

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

## **Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

5. November 2024

### **Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

### **Fruquintinib (kolorektales Karzinom, vorbehandelte Pat.)**

veröffentlicht am 15. Oktober 2024

Vorgangsnummer 2024-07-15-D-1076

IQWiG Bericht Nr. 1867

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Fruquintinib (Fruzaqla®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit / Remissionsrate
      4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported-Outcome
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Fruquintinib (Fruzaqla®) ist das erste Verfahren der frühen Nutzenbewertung für dieses neue Arzneimittel. Fruquintinib ist zugelassen zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Trifluridin Tipiracil**

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	Best Supportive Care	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Best Supportive Care ist ein Standard in diesem Stadium der Erkrankung.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist FRESCO-2, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Wirksamkeit von Fruquintinib versus Placebo bei Pat. mit refraktärem, metastasiertem, kolorektalem Karzinom nach intensiver und vielfältiger Vortherapie.
- Fruquintinib führte gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Median 1,9 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (Median 2,6 Monate), nicht zur Steigerung der Ansprechraten.
- Das Nebenwirkungsprofil von Fruquintinib entspricht den bisherigen Erfahrungen mit Angiogenese-Inhibitoren.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Fruquintinib auf der Basis von FRESCO-2 den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Fruquintinib ist eine neue Option bei Pat. mit refraktärem, metastasiertem, kolorektalem Karzinom nach intensiver Vortherapie.

## 2. Einleitung

Das kolorektale Karzinom ist bei Frauen der zweit- und bei Männern der dritthäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 70-75 Jahren. Personen mit genetischer Belastung können schon im frühen Erwachsenenalter erkranken.

Die Prognose von Pat. mit Kolonkarzinom ist abhängig vom Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und weiteren biologischen Risikofaktoren. Die Therapie orientiert sich an den Stadien. Für die Mehrzahl von Pat. im Stadium IV ist das primäre Therapieziel die Kontrolle der Tumorerkrankung, d.h. die Linderung oder Vermeidung von Symptomen und die Verlängerung der Überlebenszeit.

Die Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der kolorektalen Karzinome haben in den vergangenen 10 Jahren zu einer kontinuierlichen Abnahme der Sterblichkeit geführt.

### 3. Stand des Wissens

Auch nach unterschiedlichen und intensiven Vortherapien sind viele Pat. mit fortgeschrittenem, metastasiertem, kolorektalem Karzinom in einem guten Allgemeinzustand und haben einen Therapiewunsch [1, 2]. Die weitere Behandlung wird von der Art, Dauer und der Effektivität der Vortherapie, dem klinischen Therapieziel, dem Allgemeinzustand einschl. Komorbiditäten und von der (molekular)pathologischen Konstellation bestimmt. Auch bei Pat. mit metastasiertem, kolorektalem Karzinom nach Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Therapie und Anti-EGFR-Therapie gibt es zugelassene Therapieoptionen. Dazu gehören Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab [3-5], Regorafenib [6, 7], Encorafenib / Cetuximab bei Pat. mit BRAF<sup>V600E</sup>-Mutation [8], Nivolumab / Ipilimumab bei Pat. mit MSI-H-Tumoren [9], NTRK-Inhibitoren bei Nachweis einer NTRK-Fusion [10, 11] sowie RET-Inhibitoren bei Nachweis einer RET-Fusion [12, 13]. Bei Pat. mit HER2-Positivität kann Trastuzumab/Tucatinib [14] oder Trastuzumab-Deruxtecan im Off-Label-Use eingesetzt werden [15].

Fruquintinib ist ein selektiver Inhibitor der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptoren VEGFR-1, VEGFR-2 und VEGFR-3. Fruquintinib wird oral appliziert.

**Tabelle 2: Therapie mit Fruquintinib beim kolorektalem Karzinom**

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )
FRESCO-2 [16], Dossier	Metastasiertes, refraktäres, kolorektales Karzinom	Placebo + BSC	Fruquintinib + BSC	691 (2:1)	0 vs 1,5 <sup>6</sup>  p = 0,059	1,8 vs 3,7  0,32 <sup>7</sup> p < 0,001	4,8 vs 7,4  0,66 p < 0,001

<sup>1</sup> N - Anzahl Pat.; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie;

## 4. Dossier und Bewertung von Fruquintinib

### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat Best Supportive Care als ZVT festgelegt. Das ist nachvollziehbar. Einzige relevante Änderung in der Vortherapie ist die aktuelle Erweiterung des Einsatzes von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab.

### 4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist FRESCO-2, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [16].

### 4. 3. Endpunkte

#### 4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem, kolorektalem Karzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungs-

studie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde signifikant verlängert (HR 0,66; Median 2,6 Monate). Die Kurven in der Kaplan-Meyer-Analyse divergieren schon nach einem Monat. Die Überlebensrate nach 18 Monaten ist in den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich.

#### **4. 3. 2. Morbidität**

##### **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate**

Das progressionsfreie Überleben war sekundärer Endpunkt von FRESCO-2. Sie wurde signifikant verlängert (HR 0,32; Median 1,9 Monate). Die Ansprechrate lag bei auch im Fruquintinib-Arm nur bei 1,5%.

##### **4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurden mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Hier ergaben sich Hinweise auf eine Verlängerung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung von emotionaler, sozialer und Rollenfunktion im Fruquintinib-Arm. Allerdings wird die Auswertung durch niedrige Rücklaufquoten beeinträchtigt.

##### **4. 3. 3. Nebenwirkungen**

Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 wurden bei 63% der Pat. im Fruquintinib-Arm und bei 50% im Placebo-Arm berichtet. Im Fruquintinib-Arm traten häufiger Hypertonie (14%), Asthenie (8%) und Hand-Fuß-Syndrom (6%) auf. Bei 19,9% der Pat. wurde die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag in beiden Armen bei 12,6%. Die Nebenwirkungsraten sind in der Originalpublikation übersichtlich zusammengefasst.

#### **4. 4. Bericht des IQWiG**

In der Gesamtschau sieht der Bericht positive Effekte von Fruquintinib bei der Gesamtüberlebenszeit sowie negative Effekte bei Nebenwirkungen. Die Klassifikation einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einem Median von 2,8 Monaten ist durch methodische Schwächen der zugrundeliegenden Methodik bedingt. Diese Verlängerung resultiert nicht in einer Erhöhung der Überlebensrate.

Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.

#### **5. Klinische Bewertung des Nutzens**

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Fruquintinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [17].

ESMO-MCBS v1.1      Fruquintinib:                      3

#### **6. Kombination**

Fruquintinib wird nicht in Kombination mit anderen, antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln eingesetzt.

## 7. Diskussion

Bei Pat. mit metastasiertem, kolorektalem Karzinom nach Therapie mit Chemotherapie (Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, Irinotecan), Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Der Bedarf in Deutschland ist größer durch die Marktrücknahme von Regorafenib. Der Bedarf besteht auch nach der Zulassung von Einsatzes von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab.

Fruquintinib ist ein selektiver Inhibitor von VEGF-Rezeptoren und damit eine Weiterentwicklung dieses pharmakologischen Konzeptes.

Im Kontext dieser Nutzenbewertung zu diskutieren sind:

### Gesamtüberlebenszeit

Ziel der Therapie in dieser Behandlungsphase ist die Verlängerung der Überlebenszeit mit Verbesserung oder zumindest Erhalt der Lebensqualität. Das kann durch Fruquintinib erreicht werden. Die Überlebenszeit wird im Median um 2,8 Monate verlängert. Der Unterschied ist statistisch signifikant und auch klinisch relevant. Das Ziel einer signifikanten Steigerung der Überlebensrate nach 1 oder 2 Jahren wird durch Fruquintinib nicht erreicht.

Die Remissionsraten liegen unter Fruquintinib sehr niedrig.

### Nebenwirkungen

Das Spektrum der unerwünschten Ereignisse liegt im Rahmen der bisher beschriebenen Nebenwirkungen von VEGF-Rezeptoren-Inhibitoren. Zur Vermeidung von negativen Einflüssen auf die Lebensqualität ist ggf. und zeitnah eine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Fruquintinib ist eine wichtige Erweiterung des therapeutischen Spektrums bei Pat. mit refraktärem, metastasiertem, kolorektalem Karzinom.

## 8. Literatur

1. S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom, Januar 2019, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-007OL.html>
2. Kolonkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2024. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@_@guideline/html/index.html)
3. Mayer R, Van Cutsem E, Falcone A et al.: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 372:1909-1919, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1414325](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414325)
4. Xu J, Kim TW, Shen L et al.: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. J Clin Oncol 36:350-358, 2018. DOI: [10.1200/JCO.2017.74.3245](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.3245)
5. Prager GW, Taieb J, Fakih M et al.: Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med 388:1657-1667, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2214963](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214963)

6. Grothey A, van Cutsem E, Sobrero A et al.: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381:303-312, 2013. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61900-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X)
7. Li J, Qin S, Xu R et al.: Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:619-629, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)70156-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70156-7)
8. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R et al.: Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in *BRAF* V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 381:1632-1643, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1908075](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908075)
9. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al.: Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 10;36(8):773-779. DOI:[10.1200/JCO.2017.76.9901](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901)
10. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al.: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 378:731-739, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1714448](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448)
11. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al.: Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 21:271-282, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)
12. Subbiah V, Cassier PA, Siena S et al.: Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with RET fusion-positive solid tumors from the phase 1/2 ARROW trial. *Nat Med* Aug 12, 2022. DOI: [10.1038/s41591-022-01931-y](https://doi.org/10.1038/s41591-022-01931-y)
13. Subbiah V, Wolf J, Konda B et al.: Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol* 23:1261-1273, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00541-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00541-1)
14. Strickler JH, Cercek A, Siena S et al.: Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 24:496-508, 2023. DOI: [10.1016/S1470-2045\(23\)00150-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00150-X)
15. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K et al.: Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 22:779-789, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00086-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00086-3)
16. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2023;402:41-53. DOI:[10.1016/S0140-6736\(23\)00772-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00772-9)
17. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz (Universitätsmedizin Mannheim, III. Medizinische Klinik, Mannheim) erarbeitet.*