimalna istotna różnica (ang. <i>minimally important difference</i>)
Min	Minimum
MSI-H	Niestabilność mikrosatelity - wysoka (ang. <i>microsatellite instability-high</i>)
MSS	Stabilny mikrosatelitarnie (ang. <i>microsatellite stable</i>),
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	Liczba pacjentów w grupie
NA	Nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NE	Nie do oszacowania (ang. <i>not estimable</i>);
NNH	Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji przez, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat</i>)
ORR	Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>),
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO(S)	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
pMMR	Sprawna naprawa niezgodności (ang. <i>proficient mismatch repair</i>)
PPC	Złe cechy prognostyczne (ang. <i>poor prognostic characteristics</i>)
pRCT	Pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i>)
Q1	Kwartyl równy 25%
Q3	Kwartyl równy 75%
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
Q-TWIST	Ocena korzyści w zakresie przeżycia bez objawów choroby lub toksyczności skorygowanego o jakość (ang. <i>quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity</i>)
RAS	Gen wyłączający lub włączający komórki, które biorą udział w kontroli namnażania się komórek.
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RECIST v1.1	Kryteria odpowiedzi w nowotworach litych, wersja 1.1 (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Tło kliniczne

Rak jelita grubego to pierwotny nowotwór złośliwy jelita grubego wywodzący się z nabłonka błony śluzowej. Występuje w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. W większości przypadków (około 90%) jego podłożem jest uszypułowany gruczolak, w którym na skutek procesów metaplastycznych doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka *in situ* w obrębie błony śluzowej), a następnie inwazyjnego (po nacieku poza blaszkę właściwą błony śluzowej). Początkowe objawy raka jelita grubego są bardzo niespecyficzne, przypominają powszechne dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego i zależą od lokalizacji guza oraz stadium zaawansowania. Pojawiające się z czasem objawy wynikają z lokalnego wzrostu guza w obrębie światła jelita, nacieku na sąsiednie struktury i narządy oraz z obecności przerzutów odległych.

Nowotwory jelita grubego i odbytu stanowią drugi po raku piersi u kobiet (9%) i trzeci po raku płuca i prostaty u mężczyzn (10%) najczęściej rozpoznawany nowotwór złośliwy na świecie. Zachorowania występują około 2-krotnie częściej w populacji mężczyzn niż kobiet. Większość zachorowań na występuje po 50. roku życia (94%), przy czym ponad 75% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 60. roku życia).

W 2021 roku w Polsce odnotowano 17 708 nowych zachorowań (9 936 nowych zachorowań wśród mężczyzn i 7 772 nowych zachorowań wśród kobiet) na raka okrężnicy (ICD-10: C18), zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19) i odbytnicy (ICD-10: C20) łącznie. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2021 roku chorobowość jednoroczna wyniosła 15 884, w ciągu poprzedzających 3 lat - 38 077, 5 lat - 56 879 i 10 lat - 90 828. W tym samym roku w Polsce odnotowano 11 391 zgonów z powodu raka okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy.

Ponieważ aż 80% wszystkich przypadków raka jelita grubego jest diagnozowanych w II lub późniejszym stopniu zaawansowania (kiedy guz przekracza już ścianę jelita), to przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć powinien wynosić 50-60%. Jeśli pojawią się przerzuty w węzłach chłonnych (stopień zaawansowania III) - około 30-60% pacjentów przeżywa 5 lat po leczeniu. Z kolei jeśli doszło do przerzutów odległych (stopień zaawansowania IV) - około 25% pacjentów przeżywa 5 lat po leczeniu.

W przypadku choroby zaawansowanej z przerzutami odległymi jako metodę leczenia zaleca się chemioterapię - najczęściej w pierwszej kolejności schematy zawierające - fluorouracyl, irynotekan lub oksaliplatynę, do czasu stabilizacji choroby. W kolejnych liniach leczenia stosuje się aflibercept, bewacyzumab (leki anty-VEGF), cetuksymab i panitumumab (anty-EGFR). Przed rozpoczęciem leczenia systemowego należy ocenić stan wybranych eksonów genów KRAS i NRAS oraz mutację V600 genu BRAF.

Frukwentynib jest selektywnym inhibitorem kinaz tyrozynowych VEGFR-1, -2 i -3, którego działanie przeciwnowotworowe wynika z hamowania angiogenezy guza.

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa frukwentynibu (Fruzaqla®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerują tego leczenia.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa frukwentynibu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library. Korzystano również

z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań pierwotnych i wtórnych spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do dnia 04.09.2024, zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy jedno randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy (FRESCO-2) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa frukwentynibu skojarzonego z najlepszą opieką wspomagającą w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, w porównaniu do braku leczenia skojarzonego z najlepszą opieką wspomagającą. Wyniki skuteczności z badania FRESCO-2 przedstawiono dla populacji ITT, w skład której wchodziłi wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do grupy leczenia. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została dla populacji określonej jako *safety population*, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę frukwentynibu lub placebo.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Skuteczność i bezpieczeństwo frukwentynibu w porównaniu do braku leczenia oceniono na podstawie wyników badania FRESCO-2. Pacjenci biorący udział w badaniu, w zależności od przydziału w wyniku randomizacji, otrzymywali kapsułkę frukwentynibu w dawce 5 mg lub placebo. Podawano je w 1-21 dniu 28-dniowego cyklu. Kwalifikowani do badania pacjenci, byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/tipiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerowali tego leczenia. Mediana czasu obserwacji w badaniu FRESCO-2 w grupie frukwentynibu wyniosła 11,3 mies. (IQR: 9,0-14,2), a w grupie placebo - 11,2 mies. (IQR: 8,7-15,5). Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie wynosiła 3,1 mies. (IQR: 1,8-5,6) dla frukwentynibu i 1,8 mies. (IQR: 1,0-2,3) dla placebo.

Skuteczność frukwentynibu skojarzonego z najlepszą opieką wspomagającą w porównaniu do braku leczenia (placebo) skojarzonego z najlepszą opieką wspomagającą w populacji ITT (N=691)

Skuteczność frukwentynibu wśród pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego i którzy przeszli inne linie leczenia, przedstawiono w oparciu o pierwszorzędowy punkt końcowy z badania FRESCO-2 - przeżycie całkowite (OS) oraz drugorzędowe punkty końcowe - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), punkty końcowe aktywności przeciwnowotworowej, jakość życia i wykorzystanie zasobów zdrowotnych.

Pierwotną analizę przeprowadzono po śmierci 490 (70,9%) pacjentów. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 7,4 mies. (95%CI: 6,7; 8,2) w grupie otrzymującej frukwentynib w porównaniu do 4,8 mies. (95%CI: 4,0; 5,8) w grupie placebo. **Leczenie przerzutowego raka jelita frukwentynibem skojarzonego z najlepszą opieką wspomagającą, wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu o 34% (HR=0,66; 95%CI: 0,55; 0,80; p<0,001).**

W badaniu FRESCO-2, łącznie 605 (87,6%) miało progresję choroby lub zmarło. Mediana przeżycia bez progresji wynosiła 3,7 mies. (95%CI: 3,5; 3,8) w grupie otrzymującej frukwentynib w porównaniu do 1,8 mies. (95%CI: 1,8; 1,9) w grupie placebo. **Leczenie frukwentynibem spowodowało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji choroby o 68% w porównaniu z brakiem leczenia (HR=0,32; 95%CI: 0,27; 0,39; p<0,001).**

W trakcie analizy aktywności przeciwnowotworowej udokumentowano obiektywny wskaźnik odpowiedzi u 1,5% pacjentów w grupie otrzymującej frukwentynib w porównaniu z żadnym w grupie placebo (95%CI: 0,4; 2,7; p=0,059). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie otrzymującej frukwentynib wynosiła 10,7 mies. (95%CI: 3,9; nie do oszacowania). Maksymalny czas trwania odpowiedzi wynosił ponad 16,9 mies. Wskaźnik kontroli choroby wynosił 55,5% w grupie otrzymującej frukwentynib w porównaniu do 16,1% w grupie placebo (95%CI: 32,8; 46,0; p<0,001).

Na podstawie wstępnych wyników analizy jakości życia stwierdzono, że **leczenie frukwentynibem nie ma negatywnego wpływu na jakość życia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita.** Z kolei

w analizie wykorzystania zasobów zdrowotnych nie wykazano istotnych różnic w przyczynach wizyt w szpitalu oraz rodzajach wykorzystywanych zasobów zdrowotnych między pacjentami leczonymi frukwentynibem a pacjentami z grupy kontrolnej.

Bezpieczeństwo leczenia przerzutowego raka jelita grubego frukwentynibem skojarzonego z najlepszą opieką wspomagającą w porównaniu do braku leczenia (placebo) połączonego z najlepszą opieką wspomagającą w populacji safety population (N=686)

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została w populacji *safety population* z badania FRESCO-2. Populacja ta obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę frukwentynibu lub placebo. Zgodnie z oczekiwaniami dotyczącymi badania kontrolowanego placebo, zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie frukwentynibu niż w grupie placebo.

W badaniu FRESCO-2 odnotowywano następujące zdarzenia niepożądane: zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia i stopnia ≥ 3 , ciężkie zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia, i stopnia ≥ 3 , zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania dowolnego stopnia nasilenia i stopnia ≥ 3 oraz inne zdarzenia niepożądane (zdarzenia niepożądane: związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia, prowadzące do zmniejszenia dawki, prowadzące do zaprzestania leczenia).

Terapia frukwentynibem w porównaniu do braku leczenia (placebo) wiązała się z istotnie statystycznie:

- **większym ryzykiem wystąpienia:** jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego dowolnego stopnia nasilenia (RR=1,07; 95%CI: 1,03; 1,11; $p=0,001$), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego stopnia ≥ 3 (RR=1,24; 95%CI: 1,07; 1,44; $p=0,004$), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego szczególnego zainteresowania dowolnego stopnia nasilenia (RR=1,52; 95%CI: 1,34; 1,73; $p<0,001$), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego szczególnego zainteresowania stopnia ≥ 3 (RR=1,94; 95%CI: 1,45; 2,59; $p<0,001$), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem dowolnego stopnia nasilenia (RR=1,53; 95%CI: 1,36; 1,73; $p<0,001$), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem stopnia ≥ 3 (RR=3,18; 95%CI: 2,17; 4,66; $p<0,001$), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia (RR=1,76; 95%CI: 1,39; 2,23; $p<0,001$), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zmniejszenia dawki leku (RR=6,16; 95%CI: 3,18; 11,93; $p<0,001$);
- **mnijszym ryzykiem wystąpienia:** zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu (RR=0,55; 95%CI: 0,38; 0,80; $p=0,002$).

W badaniu FRESCO-2 terapia frukwentynibem w porównaniu do placebo w odniesieniu do ogólnych zdarzeń niepożądanych, wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia: nadciśnienia tętniczego dowolnego stopnia (RR=4,24; 95%CI: 2,74; 6,55; $p<0,001$), nadciśnienia tętniczego stopnia ≥ 3 (RR=15,64; 95%CI: 3,86; 63,35; $p<0,001$), astenii dowolnego stopnia (RR=1,50; 95%CI: 1,15; 1,97; $p=0,003$), zmniejszonego apetytu dowolnego stopnia (RR=1,56; 95%CI: 1,14; 2,15; $p=0,006$), biegunki dowolnego stopnia (RR=2,31; 95%CI: 1,53; 3,49; $p<0,001$), biegunki stopnia ≥ 3 (RR=16,68; 95%CI: 1,01; 276,81; $p=0,050$), niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia (RR=47,41; 95%CI: 6,65; 337,95; $p<0,001$), zmęczenia stopnia ≥ 3 (RR=4,54; 95%CI: 1,06; 19,40; $p=0,041$), zespołu ręka-stopa dowolnego stopnia (RR=7,40; 95%CI: 3,29; 16,66; $p<0,001$), zespołu ręka-stopa stopnia ≥ 3 (RR=29,82; 95%CI: 1,83; 485,92; $p=0,017$), białkomoczu dowolnego stopnia (RR=3,32; 95%CI: 1,85; 5,97; $p<0,001$), zaparcia dowolnego stopnia (RR=1,79; 95%CI: 1,15; 2,79; $p=0,011$), dysfonii dowolnego stopnia (RR=3,11; 95%CI: 1,73; 5,61; $p<0,001$), zapalenia jamy ustnej dowolnego stopnia (RR=5,21; 95%CI: 2,29; 11,87; $p<0,001$), bólu stawów dowolnego stopnia (RR=2,52; 95%CI: 1,30; 4,88; $p=0,006$), wzrostu aminotransferazy asparaginowej dowolnego stopnia (RR=2,20; 95%CI: 1,17; 4,16; $p=0,015$) i wzrostu aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia (RR=2,63; 95%CI: 1,31; 5,28; $p=0,006$).

Częstotliwość wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego w obu grupach była zbliżona. Leczenie przerzutowego raka jelita grubego frukwentynibem wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia progresji choroby (RR=0,49; 95%CI: 0,29; 0,81; $p=0,005$).

Kolejnymi zdarzeniami niepożądanymi odnotowywanymi w badaniu FRESCO-2, były zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania. **Stosowanie frukwentynibu wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia:** nadciśnienia tętniczego dowolnego stopnia (RR=4,41; 95%CI: 2,86; 6,82; $p<0,001$), nadciśnienia tętniczego stopnia ≥ 3 (RR=16,14; 95%CI: 3,99; 65,35; $p<0,001$), toksyczności dermatologicznej dowolnego stopnia (RR=2,93; 95%CI: 2,01; 4,27; $p<0,001$), toksyczności dermatologicznej stopnia ≥ 3 (RR=15,64; 95%CI: 2,15; 113,82; $p=0,007$), dysfunkcji tarczycy dowolnego stopnia (RR=15,51; 95%CI: 5,80; 41,45; $p<0,001$), infekcji dowolnego stopnia (RR=1,67; 95%CI: 1,14; 2,45; $p=0,009$), białkomoczu dowolnego stopnia (RR=3,36; 95%CI: 1,87; 6,04; $p<0,001$) i perforacji przewodu pokarmowego dowolnego stopnia (RR=8,07; 95%CI: 1,08; 60,48; $p=0,042$).

Wśród zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki leku, **terapia frukwentynibem wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia:** zespołu ręka-stopa (RR=24,77; 95%CI: 1,51; 405,48; $p=0,024$) i nadciśnienia tętniczego (RR=8,57; 95%CI: 1,15; 64,03; $p=0,036$).

W badaniu FRESCO-2 zdarzenia niepożądane doprowadziły do zgonu 49 (10,7%) pacjentów otrzymujących frukwentynib i 45 (19,6%) pacjentów otrzymujących placebo. Wśród zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu najczęściej zgłaszanym była progresja choroby. **Stosowanie frukwentynibu wiązało się ze statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia progresji choroby w wyniku której następował zgon** (RR=0,52; 95%CI: 0,32; 0,84; $p=0,007$).

Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że frukwentynib w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerowali tego leczenia, wiąże się z istotną statystycznie poprawą przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do braku leczenia. Wyniki z badania FRESCO-2 wskazują, że leczenie frukwentynibem pacjentów z rakiem jelita grubego, którzy przeszli już inne linie leczenia, powoduje zmniejszenie ryzyka zgonu o 34%. Co więcej, terapia frukwentynibem przyczyniła się do zmniejszenia ryzyka zgonu lub progresji choroby o 68%. Należy dodać, że ze wstępnych wyników analizy jakości życia wynika, że leczenie frukwentynibem nie ma negatywnego wpływu na jakość życia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita.

Skuteczność frukwentynibu wykazano również niezależnie od liczby wcześniejszych terapii. W momencie odcięcia danych (17.01.2017 r.) w badaniu FRESCO, które nie zostało ujęte w analizie klinicznej, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 9,3 mies. (95%CI: 8,2; 10,5) w grupie otrzymującej frukwentynib, w porównaniu do 6,6 mies. (95%CI: 5,9; 8,1) w grupie placebo. W grupie frukwentynibu zaobserwowano redukcję ryzyka zgonu o 35% (HR=0,65; 95%CI: 0,51; 0,83; $p<0,001$) w porównaniu do grupy placebo.

Colorectal Cancer Canada przedstawiło oświadczenia konsensusowe dotyczące klinicznie znaczącej poprawy w zakresie opornego na leczenie przerzutowego raka jelita grubego, wynikające z oceny standardów ilościowych opublikowanych przez towarzystwo ASCO i ESMO. Konsensus przedkłada przeżycie całkowite nad przeżycie wolne od progresji i uznaje poprawę OS o ≥ 2 miesiące lub HR $\leq 0,75$ za klinicznie znaczącą poprawę. W badaniu FRESCO-2, mediana przeżycia całkowitego w grupie frukwentynibu była o 2,6 miesięcy większa niż w grupie placebo. Poprawę tą według *Colorectal Cancer Canada*, można uznać za klinicznie znaczącą.

Profil bezpieczeństwa terapii frukwentynibem był możliwy do kontrolowania. Zgodnie z oczekiwaniami dotyczącymi badania kontrolowanego placebo, zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie frukwentynibu niż w grupie kontrolnej. Terapia frukwentynibem wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia: zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia, zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania dowolnego stopnia, zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania stopnia ≥ 3 , zdarzeń niepożądanych związanych

z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki leku. Leczenie frukwintynibem wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu na skutek progresji choroby.

Wśród zdarzeń niepożądanych najczęściej odnotowywano nadciśnienie tętnicze, astenię, toksyczność dermatologiczną, biegunkę, niedoczynność tarczycy, zespół ręka-stopy, białkomocz, dysfonię, dysfunkcję tarczycy i infekcje.

Pomimo dostępnych opcji leczenia przerzutowego raka jelita grubego, istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna na dodatkową opcję terapeutyczną, w momencie gdy pozostałe linie terapii zawodzą. Wnioskowana terapia frukwintynibem byłaby stosowana w monoterapii u pacjentów z progresją lub nietolerancją leczenia opartego na triflurydynie z typiracylem. Frukwintynib wśród tej populacji osób, istotnie wydłużyłby ich średni czas przeżycia, bez pogorszenia jakości życia.

1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD).

2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa frukwintynibu (Fruzaqla®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. *metastatic colorectal cancer*, mCRC), którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerują tego leczenia. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. <i>metastatic colorectal cancer</i> , mCRC), którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerują tego leczenia.
Interwencja (I)	Frukwintynibu (Fruzaqla®) + najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i> , BSC), stosowany zgodnie z ChPL
Komparator (C)	Placebo/brak leczenia + najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i> , BSC)
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), • przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS), • obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR), • wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>, DCR), • czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DOR), • jakość życia, • zużycie zasobów zdrowotnych Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	• badania pierwotne, • badania wtórne.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskuje się o stosowanie frukwintynibu w monoterapii u pacjentów z progresją lub nietolerancją leczenia opartego na triflurydynie z typiracylem.

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Fruzaqla® (frukwintynib) jako terapia przewlekłego raka jelita grubego, w dawkowaniu zgodnym z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) oraz Programu Lekowego. Szczegółowe informacje dotyczące preparatu Fruzaqla® (tj. mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Wyboru komparatorów dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego.

Biorąc pod uwagę dostępność leków w programie lekowym B.4. w zależności od linii leczenia, jedynie triflurydyna w skojarzeniu z typiracylem oraz niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem są refundowane w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Jednak istotne jest to, że program lekowy nie dopuszcza możliwości leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem jeśli pacjent wcześniej otrzymywał immunoterapię z powodu raka jelita grubego. Podobnie, do terapii triflurydyną w skojarzeniu z typiracylem nie mogą być kwalifikowani pacjenci lečení wcześniej triflurydyną/typiracylem z powodu raka jelita grubego. Biorąc pod uwagę, że interwencja wnioskowana miałaby być stosowana po leczeniu wszystkimi standardowymi terapiami oraz po progresji choroby lub nietolerancji leczenia tryflurydyną i typiracylem oraz regorafenibem, aktualnie nie jest refundowany żaden lek, który mógłby stanowić potencjalny komparator dla interwencji wnioskowanej.

Komparatorem w tej w analizie klinicznej będzie najlepsza opieka wspomagająca (BSC).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Do ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia frukwtynibu w niniejszej analizie będą należeć: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR), wskaźnik kontroli choroby (DCR), czas trwania odpowiedzi (DOR), jakość życia i wykorzystanie zasobów zdrowotnych. W ramach analizy bezpieczeństwa oceniane będą wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w danym badaniu.

Do analizowanych typów badań należą: badania pierwotne tj. badania kliniczne, badania obserwacyjne oraz opracowania wtórne.

3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych frukwintynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. *metastatic colorectal cancer*, mCRC), którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerowali tego leczenia.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa frukwintynibu (Fruzaqla®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego.

- Medline (PubMed): do 04.09.2024,
- EMBASE (Embase.com): do 04.09.2024,
- Cochrane Library: do 04.09.2024.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
 - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
 - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 7.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów (■■■■).

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli.

Do przeglądu badań wtórnych kwalifikowano przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook’a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 7.3) , a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo frukwentynibu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. <i>metastatic colorectal cancer</i> , mCRC), którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerują tego leczenia.	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Frukwentynibu (Fruzaqla®) + najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i> , BSC), stosowany zgodnie z ChPL	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	Placebo/brak leczenia + najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i> , BSC)	Inne komparatory
Punkty końcowe	Skuteczność: • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), • przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS), • obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR), • wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>, DCR), • czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DOR), • jakość życia, • zużycie zasobów zdrowotnych. Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	• prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych • badania kliniczne bez randomizacji, • badania kliniczne jednoramienne, • badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne)	• prace przeglądowe i pogładowe, • opisy przypadków, opisy serii przypadków, • przeglądy niesystematyczne

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów), • przeglądy systematyczne	
Stan publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz w przypadku RCT wyniki prezentowane w postaci abstraktów konferencyjnych, dostarczające informacji o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia	• raporty badań klinicznych, • listy do redakcji, • doniesienia konferencyjne, • wersja edytorska artykułu.
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim	Publikacje w innych językach niż angielski i polski

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania (■■■■), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (■■■■), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOT-MiT 2016).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (aneks 7.2) opisaną w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,

- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk, RR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference, RD*). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku oraz jeżeli badania charakteryzowałyby się identycznym okresem obserwacji obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt

końcowy lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (NNT, ang. *number needed to treat* lub NNH, ang. *number needed to harm*). W odniesieniu do zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*), wraz z 95% przedziałem ufności.

Dane analizowano przy pomocy Microsoft Excel (Microsoft 365).

4 Wyniki

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

Do dnia 04.09.2024 nie odnaleziono przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa frukwentynibu w porównaniu z brakiem leczenia/placebo w terapii przerzutowego raka jelita grubego (mCRC).

Wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione w aneksie 7.4.

Wśród odnalezionych opracowań wtórnych zidentyfikowano abstrakty konferencyjne: Dasari 2023a, Eng 2023, Stintzing 2024, Tabernero 2024, Sobrero 2023, Arnold 2024 i Kotani 2023, przedstawiające dodatkowe wyniki uzyskane w badaniu FRESCO-2. W abstraktach konferencyjnych omówiono wyniki dla następujących punktów końcowych: skuteczność i bezpieczeństwo stosowania frukwentynibu, jakość życia pacjentów, ocena korzyści w zakresie przeżycia bez objawów choroby lub toksyczności skorygowanego o jakość (ang. *quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity*, Q-TWIST). Wymienione powyżej publikacje zostały omówione w dyskusji w rozdziale 6.3. Wyjątek stanowi publikacja Sobrero 2023, której wyniki zostały przedstawione w rozdziale 4.3.1.4.

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań frukwtynibu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (■■■■■■).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 1.

Do dnia 04.09.2024 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa frukwtynibu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u osób dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia trafilurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerowali tego leczenia - FRESCO-2, opisane w:

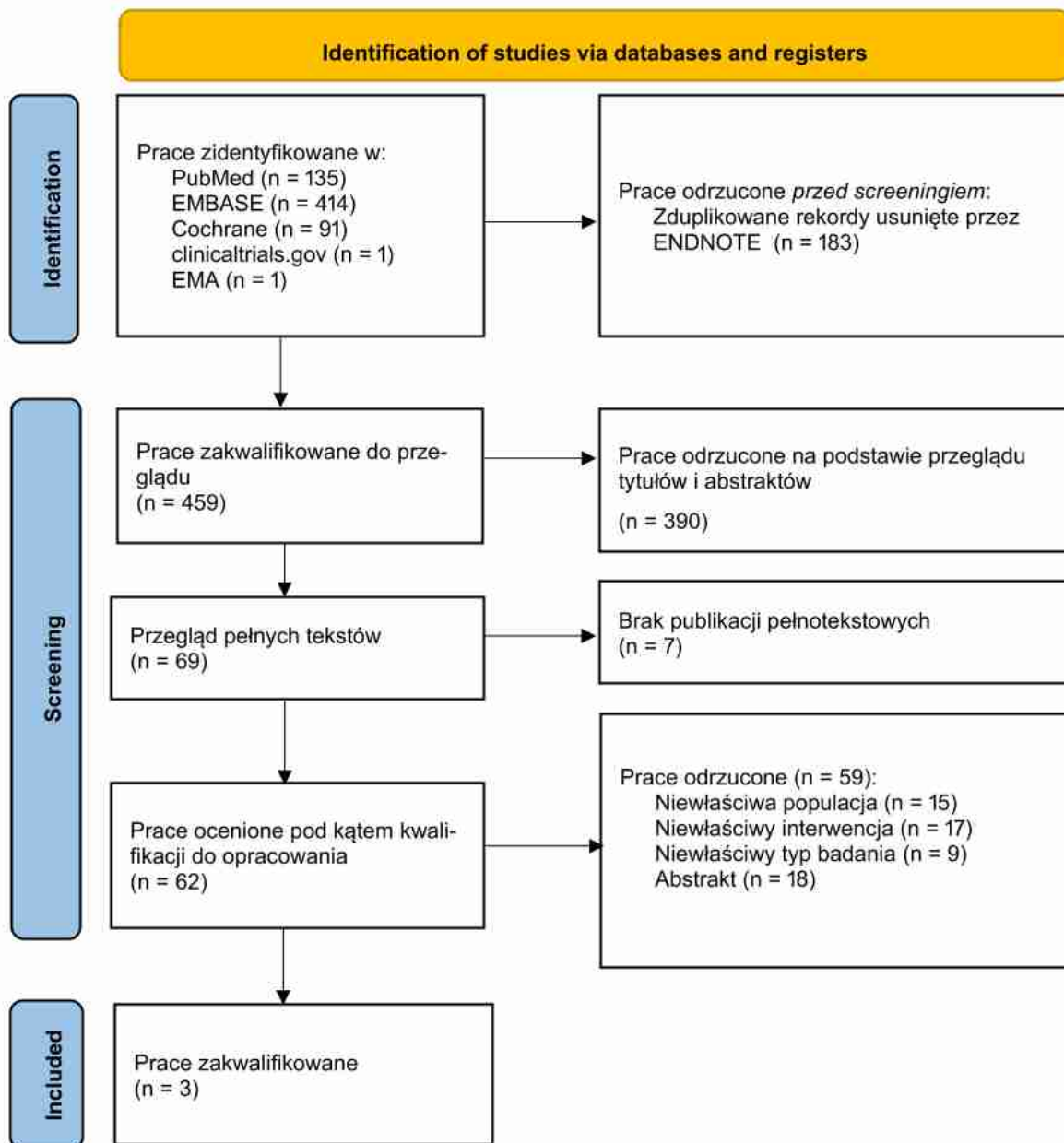
- 1 artykule z czasopisma recenzowanego - Dasari 2023 (publikacja główna);
- 1 raporcie Europejskiej Agencji Leków - Fruzaqla® EPAR: Assessment Report 2024;
- 1 rejestrze badań klinicznych clinicaltrials.gov - NCT04322539.

Analiza pośrednia (data odcięcia danych: 24.09.2021 r.) została przeprowadzona na podstawie 160 zdarzeń przeżycia całkowitego (OS). Analiza ta objęła śródkresowe analizy przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), śródkresowe analizy bezpieczeństwa i śródkresowe analizy odpowiedzi guza. W dniu 18.01.2022 r. niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo zalecił kontynuację badania zgodnie z planem przedstawionym w protokole badania.

Analiza końcowa miała zostać przeprowadzona po zaobserwowaniu co najmniej 480 zdarzeń OS. Odcięcie danych nastąpiło 24.06.2022 r. Niektórzy pacjenci, w tym czasie, byli nadal leczeni lub znajdowali się w fazie obserwacji przeżycia.

Badanie pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 7.5, z kolei badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 7.6.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA 2020).



4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Badanie FRESCO-2 to randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, w którym porównano skuteczność frukwentynibu skojarzonego z najlepszą opieką wspomagającą (ang. *best supportive care*, BSC) z placebo/brakiem leczenia połączonego z BSC. Populację stanowili dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. *metastatic colorectal cancer*, mCRC), którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR (jeśli gen *RAS* był typu dzikiego) i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerowali tego leczenia. Pacjentów uznawano za nietolerujących triflurydyny/typiracylu lub regorafenibu, jeśli otrzymali co najmniej 1 dawkę któregoś z tych leków i terapia została u nich przerwana z innych powodów niż progresja choroby. Pacjenci z guzami z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną lub niezgodnością deficytu naprawczego otrzymywali wcześniej leczenie inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego, a pacjentów z guzami z mutacją *BRAF V600E* leczono wcześniej inhibitorem *BRAF*, jeśli leczenie takie było zarejestrowane i dostępne w odpowiednim kraju lub regionie danego pacjenta. Badanie przeprowadzono w 124 ośrodkach w Australii, Austrii, Belgii, Czechach, Estonii, Francji, Niemczech, Węgrach, Włoszech, Japonii, Polsce, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych. Do badania włączono 691 pacjentów.

W ramach badania FRESCO-2, pacjenci w wyniku randomizacji (2:1) zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup otrzymujących kapsułkę z frukwentynibem w dawce 5 mg lub dopasowane placebo doustnie, raz dziennie, w dniach 1-21 w 28-dniowych cyklach. Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, zgonu, niedopuszczalnej toksyczności, wycofania zgody przez pacjenta, przerwania leczenia przez lekarza lub zakończenia badania. Najlepsza opieka wspomagająca została określona na podstawie lokalnej praktyki klinicznej. Przejście między grupami leczenia nie było dozwolone. Dozwolone było przerwanie leczenia na okres do 14 dni i do dwóch trwałych redukcji dawki w celu opanowania objawów toksyczności.

Odpowiedź guza była oceniana lokalnie zgodnie z RECIST (wersja 1.1) przez badaczy podczas badań przesiewowych i co 8 tygodni (+/- 1 tydzień) do radiograficznej progresji choroby (lub progresji klinicznej u pacjentów, którzy byli leczeni po progresji choroby), wycofania zgody, zakończenia badania, nowego leczenia przeciwnowotworowego lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Zdarzenia niepożądane były gromadzone przez cały czas trwania badania i były kodowane zgodnie z MedDRA (wersja 25.0) oraz klasyfikowane przy użyciu *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (wersja 5.0). Dane dotyczące bezpieczeństwa były oceniane co około 6 miesięcy przez niezależny komitet monitorujący dane.

Populację docelową w której oceniano skuteczność, określono jako ITT (ang. *intention-to-treat*). Należeli do niej wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do grupy leczenia. Do grupy otrzymującej frukwentynib włączono 461 (66,7%) pacjentów, a do grupy placebo 230 (33,3%). Z kolei bezpieczeństwo stosowania frukwentynibu zostało ocenione w populacji określonej w badaniu jako *safety population*. Populacja ta obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę frukwentynibu lub placebo. Leczenie rozpoczęło u 686 pacjentów: 456 (66,5%) z nich otrzymało frukwentynib, a 230 (33,5%) placebo.

Badanie FRESCO-2 zostało zaprojektowane z myślą, że rocznie wskaźnik rezygnacji pacjentów będzie wynosić 10%. Oszacowano, że łącznie 480 zgonów po randomizacji 687 pacjentów w stosunku 2:1, zapewniłoby badaniu 90% mocy (przy dwustronnym poziomie błędu typu I wynoszącym 5%) w celu wykazania różnicy w całkowitym przeżyciu między grupą otrzymującą frukwentynib a grupą placebo, z docelowym HR wynoszącym 0,73. Przetoczyło się to na 1,8-miesięczną korzyść w medianie całkowitego przeżycia w grupie frukwentynibu w porównaniu z 5 miesiącami oczekiwanymi w grupie placebo, gdyby przeżycie całkowite miało rozkład wykładniczy.

Charakterystykę badania FRESCO-2 przedstawiono w Tab. 4 i Tab. 5.

Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa frukwintynibu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy zakończyli badanie przed końcem zaplanowanego okresu obserwacji, n(%)	Metoda badania
FRESCO-2	124 ośrodki badawcze w 14 krajach	691	Mediana czasu obserwacji w grupie frukwintynibu + BSC: 11,3 mies. (IQR: 9,0-14,2); Mediana czasu obserwacji w grupie placebo + BSC: 11,2 mies. (IQR: 8,7-15,5)	Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. <i>metastatic colorectal cancer</i> , mCRC), którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR (jeśli gen RAS był typu dzikiego) i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerują tego leczenia	Frukwintynib (kapsułka 5 mg, podawana w 1-21 dniu 28-dniowego cyklu) + BSC (N=461)	Placebo + BSC (N=230)	521 (75,4%)	RCT, podwójnie zaślepione, faza III

Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa frukwintynibu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
FRESCO-2	II A	Opisane	Tak	<i>superiority</i>	Skuteczność: ITT** Bezpieczeństwo: <i>Safety population</i> ***	Hutchison Medipharma Limited (Hutchmed)

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r.; ** wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do grupy leczenia; *** wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę frukwintynibu lub placebo.						

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla randomizowanego badania klinicznego FRESCO-2 przedstawione zostały odpowiednio w Tab. 6 i Tab. 7. Badanie FRESCO-2 było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną z randomizacją i charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach.

Tab. 6. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
FRESCO-2	Randomizację przeprowadzono centralnie za pomocą bezpiecznego interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi (ang. <i>interactive web response system</i> , IWRS) (Endpoint IRT PULSE) przy użyciu randomizowanego bloku o wielkości 3. Czynniki stratyfikacji były wcześniejsza terapia (triflurydyna-typiracyl lub regorafenib, lub oba), status mutacji genu RAS (typ dziki vs zmutowany) oraz czas trwania choroby przerzutowej (≤ 18 miesięcy vs > 18 miesięcy). Aby zapobiec niezamierzonemu wzbogaceniu, liczbę pacjentów leczonych wcześniej regorafenibem ograniczono do 50% wszystkich losowo przydzielonych pacjentów.	Randomizację przeprowadzono zgodnie z centralnym schematem randomizacji przez interaktywny system odpowiedzi. Lek i placebo podawane były w identycznej postaci.	Badanie podwójnie zaślepienie. Dostęp do interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi na podstawie ustalonych kryteriów mieli wyłącznie autoryzowani, niezamaskowani pracownicy Endpoint i organizacji badawczej. Gdy randomizacja była przeprowadzana przez ośrodek w systemie, ośrodek uzyskiwał dostęp do bezpiecznego systemu w celu wprowadzenia danych pacjenta, a numer randomizacji był przypisywany automatycznie przez system Endpoint IRT. Żaden użytkownik nie miał możliwości ręcznego przypisywania pacjentów. Wszyscy pacjenci, badacze, personel ośrodka badawczego i sponsorzy pozostający w stałym kontakcie z ośrodkiem badawczym, z wyjątkiem wybranego personelu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii sponsora, byli maskowani przed przypisaniem do grupy przez cały czas trwania badania.	Badanie było podwójnie zaślepienie, pacjenci, główni badacze, personel ośrodka badawczego, pozostawali zaślepieni przez cały czas trwania badania, z wyjątkiem szczególnych okoliczności. Jeśli odślepienie było wymagane do leczenia uczestnika z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, badacz musiał najpierw skontaktować się z monitorem medycznym sponsora przed odślepieniem, a następnie odślepić uczestnika za pomocą IWRS. Po odślepieniu uczestnik powinien przerwać leczenie, ale był nadal obserwowany pod kątem bezpieczeństwa i skuteczności. Badacz powinien odnotować zdarzenie w dokumencie źródłowym.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację (4.2.1.4).	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

Tab. 7. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
FRESCO-2	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do badania FRESCO-2 kwalifikowano dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC) którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR (jeśli gen *RAS* był typu dzikiego) i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerują tego leczenia. Pacjentów uznawano za nietolerujących triflurydynę/typiracylu lub regorafenib, jeśli otrzymali co najmniej 1 dawkę któregoś z tych leków i terapia została u nich przerwana z innych powodów niż progresja choroby. Pacjenci z guzami z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną lub niezgodnością deficytu naprawczego, otrzymywali wcześniej leczenie inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego, a pacjentów z guzami z mutacją *BRAF V600E* leczono wcześniej inhibitorem *BRAF*, jeśli leczenie takie było zarejestrowane i dostępne w odpowiednim kraju lub regionie danego pacjenta. Pacjenci, w celu kwalifikacji do badania, musieli mieć stopień sprawności 0 lub 1 w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group*, w której wyższy stopień oznacza wyższy poziom niepełnosprawności (ECOG, aneks 7.8.1). Do kryteriów włączenia należało również posiadanie mierzalnej choroby zgodnie z RECIST 1.1, ocenianej miejscowo (aneks 7.8.2) oraz przewidywany czas przeżycia większy niż 12 tygodni.

Do badania FRESCO-2 nie kwalifikowano pacjentów, u których: bezwzględna liczba neutrofili wynosiła $<1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi była większa niż $100 \times 10^9/l$ lub stężenie hemoglobiny wynosiło $<9,0 \text{ g/dl}$ i przeszli transfuzję krwi w ciągu 1 tygodnia przed rejestracją. Wartość bilirubiny całkowitej oraz kreatyniny w surowicy nie mogła być niższa niż $1,5 \times$ górna granica normy. Pacjent nie mógł wykazywać niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, ani posiadać historii lub czynnego wrzodu żołądka/dwunastnicy lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, czynnego krwotoku z nieoperowanego guza przewodu pokarmowego, perforacji lub przetok w wywiadzie. Z badania FRESCO-2 wykluczano pacjentów, którzy wcześniej otrzymali frukwentynib lub wykazywali nadwrażliwość na frukwentynib lub którykolwiek z jego (lub placebo) nieaktywnych składników. Wykluczającymi czynnikami były również przyjęcie: ogólnoustrojowych terapii przeciwnowotworowych lub jakichkolwiek terapii badawczych w ciągu 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku, w tym chemioterapii, radykalnej radioterapii, hormonoterapii, bioterapii i immunoterapii, ogólnoustrojowej małocząsteczkowej terapii celowanej w ciągu 5 okresów półtrwania lub 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku, paliatywnej radioterapii przerzutów do kości w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem podawania badanego leku, czy brachyterapii w ciągu 60 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia do badania FRESCO-2 zestawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
FRESCO-2	- wiek ≥ 18 lat*, - histologicznie i/lub cytologicznie udokumentowany gruczolakorak jelita grubego z przerzutami. Status <i>RAS</i>, <i>BRAF</i> i niestabilności mikrosatelitarnej/naprawy niedopasowania dla każdego pacjenta	- bezwzględna liczba neutrofili $<1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $<100 \times 10^9/l$ lub stężenie hemoglobiny $<9,0 \text{ g/dl}$, - transfuzja krwi w ciągu 1 tygodnia przed rejestracją,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	musi być udokumentowany zgodnie z wytycznymi krajowymi, - musi wystąpić progresja lub nietolerancja leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem. Pacjenci są uznawani za nietolerujących triflurydyny/typiracylu lub regorafenibu, jeśli otrzymali co najmniej jedną dawkę któregośkolwiek z tych leków i przerwano u nich leczenie z przyczyn innych niż progresja choroby. Dopuszcza się pacjentów, którzy byli leczeni zarówno triflurydyną/typiracylem, jak i regorafenibem, - wcześniejsze leczenie standardowymi zatwierdzonymi terapiami: chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapią biologiczną anty-VEGF (np. bevacizumabem, afliberceptem, ramucirumabem) oraz, w przypadku RAS typu dzikiego, terapią anty-EGFR (np. cetuksymabem, panitumumabem), - pacjenci z nowotworami o wysokim stopniu mikrosatelitarności lub z niedoborem naprawy niedopasowania muszą być leczeni inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego, jeśli zostały zatwierdzone i są dostępne w kraju pacjenta, chyba że pacjent nie kwalifikuje się do leczenia inhibitorem punktu kontrolnego. - pacjenci, którzy otrzymywali oksaliplatynę w leczeniu uzupełniającym i u których rozwinęła się choroba przerzutowa w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego, są uznawani za kwalifikujących się bez otrzymywania oksaliplatyny w leczeniu przerzutów. Pacjenci, u których rozwinęła się choroba przerzutowa ponad 6 miesięcy po zakończeniu leczenia adiuwantowego zawierającego oksaliplatynę, muszą być leczeni oksaliplatyną w leczeniu przerzutów, aby kwalifikować się do leczenia, - masa ciała ≥ 40 kilogramów, - stan sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) od 0 do 1, - posiadanie mierzalnej choroby zgodnie z RECIST v1.1, ocenianej miejscowo. Guzy leczone radioterapią nie są mierzalne zgodnie z RECIST 1.1, chyba że nastąpiła udokumentowana progresja tych zmian, - przewidywany czas przeżycia >12 tygodni, - w przypadku pacjentek w wieku rozrodczym i pacjentów płci męskiej z partnerkami w wieku rozrodczym, zgoda na stosowanie wysoce skutecznych form antykoncepcji, - pacjenci z nowotworami z mutacją <i>BRAF</i> muszą być leczeni inhibitorem	- bilirubina całkowita w surowicy $>1,5$ x górna granica normy (GGN). Pacjenci z wcześniej udokumentowanym zespołem Gilberta i bilirubiną <2 x GGN kwalifikują się do badania, - ALT lub AST $>2,5$ x GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby; ALT lub AST >5 x GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby, - kreatynina w surowicy $>1,5$ x GGN lub klirens kreatyniny <60 ml/min, - białkomocz $\geq 2+$ lub 24-godzinna zbiórka moczu ≥ 10 g/24 godziny, - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, zdefiniowane jako: skurczowe ciśnienie krwi ≥ 140 mm Hg i/lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 90 mm Hg, - międzynarodowy współczynnik znormalizowany $>1,5$ x GGN lub aktywowany czas częściowej tromboloplastyny $>1,5$ x GGN, chyba że pacjent obecnie otrzymuje lub zamierza otrzymywać leki przeciwzakrzepowe w celach profilaktycznych, - historia lub czynny wrzód żołądka/dwunastnicy lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, czynny krwotok z nieoperowanego guza przewodu pokarmowego, perforacja lub przetoki w wywiadzie; lub jakiegokolwiek inny stan, który w ocenie badacza może spowodować krwotok z przewodu pokarmowego lub perforację; w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, - historia lub obecność krwotoku z jakiegokolwiek innego miejsca (np. krwiopłucie lub hematemaza) w ciągu 2 miesięcy przed badaniem przesiewowym, - zdarzenie zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie, w tym zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna lub zatorowość tętnicza w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, - udar i/lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, - klinicznie istotna choroba układu sercowo-naczyniowego, w tym między innymi ostry zawał mięśnia sercowego lub operacja pomostowania tętnic wieńcowych w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, ciężka lub niestabilna dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca klasy III/IV według <i>New York Heart Association</i>, komorowe zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia lub frakcja wyrzutowa lewej komory $<50\%$ w badaniu echokardiograficznym, - skorygowany odstęp QT metodą Fridericia >480 msec lub jakiegokolwiek czynniki zwiększające ryzyko wydłużenia odstępu QTc lub wystąpienia arytmii, takie jak hipokaliemia, wrodzony zespół długiego QT, zespół długiego QT w wywiadzie rodzinnym lub niewyjaśniony nagły zgon u krewnego pierwszego stopnia w wieku poniżej 40 lat, - stosowanie leków o znanym ryzyku wydłużenia odstępu QT, - ogólnoustrojowe terapie przeciwnowotworowe lub jakiegokolwiek terapie badawcze w ciągu 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku, w tym chemioterapia, radykalna radioterapia, hormonoterapia, bioterapia i immunoterapia, - ogólnoustrojowe małocząsteczkowe terapie celowane (np. inhibitory kinazy tyrozynowej) w ciągu 5

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<i>BRAF</i>, jeśli został on zatwierdzony i jest dostępny w kraju pacjenta, chyba że pacjent nie kwalifikuje się do leczenia inhibitorem <i>BRAF</i>, - świadoma pisemna zgoda.	okresów półtrwania lub 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku, - paliatywna radioterapia przerzutów do kości w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem podawania badanego leku, - brachyterapia w ciągu 60 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku, - stosowanie silnych induktorów lub inhibitorów <i>CYP3A4</i> w ciągu 2 tygodni (lub 5 okresów półtrwania) przed podaniem pierwszej dawki badanego leku, - zabieg chirurgiczny lub inwazyjny (tj. zabieg obejmujący biopsję; dozwolone jest założenie cewnika do żyły centralnej) w ciągu 60 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub niezagojone nacięcie chirurgiczne, - znane zakażenie wirusem HIV, - znana historia aktywnego wirusowego zapalenia wątroby, - klinicznie niekontrolowana aktywna infekcja wymagająca dożylnych antybiotyków, - inwazja guza na dużą strukturę naczyniową (np. tętnicę płucną, żyłę główną górną lub dolną), - kobiety w ciąży lub karmiące piersią, - przerzuty do mózgu i/lub kompresja rdzenia kręgowego nieleczone chirurgicznie i/lub radioterapią oraz bez klinicznych dowodów obrazowych na stabilną chorobę przez 14 dni lub dłużej, - inne nowotwory złośliwe, z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry, raka szyjki macicy in situ lub raka pęcherza moczowego (Tis i T1), które były odpowiednio leczone w ciągu 5 lat przed badaniem przesiewowym, - niezdolność do przyjmowania leków doustnie, dysfagia lub czynny wrzód żołądka wynikający z wcześniejszej operacji lub ciężkiej choroby przewodu pokarmowego, lub jakiegokolwiek innego stanu, który zdaniem badacza może wpływać na wchłanianie badanego produktu, - nadwrażliwość na frukwentynib lub którykolwiek z jego (lub placebo) nieaktywnych składników, - wcześniejsze otrzymanie frukwentynibu, - żywa szczepionka ≤ 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.

*W Japonii wiek pacjentów ≥ 20 lat.

4.2.1.4 Opis populacji

Populację badania FRESCO-2 stanowili dorośli pacjenci z medianą wieku 64 lata, zarówno w grupie frukwentynibu, jak i placebo. Większość pacjentów była przedstawicielami rasy białej (80% w grupie frukwentynibu i 83% w grupie placebo) i pochodziła z Europy (71% w grupie frukwentynibu i 72% w grupie placebo).

Spośród 691 pacjentów zakwalifikowanych do badania FRESCO-2, u 255 (36,9%) odnotowano typ dziki genu *RAS*. Status sprawności w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) równy 0 (ECOG 0) lub 1 (ECOG 1) miało odpowiednio 298 (43,1%) i 393 (56,9%) populacji. Przerzuty do wątroby odnotowano u 495 (71,6%) pacjentów. Mediana

czasu trwania choroby przerzutowej wynosiła 39 miesięcy (zakres: od 6 miesięcy do 16,1 roku). Mediana liczby wcześniej stosowanych terapii z powodu choroby przerzutowej wynosiła 4 (IQR: 3-6). Większa liczba pacjentów (502, 72,0%) otrzymała więcej niż 3 wcześniejsze linie leczenia choroby przerzutowej. Terapię triflurydyną/typiracylem przeszło 361 (52,2%) pacjentów, regorafenibem - 58 (8,4%) pacjentów i zarówno triflurydyną/typiracylem oraz regorafenibem - 272 (39,4%) pacjentów. Dodatkowe terapie jakie odnotowano u zakwalifikowanych pacjentów to terapia: inhibitorem *VEGF* - 666 (96,4%) pacjentów, inhibitorem *EGFR* - 268 (38,8%), inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego - 32 (4,6%) i inhibitorem *BRAF* - 16 (2,3%).

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania FRESCO-2 przedstawiono w Tab. 9. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniu przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 9. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania.

Charakterystyka grupy	Frukintynib + BSC (N=461)	Placebo + BSC (N=230)
Wiek		
Mediana wieku	64,0 (59-70)	64,0 (56-69)
≥65, n (%)	214 (46,0)	111 (48,0)
Płeć, n (%)		
Mężczyźni	245 (53,0)	140 (61,0)
Kobiety	216 (47,0)	90 (39,0)
Rasa, n (%)		
Biała	367 (80,0)	192 (83,0)
Azjatycka	43 (9,0)	18 (8,0)
Inna	38 (8,0)	13 (6,0)
Czarna	13 (3,0)	7 (3,0)
Grupa etniczna, n (%)		
Hiszpan lub Latynos	20 (4,0)	14 (6,0)
Nie Hiszpan lub Latynos	405 (88,0)	202 (88,0)
Nieraportowane lub nieznane	36 (8,0)	14 (6,0)
Region geograficzny, n (%)		
Europa	329 (71,0)	166 (72,0)
Ameryka Północna	92 (18,0)	42 (18,0)
Japonia	40 (9,0)	16 (7,0)
Australia	10 (2,0)	6 (3,0)
Stan ECOG* PS, n (%)		
0	196 (43,0)	102 (44,0)
1	265 (57,0)	128 (56,0)
Czas od pierwszej diagnozy raka jelita grubego, miesiące**, ^		
Średnia (SD)	52,7 (30,4)	56,0 (28,8)
Mediana (Q1, Q3)	47,1 (30,6, 67,4)	49,4 (33,4, 74,8)
Min, Max	6,0, 242,4	7,1, 154,4
Stadium raka jelita grubego w momencie pierwszej diagnozy, n(%) ^		
I	20 (4,3)	6 (2,6)
II	32 (6,9)	17 (7,4)
III	139 (30,2)	84 (36,5)

Charakterystyka grupy	Frukwtynib + BSC (N=461)	Placebo + BSC (N=230)
IV	264 (57,3)	119 (51,7)
Brak danych	6 (1,3)	4 (1,7)
<i>Miejsce pierwotne przy pierwszej diagnozie, n (%)</i>		
Okrężnica lewa	192 (42,0)	92 (40,0)
Okrężnica prawa	97 (21,0)	53 (23,0)
Okrężnica lewa i prawa	4 (1,0)	2 (1,0)
Miejsce w okrężnicy nieznane	25 (5,0)	13 (6,0)
Odbytnica	143 (31,0)	70 (30,0)
<i>Przerzut do wątroby, n (%)</i>		
Tak	339 (74,0)	156 (68,0)
Nie	122 (26,0)	74 (32,0)
<i>Czas trwania choroby przerzutowej w miesiącach, n (%)***</i>		
≤18	37 (8,0)	13 (6,0)
>18	424 (92,0)	217 (94,0)
<i>Status RAS, n (%)</i>		
Typ dziki	170 (37,0)	85 (37,0)
Mutacja	291 (63,0)	145 (63,0)
<i>Mutacja BRAF V600E, n (%)</i>		
Nie	401 (87,0)	198 (86,0)
Tak	7 (2,0)	10 (4,0)
Inne lub nieznane	53 (11,0)	22 (10,0)
<i>Status naprawy mikrosatelitarnej lub niedopasowania, n (%)</i>		
MSS lub pMMR	427 (93,0)	215 (93,0)
MSI-H lub dMMR	5 (1,0)	4 (2,0)
Nieznane	29 (6,0)	11 (5,0)
<i>Wcześniejsze leczenie onkologiczne, n (%) ^, ^^</i>		
Leki przeciwnowotworowe	461 (100,0)	230 (100,0)
Zabiegi przeciwnowotworowe	373 (80,9)	193 (83,9)
Radioterapia	150 (32,5)	73 (31,7)
<i>Wcześniejsze linie leczenia ^, ^^ ^</i>		
n	461	230
Średnia (SD)	5,1 (1,8)	5,2 (1,9)
Mediana (Q1, Q3)	5,0 (4,0, 6,0)	5,0 (4,0, 6,0)
Min, Max	2,16	2,12
<i>Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%) ^</i>		
0	0 (0,0)	0 (0,0)
1	0 (0,0)	0 (0,0)
2	2 (0,4)	3 (1,3)
3	75 (16,3)	41 (17,8)
>3	384 (83,3)	186 (80,9)
<i>Liczba wcześniejszych linii leczenia choroby przerzutowej</i>		
Mediana	4 (3-6)	4 (3-6)
≤3, n (%)	125 (27,1)	64 (27,8)
>3, (%)	336 (72,9)	166 (72,2)
<i>Wcześniejsze leczenie fluoropirymidyną, oksaliplatyną, irynotekanem, n (%) ^</i>		

Charakterystyka grupy	Frukwentynib + BSC (N=461)	Placebo + BSC (N=230)
Fluoropirymidyna	460 (99,8)	230 (100,0)
Oksaliplatyna	460 (99,8)	228 (99,1)
Irynotekan	459 (99,6)	229 (99,6)
<i>Poprzednie terapie, n (%)</i>		
Inhibitor VEGF	445 (97,0)	221 (96,0)
Inhibitor EGFR	180 (39,0)	88 (38,0)
Inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego	21 (5,0)	11 (5,0)
Inhibitor BRAF	9 (2,0)	7 (3,0)
<i>Wcześniejsze leczenie triflurydyną/ tyniracylem lub regorafenibem, n (%)</i>		
Triflurydyna/ tyniracyl	240 (52,0)	121 (53,0)
Regorafenib	40 (9,0)	18 (8,0)
Oba	181 (39,0)	91 (40,0)
dMMR - nieprawidłowa naprawa niezgodności (ang. <i>deficient mismatch repair</i>), ECOG - skala sprawności <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> , Max - maksimum, Min - minimum, MSI-H - niestabilność mikrosatelity - wysoka (ang. <i>microsatellite instability-high</i>), MSS - stabilny mikrosatelitarnie (ang. <i>microsatellite stable</i>), pMMR - sprawna naprawa niezgodności (ang. <i>proficient mismatch repair</i>), SD - odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>), Q1 - kwartyl równy 25%, Q3 - kwartyl równy 75%, * wartości stopnia sprawności według skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) mieszczą się w zakresie od 0 do 5, gdzie wyższe wartości oznaczają niższą sprawność; ** Czas od pierwszej diagnozy =(data randomizacji - data pierwszej diagnozy)/30,4375; *** Czas trwania choroby z przerzutami=(data randomizacji - data rozpoznania choroby z przerzutami)/30,4375; ^ Dane zaczerpnięte z Fruzaqla® EPAR: Assessment Report 2024; ^^ Pacjenci, którzy przeszli wiele wcześniejszych terapii onkologicznych w tej samej kategorii, zostali podsumowani tylko raz w ramach danej kategorii; ^^^ Wcześniejsze linie leczenia obejmowały wyraźną liczbę schematów leczenia rozpoczętych przed pierwszym podaniem badanego leku.		

Tab. 10. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.

Parametr	FRESCO-2 (N=691)	
	Frukwentynib + BSC (N=461)	Placebo + BSC (N=230)
Przerwanie leczenia, n (%)	438 (95,0)	227 (98,7)
<i>Przyczyna przerwania leczenia, n (%)</i>		
Radiologiczna progresja choroby	271 (61,9)	147 (64,8)
Zdarzenie niepożądane	91 (20,8)	40 (17,6)
Decyzja lekarza	31 (7,1)	18 (7,9)
Decyzja pacjenta i zgoda na przyszłe wizyty kontrolne	16 (3,6)	3 (1,3)
Wycofanie zgody	6 (1,4)	2 (0,9)
Śmierć	4 (0,9)	4 (1,8)
Utracenie w wyniku obserwacji	1 (0,2)	0 (0,0)
Inne	18 (4,1)	13 (5,7)

4.2.1.5 Opis punktów końcowych

Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniu FRESCO-2 przedstawiono w Tab. 11.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w ocenie skuteczności w badaniu FRESCO-2 było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Kluczowym drugorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS). Ten punkt końcowy, zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszej dokumentacji progresji choroby ocenionej przez badaczy zgodnie z RECIST (wersja 1.1) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Innymi drugorzędownymi punktami końcowymi były: obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) (zdefiniowany jako odsetek uczestników osiągających najlepszą ogólną odpowiedź w postaci potwierdzonej całkowitej odpowiedzi lub częściowej odpowiedzi, zgodnie z RECIST 1.1, zgodnie z ustaleniami badaczy), wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR) (odsetek pacjentów osiągających najlepszą ogólną odpowiedź w postaci potwierdzonej całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi lub stabilnej choroby przez co najmniej 7 tygodni zgodnie z RECIST 1.1, zgodnie z ustaleniami badaczy), czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) (czas od pierwszego wystąpienia całkowitej lub częściowej odpowiedzi do daty radiograficznej progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej) oraz bezpieczeństwo stosowania frukwentynibu, w tym zdarzenia niepożądane.

Wśród dodatkowych drugorzędownych punktów końcowych, których analiza została przedstawiona w Fruzaqla® EPAR: Assessment Report 2024 były: jakość życia związana ze zdrowiem według kwestionariusza Europejskiej Organizacji do Badań i Leczenia Raka (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) i kwestionariusza *EuroQol* oraz wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej. Analiza farmakokinetyki i farmakodynamiki frukwentynibu zostanie przedstawiona w innej publikacji.

Jakość życia została oceniona za pomocą kwestionariusza opracowanego przez EORTC - kwestionariusza ogólnego jakości życia pacjentów z nowotworami *Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) oraz za pomocą kwestionariusza opracowanego przed *EuroQol* - EQ-5D-5L.

Kwestionariusz *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) został zaadoptowany w ponad 80 wersjach językowych, w tym w polskiej (EORTC 1995, Zawisza 2010). Kwestionariusz ten jest zwalidowanym narzędziem oceny jakości życia pacjentów chorujących na nowotwory. Składa się on z 30 pytań i zawiera skale dotyczące wpływu choroby nowotworowej na funkcjonowanie (pięć skal), skale dotyczące objawów choroby (dziewięć skal) oraz ogólny stan zdrowia/jakości życia (ang. *Global Health Status/Quality of Life*, GHS/QoL). Pacjenci mogą uzyskać ogólny wynik od 0 do 100. Wysoki wynik skali oznacza wyższy poziom odpowiedzi, przy czym wyższa punktacja w zakresie funkcjonowania reprezentuje wysoki/zdrowy poziom funkcjonowania, wysoki wynik dla globalnego stanu zdrowia (QoL) reprezentuje wyższy poziom jakości życia, z kolei wysoki wynik dla skali objawów reprezentuje wysoki poziom pogorszenia w zakresie występowania objawów choroby (Osoba 1994, Zawisza 2010). Minimalna istotna różnica (MID - ang. *minimally important difference*) dla kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wynosi 10 punktów (EORTC 2009). Kopię kwestionariusza zamieszczono w aneksie 7.8.3.

Kwestionariusz EORTC EQ-5D-5L został wprowadzony przez *EuroQol* w 2009 roku w celu poprawy czułości narzędzia w porównaniu do kwestionariusza EQ-5D-3L. Kwestionariusz EQ-5D-5L składa się z 2 części: systemu opisowego EQ-5D i wizualnej skali analogowej EQ (EQ VAS).

System opisowy obejmuje pięć wymiarów: mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból/dyskomfort i lęk/depresja. Każdy wymiar ma 5 poziomów: brak problemów, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy i skrajne problemy. Pacjent jest proszony o wskazanie swojego stanu zdrowia poprzez zaznaczenie pola obok najbardziej odpowiedniego stwierdzenia w każdym z pięciu wymiarów. Decyzja ta skutkuje jednocyfrową liczbą, która wyraża poziom wybrany dla danego wymiaru. Cyfry dla pięciu wymiarów można połączyć w 5-cyfrową liczbę opisującą stan zdrowia pacjenta. EQ VAS rejestruje samoocenę stanu zdrowia pacjenta na pionowej wizualnej skali analogowej, gdzie punkty końcowe są oznaczone jako "Najlepszy stan zdrowia, jaki możesz sobie wyobrazić" i "Najgorszy stan zdrowia, jaki możesz sobie wyobrazić". Skala VAS może być wykorzystywana jako ilościowa miara wyników zdrowotnych, która odzwierciedla własną ocenę pacjenta. Kopię kwestionariusza zamieszczono w aneksie 7.8.4.

Tab. 11. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
FRESCO-2	- przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> , OS)	- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> , PFS) ocenione przez badaczy zgodnie z RECIST (wersja 1.1), - obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i> , ORR) oceniony przez badaczy zgodnie z RECIST (wersja 1.1), - wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i> , DCR) oceniony przez badaczy zgodnie z RECIST (wersja 1.1), - czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i> , DOR), - bezpieczeństwo, - jakość życia związana ze zdrowiem według kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L*, - wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej*, - farmakokinetyka i farmakodynamika frukintynibu*.

*Analiza tych punktów końcowych zostanie przedstawiona w innej publikacji.

4.3 Analiza skuteczności

4.3.1 Skuteczność frukwentynibu + BSC w porównaniu z brakiem leczenia/placebo + BSC (porównanie bezpośrednie)

Poniżej przedstawiono wyniki z badania FRESCO-2 dotyczące skuteczności frukwentynibu w skojarzeniu z najlepszą opieką wspomagającą (BSC) w porównaniu z placebo/brakiem leczenia połączonego z BSC, w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Zebrane dane obejmują okres obserwacji stanowiący medianę 11,3 mies. w grupie frukwentynibu + BSC i 11,2 mies. w grupie placebo/braku leczenia + BSC.

Wyniki skuteczności z badania FRESCO-2 przedstawiono w oparciu o publikację Dasari 2023 oraz o wyniki przedstawione w Fruzaqla® EPAR: Assessment Report 2024 i na stronie clinicaltrials.gov. W dyskusji zostały omówione dodatkowe wyniki opisane w abstraktach konferencyjnych nawiązujących do badania FRESCO-2.

Skuteczność frukwentynibu połączonego z BSC w porównaniu do placebo/braku leczenia połączonego z BSC przedstawiono zarówno dla populacji ITT, jak i dla poszczególnych subpopulacji. Skuteczność badanej interwencji omówiono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR),
- wskaźnik kontroli choroby (DCR),
- czas trwania odpowiedzi (DOR),
- jakość życia,
- zużycie zasobów zdrowotnych.

4.3.1.1 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) było pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu FRESCO-2. Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

W Tab. 12 przedstawiono wyniki analizy przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT z badania FRESCO-2. Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie wynosiła 3,1 mies. (IQR: 1,8-5,6) dla frukwentynibu i 1,8 mies. (IQR: 1,0-2,3) dla placebo. Pierwotną analizę przeprowadzono po śmierci 490 (70,9%) z 691 pacjentów: 317 (68,8%) w grupie otrzymującej frukwentynib i 173 (75,2%) w grupie placebo. W momencie odcięcia danych (24.09.2021 r.) mediana przeżycia całkowitego wyniosła 7,4 mies. (95%CI: 6,7; 8,2) w grupie otrzymującej frukwentynib w porównaniu do 4,8 mies. (95%CI: 4,0; 5,8) w grupie placebo. Redukcja ryzyka zgonu wyniosła 34% w grupie pacjentów leczonych frukwentynibem z BSC w porównaniu do pacjentów z brakiem leczenia (placebo) połączonego z BSC (HR=0,66; 95%CI: 0,55; 0,80; $p<0,001$). Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (Ryc. 2) wykazał wczesne rozdzielenie krzywych na korzyść grupy otrzymującej frukwentynib, które utrzymywało się przez cały czas trwania

badania. Odsetek pacjentów, którzy nadal żyli po 9 miesiącach wynosił 41% (95%CI: 36-46) w grupie frukwentynibu i 28% (95%CI: 22-34) w grupie placebo.

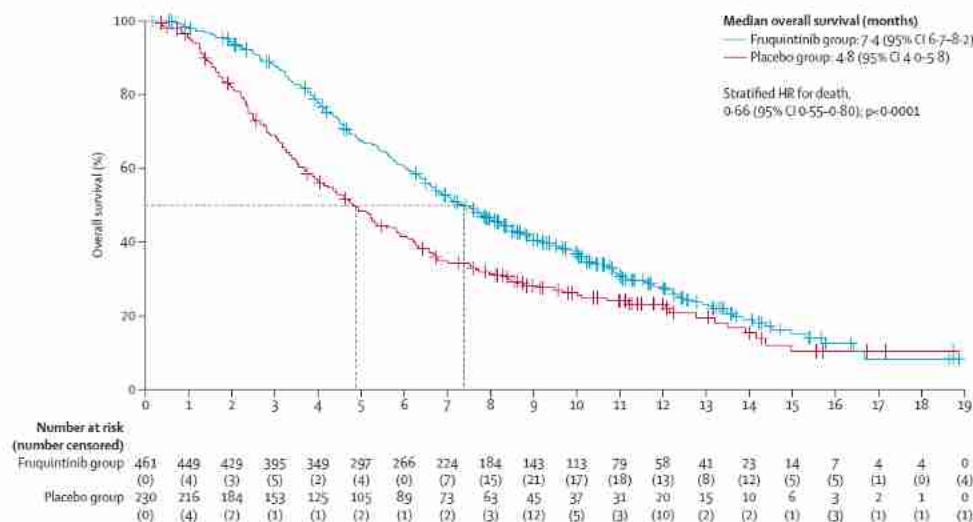
Wyniki przeżycia całkowitego były zgodne we wszystkich subpopulacjach przedstawionych w badaniu FRESCO-2 (Ryc. 3). Analizy podgrup dotyczące przeżycia całkowitego wykazały wyniki, które były zgodne z korzyściami obserwowanymi w populacji ITT w prawie wszystkich wstępnie określonych podgrupach, w tym według czynników stratyfikacji randomizacji: wcześniejszej terapii triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem, statusu mutacji RAS i czasu trwania choroby przerzutowej.

Warto dodać, że *Colorectal Cancer Canada* przedstawiło oświadczenia konsensusowe dotyczące klinicznie znaczącej poprawy w zakresie opornego na leczenie przerzutowego raka jelita grubego, wynikające z oceny standardów ilościowych opublikowanych przez towarzystwo ASCO i ESMO. Konsensus przedkłada przeżycie całkowite nad przeżycie wolne od progresji i uznaje poprawę OS o ≥ 2 miesiące lub HR $\leq 0,75$ za klinicznie znaczącą poprawę. W badaniu FRESCO-2, mediana przeżycia całkowitego w grupie frukwentynibu była o 2,6 miesięcy większa niż w grupie placebo. Poprawę tą według *Colorectal Cancer Canada*, można uznać za klinicznie znaczącą.

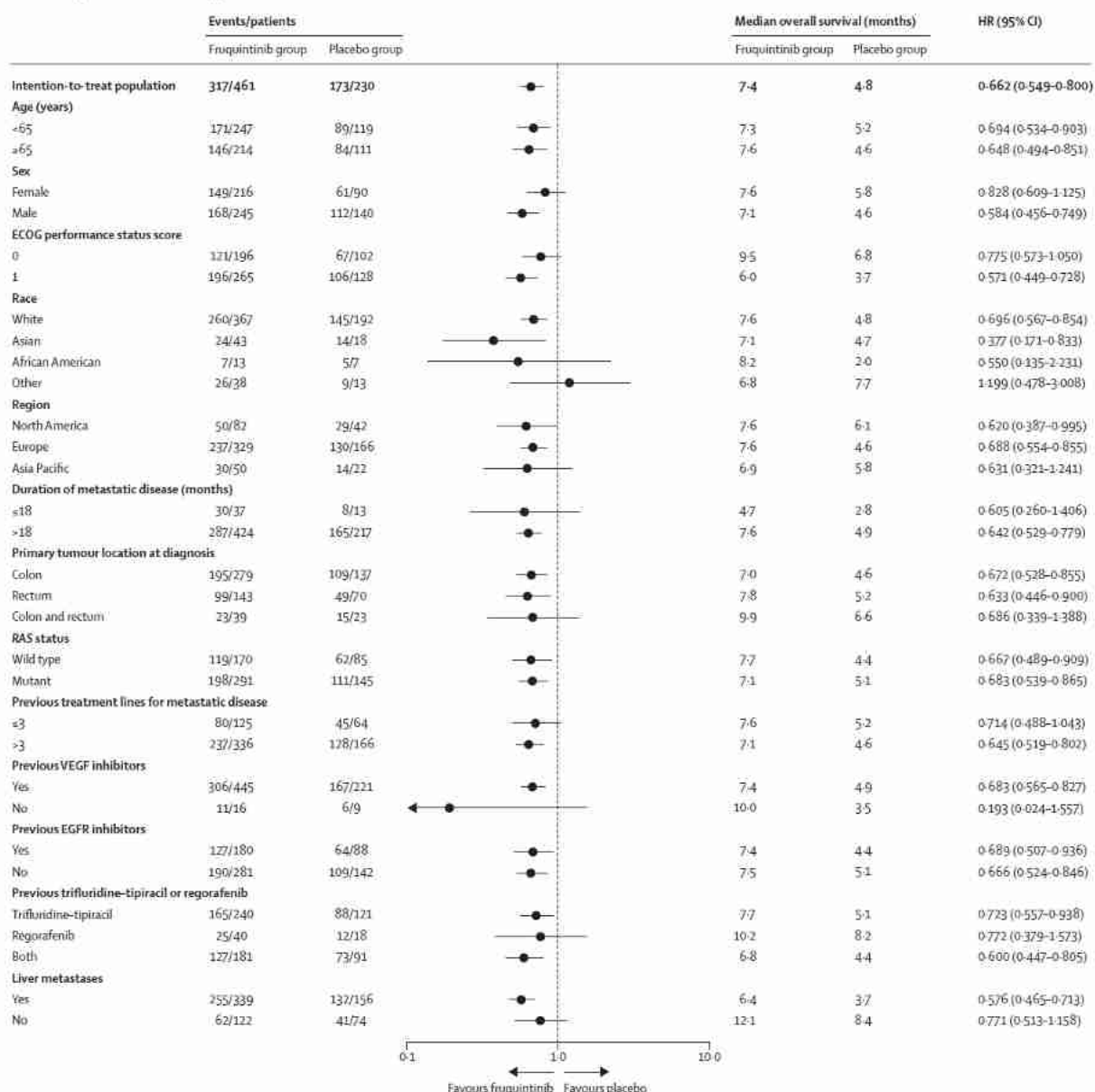
Tab. 12. Skuteczność leczenia frukwentynibu w porównaniu do placebo w populacji ITT z przerzutowym rakiem jelita grubego: przeżycie całkowite (OS).

Parametr	FRESCO-2	
	Frukwentynib + BSC (N=461)	Placebo + BSC (N=230)
Mediana obserwacji (IQR), m-ce	11,3 (9,0-14,2)	11,2 (8,7-15,5)
Zgony, n/N (%)	317/461 (68,8)	173/230 (75,2)
Mediana OS (95% CI), m-ce*	7,4 (6,7; 8,2)	4,8 (4,0; 5,8)
HR (95% CI) p-value**	HR=0,66 (0,55; 0,80) p<0,001	
* Wartość HR i jej 95% CI oszacowano z użyciem stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa (z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych), w którym grupa terapeutyczna stanowi jedyną zmienną towarzyszącą;		
** Wartość p (2-stronna) obliczono z użyciem stratyfikowanego testu log-rank z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych.		

Ryc. 2. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego w badaniu FRESCO-2 (Dasari 2023).



Ryc. 3. Analiza skuteczności frukwintynibu w porównaniu do placebo w populacji ITT z przerzutowym rakiem jelita grubego: przeżycie całkowite (OS) - analiza subpopulacji w badaniu FRESCO-2 (Dasari 2023).



4.3.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS). PFS oceniane było przez badaczy wg kryteriów RECIST 1.1. PFS w badaniu zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszej dokumentacji progresji choroby ocenionej przez badacza zgodnie z RECIST (wersja 1.1) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

W Tab. 13 przedstawiono wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w grupie pacjentów z populacji ITT, z przerzutowym rakiem jelita grubego z badania FRESCO-2.

W populacji ITT z badania FRESCO-2, łącznie 605 (87,6%) z 691 miało progresję choroby lub zmarło: 392 (85,0%) w grupie otrzymującej frukwintynib i 213 (92,6%) w grupie placebo. W grupach tych zmarło odpowiednio 91 (19,7%) i 46 (20,0%) pacjentów. Mediana przeżycia

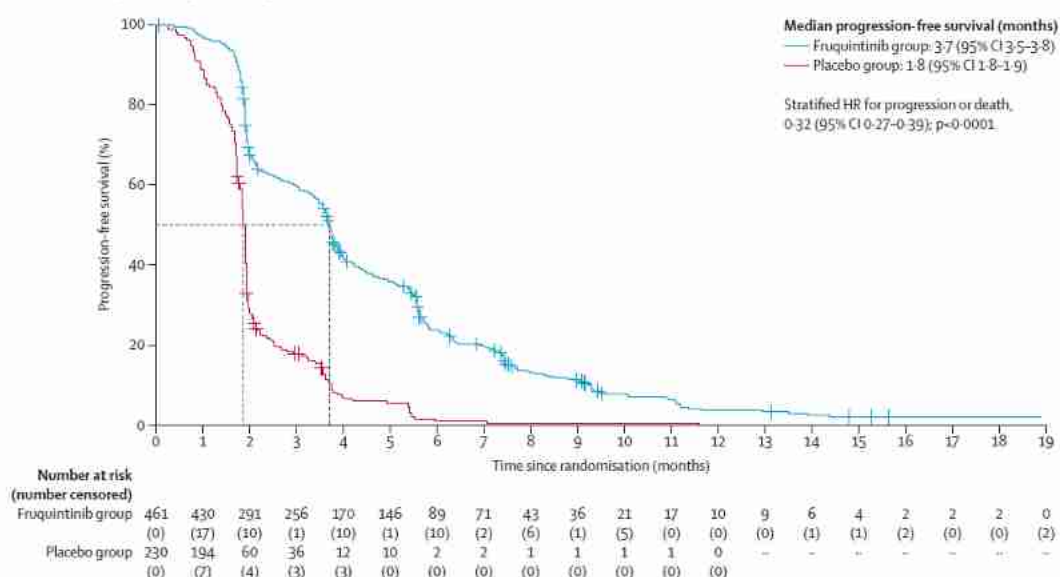
bez progresji wynosiła 3,7 mies. (95%CI: 3,5; 3,8) w grupie otrzymującej frukwentynib w porównaniu do 1,8 mies. (95%CI: 1,8; 1,9) w grupie placebo. Leczenie frukwentynibem powodowało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji choroby o 68% w porównaniu z placebo/brakiem leczenia (HR=0,32; 95%CI: 0,27; 0,39; $p<0,001$). Wyniki porównania PFS w obu grupach leczonych przedstawiono również na Ryc. 4.

Wyniki przeżycia wolnego od progresji choroby wg oceny badacza były zgodne we wszystkich analizowanych subpopulacjach (Ryc. 5). Analizy podgrup dotyczące przeżycia wolnego od progresji wykazały wyniki, które były zgodne z korzyściami obserwowanymi w populacji ITT we wszystkich wstępnie określonych podgrupach, w tym według czynników stratyfikacji randomizacji: wcześniejszej terapii triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem, statusu mutacji RAS i czasu trwania choroby przerzutowej.

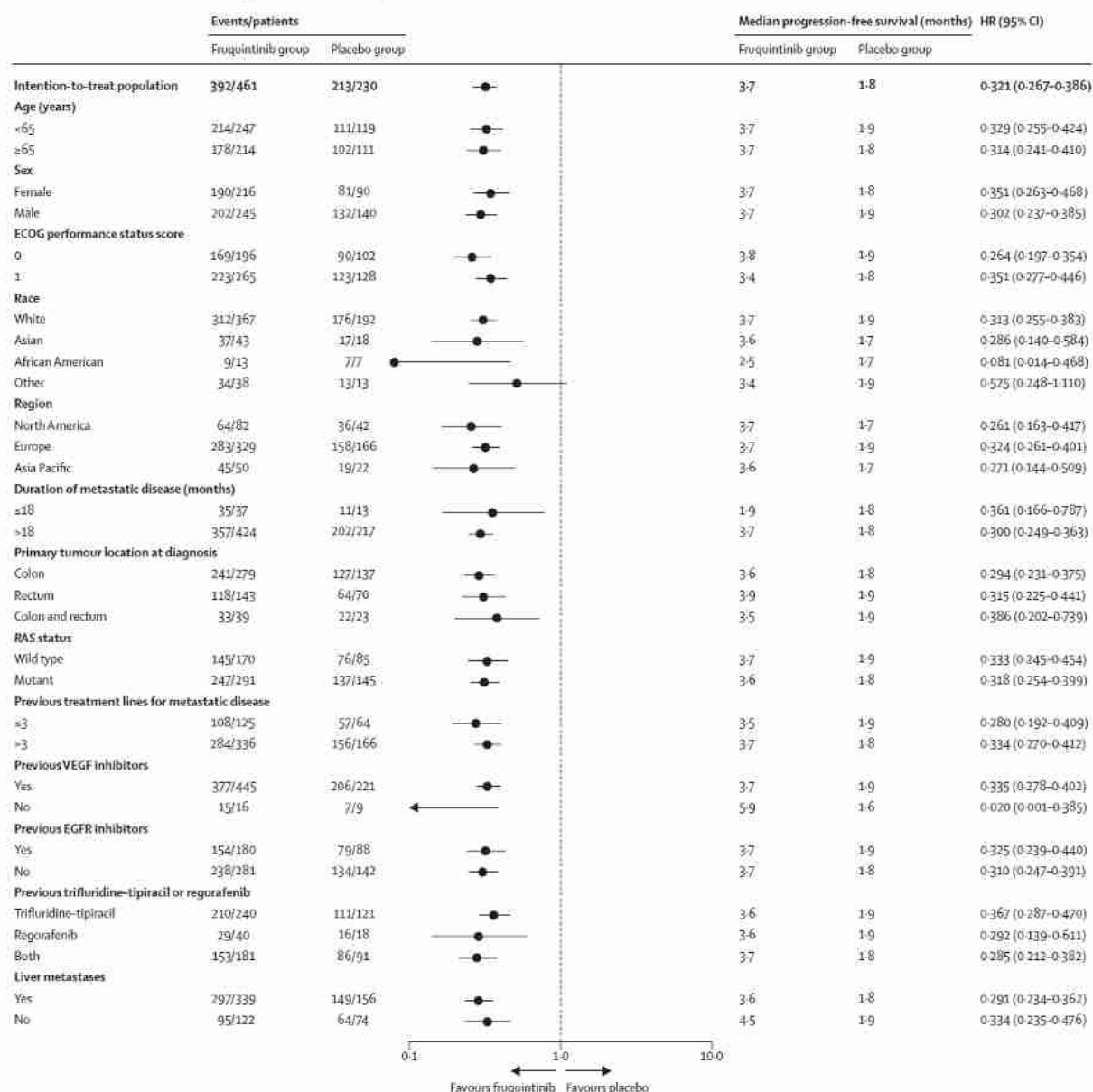
Tab. 13. Skuteczność leczenia frukwentynibu w porównaniu do placebo w populacji ITT z przerzutowym rakiem jelita grubego: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Parametr	FRESCO-2	
	Frukwentynib + BSC (N=461)	Placebo + BSC (N=230)
Mediana obserwacji (IQR), m-ce	11,3 (9,0; 14,2)	11,2 (8,7; 15,5)
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	392/461 (85,0)	213/230 (92,6)
Mediana PFS (95% CI), m-ce*	3,7 (3,5; 3,8)	1,8 (1,8; 1,9)
HR (95% CI) p-value**	HR=0,32 (0,27; 0,39) p<0,001	
* Wartość HR i jej 95% CI oszacowano z użyciem stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa (z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych), w którym grupa terapeutyczna stanowi jedyną zmienną towarzyszącą;		
** Wartość p (2-stronna) obliczono z użyciem stratyfikowanego testu log-rank z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych.		

Ryc. 4. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego w badaniu FRESCO-2 (Dasari 2023).



Ryc. 5. Analiza skuteczności frukwintynibu w porównaniu do placebo w populacji ITT z przerzutowym rakiem jelita grubego: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - analiza subpopulacji w badaniu FRESCO-2 (Dasari 2023).



4.3.1.3 Punkty końcowe aktywności przeciwnowotworowej

Drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniu FRESCO-2 były punkty końcowe aktywności przeciwnowotworowej (ang. *antitumour activity endpoints*). Do punktów tych należały: obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR) oceniony przez badacza zgodnie z RECIST 1.1, wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR) oceniony przez badacza zgodnie z RECIST 1.1 i czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR).

Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako odsetek uczestników osiągających najlepszą ogólną odpowiedź w postaci potwierdzonej całkowitej odpowiedzi lub częściowej odpowiedzi. Wskaźnik kontroli choroby zdefiniowano jako odsetek pacjentów osiągających najlepszą ogólną odpowiedź na leczenie w postaci potwierdzonej całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi lub stabilnej choroby przez co najmniej 7 tygodni. Czas

trwania odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako czas od pierwszego wystąpienia całkowitej lub częściowej odpowiedzi do daty radiograficznej progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej.

Oceniany przez badacza obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie udokumentowano u 7 (1,5%) z 461 pacjentów w grupie otrzymującej frukwentynib w porównaniu z żadnym w grupie placebo (95%CI: 0,4; 2,7; $p=0,059$). Nie zaobserwowano całkowitych odpowiedzi. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie otrzymującej frukwentynib wynosiła 10,7 mies. (95%CI: 3,9; nie do oszacowania). Maksymalny czas trwania odpowiedzi wynosił ponad 16,9 mies. Wskaźnik kontroli choroby wynosił 55,5% (256 z 461 pacjentów) w grupie otrzymującej frukwentynib w porównaniu z 16,1% (37 z 230 pacjentów) w grupie placebo (95%CI: 32,8;46,0; $p<0,001$).

Wyniki dla punktów końcowych aktywności przeciwnowotworowej przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Analiza punktów końcowych aktywności przeciwnowotworowej w populacji ITT z przerzutowym rakiem jelita grubego z badania FRESCO-2.

Punkt końcowy	FRESCO-2			
	Frukwentynib + BSC (N=461)	Placebo + BSC (N=230)	Efekt leczenia**	p-value
<i>Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie***</i>				
Całkowita odpowiedź	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Częściowa odpowiedź	7 (1,5)	0 (0,0)	-	-
Stabilna choroba	249 (54,0)	37 (16,0)	-	-
Postępująca choroba	139 (30,2)	143 (62,2)	-	-
Nie podlega ocenie	6 (1,3)	1 (0,4)	-	-
NA [^]	60 (13,0)	49 (21,3)	-	-
Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR)	7 (1,5, 0,6; 3,1)	0 (0,0, 0,0; 1,6)	2 (0,4; 2,7)	0,059
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)	256 (55,5, 50,9; 60,1)	37 (16,0, 11,6; 21,5)	39 ^{^^} (32,8; 46,0)	<0,001
<i>Czas trwania odpowiedzi (DOR) m-ce</i>				
Mediana	10,7 (3,9-NE)	0 (NA)	-	-
Zakres	2,1-16,9 ^{^^^}	NA	-	-
NA - nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>), NE - nie do oszacowania (ang. <i>not estimable</i>); * Wyniki podane są w następujący sposób: n (%), n (%), 95%CI, mediana (95%CI); ** Efekt leczenia to skorygowana różnica (95%CI) dla punktów końcowych aktywności przeciwnowotworowej; *** Mianownikami dla wartości procentowych są pacjenci w populacji ITT, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy badanej; pacjenci, których nie można było ocenić, którzy nie mieli dostępnej oceny lub którzy nie rozpoczęli żadnej terapii, nie zostali wykluczeni z tej analizy; ^ Kategoria ta obejmowała pacjentów, u których nie wykonano badań obrazowych na linii podstawowej lub po linii podstawowej; ^^ Procent odzwierciedla skorygowaną różnicę przed zaokrągleniem w każdej grupie; ^^^ Do obliczenia czasu trwania zastosowano metodę Kaplana-Meiera dla danych cenzurowanych.				

4.3.1.4 Jakość życia

W badaniu FRESCO-2 jednym z drugorzędowych punktów końcowych była ocena jakości życia podczas leczenia frukwentynibem w skojarzeniu z najlepszą opieką wspomagającą (BSC) w porównaniu do placebo/braku leczenia w skojarzeniu z BSC w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi

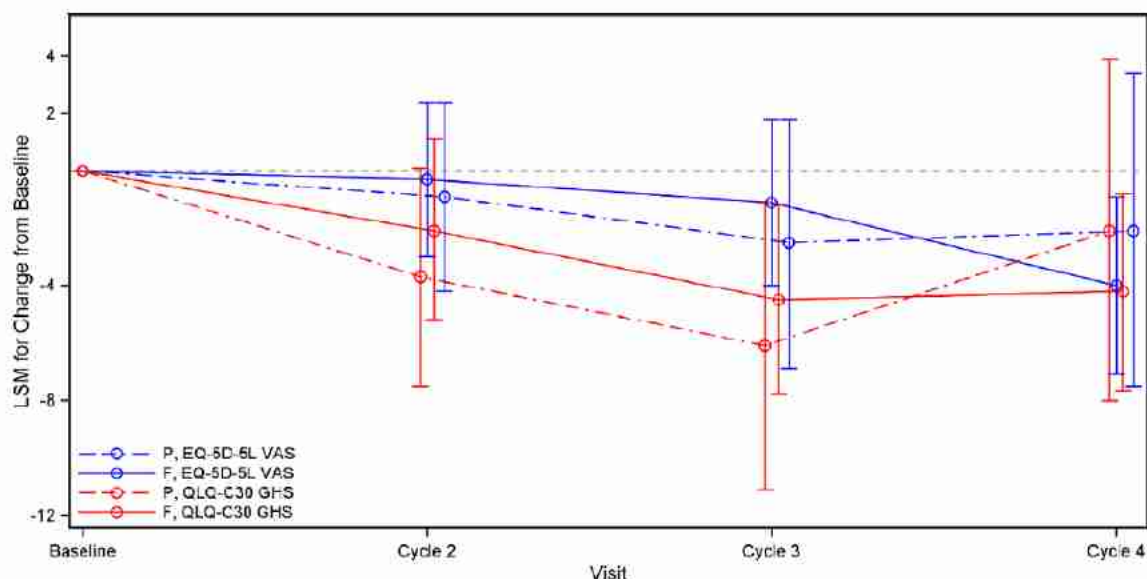
terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerowali tego leczenia. Wyniki analizy odnoszące się do oceny jakości życia za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L opisano na podstawie informacji zawartych w Fruzaqla® EPAR: Assessment Report 2024 i w abstrakcie konferencyjnym - Sobrero 2023.

W badaniu FRESCO-2 jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L. W przypadku kwestionariusza QLQ-C30 wysoki wynik skali oznacza wyższy poziom odpowiedzi. Wyższa punktacja w zakresie funkcjonowania reprezentuje wysoki/zdrowy poziom funkcjonowania. Pacjenci mogą uzyskać ogólny wynik od 0 do 100. Minimalna istotna różnica dla kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wynosi 10 punktów. Szczegóły dotyczące kwestionariusza EORTC QLQ-C30 opisano w podrozdziale 4.2.1.5, kopię kwestionariusza zamieszczono w aneksie 7.8.3.

Kwestionariusz EQ-5D-5L umożliwia porównanie stanów zdrowia pacjentów cierpiących na daną jednostkę chorobową z oceną jakości życia całej populacji. Wyniki kwestionariusza EQ-5D należy przedstawić osobno dla każdego z 5 poziomów oceny poszczególnych domen. Szczegóły dotyczące kwestionariusza EQ-5D-5L opisano w podrozdziale 4.2.1.5, kopię kwestionariusza zamieszczono w aneksie 7.8.4.

Wstępne wyniki analizy jakości życia w badaniu FRESCO-2 zostały przedstawione w Fruzaqla® EPAR: Assessment Report 2024 oraz w abstrakcie konferencyjnym do badania FRESCO-2: Sobrero 2023. Mediana otrzymanych cykli leczenia wynosiła 3 (zakres: 1-20) w grupie frukwentynibu i 2 (zakres: 1-13) dla w grupie placebo. GHS/QoL był podobny między grupą frukwentynibu i grupą placebo na początku badania. Różnice średniej otrzymanej metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least-squares mean*, LSM) między frukwentynibem a placebo wynosiły 1,7 (95%CI: -1,7; 5,0) dla cyklu 2 i 1,6 (95%CI: -3,2; 6,4) dla cyklu 3. Odsetek pacjentów, którzy pozostali stabilni lub ich stan poprawił się, był liczbowo większy dla pacjentów z grupy frukwentynibu niż z grupy placebo (cykl 2: 61,5% vs. 57,1%; cykl 3: 56,4% vs. 50,9%). EQ-5D VAS był podobny u pacjentów leczonych frukwentynibem i placebo na początku badania. Różnice LSM między pacjentami z grupy frukwentynibu i placebo wynosiły 0,6 (95%CI: -2,3; 3,5) dla cyklu 2 i 1,4 (95%CI: -2,8; 5,6) dla cyklu 3 (Ryc. 6). Odsetek pacjentów, których stan pozostał stabilny lub poprawił się był podobny dla obu obserwowanych grup (cykl 2: 64,6% vs 58,3%; cykl 3: 64,2% vs 64,8%). Powyższe wyniki świadczą o tym, że leczenie frukwentynibem nie ma negatywnego wpływu na jakość życia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita.

Ryc. 6. Najmniejsza zmiana średniej otrzymanej metodą najmniejszych kwadratów (LSM) w stosunku do wartości wyjściowej: globalny stan zdrowia QLQ-C30 i EQ-5D-5L VAS (populacja ITT) w badaniu FRESCO-2.



F - frukwintynib, P - placebo

4.3.1.5 Zużycie zasobów zdrowotnych

Ocena zużycia zasobów zdrowotnych była drugorzędowym punktem końcowym. Pod uwagę wzięto główne przyczyny hospitalizacji oraz rodzaje zużytych zasobów zdrowotnych.

Główne przyczyny hospitalizacji i rodzaje zużytych zasobów zdrowotnych były podobne w grupach otrzymujących frukwintynib i placebo. Mediana czasu trwania hospitalizacji wynosiła 1,0 dzień w obu grupach leczenia, z zakresem od 1 do 99 dni w grupie otrzymującej frukwintynib i od 1 do 59 dni w grupie placebo. Mediana liczby hospitalizacji wynosiła 2,0 w obu grupach (odpowiednio: 1-24 i 1-18). Ponadto mediana liczby przepisanych leków towarzyszących wynosiła 1,0 w obu grupach leczenia (zakres odpowiednio: 1-18 i 1-9). Nie wykazano istotnych różnic w zużyciu zasobów zdrowotnych między pacjentami leczonymi frukwintynibem a pacjentami leczonymi placebo.

4.4 Analiza bezpieczeństwa

4.4.1 Bezpieczeństwo frukwentynibu + BSC w porównaniu z brakiem leczenia/placebo + BSC (porównanie bezpośrednie)

Bezpieczeństwo frukwentynibu w skojarzeniu z najlepszą opieką wspomagającą (BSC) w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerowali tego leczenia, oceniono na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego FRESCO-2. Komparatorem w badaniu dla frukwentynibu było placebo rozumiane jako brak leczenia, skojarzone z najlepszą opieką wspomagającą.

Wyniki bezpieczeństwa z badania FRESCO-2 zostały opisane w publikacji Dasari 2023 – główna publikacja badania FRESCO-2. Dodatkowe wyniki bezpieczeństwa odnaleziono w abstraktach konferencyjnych nawiązujących do badania FRESCO-2. Wyniki te przedstawiono w dyskusji w rozdziale 6.3.

Analiza bezpieczeństwa w badaniu FRESCO-2 została przedstawiona dla populacji określonej jako *safety population*. Populacja ta obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę frukwentynibu lub placebo (w grupie kontrolnej).

Bezpieczeństwo frukwentynibu oceniono na podstawie następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu,
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania,
- inne zdarzenia niepożądane a w tym: zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki, zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia i zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

4.4.1.1 Zdarzenia niepożądane

W Tab. 15 przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita frukwentynibem skojarzonego z najlepszą opieką wspomagającą (BSC), w porównaniu z brakiem leczenia połączonego z BSC, w odniesieniu do jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów.

W publikacji Dasari 2023 skupiono się m.in. na zdarzeniach niepożądanych dowolnego stopnia, które wystąpiły z częstością większą lub równą 10% oraz zdarzeniach niepożądanych 3 stopnia lub wyższego, które wystąpiły wśród tych zdarzeń.

Ogółem 451 (98,9%) u 456 pacjentów z grupy frukwentynibu i 213 (92,6%) z 230 z grupy placebo, wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia, niezależnie od związku przyczynowego były: nadciśnienie tętnicze (168 (36,8%) pacjentów z grupy frukwentynibu w porównaniu do 20 (8,7%) z grupy

placebo) i astenia (155 (34,0%) w grupie frukwentynibu w porównaniu do 52 (22,6%) w grupie placebo). Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego wystąpiły u 286 (62,7%) pacjentów otrzymujących frukwentynib w porównaniu do 116 (50,4%) pacjentów otrzymujących placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3 lub wyższego były: nadciśnienie tętnicze (62 (13,6%) pacjentów z grupy frukwentynibu w porównaniu do 2 (0,9%) z grupy placebo), astenia (35 (7,7%) pacjentów z grupy frukwentynibu w porównaniu do 9 (3,9%) z grupy placebo) i zespół ręka-stopą (29 pacjentów (6,4%) w grupie frukwentynibu i 0 (0,0%) pacjentów w grupie placebo).

W badaniu FRESCO-2 odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentów leczonych frukwentynibem a placebo, w zakresie wystąpienia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego dowolnego stopnia (RR=1,07; 95%CI: 1,03; 1,11; p=0,001), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego stopnia ≥ 3 (RR=1,24; 95%CI: 1,07; 1,44; p=0,004), nadciśnienia tętniczego dowolnego stopnia (RR=4,24; 95%CI: 2,74; 6,55; p<0,001), nadciśnienia tętniczego stopnia ≥ 3 (RR=15,64; 95%CI: 3,86; 63,35; p<0,001), astenii dowolnego stopnia (RR=1,50; 95%CI: 1,15; 1,97; p=0,003), zmniejszonego apetytu dowolnego stopnia (RR=1,56; 95%CI: 1,14; 2,15; p=0,006), biegunki dowolnego stopnia (RR=2,31; 95%CI: 1,53; 3,49; p<0,001), biegunki stopnia ≥ 3 (RR=16,68; 95%CI: 1,01; 276,81; p=0,050), niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia (RR=47,41; 95%CI: 6,65; 337,95; p<0,001), zmęczenia stopnia ≥ 3 (RR=4,54; 95%CI: 1,06; 19,40; p=0,041), zespołu ręka-stopą dowolnego stopnia (RR=7,40; 95%CI: 3,29; 16,66; p<0,001), zespołu ręka-stopą stopnia ≥ 3 (RR=29,82; 95%CI: 1,83; 485,92; p=0,017), białkomoczu dowolnego stopnia (RR=3,32; 95%CI: 1,85; 5,97; p<0,001), zaparcia dowolnego stopnia (RR=1,79; 95%CI: 1,15; 2,79; p=0,011), dysfonii dowolnego stopnia (RR=3,11; 95%CI: 1,73; 5,61; p<0,001), zapalenia jamy ustnej dowolnego stopnia (RR=5,21; 95%CI: 2,29; 11,87; p<0,001), bólu stawów dowolnego stopnia (RR=2,52; 95%CI: 1,30; 4,88; p=0,006), wzrostu aminotransferazy asparaginowej dowolnego stopnia (RR=2,20; 95%CI: 1,17; 4,16; p=0,015), wzrostu aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia (RR=2,63; 95%CI: 1,31; 5,28; p=0,006).

Tab. 15. Porównanie bezpieczeństwa frukwentynibu z placebo: zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	Frukwentynib + BSC (N=456)			Placebo + BSC (N=230)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia	451	456	98,9	213	230	92,6	1,07 (1,03; 1,11) p=0,001	0,06 (0,03; 0,10) p<0,001	15,89 NNT (10,20; 35,96) NNT
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3	286	456	62,7	116	230	50,4	1,24 (1,07; 1,44) p=0,004	0,12 (0,04; 0,20) p=0,002	8,14 NNT (4,97; 22,50) NNT
Nadciśnienie dowolnego stopnia	168	456	36,8	20	230	8,7	4,24 (2,74; 6,55) p<0,001	0,28 (0,22; 0,34) p<0,001	3,55 NNT (2,95; 4,46) NNT
Nadciśnienie stopnia ≥ 3	62	456	13,6	2	230	0,9	15,64 (3,86; 63,35) p<0,001	0,13 (0,09; 0,16) p<0,001	7,86 NNT (6,21; 10,68) NNT

Zdarzenie niepożądane	Frukintynib + BSC (N=456)			Placebo + BSC (N=230)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Astenia dowolnego stopnia	155	456	34,0	52	230	22,6	1,50 (1,15; 1,97) p=0,003	0,11 (0,04; 0,18) p=0,001	8,79 NNT (5,46; 22,50) NNT
Astenia stopnia ≥3	35	456	7,7	9	230	3,9	1,96 (0,96; 4,01) p=0,065	0,04 (0,00; 0,07) p=0,035	-
Zmniejszony apetyt dowolnego stopnia	124	456	27,2	40	230	17,4	1,56 (1,14; 2,15) p=0,006	0,10 (0,03; 0,16) p=0,003	10,20 NNT (6,18; 29,21) NNT
Zmniejszony apetyt stopnia ≥3	11	456	2,4	3	230	1,3	1,85 (0,52; 6,56) p=0,341	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,285	-
Biegunka dowolnego stopnia	110	456	24,1	24	230	10,4	2,31 (1,53; 3,49) p<0,001	0,14 (0,08; 0,19) p<0,001	7,31 NNT (5,19; 12,32) NNT
Biegunka stopnia ≥3	16	456	3,5	0	230	0,0	16,68 (1,01; 276,81) p=0,050	0,04 (0,02; 0,05) p<0,001	28,50 NNT (18,79; 58,95) NNT
Niedoczynność tarczycy dowolnego stopnia	94	456	20,6	1	230	0,4	47,41 (6,65; 337,95) p<0,001	0,20 (0,16; 0,24) p<0,001	4,96 NNT (4,17; 6,11) NNT
Niedoczynność tarczycy stopnia ≥3	2	456	0,4	0	230	0,0	2,53 (0,12; 52,43) p=0,549	0,00 (0,00; 0,01) p=0,341	-
Zmęczenie dowolnego stopnia	91	456	20,0	37	230	16,1	1,24 (0,88; 1,76) p=0,224	0,04 (-0,02; 0,10) p=0,206	-
Zmęczenie stopnia ≥3	18	456	3,9	2	230	0,9	4,54 (1,06; 19,40) p=0,041	0,03 (0,01; 0,05) p=0,005	32,49 NNT (19,12; 108,09) NNT
Zespół ręka-stopą dowolnego stopnia	88	456	19,3	6	230	2,6	7,40 (3,29; 16,66) p<0,001	0,17 (0,13; 0,21) p<0,001	5,99 NNT (4,79; 7,99) NNT
Zespół ręka-stopą stopnia ≥3	29	456	6,4	0	230	0,0	29,82 (1,83; 485,92) p=0,017	0,06 (0,04; 0,09) p<0,001	15,72 NNT (11,51; 24,82) NNT
Ból brzucha dowolnego stopnia	83	456	18,2	37	230	16,1	1,13 (0,79; 1,61) p=0,494	0,02 (-0,04; 0,08) p=0,484	-
Ból brzucha stopnia ≥3	14	456	3,1	7	230	3,0	1,01 (0,41; 2,46) p=0,985	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,985	-
Nudności dowolnego stopnia	79	456	17,3	42	230	18,3	0,95 (0,68; 1,33) p=0,761	-0,01 (-0,07; 0,05) p=0,763	-
Nudności stopnia ≥3	3	456	0,7	2	230	0,9	0,76 (0,13; 4,50) p=0,759	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,769	-

Zdarzenie niepożądane	Frukintynib + BSC (N=456)			Placebo + BSC (N=230)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Białkomocz dowolnego stopnia	79	456	17,3	12	230	5,2	3,32 (1,85; 5,97) p<0,001	0,12 (0,08; 0,17) p<0,001	8,26 NNT (6,02; 13,16) NNT
Białkomocz stopnia ≥3	8	456	1,8	2	230	0,9	2,02 (0,43; 9,42) p=0,372	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,308	-
Zaparcie dowolnego stopnia	78	456	17,1	22	230	9,6	1,79 (1,15; 2,79) p=0,011	0,08 (0,02; 0,13) p=0,004	13,26 NNT (7,89; 41,62) NNT
Zaparcie stopnia ≥3	2	456	0,4	0	230	0,0	2,53 (0,12; 52,43) p=0,549	0,00 (0,00; 0,01) p=0,341	-
Dysfonia dowolnego stopnia	74	456	16,2	12	230	5,2	3,11 (1,73; 5,61) p<0,001	0,11 (0,07; 0,15) p<0,001	9,08 NNT (6,47; 15,22) NNT
Dysfonia stopnia ≥3	0	456	0,0	0	230	0,0	-	-	-
Zapalenie jamy ustnej dowolnego stopnia	67	456	14,7	8	230	3,5	4,22 (2,06; 8,64) p<0,001	0,11 (0,07; 0,15) p<0,001	8,92 NNT (6,56; 13,90) NNT
Zapalenie jamy ustnej stopnia ≥3	8	456	1,8	1	230	0,4	4,04 (0,51; 32,07) p=0,187	0,01 (0,00; 0,03) p=0,079	-
Wymioty dowolnego stopnia	66	456	14,5	28	230	12,2	1,19 (0,79; 1,80) p=0,411	0,02 (-0,03; 0,08) p=0,397	-
Wymioty stopnia ≥3	7	456	1,5	4	230	1,7	0,88 (0,26; 2,98) p=0,841	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,844	-
Zapalenie błony śluzowej dowolnego stopnia	62	456	13,6	6	230	2,6	5,21 (2,29; 11,87) p<0,001	0,11 (0,07; 0,15) p<0,001	9,10 NNT (6,78; 13,84) NNT
Zapalenie błony śluzowej stopnia ≥3	2	456	0,4	0	230	0,0	2,53 (0,12; 52,43) p=0,549	0,00 (0,00; 0,01) p=0,341	-
Spadek wagi dowolnego stopnia	56	456	12,3	21	230	9,1	1,35 (0,84; 2,16) p=0,222	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,197	-
Spadek wagi stopnia ≥3	3	456	0,7	1	230	0,4	1,51 (0,16; 14,47) p=0,719	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,698	-
Ból stawów dowolnego stopnia	50	456	11,0	10	230	4,3	2,52 (1,30; 4,88) p=0,006	0,07 (0,03; 0,11) p=0,001	15,11 NNT (9,51; 36,74) NNT
Ból stawów stopnia ≥3	4	456	0,9	0	230	0,0	4,55 (0,25; 84,14) p=0,309	0,01 (0,00; 0,02) p=0,113	-

Zdarzenie niepożądane	Frukwentynib + BSC (N=456)			Placebo + BSC (N=230)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Wzrost aminotransferazy asparaginowej dowolnego stopnia	48	456	10,5	11	230	4,8	2,20 (1,17; 4,16) p=0,015	0,06 (0,02; 0,10) p=0,004	17,41 NNT (10,32; 55,51) NNT
Wzrost aminotransferazy asparaginowej stopnia ≥3	10	456	2,2	3	230	1,3	1,68 (0,47; 6,05) p=0,426	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,381	-
Wzrost aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia	47	456	10,3	9	230	3,9	2,63 (1,31; 5,28) p=0,006	0,06 (0,03; 0,10) p=0,001	15,64 NNT (9,86; 37,83) NNT
Wzrost aminotransferazy alaninowej stopnia ≥3	14	456	3,1	1	230	0,4	7,06 (0,93; 53,37) p=0,058	0,03 (0,01; 0,04) p=0,004	-
Ból pleców dowolnego stopnia	47	456	10,3	17	230	7,4	1,39 (0,82; 2,37) p=0,220	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,192	-
Ból pleców stopnia ≥3	6	456	1,3	3	230	1,3	1,01 (0,25; 4,00) p=0,990	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,990	-
Gorączka dowolnego stopnia	46	456	10,1	23	230	10,0	1,01 (0,63; 1,62) p=0,971	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,971	-
Gorączka stopnia ≥3	2	456	0,4	0	230	0,0	2,53 (0,12; 52,43) p=0,549	0,00 (0,00; 0,01) p=0,341	-

4.4.1.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane

W publikacji Dasari 2023 przedstawiono częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego leczonych frukwentynibem, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w obu grupach była zbliżona. Ciężkie zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia wystąpiły u 172 (37,7%) pacjentów z grupy frukwentynibu i u 88 (38,3%) pacjentów z grupy placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 odnotowano u 163 (35,7%) pacjentów z grupy frukwentynibu i u 85 (37,0%) pacjentów z grupy placebo.

Autorzy publikacji Dasari 2023 podali, że najczęstszymi (≥2%) ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego po podaniu pacjentowi frukwentynibu w porównaniu z placebo były: zapalenie płuc (2% vs <1%) i ból brzucha (2% vs 1%). Z kolei na stronie clinicaltrials.gov przedstawiono wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane bez uwzględnienia ich nasilenia, które wystąpiły w badaniu FRESCO-2, z częstością ≥2% przedstawiono w Tab. 16.

Stosowanie frukwentynibu wiązało się ze statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia progresji choroby w porównaniu do braku leczenia/placebo (RR=0,49; 95%CI: 0,29; 0,81; p=0,005).

Tab. 16. Porównanie bezpieczeństwa frukwentynibu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	Frukwentynib + BSC (N=456)			Placebo + BSC (N=230)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia	172	456	37,7	88	230	38,3	0,99 (0,81; 1,21) p=0,890	-0,01 (-0,08; 0,07) p=0,890	-
Jakiegolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3	163	456	35,7	85	230	37,0	0,97 (0,78; 1,19) p=0,755	-0,01 (-0,09; 0,06) p=0,756	-
Niedrożność jelit	7	456	1,5	6	230	2,6	0,59 (0,20; 1,73) p=0,335	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,370	-
Progresja choroby	27	456	5,9	28	230	12,2	0,49 (0,29; 0,81) p=0,005	-0,06 (-0,11; -0,02) p=0,010	15,99 NNH (9,09; 66,49) NNH
Ogólne fizyczne pogorszenie stanu zdrowia	10	456	2,2	5	230	2,2	1,01 (0,35; 2,92) p=0,987	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,987	-

4.4.1.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W badaniu FRESCO-2 zdarzenia niepożądane doprowadziły do zgonu 49 (10,7%) pacjentów otrzymujących frukwentynib i 45 (19,6%) pacjentów otrzymujących placebo. Autorzy publikacji Dasari 2023 podali, że najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym prowadzącym do zgonu była progresja choroby (31 (6,7%) pacjentów z grupy frukwentynibu w porównaniu do 30 (13,0%) z grupy placebo). Jeden pacjent, który otrzymał placebo zmarł z powodu COVID-19.

Stosowanie frukwentynibu wiązało się ze statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu (RR=0,55; 95%CI: 0,38; 0,80; p=0,002), a w tym progresji choroby (RR=0,52; 95%CI: 0,32; 0,84; p=0,007) (Tab. 17).

Tab. 17. Porównanie bezpieczeństwa frukwentynibu z placebo: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

Zdarzenie niepożądane	Frukwentynib + BSC (N=456)			Placebo + BSC (N=230)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	49	456	10,7	45	230	19,6	0,55 (0,38; 0,80) p=0,002	-0,09 (-0,15; -0,03) p=0,003	11,34 NNH (6,81; 33,81) NNH
Progresja choroby	27	456	5,9	30	230	13,0	0,52 (0,32; 0,84) p=0,007	-0,06 (-0,11; -0,01) p=0,013	16,01 NNH (8,95; 75,90) NNH

4.4.1.4 Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

W badaniu FRESCO-2 w trakcie wykonywania analizy bezpieczeństwa, odnotowywano zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w zależności od stopnia nasilenia przedstawiono w Tab. 18.

Łącznie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania i dowolnego stopnia wystąpiły u 368 (80,7%) pacjentów leczonych frukwentynibem w porównaniu do 122 (53,0%) pacjentów bez leczenia (placebo). Zdarzenia niepożądane trzeciego lub wyższego stopnia wystąpiły u 169 (37,1%) pacjentów z grupy frukwentynibu w porównaniu do 44 (19,1%) pacjentów z grupy placebo.

Stosowanie frukwentynibu wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego szczególnego zainteresowania dowolnego stopnia (RR=1,52; 95%CI: 1,34; 1,73; p<0,001), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego szczególnego zainteresowania stopnia ≥ 3 (RR=1,94; 95%CI: 1,45; 2,59; p<0,001), nadciśnienia tętniczego dowolnego stopnia (RR=4,41; 95%CI: 2,86; 6,82; p<0,001), nadciśnienia tętniczego stopnia ≥ 3 (RR=16,14; 95%CI: 3,99; 65,35; p<0,001), toksyczności dermatologicznej dowolnego stopnia (RR=2,93; 95%CI: 2,01; 4,27; p<0,001), toksyczności dermatologicznej stopnia ≥ 3 (RR=15,64; 95%CI: 2,15; 113,82; p=0,007), dysfunkcji tarczycy dowolnego stopnia (RR=15,51; 95%CI: 5,80; 41,45; p<0,001), infekcji dowolnego stopnia (RR=1,67; 95%CI: 1,14; 2,45; p=0,009), białkomoczu dowolnego stopnia (RR=3,36; 95%CI: 1,87; 6,04; p<0,001) i perforacji przewodu pokarmowego dowolnego stopnia (RR=8,07; 95%CI: 1,08; 60,48; p=0,042).

Tab. 18. Porównanie bezpieczeństwa frukwentynibu z placebo: zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.

Zdarzenie niepożądane	Frukwentynib + BSC (N=456)			Placebo + BSC (N=230)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek AE szczególnego zainteresowania dowolnego stopnia	368	456	80,7	122	230	53,0	1,52 (1,34; 1,73) p<0,001	0,28 (0,20; 0,35) p<0,001	3,62 NNT (2,85; 4,94) NNT
Jakiegokolwiek AE szczegól-	169	456	37,1	44	230	19,1	1,94 (1,45; 2,59) p<0,001	0,18 (0,11; 0,25) p<0,001	5,58 NNT (4,05; 8,94) NNT

Zdarzenie niepożądane	Frukintynib + BSC (N=456)			Placebo + BSC (N=230)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
nego zainteresowania stopnia ≥ 3									
Nadciśnienie dowolnego stopnia	175	456	38,4	20	230	8,7	4,41 (2,86; 6,82) p<0,001	0,30 (0,24; 0,35) p<0,001	3,37 NNT (2,82; 4,18) NNT
Nadciśnienie stopnia ≥ 3	64	456	14,0	2	230	0,9	16,14 (3,99; 65,35) p<0,001	0,13 (0,10; 0,17) p<0,001	7,60 NNT (6,03; 10,25) NNT
Toksyczność dermatologiczna dowolnego stopnia	157	456	34,4	27	230	11,7	2,93 (2,01; 4,27) p<0,001	0,23 (0,17; 0,29) p<0,001	4,41 NNT (3,48; 6,00) NNT
Toksyczność dermatologiczna stopnia ≥ 3	31	456	6,8	1	230	0,4	15,64 (2,15; 113,82) p=0,007	0,06 (0,04; 0,09) p<0,001	15,71 NNT (11,33; 25,63) NNT
Dysfunkcja tarczycy dowolnego stopnia	123	456	27,0	4	230	1,7	15,51 (5,80; 41,45) p<0,001	0,25 (0,21; 0,30) p<0,001	3,96 NNT (3,37; 4,80) NNT
Dysfunkcja tarczycy stopnia ≥ 3	2	456	0,4	0	230	0,0	2,53 (0,12; 52,43) p=0,549	0,00 (0,00; 0,01) p=0,341	-
Nieprawidłowa czynność wątroby dowolnego stopnia	113	456	24,8	44	230	19,1	1,30 (0,95; 1,77) p=0,102	0,06 (-0,01; 0,12) p=0,086	-
Nieprawidłowa czynność wątroby stopnia ≥ 3	38	456	8,3	21	230	9,1	0,91 (0,55; 1,52) p=0,725	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,729	-
Infekcja dowolnego stopnia	96	456	21,1	29	230	12,6	1,67 (1,14; 2,45) p<0,009	0,08 (0,03; 0,14) p=0,004	11,84 NNT (7,07; 36,35) NNT
Infekcja stopnia ≥ 3	30	456	6,6	13	230	5,7	1,16 (0,62; 2,19) p=0,637	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,628	-
Białkomocz dowolnego stopnia	80	456	17,5	12	230	5,2	3,36 (1,87; 6,04) p<0,001	0,12 (0,08; 0,17) p<0,001	8,11 NNT (5,94; 12,81) NNT
Białkomocz stopnia ≥ 3	8	456	1,8	2	230	0,9	2,02 (0,43; 9,42) p=0,372	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,308	-
Krwotok dowolnego stopnia	65	456	14,3	22	230	9,6	1,49 (0,94; 2,35) p=0,087	0,05 (0,00; 0,10) p=0,065	-
Krwotok stopnia ≥ 3	8	456	1,8	4	230	1,7	1,01 (0,31; 3,32) p=0,989	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,989	-
Zdarzenia zatorowe i zakrzepowe	21	456	4,6	5	230	2,2	2,12 (0,81; 5,55) p=0,126	0,02 (0,00; 0,05) p=0,077	-

Zdarzenie niepożądane	Frukwentynib + BSC (N=456)			Placebo + BSC (N=230)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
dowolnego stopnia									
Zdarzenia zatorowe i zakrzepowe stopnia ≥ 3	14	456	3,1	2	230	0,9	3,53 (0,81; 15,40) p=0,093	0,02 (0,00; 0,04) p=0,030	-
Perforacja przewodu pokarmowego dowolnego stopnia	16	456	3,5	1	230	0,4	8,07 (1,08; 60,48) p=0,042	0,03 (0,01; 0,05) p=0,001	32,53 NNT (20,14; 84,52) NNT
Perforacja przewodu pokarmowego stopnia ≥ 3	10	456	2,2	1	230	0,4	5,04 (0,65; 39,16) p=0,122	0,02 (0,00; 0,03) p=0,030	-
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory dowolnego stopnia	5	456	1,1	6	230	2,6	0,42 (0,13; 1,36) p=0,149	-0,02 (-0,04; 0,01) p=0,192	-
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory stopnia ≥ 3	4	456	0,9	2	230	0,9	1,01 (0,19; 5,47) p=0,992	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,992	-
AE - (ang. <i>adverse event</i>) zdarzenie niepożądane									

4.4.1.5 Inne zdarzenia niepożądane

W badaniu FRESCO-2 bezpieczeństwo stosowania frukwentynibu analizowano pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanym z leczeniem dowolnego stopnia, zdarzeń niepożądanych związanym z leczeniem stopnia trzeciego lub wyższego, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki podawanego frukwentynibu oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia (Tab. 19).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 395 (86,6%) pacjentów z grupy frukwentynibu w porównaniu do 130 (56,5%) pacjentów z grupy placebo. Zdarzenia związane z leczeniem o trzecim lub wyższym stopniu nasilenia zaobserwowano u 164 (36,0%) osób leczonych frukwentynibem oraz u 26 (11,3%) osób, którym podano placebo.

Leczenie frukwentynibem zostało przerwane u 213 (46,7%) pacjentów z tej grupy, z kolei w grupie placebo leczenie przerwano u 61 (26,5%) pacjentów. Dawkę frukwentynibu zmniejszono u 110 (24,1%) pacjentów. Wśród zdarzeń prowadzących do zmniejszenia dawki najczęściej odnotowywano: zespół ręka-stopa (24 (5,3%) pacjentów z grupy frukwentynibu), nadciśnienie tętnicze (17 (3,7%) pacjentów z grupy frukwentynibu) i astenię (16 (3,5%) pacjentów z grupy frukwentynibu). Leczenia zaprzestano u 93 (20,4%) pacjentów z grupy frukwentynibu i u 49 (21,3%) pacjentów z grupy placebo. Jako najczęstszy powód zaprzestania leczenia

podawano astenię (7 (1,5%) pacjentów z grupy frukwentynibu w porównaniu do 2 (0,9%) pacjentów z grupy placebo).

Na podstawie wyników analizy bezpieczeństwa w badaniu FRESCO-2 zaobserwowano, że leczenie frukwentynibu wiąże się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,53; 95%CI: 1,36; 1,73; $p<0,001$) oraz o trzecim lub wyższym stopniu nasilenia (RR=3,18; 95%CI: 2,17; 4,66; $p<0,001$), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia (RR=1,76; 95%CI: 1,39; 2,23; $p<0,001$) i jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zmniejszenia dawki podawanego leku (RR=6,16; 95%CI: 3,18; 11,94; $p<0,001$). Wśród niepożądanych zdarzeń prowadzących do zmniejszenia dawki leku, frukwentynib istotnie statystycznie zwiększył ryzyko wystąpienia: zespołu ręka-stopą (RR=24,77; 95%CI: 1,51; 405,48; $p=0,024$) oraz nadciśnienia tętniczego (RR=8,57; 95%CI: 1,15; 64,03; $p=0,036$).

Tab. 19. Porównanie bezpieczeństwa frukwentynibu z placebo: inne zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	Frukwintrynib + BSC(N=456)			Placebo + BSC (N=230)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem									
Jakiegokolwiek AE dowolnego stopnia	395	456	86,6	130	230	56,5	1,53 (1,36; 1,73) p<0,001	0,30 (0,23; 0,37) p<0,001	3,32 NNT (2,69; 4,35) NNT
Jakiegokolwiek AE stopnia ≥3	164	456	36,0	26	230	11,3	3,18 (2,17; 4,66) p<0,001	0,25 (0,19; 0,31) p<0,001	4,06 NNT (3,26; 5,36) NNT
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia									
Jakiegokolwiek AE	213	456	46,7	61	230	26,5	1,76 (1,39; 2,23) p<0,001	0,20 (0,13; 0,28) p<0,001	4,95 NNT (3,64; 7,77) NNT
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki leku									
Jakiegokolwiek AE	110	456	24,1	9	230	3,9	6,16 (3,18; 11,94) p<0,001	0,20 (0,16; 0,25) p<0,001	4,95 NNT (4,02; 6,43) NNT
Zespół rękostopa	24	456	5,3	0	230	0,0	24,77 (1,51; 405,48) p=0,024	0,05 (0,03; 0,07) p<0,001	19,00 NNT (13,49; 32,13) NNT
Nadciśnienie	17	456	3,7	1	230	0,4	8,57 (1,15; 64,03) p=0,036	0,03 (0,01; 0,05) p=0,001	30,36 NNT (19,12; 73,66) NNT
Astenia	16	456	3,5	3	230	1,3	2,69 (0,79; 9,14) p=0,113	0,02 (0,00; 0,04) p=0,053	-
Biegunka	8	456	1,8	0	230	0,0	8,59 (0,50; 148,23) p=0,139	0,02 (0,00; 0,03) p=0,012	-
Białkomocz	8	456	1,8	1	230	0,4	4,04 (0,51; 32,07) p=0,187	0,01 (0,00; 0,03) p=0,079	-
Zmęczenie	6	456	1,3	0	230	0,0	6,57 (0,37; 116,14) p=0,199	0,01 (0,00; 0,03) p=0,038	-

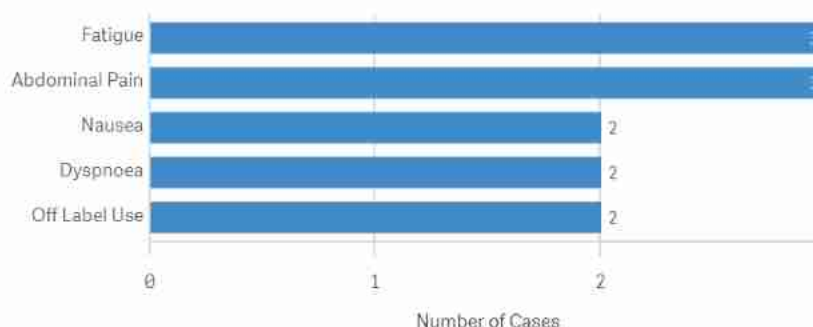
Zdarzenie niepożądane	Frukwentynib + BSC (N=456)			Placebo + BSC (N=230)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zwiększona bilirubina we krwi	6	456	1,3	0	230	0,0	6,57 (0,37; 116,14) p=0,199	0,01 (0,00; 0,03) p=0,038	-
Zapalenie jamy ustnej	4	456	0,9	0	230	0,0	4,55 (0,25; 84,14) p=0,309	0,01 (0,00; 0,02) p=0,113	-
<i>Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia</i>									
Jakiegokolwiek AE	93	456	20,4	49	230	21,3	0,96 (0,70; 1,30) p=0,781	-0,01 (-0,07; 0,06) p=0,782	-
Astenia	7	456	1,5	2	230	0,9	1,77 (0,37; 8,43) p=0,476	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,428	-
Białkomocz	4	456	0,9	0	230	0,0	4,55 (0,25; 84,14) p=0,309	0,01 (0,00; 0,02) p=0,113	-
Zatorowość płucna	4	456	0,9	0	230	0,0	4,55 (0,25; 84,14) p=0,309	0,01 (0,00; 0,02) p=0,113	-
AE - (ang. <i>adverse event</i>) zdarzenie niepożądane									

4.5 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

Do dnia 16.07.2024 na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz na stronie internetowej *Food and Drug Administration* (FDA) nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie frukwentynibu.

W systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych (*FDA Adverse Event Reporting System*, FAERS) w latach 2023-2024 odnotowano łącznie 21 zdarzeń niepożądanych preparatu Fruzaqla®. Najwięcej zdarzeń odnotowano w 2024 - 20 (95,2%). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 5 (23,8%) kobiet i 9 (42,9%) mężczyzn. Płeć nie została sprecyzowana w 7 (33,3%) przypadkach. Wśród tych zdarzeń, 10 (47,6%) z nich należało do ciężkich zdarzeń niepożądanych. Odnotowano 1 (4,8%) przypadek zgonu. Najczęstszymi zdarzeniami niepożadanymi były: zmęczenie - 3 (14,3%) oraz ból brzucha - 3 (14,3%). Zdarzenia niepożądane związane z lekiem Fruzaqla® i zgłoszone do systemu FAERS, które wystąpiły u co najmniej 2 osób przedstawiono na Ryc. 7.

Ryc. 7. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem frukwintynibem odnotowane w systemie FAERS (FAERS 2024).



Poniżej zaprezentowano dane pozyskane z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich.

Od 2020 roku zgłoszono 586 rekordów dotyczących wystąpień zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu frukwintynibu. Najczęściej raportowano zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (17%), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (11%), nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (10%) i zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (9%).

Tab. 20. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji, raportowanych przez WHO (stan na lipiec 2024, *VigiBase* 2024).

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Frukwintynib
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2020
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	88 (7%)
Zaburzenia serca	7 (1%)
Zaburzenia ucha i błędnika	3 (0%)
Zaburzenia endokrynologiczne	10 (1%)
Zaburzenia wzroku/oka	4 (0%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	137 (11%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	206 (17%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	30 (3%)
Zaburzenia układu immunologicznego	35 (3%)
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	35 (3%)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	44 (4%)
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	125 (10%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	41 (3%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	40 (3%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	44 (4%)
Zaburzenia układu nerwowego	82 (7%)
Problemy z produktem leczniczym	4 (0%)
Zaburzenia psychiczne	13 (1%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	41 (3%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	3 (0%)

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Frukwentynib
Zaburzenia układu oddechowego	59 (5%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	108 (9%)
Zaburzenia społeczne	1 (0%)
Procedury chirurgiczne i medyczne	9 (1%)
Zaburzenia naczyniowe	62 (5%)

W Analizie problemu decyzyjnego przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa, odnalezione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Fruzaqla® (ChPL Fruzaqla®).

5 Ograniczenia

Do przeglądu systematycznego włączono jedno randomizowane badanie kliniczne FRESCO-2 dotyczące leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego za pomocą frukwentynibu w skojarzeniu z najlepszą opieką wspomagającą w porównaniu do braku leczenia (w badaniu określone jako placebo) w skojarzeniu z najlepszą opieką wspomagającą. Badanie FRESCO-2 zostało opisane w publikacji Dasari 2023.

Badanie FRESCO-2 było poprawnie zaprojektowaną, kontrolowaną próbą kliniczną z randomizacją oraz charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego. W badaniu udział wzięło 691 pacjentów, z których 461 otrzymywało frukwentynib oraz 230 chorych otrzymywało placebo. Wyniki dotyczące skuteczności oceniono w populacji ITT, tj. wszystkich pacjentów przydzielonych losowo (691), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i byli analizowani według otrzymanego leczenia. Z kolei bezpieczeństwo stosowania frukwentynibu zostało ocenione w populacji określonej w badaniu jako *safety population*, tj. wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę frukwentynibu lub placebo (łącznie 686 pacjentów). Mediana czasu obserwacji w grupie frukwentynibu wynosiła 11,3 mies. a w grupie placebo - 11,2 mies.

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy klinicznej jest niewielka liczba publikacji dotyczących oceny frukwentynibu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Ich niewielka ilość może wynikać z faktu, że frukwentynib we wnioskowanym wskazaniu został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA) w kwietniu 2024 roku. Nie należy się zatem spodziewać na ten moment wyników badań pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej. W związku z tym, iż celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii frukwentynibem, która byłaby stosowana po wcześniejszym leczeniu dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerują tego leczenia, zgodnie z obowiązującą charakterystyką produktu leczniczego, poszukiwano badań spełniających to kryterium.

Należy wspomnieć, że skuteczność i bezpieczeństwo frukwentynibu zostało przedstawione i potwierdzone również w badaniu FRESCO. Było to wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy. Docelową populacją w badaniu FRESCO stanowili dorośli pacjenci mieszkający w Chinach, z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których wystąpiła progresja po co najmniej 2 standardowych schematach chemioterapii. Pacjenci nie musieli być leczeni lekami anty-VEGF, anty-EGFR oraz triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem, w związku z czym badanie to nie spełniło kryteriów włączenia do analizy klinicznej. Wnioskowana populacja musi przejść wszystkie powyżej wymienione linie leczenia, aby być zakwalifikowanymi do leczenia frukwentynibem. Warto dodać, że skuteczność frukwentynibu wykazano niezależnie od liczby wcześniejszych terapii. W momencie odcięcia danych (17.01.2017 r.) w badaniu FRESCO, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 9,3 mies. (95%CI: 8,2; 10,5) w grupie otrzymującej frukwentynib w porównaniu do 6,6 mies. (95%CI: 5,9; 8,1) w grupie placebo. W grupie frukwentynibu zaobserwowano redukcję ryzyka zgonu o 35% (HR=0,65; 95%CI: 0,51; 0,83; $p<0,001$) w porównaniu do grupy placebo.

Autorzy publikacji Dasari 2023 wspominają, że badanie FRESCO-2 zostało przeprowadzone podczas pandemii COVID-19, kiedy udział instytucji w badaniach klinicznych był ograniczony.

Niemniej jednak rekrutacja została zakończona w mniej niż 17 miesięcy, co podkreśla wysokie niezaspokojone zapotrzebowanie na opcje leczenia populacji pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Wśród ograniczeń badania wymieniono to, że pandemia COVID-19 utrudniła ukończenie analiz korelacyjnych krążącego we krwi DNA guza, ponieważ nieprzewidziane kwestie związane z łańcuchem dostaw uniemożliwiły terminową dystrybucję i odbiór zestawów testowych niezbędnych do pobrania próbek. Chociaż niemożność ukończenia tych analiz eksploracyjnych uniemożliwiła głębsze zrozumienie, kto może odnieść korzyści z leczenia frukwentynibem, brak tych danych nie wpłynął na analizy pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ani na ogólne wnioski.

Dane dotyczące jakości życia pacjentów z badania FRESCO-2 przedstawiono na podstawie wyników opisanych w Fruzaqla® EPAR: Assessment Report 2024 oraz w abstrakcie konferencyjnym Sobrero 2023. Wyniki te nie są szczegółowe i należy oczekiwać publikacji pełnotekstowej. Niemniej jednak, we wnioskach autorzy publikacji Sobrero 2023 wskazywali, że frukwentynib nie przyczynia się do pogorszenia jakości życia.

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa frukwentynibu (Fruzaqla®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. *metastatic colorectal cancer*, mCRC), którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerowali tego leczenia.

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa frukwentynibu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań pierwotnych i wtórnych spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędów systematycznego wg Cochrane Handbook.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku (Rozporządzenie MZ 2021). Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do dnia 04.09.2024, zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy (FRESCO-2) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa frukwentynibu skojarzonego z najlepszą opieką wspomagającą w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, w porównaniu do braku leczenia skojarzonego z najlepszą opieką wspomagającą, które w badaniu przedstawiono jako placebo. Populację stanowili pacjenci, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerowali tego leczenia.

Wyniki skuteczności z badania FRESCO-2, zostały opisane w tej analizie klinicznej na podstawie obserwacji populacji określonej jako ITT (ang. *intention-to-treat*). W skład tej populacji wchodziłi wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do grupy leczenia. Wyniki dla populacji ITT przedstawiono w głównej publikacji oraz suplemencie do badania FRESCO-2 (Dasari 2023), a także w Fruzaqla® EPAR: Assessment Report 2024 i w rejestrze badań klinicznych clinicaltrials.gov (NCT04322539).

Analiza końcowa została zaplanowana po zaobserwowaniu co najmniej 480 zdarzeń przeżycia całkowitego. Odcięcie danych nastąpiło 24.06.2022 r. Niektórzy pacjenci, w tym czasie, byli nadal leczeni lub znajdowali się w fazie obserwacji przeżycia. Do daty odcięcia danych, mediana czasu trwania obserwacji wyniosła w grupie frukwentynibu 11,3 mies. (IQR: 9,0-14,2), a w grupie placebo - 11,2 mies. (IQR: 8,7-15,5).

W badaniu FRESCO-2 pierwszym punktem końcowym było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS). Ten punkt końcowy, zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszej dokumentacji progresji choroby ocenionej przez badaczy zgodnie z RECIST (wersja 1.1) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Innymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) (zdefiniowany jako odsetek uczestników osiągających najlepszą ogólną odpowiedź w postaci potwierdzonej całkowitej odpowiedzi lub częściowej odpowiedzi, zgodnie z RECIST 1.1, zgodnie z ustaleniami badaczy), wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR) (odsetek pacjentów osiągających najlepszą ogólną odpowiedź w postaci potwierdzonej całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi lub stabilnej choroby przez co najmniej 7 tygodni, zgodnie z RECIST 1.1, zgodnie z ustaleniami badaczy), czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) (czas od pierwszego wystąpienia całkowitej lub częściowej odpowiedzi do daty radiograficznej progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej) oraz bezpieczeństwo stosowania frukwentynibu, w tym zdarzenia niepożądane.

Wśród dodatkowych drugorzędowych punktów końcowych, których analiza została przedstawiona w Fruzaqla® EPAR: Assessment Report 2024 były: jakość życia związana ze zdrowiem według kwestionariuszy Europejskiej Organizacji do Badań i Leczenia Raka (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) oraz wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej.

Bezpieczeństwo frukwentynibu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego oceniono w populacji określonej jako *safety population*. Populacja ta obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę frukwentynibu lub placebo.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Pacjenci biorący udział w badaniu FRESCO-2, w wyniku randomizacji mogli zostać przydzieleni do grupy otrzymującej frukwentynib w dawce 5 mg, skojarzonego z najlepszą opieką wspomagającą lub placebo w połączeniu z najlepszą opieką wspomagającą, podawane w 1-21 dniu 28-dniowego cyklu. Pacjenci przed badaniem byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR oraz triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem.

Mediana czasu obserwacji wyniosła w grupie frukwentynibu 11,3 mies. (IQR: 9,0-14,2), a w grupie placebo - 11,2 mies. (IQR: 8,7-15,5). Mediana czasu trwania choroby przerzutowej wynosiła 39 mies. (zakres: od 6 miesięcy do 16,1 roku). Mediana liczby wcześniej stosowanych terapii z powodu choroby przerzutowej wynosiła 4 (IQR: 3-6). Większa ilość pacjentów (502, 72,0%) otrzymała więcej niż 3 wcześniejsze linie leczenia choroby przerzutowej. Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie wynosiła 3,1 mies. (IQR: 1,8-5,6) dla frukwentynibu i 1,8 mies. (IQR: 1,0-2,3) dla placebo. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia w obu analizowanych grupach była radiologiczna progresja choroby.

Skuteczność frukwentynibu skojarzonego z najlepszą opieką wspomagającą w porównaniu do braku leczenia (placebo) skojarzonego z najlepszą opieką wspomagającą w populacji ITT (N=691)

W badaniu FRESCO-2 pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Pierwotną analizę przeprowadzono po śmierci 490 (70,9%) z 691 pacjentów: 317 (68,8%) w grupie otrzymującej frukwintynib i 173 (75,2%) w grupie placebo. W momencie odcięcia danych mediana przeżycia całkowitego wyniosła 7,4 mies. (95%CI: 6,7; 8,2) w grupie otrzymującej frukwintynib w porównaniu do 4,8 mies. (95%CI: 4,0; 5,8) w grupie placebo. **Leczenie przerzutowego raka jelita grubego frukwintynibem skojarzonego z najlepszą opieką wspomagającą, wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu o 34% (HR=0,66; 95%CI: 0,55; 0,80; $p<0,001$).**

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) było kluczowym drugorzędnym punktem końcowym. PFS oceniane było przez badacza wg kryteriów RECIST 1.1. PFS w badaniu zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszej dokumentacji progresji choroby ocenionej przez badaczy zgodnie z RECIST (wersja 1.1) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. W populacji ITT z badania FRESCO-2, łącznie 605 (87,6%) z 691 miało progresję choroby lub zmarło: 392 (85,0%) w grupie otrzymującej frukwintynib i 213 (92,6%) w grupie placebo. W grupach tych zmarło odpowiednio 91 (19,7%) i 46 (20,0%) pacjentów. Mediana przeżycia bez progresji wynosiła 3,7 mies. (95%CI: 3,5; 3,8) w grupie otrzymującej frukwintynib w porównaniu do 1,8 mies. (95%CI: 1,8; 1,9) w grupie placebo. **Leczenie frukwintynibem spowodowało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji choroby o 68% w porównaniu z placebo/brakiem leczenia (HR=0,32; 95%CI: 0,27; 0,39; $p<0,001$).**

Drugorzędnymi punktami końcowymi w badaniu FRESCO-2 były również punkty końcowe aktywności przeciwnowotworowej. Do punktów tych należały: obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) oceniony przez badaczy zgodnie z RECIST 1.1, wskaźnik kontroli choroby (DCR) oceniony przez badaczy zgodnie z RECIST 1.1 i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR). Oceniany przez badaczy obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie udokumentowano u 7 (1,5%) z 461 pacjentów w grupie otrzymującej frukwintynib w porównaniu do żadnego w grupie placebo (95%CI: 0,4; 2,7; $p=0,059$). Nie zaobserwowano całkowitych odpowiedzi. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie otrzymującej frukwintynib wynosiła 10,7 mies. (95%CI: 3,9; nie do oszacowania). Maksymalny czas trwania odpowiedzi wynosił ponad 16,9 mies. Wskaźnik kontroli choroby wynosił 55,5% (256 z 461 pacjentów) w grupie otrzymującej frukwintynib w porównaniu z 16,1% (37 z 230 pacjentów) w grupie placebo (95%CI: 32,8;46,0; $p<0,001$).

Kolejnym drugorzędnym punktem była ocena jakości życia wśród pacjentów przyjmujących frukwintynib. W badaniu FRESCO-2 jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L. Na podstawie wstępnych wyników analizy jakości życia z badania FRESCO-2, przedstawionych w Fruzaqla® EPAR: Assessment Report 2024 oraz w abstrakcie konferencyjnym do badania FRESCO-2: Sobrero 2023, stwierdzono, **leczenie frukwintynibem nie ma negatywnego wpływu na jakość życia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita.**

Ocena zużycia zasobów zdrowotnych była drugorzędnym punktem końcowym. Pod uwagę wzięto główne przyczyny hospitalizacji oraz rodzaje zużytych zasobów zdrowotnych. Główne przyczyny hospitalizacji i rodzaje zużytych zasobów zdrowotnych były podobne w grupach otrzymujących frukwintynib i placebo. Mediana czasu trwania hospitalizacji wynosiła 1,0 dzień w obu grupach leczenia, z zakresem od 1 do 99 dni w grupie otrzymującej frukwintynib i od 1 do 59 dni w grupie placebo. Mediana liczby hospitalizacji wynosiła 2,0 w obu grupach

(odpowiednio: 1-24 i 1-18). Ponadto mediana liczby przepisanych leków towarzyszących wynosiła 1,0 w obu grupach leczenia (zakres odpowiednio: 1-18 i 1-9). Nie wykazano istotnych różnic w zużyciu zasobów zdrowotnych między pacjentami leczonymi frukwentynibem a pacjentami leczonymi placebo.

Wyniki dotyczące skuteczności leczenia przerzutowego raka jelita grubego przy zastosowaniu frukwentynibu skojarzonego z najlepszą opieką wspomagającą w porównaniu do braku leczenia (placebo) w połączeniu z najlepszą opieką wspomagającą przedstawiono w Tab. 21 i Tab. 22.

Tab. 21. Zestawienie wyników dla pierwszorzędnego punktu końcowego i kluczowego drugorzędnego punktu końcowego z badania FRESCO-2.

Parametr	FRESCO-2	
	Frukwintynib + BSC (N=461)	Placebo + BSC (N=230)
Przeżycie całkowite (OS)		
Mediana obserwacji (IQR), m-ce	11,3 (9,0-14,2)	11,2 (8,7-15,5)
Zgony, n/N (%)	317/461 (68,8)	173/230 (75,2)
Mediana OS (95% CI), m-ce*	7,4 (6,7; 8,2)	4,8 (4,0; 5,8)
HR (95% CI) p-value**	HR=0,66 (0,55; 0,80) p<0,001	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)		
Mediana obserwacji (IQR), m-ce	11,3 (9,0; 14,2)	11,2 (8,7; 15,5)
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	392/461 (85,0)	213/230 (92,6)
Mediana PFS (95% CI), m-ce*	3,7 (3,5; 3,8)	1,8 (1,8; 1,9)
HR (95% CI) p-value**	HR=0,32 (0,27; 0,39) p<0,001	
* Wartość HR i jej 95% CI oszacowano z użyciem stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa (z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych), w którym grupa terapeutyczna stanowi jedyną zmienną towarzyszącą;		
** Wartość p (2-stronna) obliczono z użyciem stratyfikowanego testu log-rank z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych;		

Tab. 22. Analiza punktów końcowych aktywności przeciwnowotworowej w badaniu FRESCO-2.

Punkt końcowy	FRESCO-2			
	Frukwentynib (N=461)	Placebo (N=230)	Efekt leczenia**	p-value
<i>Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie***</i>				
Całkowita odpowiedź	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Częściowa odpowiedź	7 (1,5)	0 (0,0)	-	-
Stabilna choroba	249 (54,0)	37 (16,0)	-	-
Postępująca choroba	139 (30,2)	143 (62,2)	-	-
Nie podlega ocenie	6 (1,3)	1 (0,4)	-	-
NA [^]	60 (13,0)	49 (21,3)	-	-
Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR)	7 (1,5, 0,6; 3,1)	0 (0,0, 0,0; 1,6)	2 (0,4; 2,7)	0,059
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)	256 (55,5, 50,9; 60,1)	37 (16,0, 11,6; 21,5)	39 ^{^^} (32,8; 46,0)	<0,001
<i>Czas trwania odpowiedzi (DOR)</i>				
Mediana	10,7 (3,9-NE)	0 (NA)	-	-
Zakres	2,1-16,9 ^{^^^}	NA	-	-

Punkt końcowy	FRESCO-2			
	Frukwentynib (N=461)	Placebo (N=230)	Efekt leczenia**	p-value
NA - nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>), NE - nie do oszacowania (ang. <i>not estimable</i>); * Wyniki podane są w następujący sposób: n (%), n (%; 95%CI), mediana (95%CI); ** Efekt leczenia to skorygowana różnica (95%CI) dla punktów końcowych aktywności przeciwnowotworowej; *** Mianownikami dla wartości procentowych są pacjenci w populacji ITT, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy badanej; pacjenci, których nie można było ocenić, którzy nie mieli dostępnej oceny lub którzy nie rozpoczęli żadnej terapii, nie zostali wykluczeni z tej analizy; ^ Kategoria ta obejmowała pacjentów, u których nie wykonano badań obrazowych na linii podstawowej lub po linii podstawowej; ^^ Procent odzwierciedla skorygowaną różnicę przed zaokrągleniem w każdej grupie; ^^^ Do obliczenia czasu trwania zastosowano metodę Kaplana-Meiera dla danych cenzurowanych.				

Bezpieczeństwo leczenia przerzutowego raka jelita grubego frukwentynibem skojarzonego z najlepszą opieką wspomagającą w porównaniu do braku leczenia (placebo) połączonego z najlepszą opieką wspomagającą w populacji safety population (N=686)

Bezpieczeństwo zostało opisane na podstawie wyników przedstawionych w publikacji Dasari 2023 oraz na stronie clinicaltrials.gov (NCT04322539). **Zgodnie z oczekiwaniami dotyczącymi badania kontrolowanego placebo, zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie frukwentynibu niż w grupie placebo.**

W badaniu FRESCO-2 odnotowywano następujące zdarzenia niepożądane: zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , ciężkie zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia, ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania dowolnego stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania stopnia ≥ 3 oraz inne zdarzenia niepożądane (zdarzenia niepożądane: związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia, prowadzące do zmniejszenia dawki, prowadzące do zaprzestania leczenia).

Terapia frukwentynibem w porównaniu do braku leczenia (placebo) wiązała się z istotnie statystycznie:

- **większym ryzykiem wystąpienia:** jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego dowolnego stopnia (RR=1,07; 95%CI: 1,03; 1,11; p=0,001), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego stopnia ≥ 3 (RR=1,24; 95%CI: 1,07; 1,44; p=0,004), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego szczególnego zainteresowania dowolnego stopnia (RR=1,52; 95%CI: 1,34; 1,73; p<0,001), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego szczególnego zainteresowania stopnia ≥ 3 (RR=1,94; 95%CI: 1,45; 2,59; p<0,001), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem dowolnego stopnia (RR=1,53; 95%CI: 1,36; 1,73; p<0,001), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem stopnia ≥ 3 (RR=3,18; 95%CI: 2,17; 4,66; p<0,001), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia (RR=1,76; 95%CI: 1,39; 2,23; p<0,001), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zmniejszenia dawki leku (RR=6,16; 95%CI: 3,18; 11,93; p<0,001);
- **mniejszym ryzykiem wystąpienia:** zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu (RR=0,55; 95%CI: 0,38; 0,80; p=0,002).

Wśród zdarzeń niepożądanych ogółem, najczęściej odnotowywano nadciśnienie tętnicze, astenię i zespół ręka-stopą. **W badaniu FRESCO-2 terapia frukwentynibem w porównaniu do placebo w odniesieniu do ogólnych zdarzeń niepożądanych, wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia: nadciśnienia tętniczego dowolnego stopnia (RR=4,24; 95%CI: 2,74;**

6,55; $p < 0,001$), nadciśnienia tętniczego stopnia ≥ 3 ($RR=15,64$; 95%CI: 3,86; 63,35; $p < 0,001$), astenii dowolnego stopnia ($RR=1,50$; 95%CI: 1,15; 1,97; $p=0,003$), zmniejszonego apetytu dowolnego stopnia ($RR=1,56$; 95%CI: 1,14; 2,15; $p=0,006$), biegunki dowolnego stopnia ($RR=2,31$; 95%CI: 1,53; 3,49; $p < 0,001$), biegunki stopnia ≥ 3 ($RR=16,68$; 95%CI: 1,01; 276,81; $p=0,050$), niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia ($RR=47,41$; 95%CI: 6,65; 337,95; $p < 0,001$), zmęczenia stopnia ≥ 3 ($RR=4,54$; 95%CI: 1,06; 19,40; $p=0,041$), zespołu ręka-stopa dowolnego stopnia ($RR=7,40$; 95%CI: 3,29; 16,66; $p < 0,001$), zespołu ręka-stopa stopnia ≥ 3 ($RR=29,82$; 95%CI: 1,83; 485,92; $p=0,017$), białkomoczu dowolnego stopnia ($RR=3,32$; 95%CI: 1,85; 5,97; $p < 0,001$), zaparcia dowolnego stopnia ($RR=1,79$; 95%CI: 1,15; 2,79; $p=0,011$), dysfonii dowolnego stopnia ($RR=3,11$; 95%CI: 1,73; 5,61; $p < 0,001$), zapalenia jamy ustnej dowolnego stopnia ($RR=5,21$; 95%CI: 2,29; 11,87; $p < 0,001$), bólu stawów dowolnego stopnia ($RR=2,52$; 95%CI: 1,30; 4,88; $p=0,006$), wzrostu aminotransferazy asparaginowej dowolnego stopnia ($RR=2,20$; 95%CI: 1,17; 4,16; $p=0,015$) i wzrostu aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia ($RR=2,63$; 95%CI: 1,31; 5,28; $p=0,006$).

Częstotliwość wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego w obu grupach była zbliżona. **Leczenie przerzutowego raka jelita grubego frukwentynibem wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia progresji choroby** ($RR=0,49$; 95%CI: 0,29; 0,81; $p=0,005$).

Kolejnymi zdarzeniami niepożądanymi odnotowywanymi w badaniu FRESCO-2, były zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania. **Stosowanie frukwentynibu wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia:** nadciśnienia tętniczego dowolnego stopnia ($RR=4,41$; 95%CI: 2,86; 6,82; $p < 0,001$), nadciśnienia tętniczego stopnia ≥ 3 ($RR=16,14$; 95%CI: 3,99; 65,35; $p < 0,001$), toksyczności dermatologicznej dowolnego stopnia ($RR=2,93$; 95%CI: 2,01; 4,27; $p < 0,001$), toksyczności dermatologicznej stopnia ≥ 3 ($RR=15,64$; 95%CI: 2,15; 113,82; $p=0,007$), dysfunkcji tarczycy dowolnego stopnia ($RR=15,51$; 95%CI: 5,80; 41,45; $p < 0,001$), infekcji dowolnego stopnia ($RR=1,67$; 95%CI: 1,14; 2,45; $p=0,009$), białkomoczu dowolnego stopnia ($RR=3,36$; 95%CI: 1,87; 6,04; $p < 0,001$) i perforacji przewodu pokarmowego dowolnego stopnia ($RR=8,07$; 95%CI: 1,08; 60,48; $p=0,042$).

Wśród zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki leku, **terapia frukwentynibem wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia:** zespołu ręka-stopa ($RR=24,77$; 95%CI: 1,51; 405,48; $p=0,024$) i nadciśnienia tętniczego ($RR=8,57$; 95%CI: 1,15; 64,03; $p=0,036$).

W badaniu FRESCO-2 zdarzenia niepożądane doprowadziły do zgonu 49 (10,7%) pacjentów otrzymujących frukwentynib i 45 (19,6%) pacjentów otrzymujących placebo. Wśród zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu najczęściej zgłaszanym była progresja choroby. **Stosowanie frukwentynibu wiązało się ze statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia progresji choroby w wyniku której następował zgon** ($RR=0,52$; 95%CI: 0,32; 0,84; $p=0,007$).

6.3 Wyniki innych analiz

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono publikacje, które dostarczały dodatkowych informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa frukwentynibu. Ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia, nie zostały one przedstawione w części głównej analizy klinicznej. W poniższych podrozdziałach omówiono dodatkowe wyniki dla badania FRESCO-2, jakie zostały opisane w odnalezionych abstraktach konferencyjnych. W abstraktach konfe-

rencyjnych omówiono wyniki dla następujących punktów końcowych: skuteczność i bezpieczeństwo stosowania frukwentynibu, jakość życia pacjentów, ocena korzyści w zakresie przeżycia bez objawów choroby lub toksyczności skorygowanego o jakość.

6.3.1 Metaanalizy i przeglądy systematyczne

Do dnia 04.09.2024 nie odnaleziono przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa frukwentynibu w porównaniu z placebo/brakiem leczenia w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego (mCRC).

6.3.2 Dasari 2023a

Publikacja Dasari 2023a to abstrakt konferencyjny, przedstawiający dodatkowe wyniki dla badania FRESCO-2. Wyniki te odnoszą się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania frukwentynibu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u osób dorosłych, w zależności od wcześniejszych linii i rodzajów leczenia przeciwnowotworowego. Analizę wybranych podgrup pod kątem skuteczności przeprowadzono według liczby wcześniejszych linii leczenia i według rodzaju stosowanej terapii. Wyniki przeżycia całkowitego po zastosowaniu leczenia frukwentynibem przedstawiono dla następujących subpopulacji: pacjenci, którzy przyjęli 3 lub mniej linii leczenia, 4 linie leczenia, 5 linii leczenia, 6 lub więcej linii leczenia, pacjenci, którzy przeszli terapię anty-VEGF, terapię anty-EGFR, terapię triflurydyną/typiracylem i/lub regorafenibem. Wyniki przeżycia całkowitego dla wymienionych powyżej populacji przedstawiono w Tab. 23.

Wyniki przeżycia całkowitego były zgodne z efektem obserwowanym w całej populacji (ITT), niezależnie od wcześniejszej terapii anty-VEGF, anty-EGFR, triflurydyną/typiracylem i/lub regorafenibem, co dodatkowo wspiera frukwentynib jako potencjalną nową opcję terapii dla pacjentów z opornym na leczenie przerzutowym rakiem jelita grubego.

Wyniki bezpieczeństwa powielały wyniki z publikacji głównej Dasari 2023. Profil bezpieczeństwa stosowania frukwentynibu został uznany jako akceptowalny.

Tab. 23. Przeżycie całkowite ocenione w poszczególnych subpopulacjach.

Subpopulacja (n= Frukwentynib, Placebo)	Frukwentynib + BSC (miesiące)	Placebo + BSC (miesiące)	HR (95%CI)
Populacja ITT (461, 230)	7,4	4,8	0,66 (0,55; 0,88)
<i>Liczba wcześniejszych linii leczenia</i>			
≤3 linie leczenia (125, 64)	7,6	5,2	0,71 (0,49; 1,04)
4 linie leczenia (122, 59)	7,4	4,7	0,66 (0,45; 0,96)
5 linii leczenia (93, 47)	8,0	3,4	0,31 (0,20; 0,48)
≥6 linii leczenia (121, 60)	6,7	5,2	0,82 (0,57; 1,18)
<i>Wcześniej przyjęta terapia</i>			
Anty-VEGF (445, 221)	7,4	4,9	0,68 (0,57; 0,83)
Anty-EGFR	7,4	4,4	0,69 (0,51; 0,94)

(180, 88)			
Triflurydyna/typiracyl (240, 121)	7,7	5,1	0,72 (0,56; 0,94)
Regorafenib (40, 18)	10,2	8,2	0,77 (0,38; 1,57)
Triflurydyna/typiracyl + regorafenib (181, 91)	6,8	4,4	0,60 (0,45; 0,81)

6.3.3 Eng 2023

W abstrakcie konferencyjnym Eng 2023 omówiono zaobserwowane w trakcie trwania badania FRESCO-2 zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania. Zdarzenia te zostały omówione w rozdziale 4.4.1.4. Autorzy publikacji skupili się również na zdarzeniach, które występowały w trakcie trwania badania FRESCO-2 najczęściej. Były to: nadciśnienie tętnicze, toksyczność dermatologiczna i dysfunkcja tarczycy.

Mediana czasu do pierwszego wystąpienia nadciśnienia tętniczego wyniosła 1 cykl. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia toksyczności dermatologicznej wyniosła 1 cykl, przy czym zespół ręka-noga był najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy wynosiła 2 cykle, przy czym najczęściej występowała niedoczynność tarczycy. Autorzy publikacji Eng 2023 zwrócili uwagę na to, że nadciśnienie, zespół ręka-stopa i niedoczynność tarczycy były możliwe do opanowania poprzez zmniejszenie dawki podawanego frukwentynibu lub poprzez chwilowe przerwanie leczenia. Uznali, że przedstawione wyniki, przemawiają za frukwentynibem jako potencjalnie bezpiecznej nowej opcji leczenia opornego na leczenie przerzutowego raka jelita grubego.

6.3.4 Stintzing 2024

Abstrakt konferencyjny Stintzing 2024 przedstawia wyniki analizy post-hoc do badania FRESCO-2, której celem była ocena korzyści w zakresie przeżycia bez objawów choroby lub toksyczności skorygowanego o jakość (ang. *quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity*, Q-TWiST), po stosowaniu leczenia frukwentynibem skojarzonego z najlepszą opieką wspomagającą.

Analiza post-hoc Q-TWiST została wykonana dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów biorących udział w badaniu FRESCO-2 (N=691). Czas przeżycia każdego pacjenta podzielono na 3 stany zdrowia: czas spędzony ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w stopniu 3 lub 4 według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) przed progresją choroby, czas przed progresją choroby bez toksyczności oraz czas między progresją choroby a zgonem lub cenzurowaniem. Przyjmując współczynniki użyteczności równe 1 dla czasu przed progresją choroby bez toksyczności i 0,5 dla czasu spędzonego ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w stopniu 3 lub 4 według CTCAE przed progresją choroby oraz czasu między progresją choroby a zgonem lub cenzurowaniem, Q-TWiST obliczono jako ważoną użytecznością sumę czasu spędzonego w każdym stanie zdrowia. Średni czas spędzony w każdym z 3 stanów zdrowia obliczono dla każdej grupy leczenia przy użyciu analizy Kaplana-Meiera, a 95% przedział ufności (CI) dla różnicy między leczeniem obliczono przy użyciu nieparametrycznej metody bootstrap.

Q-TWiST wyniósł 6,25 mies. dla frukwentynibu skojarzonego z najlepszą opieką wspomagającą i 4,21 mies. dla placebo skojarzonego z najlepszą opieką wspomagającą, co stanowi

różnicę 2,04 (95%CI: 1,51; 2,57) mies. dłużej w przypadku frukwentynibu w porównaniu do placebo. Ta różnica w Q-TWiST wynikała głównie z różnicy w komponencie czasu przed progresją choroby bez toksyczności (2,14 mies.; 95%CI: 1,78; 2,49; frukwentynib - 4,06 mies. w porównaniu do placebo - 1,92 mies.). Względny zysk Q-TWiST, obliczony jako różnica Q-TWiST podzielona przez średni czas przeżycia całkowitego w grupie placebo, wyniósł 31,4% na korzyść frukwentynibu.

W badaniu FRESCO-2, frukwentynib wykazał klinicznie istotną korzyść w zakresie przeżycia skorygowanego o jakość w porównaniu z placebo u ciężko leczonych pacjentów z opornym na leczenie przerzutowym rakiem jelita grubego.

6.3.5 Tabernero 2024

Tabernero 2024 to abstrakt konferencyjny przedstawiający eksploracyjną analizę post-hoc do badania FRESCO-2, w której zbadano wpływ liczby miejsc przerzutów i czasu od rozpoznania przerzutów do randomizacji na wyniki leczenia.

W tej eksploracyjnej analizie post-hoc pacjenci zostali pogrupowani zgodnie z dobrymi cechami prognostycznymi (ang. *good prognostic characteristics*, GPC) - pacjenci z pojedynczymi miejscami przerzutów (sugerujące niskie obciążenie nowotworem), u których minęło >18 miesięcy od rozpoznania przerzutów do randomizacji (sugerujące łagodną chorobę) lub złymi cechami prognostycznymi (ang. *poor prognostic characteristics*, PPC) - wszyscy pozostali pacjenci. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w zależności od podgrup prognostycznych i leczenia.

Ogółem w badaniu FRESCO-2, niezależnie od randomizacji leczenia, 91 pacjentów włączono do podgrupy GPC, a pozostałych 600 do podgrupy PPC. W podgrupie GPC mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 10,2 mies. w porównaniu do 6,3 mies. w podgrupie PPC ($p<0,001$). Frukwentynib spowodował poprawę OS w porównaniu do placebo w podgrupie GPC (mediana 11,0 vs 6,3 mies.; HR=0,47; 95%CI: 0,24; 0,92; $p=0,013$) oraz w podgrupie PPC (mediana 7,1 vs 4,3 mies.; HR=0,63, 95%CI: 0,52; 0,77; $p<0,001$). Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i czas do pogorszenia wyniku ECOG ≥ 2 były również lepsze dla frukwentynibu w porównaniu do placebo w obu podgrupach GPC i PPC (Tab. 24). Bezpieczeństwo było zgodne z wcześniejszymi doniesieniami i nie zaobserwowano różnic między podgrupami prognostycznymi.

Tab. 24. Wyniki skuteczności w badaniu FRESCO-2 według ramienia leczenia i wyjściowych czynników prognostycznych.

Parametr	Populacja GPC		Populacja PPC	
	Frukwentynib + BSC (n=52)	Placebo + BSC (n=39)	Frukwentynib + BSC (n=409)	Placebo + BSC (n=191)
Mediana OS, m-ce	11,0	6,3	7,1	4,3
HR (95% CI) p-value	0,47 (0,24; 0,92) $p=0,013$		0,63 (0,52; 0,77) $P<0,001$	
Mediana PFS, m-ce	4,8	1,9	3,6	1,8
HR (95% CI) p-value	0,27 (0,16; 0,48) $p<0,001$		0,31 (0,25; 0,38) $p<0,001$	
Mediana pogorszenia ECOG ≥ 2 , m-ce	9,9	5,5	6,2	2,8

HR (95% CI)	0,36 (0,15; 0,75)	0,54 (0,42; 0,67)
p-value	p=0,008	p<0,001

6.3.6 Arnold 2024 i Kotani 2023

Abstrakty konferencyjne Arnold 2024 i Kotani 2023 przedstawiają dodatkowe wyniki skuteczności z badania FRESCO-2. W publikacji Arnold 2024 wyodrębniono wyniki przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla subpopulacji europejskiej. Frukwentynib w subpopulacji europejskiej spowodował poprawę OS w porównaniu z placebo (mediana 7,6 vs 4,6 mies.; HR=0,69; 95%CI: 0,55; 0,86; p<0,001) oraz poprawę PFS w porównaniu do placebo (mediana 3,7 vs 1,9 mies.; HR=0,32; 95%CI: 0,26; 0,40; p<0,001) (Tab. 25).

Tab. 25. Porównanie wyników skuteczności z badania FRESCO-2 dla populacji ITT i subpopulacji europejskiej.

Parametr	Populacja ITT		Subpopulacja europejska	
	Frukwentynib + BSC (n=461)	Placebo + BSC (n=230)	Frukwentynib + BSC (n=329)	Placebo + BSC (n=161)
Mediana OS, m-ce	7,4	4,8	7,6	4,6
HR (95% CI) p-value	0,66 (0,55; 0,80) p<0,001		0,69 (0,55; 0,86) p<0,001	
Mediana PFS, m-ce	3,7	1,8	3,7	1,9
HR (95% CI) p-value	0,32 (0,27; 0,39) p<0,001		0,32 (0,26; 0,40) p<0,001	

Publikacja Kotani 2023 miała na celu przedstawić skuteczność i bezpieczeństwo frukwentynibu w subpopulacji azjatyckiej oraz nieazjatyckiej. Ogółem do badania włączono 61 pacjentów pochodzenia azjatyckiego (6 w USA, 55 w Japonii) i 594 pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego. Charakterystyka pacjentów była zrównoważona między ramionami leczenia w analizowanych podgrupach. Przeżycie całkowite (OS) było lepsze w przypadku pacjentów leczonych frukwentynibem skojarzonym z najlepszą opieką wspomagającą (BSC) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo, skojarzonego z BSC zarówno u pacjentów azjatyckich (mediana 7,1 vs 4,7 mies.; HR=0,38; 95%CI: 0,17; 0,83) i nieazjatyckich (mediana 7,6 vs 4,8 mies.; HR=0,70; 95%CI: 0,57; 0,86). Przeżycie bez progresji choroby (PFS) było również lepsze w przypadku frukwentynibu + BSC w porównaniu do placebo + BSC zarówno u pacjentów azjatyckich (mediana 3,6 vs 1,7 mies.; HR=0,29; 95%CI: 0,14; 0,58), jak i nieazjatyckich (mediana 3,7 vs 1,9 mies.; HR=0,70; 95%CI: 0,57; 0,86) (Tab. 26).

Bezpieczeństwo oceniono zarówno w populacji azjatyckiej i nieazjatyckiej. Zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia 3 lub wyższym wystąpiły u 29 (69,0%) z 42 pacjentów z populacji azjatyckiej i u 236 (61,0%) z 387 pacjentów z populacji nieazjatyckiej, którzy przyjęli frukwentynib + BSC. Wśród pacjentów z grupy placebo + BSC, zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia 3 lub wyższym wystąpiły u 6 (32,0%) z 19 osób z populacji azjatyckiej i u 103 (51,0%) z 202 osób z populacji nieazjatyckiej. Zarówno w populacji azjatyckiej, jak i nieazjatyckiej ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3 lub wyższym było istotnie statystycznie wyższe w grupie frukwentynibu w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio: HR=2,19; 95%CI: 1,09; 4,37; p=0,027; HR=1,20; 95%CI: 1,02; 1,40; p=0,025) (Tab. 27).

Tab. 26. Dane dotyczące skuteczności FRESCO-2 w ujęciu ogólnym oraz w podziale na podgrupy rasy azjatyckiej i nieazjatyckiej.

Parametr	Frukintynib + BSC	Placebo + BSC
<i>Populacja ITT</i>	<i>N=461</i>	<i>N=230</i>
Mediana OS, m-ce	7,4	4,8
HR (95% CI) p-value	0,66 (0,55; 0,80) p<0,001	
Mediana PFS, m-ce	3,7	1,8
HR (95% CI) p-value	0,32 (0,27; 0,39) p<0,001	
<i>Populacja azjatycka</i>	<i>N=43</i>	<i>N=18</i>
Mediana OS, m-ce	7,1	4,7
HR (95% CI) p-value	0,38 (0,17; 0,83) p=b.d.	
Mediana PFS, m-ce	3,6	1,7
HR (95% CI) p-value	0,29 (0,14; 0,58) p=b.d.	
<i>Populacja nieazjatycka</i>	<i>N=390</i>	<i>N=204</i>
Mediana OS, m-ce	7,6	4,8
HR (95% CI) p-value	0,70 (0,57; 0,86) p=b.d.	
Mediana PFS, m-ce	3,7	1,9
HR (95% CI) p-value	0,32 (0,26; 0,39) p=b.d.	

Tab. 27. Dane dotyczące bezpieczeństwa FRESCO-2 w ujęciu ogólnym oraz w podziale na podgrupy rasy azjatyckiej i nieazjatyckiej.

Zdarzenie niepożądane	Frukintynib + BSC			Placebo + BSC			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Populacja azjatycka									
Jakiegokolwiek AE stopnia ≥3	29	42	69,0	6	19	31,6	2,19 (1,09; 4,37) p=0,027	0,37 (0,12; 0,63) p=0,003	2,67 NNT (1,60; 8,12) NNT
Populacja nieazjatycka									
Jakiegokolwiek AE stopnia ≥3	236	387	61,0	103	202	51,0	1,20 (1,02; 1,40) p=0,025	0,10 (0,02; 0,18) p=0,020	10,01 NNT (5,43; 64,22) NNT

Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że frukwentynib w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerowali tego leczenia, wiąże się z istotną statystycznie poprawą przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do braku leczenia. Wyniki z badania FRESCO-2 wskazują, że leczenie frukwentynibem pacjentów z rakiem jelita grubego, którzy przeszli już inne linie leczenia, powoduje zmniejszenie ryzyka zgonu o 34%. Co więcej, terapia frukwentynibem przyczyniła się do zmniejszenia ryzyka zgonu lub progresji choroby o 68%. Należy dodać, że ze wstępnych wyników analizy jakości życia wynika, że leczenie frukwentynibem nie ma negatywnego wpływu na jakość życia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita.

Skuteczność frukwentynibu wykazano również niezależnie od liczby wcześniejszych terapii. W momencie odcięcia danych (17.01.2017 r.) w badaniu FRESCO, które nie zostało ujęte w analizie klinicznej, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 9,3 mies. (95%CI: 8,2; 10,5) w grupie otrzymującej frukwentynib, w porównaniu do 6,6 mies. (95%CI: 5,9; 8,1) w grupie placebo. W grupie frukwentynibu zaobserwowano redukcję ryzyka zgonu o 35% (HR=0,65; 95%CI: 0,51; 0,83; $p<0,001$) w porównaniu do grupy placebo.

Colorectal Cancer Canada przedstawiło oświadczenia konsensusowe dotyczące klinicznie znaczącej poprawy w zakresie opornego na leczenie przerzutowego raka jelita grubego, wynikające z oceny standardów ilościowych opublikowanych przez towarzystwo ASCO i ESMO. Konsensus przedkłada przeżycie całkowite nad przeżycie wolne od progresji i uznaje poprawę OS o ≥ 2 miesiące lub HR $\leq 0,75$ za klinicznie znaczącą poprawę. W badaniu FRESCO-2, mediana przeżycia całkowitego w grupie frukwentynibu była o 2,6 miesiące większa niż w grupie placebo. Poprawę tą według *Colorectal Cancer Canada*, można uznać za klinicznie znaczącą.

Profil bezpieczeństwa terapii frukwentynibem był możliwy do kontrolowania. Zgodnie z oczekiwaniami dotyczącymi badania kontrolowanego placebo, zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie frukwentynibu niż w grupie kontrolnej. Terapia frukwentynibem wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia: zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia, zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania dowolnego stopnia, zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania stopnia ≥ 3 , zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki leku. Leczenie frukwentynibem wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu na skutek progresji choroby.

Wśród zdarzeń niepożądanych najczęściej odnotowywano nadciśnienie tętnicze, astenię, toksyczność dermatologiczną, biegunkę niedoczynność tarczycy, zespół ręka-stopą, białkomocz, dysfonię, dysfunkcję tarczycy i infekcje.

Pomimo dostępnych opcji leczenia przerzutowego raka jelita grubego, istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna na dodatkową opcję terapeutyczną, w momencie gdy pozostałe linie terapii zawodzą. Wnioskowana terapia frukwentynibem byłaby stosowana w monoterapii.

pii u pacjentów z progresją lub nietolerancją leczenia opartego na triflurydynie z typiracy-
lem. Frukwentynib wśród tej populacji osób, istotnie wydłużyłby ich średni czas przeżycia,
bez pogorszenia jakości życia.

7 Aneks

7.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa frukwintynibu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego w bazie Medline (PubMed) na dzień 04.09.2024.

1.	frukwintynib[Supplementary Concept]	57
2.	frukwintynib[Text Word]	135
3.	Fruzaqla[Text Word]	3
4.	HMPL-013[Text Word]	59
5.	HMPL013[Text Word]	10
6.	HMPL 013[Text Word]	59
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	135

Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa frukwintynibu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego w bazie Embase na dzień 04.09.2024.

1.	'frukwintynib'/exp	406
2.	frukwintynib:ti,ab,kw	263
3.	fruzaqula:ti,ab,kw	1
4.	'hmpl 013':ti,ab,kw	15
5.	'hmpl-013':ti,ab,kw	15
6.	'hmpl013':ti,ab,kw	15
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	421
8.	#7 AND [embasee]/lim	414

Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa frukwintynibu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego w bazie Cochrane na dzień 04.09.2024.

1.	MeSH descriptor: [Frukintynib] explode all trees	0
2.	(frukwintynib):ti,ab,kw	91
3.	(Fruzaqla):ti,ab,kw	0
4.	('HMPL-013'):ti,ab,kw	3
5.	('HMPL 013'):ti,ab,kw	3
6.	('HMPL013'):ti,ab,kw	0
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	91

7.2 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 31. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Bada- nie	Randomi- zacja	Ukrycie kodu ran- domizacji	Zaślepie- nie bada- czy i pa- cjentów	Zaślepiecie oceny efektów	Niekom- pletne dane zaadreso- wane	Selektywne raportowa- nie	Inne źró- dła błę- dów

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepiecie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepiecie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego

- niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

7.3 Kryteria Cook’a

Tab. 32. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook’a (Cook 1997).

Kryteria Cook’a	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

7.4 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
An 2024	An TQ, Qiu H, Zhou QB, et al. Efficacy comparison of frukwentynib, regorafenib monotherapy or plus programmed death-1 inhibitors for microsatellite stable metastatic colorectal cancer. <i>World Journal of Gastrointestinal Oncology</i> . 2024;16(6):2449-62.	Niewłaściwa interwencja, ocena regorafenibu i frukwentynibu w połączeniu z w połączeniu z inhibitorami immunologicznymi punktów kontrolnych
Arnold 2018	Arnold D, Prager GW, Quintela A, et al. Beyond second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: A systematic review. <i>Annals of Oncology</i> . 2018;29(4):835-56.	Brak wyników dla badania FRESCO-2
Arnold 2023	Arnold D, Dasari A, Lonardi S, et al. FRESCO-2: a global randomized placebo-controlled phase 3 multiregional clinical trial evaluating the efficacy and safety of oral frukwentynib in patients with refractory metastatic colorectal cancer. <i>Oncology research and treatment</i> . 2023;46:4-5.	Abstrakt konferencyjny do badania FRESCO-2 - powielone wyniki
Arnold 2024	Arnold D, Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Fernandez MEE, Yoshino T, et al. FRESCO-2: a global phase 3 multiregional clinical trial (MRCT) evaluating the efficacy and safety of frukwentynib in patients (pts) with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC). <i>Oncology research and treatment</i> . 2024;47:56-7.	Abstrakt konferencyjny do badania FRESCO-2 (wyniki opisane w dyskusji rozdział 6.3.6)
Bai 2018	Bai YX, Qin S, Li J, et al. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with frukwentynib in the randomized phase III FRESCO trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2018;36(15).	Abstrakt konferencyjny do badania FRESCO
Bai 2020	Bai Y, Qin S, Li J, et al. Early carcinoembryonic antigen (CEA) dynamics to predict frukwentynib efficacy in FRESCO, a 3+ line metastatic colorectal carcinoma (mCRC) phase III trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2020;38(15).	Abstrakt konferencyjny do badania FRESCO
Barzi 2024	Barzi A, Bekaii-Saab T. Sequencing Considerations in the Third-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. <i>American Journal of Managed Care</i> . 2024;30:S31-S5.	Brak cech przeglądu systematycznego
Bekaii-Saab 2024	Bekaii-Saab T. A Decade of Progress: Advances in the Third-Line Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer. <i>American Journal of Managed Care</i> . 2024;30:S23-S30.	Brak cech przeglądu systematycznego
Chen 2019	Chen J, Wang J, Lin H, Peng Y. Comparison of regorafenib, frukwentynib, and TAS-102 in previously treated patients with metastatic colorectal cancer: A systematic review and network meta-analysis of five clinical trials. <i>Medical Science Monitor</i> . 2019;25:9179-91.	Niewłaściwa interwencja
Chen 2023	Chen J, Chang X, Li X, Liu J, Wang N, Wu Y, et al. The heterogeneous impact of targeted therapy on the prognosis of stage III/IV colorectal cancer patients with different subtypes of TP53 mutations. <i>Cancer Medicine</i> . 2023;12(24):21920-32.	Niewłaściwa populacja
Dasari 2022	Dasari NA, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al. LBA25 FRESCO-2: A global phase III multiregional clinical trial (MRCT) evaluating the efficacy and safety of frukwentynib in patients with refractory metastatic colorectal cancer. <i>Annals of Oncology</i> . 2022;33:S1391-S2.	Abstrakt konferencyjny do badania FRESCO-2 - powielone wyniki
Dasari 2023a	Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al. Subgroup analyses of safety and efficacy by number and types of prior lines of treatment in FRESCO-2, a global phase III study of frukwentynib in patients with refractory metastatic colorectal cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2023;41(16):3604.	Abstrakt konferencyjny do badania FRESCO-2 (wyniki opisane w dyskusji rozdział 6.3.2)

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Dasari 2024	Dasari A, Eng C, Lonardi S, et al. Efficacy of Frukwentynib in Less Heavily Pretreated Patients (Pts) With Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): Profile-Matched Data From FRESCO and FRESCO-2. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2024;22(2.5).	Porównanie i dopasowanie populacji z badania FRESCO i FRESCO-2
de Castria 2024	de Castria TB, Miao R, Kim RD. Frukwentynib in Patients with Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. US Oncology and Hematology Review. 2024;20(1):20-4.	Brak publikacji pełnotekstowej
Deng 2019	Deng Y, Li X. Frukwentynib and its use in the treatment of metastatic colorectal cancer. Future Oncology. 2019;15(22):2571-6.	Brak cech przeglądu systematycznego
Eng 2023	Eng C, Dasari A, Lonardi S, et al. Analysis of frukwentynib adverse events of special interest from phase 3 of the FRESCO-2 study. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16):3601.	Abstrakt konferencyjny do badania FRESCO-2 (wyniki opisane w dyskusji rozdział 6.3.3)
Fernández-Montes 2020	Fernández-Montes A, Grávalos C, Pericay C, et al. Current Options for Third-line and Beyond Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. Spanish TTD Group Expert Opinion. Clinical Colorectal Cancer. 2020;19(3):165-77.	Brak cech przeglądu systematycznego
Fusco 2024	Fusco MJ, Casak SJ, Mushti SL, et al. FDA Approval Summary: Frukwentynib for the Treatment of Refractory Metastatic Colorectal Cancer. Clinical cancer research. 2024.	Brak publikacji pełnotekstowej
Gao 2020	Gao Z, Cao C, Bao Y, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Intractable Metastatic Colorectal Cancer. Technol Cancer Res Treat. 2020;19:1533033820943241.	Niewłaściwa interwencja
Gao 2023	Gao L, Tang L, Hu Z, et al. Comparison of the efficacy and safety of third-line treatments for metastatic colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis. Frontiers in Oncology. 2023;13.	Niewłaściwa interwencja, porównanie frukwentynibu z triflurydyną/typiracylem + bevacizumabem
Gou 2021	Guo X, Qian X, Jin Y, et al. Hypertension Induced by Combination Therapy of Cancer: A systematic review and Meta-Analysis of Global Clinical Trials. Frontiers in Pharmacology. 2021;12.	Brak wyników dla badania FRESCO-2
Kotani 2023	Kotani D, Yoshino T, Paulson AS, et al. 93P Efficacy and safety of frukwentynib (F) + best supportive care (BSC) vs placebo (P) + BSC in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC): asian vs non-Asian outcomes in FRESCO-2. Annals of oncology. 2023;34:S1506-S7.	Abstrakt konferencyjny do badania FRESCO-2 (wyniki opisane w dyskusji rozdział 6.3.6)
Li 2024	Li J, Zhu JX, Zhang YX, Li SQ. Effectiveness of immune checkpoint inhibitors in combination with tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced or metastatic colorectal carcinoma with either mismatch repair proficient or metastatic microsatellite stable disease: A systematic review and meta-analysis. Oncology Letters. 2024;27(4).	Niewłaściwa interwencja
Lonardi 2024	Lonardi S, Pietrantonio F. New options for late-line treatment of metastatic colorectal cancer. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. 2024;21(2):76-7.	Brak publikacji pełnotekstowej
Merseburger 2024	Merseburger A. Foreword. US Oncology and Hematology Review. 2024;20(1):1.	Brak publikacji pełnotekstowej
Mukherji 2022	Mukherji R, Weinberg BA, Pedersen KS. Immunotherapy for Colorectal Cancer. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2022;36(3):603-26.	Brak publikacji pełnotekstowej
O'Donnell 2024	O'Donnell CDJ, Hubbard J, Jin Z. Updates on the Management of Colorectal Cancer in Older Adults. Cancers. 2024;16(10).	Brak cech przeglądu systematycznego
Obeng-Kusi 2024	Obeng-Kusi M, Martin JR, Roe D, et al. Comparative efficacy of later-line therapies for metastatic colorectal cancer: a	Brak publikacji pełnotekstowej

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	network meta-analysis of survival curves. Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2024.	
Patell 2024	Patell K, Mears VL, Storandt MH, Mahipal A. Metabolism, toxicity and management of frukwintynib: a novel drug for metastatic colorectal cancer. Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology. 2024;20(4):197-205.	Brak cech przeglądu systematycznego
Petrelli 2020	Petrelli F, Perego G, Ghidini A, et al. A systematic review of salvage therapies in refractory metastatic colorectal cancer. International Journal of Colorectal Disease. 2020;35(5):783-94.	Niewłaściwa interwencja
Pfeiffer 2023	Pfeiffer P, Liposits G, Taarpgaard LS. Angiogenesis inhibitors for metastatic colorectal cancer. Translational Cancer Research. 2023;12(12):3241-4.	Brak cech przeglądu systematycznego
Qin 2021	Qin S, Li J, Bai Y, et al. Quality-adjusted survival in patients with metastatic colorectal cancer treated with frukwintynib in the FRESCO trial. Future Oncol. 2021;17(15):1923-31.	Niewłaściwa populacja, populacja, która przed frukwintynibem nie była leczona triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem
Sobrero 2023	Sobrero AF, Dasari A, Lonardi S, et al. Health-related quality of life (HRQoL) associated with frukwintynib in the global phase 3, placebo-controlled, double-blind FRESCO-2 study. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(4):67.	Abstrakt konferencyjny do badania FRESCO-2 (wyniki opisane w rozdziale 4.3.1.4)
Stintzing 2024	Stintzing S, Tabernero J, Satoh T, et al. Quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity (Q-TWiST) analysis of frukwintynib + best supportive care (BSC) compared with placebo + BSC in metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the FRESCO-2 trial. Journal of Clinical Oncology. 2024;42(3).	Abstrakt konferencyjny do badania FRESCO-2 (wyniki opisane w dyskusji rozdział 6.3.4)
Tabernero 2024	Tabernero J, Eng C, Lonardi S, et al. Effect of frukwintynib in patients with heavily pretreated metastatic colorectal cancer according to prognostic factors at baseline: Exploratory analysis of FRESCO-2. 2024. p. S15-S6.	Abstrakt konferencyjny do badania FRESCO-2 (wyniki opisane w dyskusji rozdział 6.3.5)
Wang 2020	Wang L, Cao H, Jiang C, et al. Previous Use of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Agents Decreases Efficacy of Frukwintynib in Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Therapies. Frontiers in Oncology. 2020;10.	Niewłaściwa populacja
Xue 2023	Xue WH, Li XW, Ding YQ, et al. Efficacy and safety of third-line or later-line targeted treatment for patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. Frontiers in Oncology. 2023;13.	Niewłaściwa interwencja
Yan 2023	Yan X, Zhao Z, Tang H. Current status and future of anti-angiogenic drugs in lung cancer. Clinical and Experimental Medicine. 2023;23(6):2009-23.	Brak cech przeglądu systematycznego
Yoshino 2022	Yoshino T, Dasari NA, Lonardi S, et al. 46MO FRESCO-2: a global / multiregional phase III clinical trial (MRCT) evaluating the efficacy and safety of frukwintynib in patients with metastatic colorectal cancer. Annals of oncology. 2022;33:S1446-S7.	Abstrakt konferencyjny do badania FRESCO-2 – powielone wyniki
Zaniboni 2024	Zaniboni A. Sunglasses for Sunlight: Considerations on New Treatment Opportunities for Refractory Colorectal Cancer. Cancers. 2024;16(7).	Brak cech przeglądu systematycznego
Zhang 2020	Zhang Q, Wang Q, Wang X, et al. Regorafenib, TAS-102, or Frukwintynib for metastatic colorectal cancer: any difference in randomized trials? International Journal of Colorectal Disease. 2020;35(2):295-306.	Niewłaściwa interwencja

7.5 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja
Dasari 2023 (FRESCO-2)	Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al. Frukwintynib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. <i>The Lancet</i> . 2023;402(10395):41-53. Nct. A Study of Efficacy and Safety of Frukwintynib (HMPL-013) in Participants With Metastatic Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04322539 2020
Dasari 2021*	Dasari A, Sobrero A, Yao J, et al. FRESCO-2: A global Phase III study investigating the efficacy and safety of frukwintynib in metastatic colorectal cancer. <i>Future Oncology</i> . 2021;17(24):3151-62.

* Skrócony protokół do badania FRESCO-2.

7.6 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Dasari 2021	Dasari A, Yao JC, Sobrero AF, et al. FRESCO-2: a global phase III study of the efficacy and safety of frukwintynib in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). <i>Journal of clinical oncology</i> . 2021;39 (3 SUPPL).	Brak publikacji pełnotekstowej
Gou 2022	Gou H, Yu J, Cai X, Li Q. An observational study of dose-optimization for frukwintynib in elderly patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who had failed standard therapy. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2022;40(16).	Abstrakt konferencyjny
He 2024	He L, Cheng X, Cheng X, Zhou C, Li Q, Tu S. A propensity score-matched comparison of fruquintinib (FRU) versus FRU combined with PD-1 inhibitors for microsatellite stability (MSS) metastatic colorectal cancer: Real-world data. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2024;42(16).	Abstrakt konferencyjny
Li 2017	Li J, Qin S, Bai Y, et al. FRESCO: A Phase III trial evaluating frukwintynib efficacy and safety in 3+ line colorectal cancer patients. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2017;35(15).	Niewłaściwa populacja, populacja, która przed frukwintynibem nie była leczona triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem
Li 2018	Li J, Qin S, Xu RH. Effect of frukwintynib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer the FRESCO randomized clinical trial. <i>JAMA - Journal of the American Medical Association</i> . 2018;319(24):2486-96.	Niewłaściwa populacja, populacja, która przed frukwintynibem nie była leczona triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem
Li 2020	Li J, Guo W, Bai Y, et al. Safety Profile and Adverse Events of Special Interest for Frukwintynib in Chinese Patients with Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Analysis of the Phase 3 FRESCO Trial. <i>Advances in Therapy</i> . 2020;37(11):4585-98.	Niewłaściwa populacja, populacja, która przed frukwintynibem nie była leczona triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem
NCT02196688	Nct. Study of Frukwintynib in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02196688 2014	Niewłaściwa populacja
NCT02314819	Nct. A Phase III Trial Evaluating Frukwintynib Efficacy and Safety in 3+ Line Colorectal Cancer Patients (FRESCO) https://clinicaltrials.gov/show/NCT02314819 2014	Niewłaściwa populacja, populacja, która przed frukwintynibem nie była leczona triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem
Tan 2023	Tan S, Zhang S, Zhou N, et al. Efficacy and safety of frukwintynib dose-escalation strategy for elderly patients	Niewłaściwa populacja

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	with refractory metastatic colorectal cancer: A single-arm, multicenter, phase II study. <i>Cancer Medicine</i> . 2023;12(24):22038-46.	
Wang 2023	Wang Y, Li J, Xu J, et al. PP248 Efficacy and safety of fru- quintnib plus biweekly TAS-102 and stereotactic body radio- therapy (SBRT) for metastatic colorectal cancer: A multi- center phase II trial. <i>ESMO Open</i> . 2023;8(1).	Niewłaściwa interwencja
Xu 2017	Xu RH, Li J, Bai Y, Xu J, Liu T, Shen L, et al. Safety and ef- ficacy of frukwintynib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: a phase Ib study and a ran- domized double-blind phase II study. <i>Journal of Hematology and Oncology</i> . 2017;10(1):1-8.	Niewłaściwa populacja
Xu 2021	Xu R, Qin S, Guo W, Bai Y, Deng Y, Yang L, et al. Subgroup analysis by prior anti-VEGF or anti-EGFR target therapy in FRESCO, a randomized, double-blind, Phase III trial. <i>Future Oncol</i> . 2021;17(11):1339-50.	Niewłaściwa populacja, populacja, która przed frukwintynibem nie była leczona triflurydyną/typi- racylem lub regorafenibem

7.7 Zestawienie odrzuconych badań rzeczywistej praktyki klinicznej

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Deng 2023	Deng YY, Zhang XY, Zhu PF, Lu HR, Liu Q, Pan SY, et al. Comparison of the efficacy and safety of frukwintynib and regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer: A real-world study. <i>Frontiers in Oncology</i> . 2023;13.	Niewłaściwa populacja
Jin 2022	Jin Y, Li J, Shen L, et al. A multi-center effectiveness com- parison study of frukwintynib with constructed external control cohort of other targeted kinase inhibitors using real- world data in third-line treatment of metastatic colorectal cancer. <i>Frontiers in Oncology</i> . 2022;12.	Niewłaściwa populacja, populacja, która przed frukwintynibem nie była leczona triflurydyną/typi- racylem lub regorafenibem
Li 2023	Li L, Wang T, Wu Z, et al. Frukwintynib in combination with sintilimab or TAS-102 as third-line or above treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a real-world study. <i>Translational Cancer Research</i> . 2023;12(11):3034-44.	Niewłaściwa interwencja, ocena frukwintynibu sko- jarzonego z triflury- dyną/typiracylem
Li 2024	Li J, Wang Z, Zhong H, et al. A phase IV study to evaluate the safety of frukwintynib in Chinese patients in real-world clinical practice. <i>Oncologist</i> . 2024.	Niewłaściwa interwencja
Liu 2022	Liu S, Lu L, Pan F, et al. Real-World Data: Frukwintynib in Treating Metastatic Colorectal Cancer. <i>Oncol Res</i> . 2022;29(1):25-31.	Niewłaściwa interwencja
Song 2021	Song Y, Qu T, Zhang H, et al. The real-world practice of frukwintynib for Chinese patients with metastatic colorec- tal cancer. <i>Cancer management and research</i> . 2021;13:6199-205.	Niewłaściwa populacja, populacja, która przed frukwintynibem nie była leczona triflurydyną/typi- racylem lub regorafenibem
Wang 2022	Wang J, Lv H, Chen B, et al. P-252 Real-world data: Differ- ent administration strategies of frukwintynib for metastatic colorectal cancer. <i>Annals of Oncology</i> . 2022;33:S337-S8.	Abstrakt konferencyjny
Wang 2023	Wang Z, Fu H, Huiyan L, et al. Comparison of the efficacy and safety of frukwintynib and frukwintynib combined with immune checkpoint inhibitors in the treatment of meta- static microsatellite stable colorectal cancer: a real-world study. <i>Annals of oncology</i> . 2023;34:S1513-S4.	Abstrakt konferencyjny

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Xu 2024	Xu X, Fu J, Xu H. A real-world study: Efficacy of the third-line therapy of standard therapy versus rechallenge-chemotherapy in refractory metastatic colorectal cancer. 2024. p. S49.	Abstrakt konferencyjny
Zhang 2022	Zhang Q, Chen M, Wang Z, et al. Efficacy and Safety Comparison of Regorafenib and Frukwintynib in Metastatic Colorectal Cancer-An Observational Cohort Study in the Real World. Clinical Colorectal Cancer. 2022;21(3):e152-e61.	Niewłaściwa interwencja
Zhang 2024	Zhang C, Wang Y, Xu J, et al. Predictive and prognostic factors in metastatic colorectal cancer patients treated with frukwintynib: A multicenter real-world analysis. 2024. p. S44.	Abstrakt konferencyjny
Zou 2024	Zou J, Wang Y, Xu J, et al. A Retrospective Study of Trifluridine/Tipiracil with Frukwintynib in Patients with Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer. Journal of Clinical Medicine. 2024;13(1).	Niewłaściwa interwencja, ocena frukwintynibu skojarzonego z trifluryną/tipiracylem

7.8 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

7.8.1 Skala sprawności ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	zgon

7.8.2 Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych RECIST 1.1

Poniżej przedstawiono definicje zmian mierzalnych i niemierzalnych wg RECIST 1.1 (Tab. 33), kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych oraz definicje najlepszej ogólnej odpowiedzi na leczenie (Tab. 34, Tab. 35).

Tab. 33. Zmiany mierzalne i niemierzalne wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).

Parametr	Definicja
Zmiany mierzalne	- zmiany o wielkości ≥ 10 mm w badaniu tomografii komputerowej (przy grubości warstwy < 5 mm), - pomiar suwmiarką ≥ 10 mm w badaniu klinicznym (zmiany, których nie można dokładnie zmierzyć suwmiarką, należy odnotować jako niemierzalne) - węzły chłonne ≥ 15 mm: zmiany mierzalne w osi krótkiej w badaniu tomografii komputerowej (przy grubości warstwy < 5 mm. Pomiar początkowy i podczas obserwacji dotyczy wyłącznie osi krótkiej.

Zmiany niemierzalne	- wszystkie inne zmiany, w tym małe zmiany (najdłuższa średnica < 10 mm lub patologiczne węzły chłonne z krótszą osią $\geq$ 10 mm ale < 15 mm), - zmiany kostne, zapalenie opon miękkich, wodobrzusze, wysięk opłucnowy/osierdziowy, zapalenie naczyń chłonnych skóry/płuc, zapalna choroba piersi i guzy brzuszne (nie będące w obserwacji w badaniach CT, MRI lub PET).
---------------------	--

Tab. 34. Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych wg RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009, Kruczała 2018).

Odpowiedź na leczenie	Zmiany docelowe	Zmiany niedocelowe
całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i> , CR)	- zniknięcie wszystkich zmian będących celem leczenia - wszelkie patologiczne węzły chłonne, niezależnie od tego, czy są to zmiany docelowe, muszą mieć redukcję w osi krótkiej do <10 mm	- zanik wszystkich zmian niedocelowych i normalizacja poziomu markera nowotworowego, - wszystkie węzły chłonne muszą mieć niepatologiczną wielkość (<10 mm oś krótka)
częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i> , PR)	- $\geq$ 30% zmniejszenie sumy średnic docelowych zmian, przyjmując jako odniesienie sumę średnic	- nd
brak całkowitej odpowiedzi i/lub brak progresji (ang. <i>non-CR/non-PD</i>)	- nd	- utrzymywanie się jednej lub więcej zmian niedocelowych i/lub utrzymanie poziomu markera nowotworowego powyżej normy
progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> , PD)	- $\geq$20% wzrost sumy średnic docelowych zmian chorobowych, przyjmując jako odniesienie najmniejszą sumę w badaniu (obejmuje sumę wyjściową, jeśli jest najmniejsza w badaniu), - oprócz względnego wzrostu o $\geq$20%, bezwzględny wzrost musi wynosić $\geq$5 mm lub pojawienie się co najmniej jednej nowej zmiany albo jednoznaczna progresja zmian niedocelowych	- pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian i/lub jednoznaczne progresja istniejących zmian nie docelowych. - Jednoznaczna progresja zwykle nie powinna przebiegać statusu docelowej zmiany. Musi być reprezentatywna dla ogólnej zmiany stanu choroby, a nie dla pojedynczego wzrostu zmiany.
Stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i> , SD)	- brak spełnienia kryteriów PR lub PD.	- nd

Tab. 35. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).

Ocena odpowiedzi na leczenie zmiany docelowej	Ocena odpowiedzi na leczenie zmiany niedocelowej	Nowe zmiany	Ogólna odpowiedź*
CR	CR	Brak	CR
CR	Non-CR/non-PD	Brak	PR
CR	Nie oceniane	Brak	PR
PR	Non-CR/non-PD/nie oceniane	Brak	PR
SD	Non-CR/non-PD/nie oceniane	Brak	SD
PD	Jakakolwiek	Występują/brak	PD
Jakakolwiek	PD	Występują/brak	PD
Jakakolwiek	Jakakolwiek	Występują	PD

* w wyjątkowych okolicznościach jednoznaczna progresja w zmianę niebędących zmianami docelowymi może być uznana za progresję choroby

7.8.3 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Poniżej zamieszczono angielską wersję ogólną kwestionariusza jakości życia pacjentów z nowotworami *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* EORTC QLQ-C30 (EORTC 1995).



AXSANA-Study

POLISH

Patient ID: PL - ____ - ____

EORTC QLQ-C30 (version 3.0.)

Date:

Jesteśmy zainteresowani niektórymi sprawami związanymi z Panem/ią i Pana/i zdrowiem. Prosimy o odpowiedź na wszystkie pytania, wybierając numer, który najbardziej odpowiada Panu/i. Nie ma odpowiedzi „prawidłowych” lub „nieprawidłowych”. Wszystkie udzielone informacje pozostaną ściśle poufne.

	Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
1. Czy ma Pan/i kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności, np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki?	1	2	3	4
2. Czy <u>długi</u> spacer męczy Pana/ią?	1	2	3	4
3. Czy <u>krótki</u> spacer poza domem sprawia Panu/i trudności?	1	2	3	4
4. Czy musi Pan/i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?	1	2	3	4
5. Czy potrzebuje Pan/i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?	1	2	3	4

Czy w ostatnim tygodniu:

	Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
6. Był/a Pan/i ograniczony/a w wykonywaniu pracy lub innych codziennych czynności?	1	2	3	4
7. Był/a Pan/i ograniczony/a w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?	1	2	3	4
8. Odczuwał/a Pan/i duszności?	1	2	3	4
9. Miał/a Pan/i bóle?	1	2	3	4
10. Potrzebował/a Pan/i odpoczynku?	1	2	3	4
11. Miał/a Pan/i trudności ze snem?	1	2	3	4
12. Odczuwał/a Pan/i osłabienie?	1	2	3	4
13. Odczuwał/a Pan/i brak apetytu?	1	2	3	4
14. Odczuwał/a Pan/i nudności?	1	2	3	4
15. Wymiotował/a Pan/i?	1	2	3	4
16. Miewał/a Pan/i zaparcia?	1	2	3	4

Proszę wypełnić następną stronę

Czy w ostatnim tygodniu:	Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
17. Miewał/a Pan/i biegunkę?	1	2	3	4
18. Był/a Pan/i zmęczony/a?	1	2	3	4
19. Ból przeszkadzał Panu/i w codziennych zajęciach?	1	2	3	4
20. Miał/a Pan/i trudności w skupianiu się np. przy czytaniu gazety lub oglądaniu telewizji?	1	2	3	4
21. Czuł/a się Pan/i spięty/a?	1	2	3	4
22. Martwił/a się Pan/i?	1	2	3	4
23. Czuł/a się Pan/i rozdrażniony/a?	1	2	3	4
24. Czuł/a się Pan/i przygnębiony/a?	1	2	3	4
25. Miał/a Pan/i trudności w zapamiętywaniu?	1	2	3	4
26. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie zakłócały Pana/i życie <u>rodzinne</u> ?	1	2	3	4
27. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie przeszkadzały w Pana/i życiu <u>towarzyskim</u> ?	1	2	3	4
28. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie powodowały kłopoty finansowe?	1	2	3	4

Przy następnych pytaniach proszę zakreślić cyfrę od 1 do 7, która najbardziej Pana/i dotyczy

29. Jak ocenia Pan/i ogólny stan swojego zdrowia w ubiegłym tygodniu?

1 2 3 4 5 6 7
bardzo zły doskonały

30. Jak ocenia Pan/i ogólną jakość swego życia w ubiegłym tygodniu?

1 2 3 4 5 6 7
bardzo zła doskonała

7.8.4 Kwestionariusz EQ-5D-5L

Poniżej zamieszczono polską wersję kwestionariusza EQ-5D-5L, składającego się z 2 części: systemu opisowego EQ-5D i wizualnej skali analogowej EQ (EQ VAS) (EQ-5D-5L 2024).

Pod każdym nagłówkiem proszę zaznaczyć JEDEN kwadrat, aby wybrać stwierdzenie najlepiej określające Pana/Pani zdrowie DZISIAJ.

PORUSZANIE SIĘ

- Nie mam żadnych problemów z chodzeniem
Mam niewielkie problemy z chodzeniem
Mam umiarkowane problemy z chodzeniem
Mam poważne problemy z chodzeniem
Nie jestem w stanie chodzić

☐
☐
☐
☐
☐

• Chcielibyśmy wiedzieć: jak dobre lub jak złe jest Pana/Pani zdrowie DZISIAJ.

• Ta skala jest ocenowana od 0 do 100

• 100 oznacza najlepsze zdrowie jakie można sobie wyobrazić.
0 oznacza najgorsze zdrowie jakie można sobie wyobrazić.

• Proszę zaznaczyć krzyżykiem (X) miejsce na skali, które pokazuje jak jest Pana/Pani zdrowie DZISIAJ.

• Teraz liczbę, którą zaznaczyła Pani na skali proszę wpisać w okienko poniżej.

SAMOÓBSŁUGA

- Nie mam żadnych problemów z myciem i ubieraniem się
Mam niewielkie problemy z myciem i ubieraniem się
Mam umiarkowane problemy z myciem i ubieraniem się
Mam poważne problemy z myciem i ubieraniem się
Nie mogę sama się umyć ani ubrać

☐
☐
☐
☐
☐
ZWYKŁE CZYNNOŚCI (np. praca, nauka, zajęcia domowe, aktywności rodzinne, zajęcia w czasie wolnym)

- Nie mam żadnych problemów z wykonywaniem moich zwykłych czynności
Mam niewielkie problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności
Mam umiarkowane problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności
Mam poważne problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności
Nie jestem w stanie wykonywać moich zwykłych czynności

☐
☐
☐
☐
☐

PANA/PANI ZDROWIE DZISIAJ =

BÓL / DYSKOMFORT

- Nie odczuwam żadnego bólu ani dyskomfortu
Odczuwam niewielki ból lub dyskomfort
Odczuwam umiarkowany ból lub dyskomfort
Odczuwam silny ból lub dyskomfort
Odczuwam krwawczy ból lub dyskomfort

☐
☐
☐
☐
☐
NIEPOKÓJ / PRZYGNĘBIENIE

- Nie jestem niespokojny/a ani przygnębiony/a
Jestem trochę niespokojny/a lub przygnębiony/a
Jestem umiarkowanie niespokojny/a lub przygnębiony/a
Jestem bardzo niespokojny/a lub przygnębiony/a
Jestem krwawczo niespokojny/a lub przygnębiony/a

☐
☐
☐
☐
☐


7.9 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 04.09.2024
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.1.4
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	

Wymaganie	Rozdział/Tabela
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi	
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 7.5
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 7.1
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.3, 4.4
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.5
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA 2020).....	21
Ryc. 2. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego w badaniu FRESCO-2 (Dasari 2023).	38
Ryc. 3. Analiza skuteczności frukwentynibu w porównaniu do placebo w populacji ITT z przerzutowym rakiem jelita grubego: przeżycie całkowite (OS) - analiza subpopulacji w badaniu FRESCO-2 (Dasari 2023).	39
Ryc. 4. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego w badaniu FRESCO-2 (Dasari 2023).	40
Ryc. 5. Analiza skuteczności frukwentynibu w porównaniu do placebo w populacji ITT z przerzutowym rakiem jelita grubego: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - analiza subpopulacji w badaniu FRESCO-2 (Dasari 2023).	41
Ryc. 6. Najmniejsza zmiana średniej otrzymanej metodą najmniejszych kwadratów (LSM) w stosunku do wartości wyjściowej: globalny stan zdrowia QLQ-C30 i EQ-5D-5L VAS (populacja ITT) w badaniu FRESCO-2.	44
Ryc. 7. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem frukwentynibem odnotowane w systemie FAERS (FAERS 2024).....	56

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	12
Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.	15
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).	17
Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa frukwintynibu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego.	24
Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa frukwintynibu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego – cd.	24
Tab. 6. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.	27
Tab. 7. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.	28
Tab. 8. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.	29
Tab. 9. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania.	32
Tab. 10. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.	34
Tab. 11. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.	36
Tab. 12. Skuteczność leczenia frukwintynibu w porównaniu do placebo w populacji ITT z przerzutowym rakiem jelita grubego: przeżycie całkowite (OS).	38
Tab. 13. Skuteczność leczenia frukwintynibu w porównaniu do placebo w populacji ITT z przerzutowym rakiem jelita grubego: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).	40
Tab. 14. Analiza punktów końcowych aktywności przeciwnowotworowej w populacji ITT z przerzutowym rakiem jelita grubego z badania FRESCO-2.	42
Tab. 15. Porównanie bezpieczeństwa fruquintynibu z placebo: zdarzenia niepożądane. ..	46
Tab. 16. Porównanie bezpieczeństwa fruquintynibu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane.	50
Tab. 17. Porównanie bezpieczeństwa fruquintynibu z placebo: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.	51
Tab. 18. Porównanie bezpieczeństwa fruquintynibu z placebo: zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.	51
Tab. 19. Porównanie bezpieczeństwa fruquintynibu z placebo: inne zdarzenia niepożądane.	54
Tab. 20. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji, raportowanych przez WHO (stan na lipiec 2024, VigiBase 2024).	56
Tab. 21. Zestawienie wyników dla pierwszorzędowego punktu końcowego i kluczowego drugorzędowego punktu końcowego z badania FRESCO-2.	63

Tab. 22. Analiza punktów końcowych aktywności przeciwnowotworowej w badaniu FRESCO-2.....	63
Tab. 23. Przeżycie całkowite ocenione w poszczególnych subpopulacjach.	66
Tab. 24. Wyniki skuteczności w badaniu FRESCO-2 według ramienia leczenia i wyjściowych czynników prognostycznych.	68
Tab. 25. Porównanie wyników skuteczności z badania FRESCO-2 dla populacji ITT i subpopulacji europejskiej.	69
Tab. 26. Dane dotyczące skuteczności FRESCO-2 w ujęciu ogólnym oraz w podziale na podgrupy rasy azjatyckiej i nieazjatyckiej.....	70
Tab. 27. Dane dotyczące bezpieczeństwa FRESCO-2 w ujęciu ogólnym oraz w podziale na podgrupy rasy azjatyckiej i nieazjatyckiej.....	70
Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa frukwentynibu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego w bazie Medline (PubMed) na dzień 04.09.2024.	73
Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa frukwentynibu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego w bazie Embase na dzień 04.09.2024.	73
Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa frukwentynibu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego w bazie Cochrane na dzień 04.09.2024.	73
Tab. 31. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	74
Tab. 32. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook’a (Cook 1997).....	75
Tab. 33. Zmiany mierzalne i niemierzalne wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).	81
Tab. 34. Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych wg RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009, Kruczała 2018).....	82
Tab. 35. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).....	82

Bibliografia

- AMSTAR http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php; dostęp: 19.07.2024
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD K. Krawczyk-Kopras, D. Golicki, M. Niewada. Frukewintynib (Fruzaqla®) w leczeniu przerzutowego raka jelita. Analiza Problemu Decyzyjnego. Warszawa 2024
- Arnold 2024 Arnold D, Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Fernandez MEE, Yoshino T, et al. FRESCO-2: a global phase 3 multiregional clinical trial (MRCT) evaluating the efficacy and safety of frukewintynib in patients (pts) with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC). *Oncology research and treatment*. 2024;47:56-7.
- ChPL Fruzaqla® https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/fruzaqla-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 19.07.2024]
- clinicaltrials.gov (NCT04322539) <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04322539?term=fresco-2&rank=1> [dostęp: 19.07.2024]
- Cochrane Handbook Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/>, rozdział 8.5, dostęp: 19.07.2024
- Cook 1997 Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The Relation between Systematic Reviews and Practice Guidelines. *Ann Intern Med* 1997;127:210-6.
- Dasari 2021 Dasari A, Sobrero A, Yao J, et al. FRESCO-2: A global Phase III study investigating the efficacy and safety of frukewintynib in metastatic colorectal cancer. *Future Oncology*. 2021;17(24):3151-62.
- Dasari 2023 (FRESCO-2) Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al. Frukewintynib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet*. 2023;402(10395):41-53.
- Dasari 2023a Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al. Subgroup analyses of safety and efficacy by number and types of prior lines of treatment in FRESCO-2, a global phase III study of frukewintynib in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16):3604.
- Eisenhauer 2009 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45(2):228-247.
- Eng 2023 Eng C, Dasari A, Lonardi S, et al. Analysis of frukewintynib adverse events of special interest from phase 3 of the FRESCO-2 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16):3601.
- EORTC 1995 European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires <https://qol.eortc.org/questionnaires/> [dostęp: 22.03.2023]
- EORTC 2009 EORTC QLQ-C30 (Version 3) (eubrest.com) [dostęp: 28.04.2023]
- EORTC 2009 EORTC. Course on Quality of Life, Symptom Research and Patient Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials. 25-27 November 2009. Brussels, Belgium.
- EQ-5Q-5L <https://euroqol.org/information-and-support/euroqol-instruments/eq-5d-5l/> [dostęp: 12.07.2024]
- FAERS 2024 <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 16.07.2024]

Fruzaqla® EPAR: Assessment Report 2024	https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fruzaqla-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 19.07.2024]
Kotani 2023	Kotani D, Yoshino T, Paulson AS, et al. 93P Efficacy and safety of frukwtynib (F) + best supportive care (BSC) vs placebo (P) + BSC in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC): asian vs non-Asian outcomes in FRESCO-2. <i>Annals of oncology</i> . 2023;34:S1506-S7.
Kruczała 2018	Kruczała M. Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych – od RECIST 1.0 do iRECIST. <i>Medycyna Praktyczna</i> , 2018. https://www.mp.pl/onkologia/artykuly/przegladowe/179729,radiologiczne-kryteria-oceny-odpowiedzi-na-leczenie-w-guzach-litych-od-recist-10-do-irecist [dostęp: 22.12.2021]
Osoba 1994	Osoba D, Zee B, Pater J et al. Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. 1994 Oct;3(5):353-64.
PRISMA 2020	PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only. PRISMA 2020 flow diagram – PRISMA statement (prisma-statement.org) [dostęp: 03.09.2024]
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Sobrero 2023	Sobrero AF, Dasari A, Lonardi S, et al. Health-related quality of life (HRQoL) associated with frukwtynib in the global phase 3, placebo-controlled, double-blind FRESCO-2 study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2023;41(4):67.
Stintzing 2024	Stintzing S, Tabernero J, Satoh T, et al. Quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity (Q-TWiST) analysis of frukwtynib + best supportive care (BSC) compared with placebo + BSC in metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the FRESCO-2 trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2024;42(3).
Tabernero 2024	Tabernero J, Eng C, Lonardi S, et al. Effect of frukwtynib in patients with heavily pretreated metastatic colorectal cancer according to prognostic factors at baseline: Exploratory analysis of FRESCO-2. 2024. p. S15-S6.
VigiBase 2024	https://www.vigiaccess.org/ [dostęp: 19.07.2024]
Zawisza 2010	Zawisza K, Tobiasz-Adamczyk B, Nowak W et al. Trafność i rzetelność kwestionariusza oceny jakości życia EORTC QLQ C30 oraz jego modułu dotyczącego pacjentek z nowotworami piersi (EORTC QLQ BR23). <i>Ginekol Pol</i> . 2010, 81, 262-267.