



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: FRUQUINTINIBUM

INDICAȚIE: în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CRCm – cancer colorectal metastatic) care au fost tratați anterior cu terapiile standard disponibile, inclusiv cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, medicamente anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor – factor de creștere al endoteliului vascular) și medicamente anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor – receptorul factorului de creștere epidermică) și care au evoluat sau au intoleranță la tratament fie la trifluridină/tipiracil, fie la regorafenib

Data depunerii dosarului

19.12.2025

Numărul dosarului

92353 și 92355

PUNCTAJ: 77



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: FRUQUINTINIBUM

1.2. DC: FRUZAQLA 1 mg și 5 mg capsule

1.3. Cod ATC: L01EK04

1.4. Data eliberării APP: 20 iunie 2024

1.5. Deținătorul de APP: Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului: mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	capsule	
Concentrație	1 mg	5 mg
Calea de administrare	orală	
Mărimea ambalajului	cutie x 21 cps	cutie x 21 cps

1.8. Preț aprobat conform avizelor Ministerului Sănătății nr. AFR 11721/27.11.2025 și AFR 12413/05.12.2025

Mărimea ambalajului	cutie x 21 cps	cutie x 21 cps
Concentrație	1 mg	5 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	4814,99	20871,86
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	229,29	993,90

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : FRUZAQLA în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CRCm – cancer colorectal metastatic) care au fost tratați anterior cu terapiile standard disponibile, inclusiv cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, medicamente anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor – factor de creștere al endoteliului vascular) și medicamente anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor – receptorul factorului de creștere epidermică) și care au evoluat sau au intoleranță la tratament fie la trifluridină/tipiracil, fie la regorafenib.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu FRUZAQLA trebuie inițiat de către un medic cu experiență în administrarea terapiei împotriva cancerului.

Doze



Doza recomandată de fruquintinib este de 5 mg (o capsulă de 5 mg) o dată pe zi, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi, timp de 21 de zile consecutiv, urmată de o perioadă de repaus de 7 zile pentru a acoperi un ciclu complet de 28 de zile.

Durata tratamentului

Tratamentul cu fruquintinib trebuie continuat până la evoluția bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Doze omise sau vărsături

Dacă o doză este omisă timp de mai puțin de 12 ore, aceasta trebuie luată, iar următoarea doză trebuie luată conform schemei de administrare. Dacă o doză este omisă timp de mai mult de 12 ore, aceasta nu mai trebuie luată, iar următoarea doză trebuie luată conform schemei de administrare. Dacă pacientul vomită după ce a luat o doză, nu trebuie să repete doza în aceeași zi, ci să reia administrarea normală, așa cum a fost prescrisă, în ziua următoare.

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Tratamentul cu FRUZAQLA nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece FRUZAQLA nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste.

Copii și adolescenți

FRUZAQLA nu prezintă o utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația de neoplasm colorectal metastatic.

Mod de administrare

FRUZAQLA este administrat pe cale orală. Capsulele pot fi luate cu sau fără alimente și trebuie înghițite întregi. Capsulele nu trebuie mestecate, dizolvate sau deschise, deoarece nu se cunosc efectele potențiale ale acestor modificări.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Fruquintinib este un inhibitor selectiv de tirozin-kinază al VEGFR 1, 2 și 3, cu efecte antitumorale rezultate din suprimarea angiogenezei tumorale.

Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, Takeda Pharmaceuticals SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul inovativ cu DCI FRUQUINTINIBUM, denumire comercială FRUZAQLA 1 mg și 5 mg capsule, în indicația terapeutică:

„FRUZAQLA în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CRCm – cancer colorectal metastatic) care au fost tratați anterior cu terapiile standard disponibile, inclusiv cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, medicamente anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor – factor de creștere al endoteliului vascular) și medicamente anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor – receptorul factorului de creștere epidermică) și care au evoluat sau au intoleranță la tratament fie la trifluridină/tipiracil, fie la regorafenib”.

Cererea a fost formulată în conformitate cu criteriile de evaluare prevăzute în Tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare.

Cancerul colorectal – caracteristici generale, epidemiologie, tratament

Cancerul colorectal este o tumoră malignă a colonului sau rectului. În 60% până la 80% din cazuri, se dezvoltă dintr-o tumoră benignă (polip adenomatos). Timpul necesar pentru ca un polip să se transforme în cancer este estimat la 5 până la 10 ani.

Stadiul bolii la momentul diagnosticării este cel mai relevant factor prognostic. Diagnosticul precoce, de exemplu în timpul unui examen de screening, este asociat cu un prognostic excelent și o rată de vindecare foarte mare (9 din 10 cazuri). Metastazele se observă în 40 până la 60% din cazuri. Aproximativ 15-30% dintre pacienți prezintă inițial boală în stadiul IV, iar până la 50% vor progresa în acest stadiu pe parcursul bolii.

În general, patologia se diagnostichează în urma apariției simptomelor digestive (sângerare rectală, melenă, sindrom rectal, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal etc.), simptomelor generale (pierdere în greutate inexplicabilă, astenie, febră etc.), simptomelor fizice (masă abdominală etc.) sau simptomelor biologice (anemie, sindrom inflamator etc.). Vârsta mediană la momentul diagnosticului a fost de 71 de ani la bărbați și 72 de ani la femei.

În cazurile de progresie metastatică, pacienții pot prezenta simptome legate de metastaze. Metastazele se localizează cel mai frecvent la nivelul ganglionilor limfatici regionali, ficatului, plămânilor și peritoneului.

Marea majoritate a cancerelor colorectale (CRC) sunt carcinoame, iar peste 90% dintre ele adenocarcinoame. Cancerile de colon și rect sunt grupate sub denumirea de CRC, deoarece au multe caracteristici identice în comun. Terapiile sistemice utilizate în tratamentul avansat nu diferențiază între cancerile primare de colon și rect.

Epidemiologie



CRC este al treilea cancer ca frecvență la nivel mondial, cu 1,1 milioane de cazuri noi pe an și este a doua cauză principală de deces prin cancer. În UE, este al doilea cancer ca frecvență. Rata mortalității în UE este de 15-20 din 100.000 la bărbați și de 9-14 din 100.000 la femei și a scăzut în timp, în special la femei.

În România, cancerul colorectal reprezintă în prezent o problemă majoră de sănătate publică, ocupând **primul loc** în clasamentul bolilor oncologice ca incidență (13541 cazuri în 2022) și locul al doilea în ceea ce privește decesele cauzate de cancer (10).

Tratament

Managementul terapeutic al pacienților cu cancer colorectal metastatic se bazează în principal pe evaluarea posibilității de rezecție a tumorii primare și a metastazelor.

Recomandările europene ale Societății Europene de Oncologie Medicală (ESMO) 2023 (5) fac distincție între pacienții rezecabili de la diagnostic (grupa 0 din ESMO) de alți pacienți (potențial rezecabili și probabil niciodată rezecabili).

La pacienții rezecabili de la diagnosticarea bolii, se recomandă intervenția chirurgicală metastatică curativă, însoțită de chimioterapie perioperatorie (pre și postoperatorie), în special protocolul FOLFOX (oxaliplatină + 5FU).

La pacienții a căror boală nu este inițial rezecabilă, utilizarea chimioterapiei în combinație cu terapii țintite este recomandată ca tratament de primă linie (cu excepția cazurilor de contraindicație: insuficiență organică, scor ECOG alterat, insuficiență cardiacă). Alegerea trebuie să ia în considerare statusul RAS, BRAF, MSI/dMMR și localizarea tumorii primare.

Principalele scheme de chimioterapie de primă linie (LV5FU2, capecitabină, FOLFOX/FOLFIRI/CAPOX) includ sistematic o fluoropirimidină (5FU sau capecitabină). În ceea ce privește terapiile țintite, se pot utiliza anticorpii anti-VEGF bevacizumab (AVASTIN) și anticorpii anti-EGFR, cum ar fi panitumumab (VECTIBIX) și cetuximab (ERBITUX).

Tratamentul de linia a doua pentru pacienții cu cancer colorectal metastatic (mCRC) depinde de tratamentele de linia întâi primite, precum și de statusul mutațional al tumorilor. De asemenea, se bazează în principal pe chimioterapie, cel mai adesea combinată cu terapie țintită utilizând un agent anti-EGFR sau anti-VEGF, în funcție de combinația primită ca tratament de primă linie.

Conform recomandărilor europene ale Societății Europene de Oncologie Medicală (ESMO) actualizate în 2024 (6), la pacienții tratați anterior cu alternative disponibile, inclusiv chimioterapii pe bază de fluoropirimidină, chimioterapii pe bază de oxaliplatină și irinotecan, agenți anti-VEGF și agenți anti-EGFR, și la care boala a progresat sau nu sunt eligibili pentru aceste tratamente, sunt posibile trei opțiuni: monoterapia cu LONSURF (trifluridină/tipiracil) sau STIVARGA (regorafenib), precum și combinația de LONSURF (trifluridină/tipiracil) + bevacizumab.

La pacienții cu mutație BRAF, se preferă opțiunea BRAFTOVI (encorafenib) în combinație cu cetuximab, dacă nu este utilizată în a doua linie.

După STIVARGA (regorafenib) și LONSURF (trifluridină/tipiracil), nu există un comparator relevant clinic, iar pacienții sunt tratați cu tratament de susținere (BSC, best supportive care).

Tratamentele rambursate în România pentru cancerul colorectal metastatic (mCRC)

În România, managementul terapeutic al pacienților cu **cancer colorectal metastatic (mCRC)** include chimioterapie sistemică în asociere cu terapii țintite și imunoterapie pentru subgrupuri moleculare selectate.

1. Tratamentul de primă linie

Tratamentul de primă linie se bazează pe **chimioterapie pe bază de fluoropirimidine** (FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX etc.), în asociere cu terapii țintite.

Terapiile biologice rambursate sunt:

- **Bevacizumab** (anti-VEGF) – în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine, indiferent de linia de tratament.
- **Cetuximab** (anti-EGFR) – la pacienții cu tumori **RAS wild-type**, în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin sau irinotecan.
- **Panitumumab** (anti-EGFR) – la pacienții **RAS wild-type**, în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și oxaliplatin/irinotecan.

2. Tratamentul de linia a doua

După progresia bolii sub tratamentul de primă linie, sunt utilizate combinații de chimioterapie cu terapii anti-angiogenice sau anti-EGFR.

Opțiunile rambursate includ:

- **Aflibercept** în asociere cu schema **FOLFIRI**, la pacienții care au progresat după tratament pe bază de oxaliplatin.
- continuarea sau schimbarea terapiei biologice anti-VEGF sau anti-EGFR în combinație cu chimioterapie.

3. Opțiuni pentru pacienți cu biomarkeri specifici

Pentru subgrupuri moleculare definite sunt rambursate terapii imunologice:

- **Pembrolizumab** – în monoterapie pentru pacienții cu **MSI-H/dMMR**, atât în prima linie, cât și după tratamente anterioare.
- **Nivolumab + ipilimumab** – pentru pacienții cu **MSI-H/dMMR**, în prima linie sau după chimioterapie.

4. Tratamentul liniilor tardive (după epuizarea terapiilor standard)

Pentru pacienții la care boala a progresat după terapiile standard, sunt rambursate:

- **Regorafenib** – monoterapie după eșecul chimioterapiilor pe bază de fluoropirimidine, oxaliplatin și irinotecan, precum și al terapiilor anti-VEGF și anti-EGFR – ca terapie de **linia a 3-a**.

- **Trifluridină/tipiracil (Lonsurf)** – ca monoterapie sau în asociere cu **bevacizumab**, după administrarea anterioară a tratamentelor standard – terapie **L3+**.

Situația liniilor foarte tardive (L4+)

Conform protocoalelor actuale și ghidurilor ESMO (6):

- opțiunile terapeutice disponibile după epuizarea chimioterapiilor standard și a terapiilor biologice sunt **regorafenib și trifluridină/tipiracil ± bevacizumab**;
- după progresia sub aceste tratamente, **nu există terapii sistemice standard cu beneficii demonstrate**, pacienții fiind de regulă tratați cu **tratament suportiv (BSC, best supportive care)**.

Poziționarea FRUZAQLA (fruquintinib)

Fruquintinib este indicat pentru pacienții cu **mCRC tratați anterior cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine, oxaliplatin și irinotecan, precum și cu terapii anti-VEGF și anti-EGFR**, și la care boala a progresat sau au intoleranță la **regorafenib și trifluridină/tipiracil**. Această indicație corespunde practic **liniilor foarte tardive de tratament (L4+)**.

În contextul terapiilor rambursate în România, după **regorafenib și trifluridină/tipiracil**, nu există alte opțiuni terapeutice standard. Prin urmare, **fruquintinib poate reprezenta o opțiune terapeutică suplimentară pentru pacienții aflați după epuizarea tratamentelor disponibile**.

Concluzie

- În contextul actual al terapiilor rambursate în România pentru mCRC, pacienții aflați după tratamentele standard (fluoropirimidine, oxaliplatin, irinotecan, anti-VEGF, anti-EGFR, regorafenib și trifluridină/tipiracil) **nu mai dispun de opțiuni terapeutice sistemice standard**.
- Prin urmare, **fruquintinib poate fi considerat ca singura opțiune terapeutică sistemică disponibilă pentru pacienții aflați în linie foarte tardivă de tratament, care au progresat sau sunt intoleranți la regorafenib sau trifluridină/tipiracil ± bevacizumab (L4+)**.

Eficacitate și siguranță clinică – studiul FRESCO-2

Eficacitatea clinică și siguranța fruquintinib au fost evaluate în cadrul unui studiu global de fază 3, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, (FRESCO-2) la 691 de pacienți cu mCRC care au fost tratați anterior cu terapii standard aprobate, inclusiv chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan; o terapie biologică anti-VEGF; o terapie anti-EGFR dacă este de tip RAS sălbatic, și care au progresat la trifluridină/tipiracil și/sau regorafenib sau au avut intoleranță la acestea. Pacienții cu tumori MSI-H sau dMMR au fost tratați anterior cu inhibitori ai punctelor de control imunitar, iar pacienții cu tumori mutante BRAF V600E au fost tratați anterior cu un inhibitor BRAF, dacă acesta era aprobat și disponibil în țara sau regiunea respectivă a pacienților.



Studiul a debutat pe 14 august 2020 (primul pacient inclus), iar analiza principală a avut loc pe 24 iunie 2022.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de terapia anterioară (trifluridină/tipiracil față de regorafenib, față de ambele trifluridină/tipiracil și regorafenib), statutul RAS (tip sălbatic față de tip mutant) și durata bolii metastatice (≤ 18 luni față de > 18 luni).

Astfel, un total de 691 pacienți au fost randomizați pentru a primi:

- Grupul cu fruquintinib (n=461) : 5 mg de fruquintinib, administrat oral, o dată pe zi, pentru 3 săptămâni urmate de o săptămână fără tratament (un ciclu durează 28 de zile).
- Grupul placebo (n=230): 5 mg placebo, administrat oral, timp de 3 săptămâni, urmat de o săptămână fără tratament (un ciclu durează 28 de zile).

Principalele criterii de includere au fost:

- Vârsta de 18 ani;
- Cancer colorectal metastatic sau recurent, confirmat prin histologie sau citologie. Statusul RAS, mutația BRAF și instabilitatea ridicată a microsateleților (MSI-H) sau deficiența sistemului de reparare a erorilor de ADN (dMMR) au trebuit confirmate conform recomandărilor locale actuale;
- Pacienți cu eșec sau intoleranță la tratamentul cu trifluridină/tipiracil sau regorafenib. **S-a considerat că pacienții sunt intoleranți la trifluridină/tipiracil sau la regorafenib dacă li s-a administrat cel puțin 1 doză din oricare dintre agenți, iar tratamentul a fost întrerupt din alte motive decât progresia bolii.**
- Scor de performanță de **0 sau 1** pentru PS-ECOG.
- Majoritatea pacienților incluși în FRESCO-2 au provenit **din Europa și SUA (~90%)**.

Au fost excluși pacienții cu un status de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 , fracție ventriculară stângă $\leq 50\%$, tensiune arterială sistolică > 140 mmHg sau tensiune arterială diastolică > 90 mmHg, proteine în urină ≥ 1 g/24 h sau greutate corporală < 40 kg, sau cu tratament sistemic cu un agent antineoplazic (altul decât tratamentul alocat).

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost **supraviețuirea globală (OS)**. Principalul criteriu secundar de evaluare a eficacității a fost **supraviețuirea fără progresia bolii (PFS)**, astfel cum a fost evaluată de către investigator cu ajutorul Criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST, versiunea 1.1), iar alte criterii secundare de evaluare au inclus rata de răspuns obiectiv (ORR), durata răspunsului (DR), rata de control al bolii (DCR), fiind considerate exploratorii.

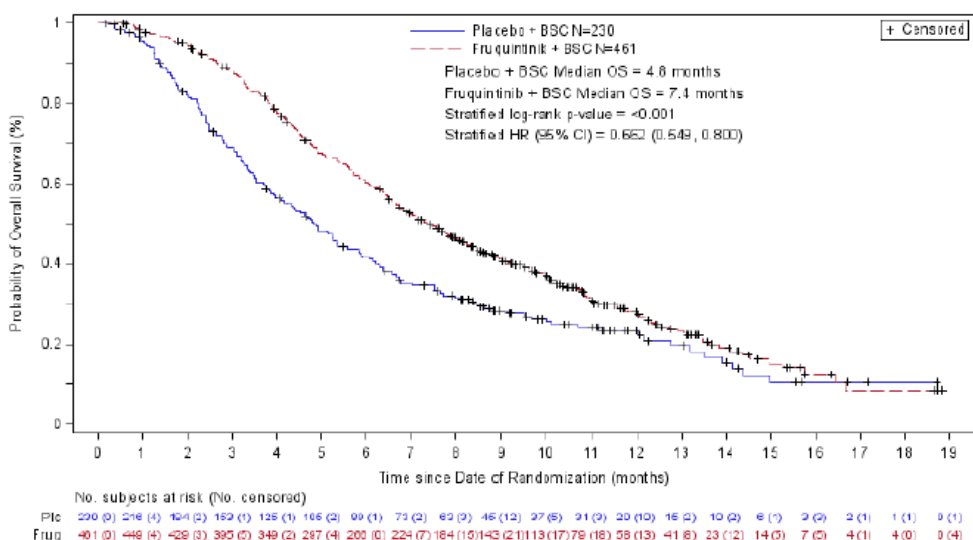
La momentul inițial, vârsta mediană (min-max) a pacienților a fost de 64 de ani (interval 25-86), 47% dintre pacienți având vârsta de 65 de ani sau peste. Majoritatea pacienților au fost bărbați (55,7%). Numărul median de linii de terapie anterioare a fost de 5 în fiecare dintre cele două grupuri; 83,3% dintre pacienții din grupul fruquintinib și 80,9% din grupul placebo primiseră mai mult de 3 linii de terapie. **Conform criteriilor de includere, toți pacienții**

primiseră anterior tratament cu trifluridină/tipiracil și/sau regorafenib, iar aproape 40% dintre pacienți primiseră ambele.

Rezultate

Până la data limită de 24 iunie 2022, au fost observate un total de 490 decese, dintre care 317 pacienți din grupul fruquintinib și 173 de pacienți din grupul placebo au decedat. S-au observat numeroase cenzuri (n=201), inclusiv 13 pacienți care și-au retras consimțământul.

Cu o perioadă mediană de urmărire de 11,3 luni în grupul tratat cu fruquintinib și de 11,2 luni în grupul placebo, fruquintinib a demonstrat superioritate față de grupul placebo în populația ITT în ceea ce privește supraviețuirea generală, cu un HR = 0,66; ÎI 95% [0,55; 0,80]; p<0,001: supraviețuirea globală mediană a fost de 7,4 luni în grupul tratat cu fruquintinib și de 4,8 luni în grupul placebo (figura 1).



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

Figura 1: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală – populația ITT (FRESCO-2)

Pentru criteriul secundar principal, PFS mediană a fost de 3,7 luni în grupul tratat cu fruquintinib și de 1,8 luni în grupul placebo, corespunzând unui HR stratificat în favoarea grupului tratat cu fruquintinib de 0,32 (ÎI 95 % = 0,27-0,39, p < 0,001) (figura 2).

Rata de control a bolii (DCR) a fost de 56% în grupul tratat cu fruquintinib, comparativ cu 16% pentru pacienții din grupul placebo (IC 95%, 32,8-46,0; p<0,001).

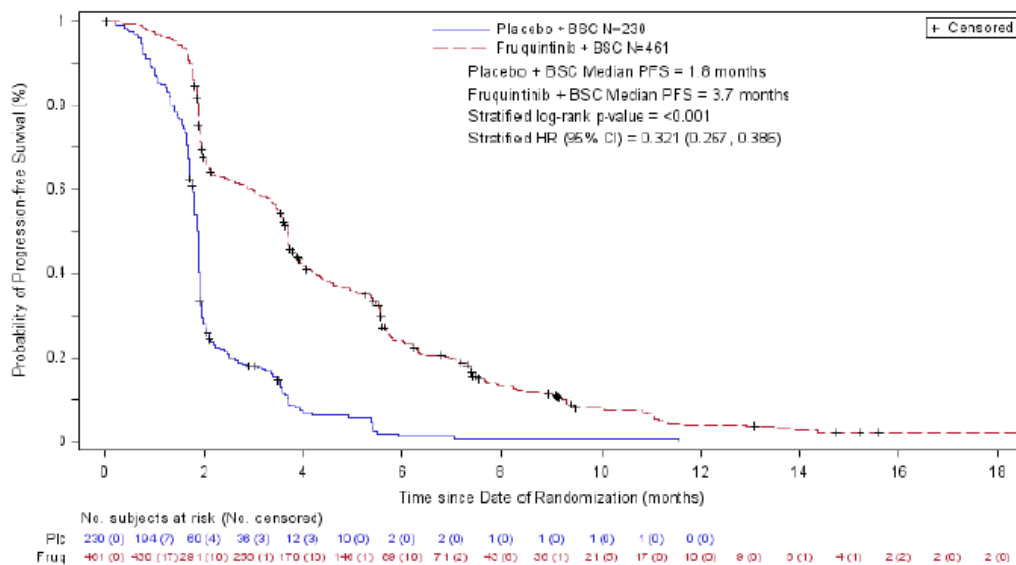


Figura 2: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie – populația ITT (FRESCO-2)

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost hipertensiunea arterială (49,3%), anorexia (35,6%), proteinuria (35,5%), sindromul de eritrodisestezie palmoplantară, EPP (34,6%), hipotiroidismul (32,4%), disfonia (28,6%), diareea (26,3%) și astenia (24,5%).

Cele mai frecvente reacții adverse de grad ≥ 3 au fost hipertensiunea arterială (19,1%) și EPP (8,3%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost hemoragia gastrointestinală (1,5%), pneumonia (1,5%), hipertensiunea arterială (1,5%) și perforația gastrointestinală (1,3%). Frecvența întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse este de 7,6%. Cea mai frecventă reacție adversă care a dus la întreruperea tratamentului este proteinuria (1,6%).

Frecvența reducerii dozei din cauza reacțiilor adverse este de 20,5%. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la reducerea dozei sunt EPP (6,4%), hipertensiunea arterială (3,7%) și proteinuria (3,4%).

Deces: în total, 490 de pacienți au decedat (317 în grupul fruquintinib și 173 în grupul placebo). Proporția deceselor legate de un eveniment advers a fost de 49/456 (10,7%) în grupul fruquintinib și de 45/230 (19,6%) în grupul placebo. Principala cauză a decesului în ambele grupuri a fost progresia bolii (26 (5,7%) în grupul fruquintinib și 27 (11,7%) în grupul placebo).

Evenimente adverse de interes deosebit: în total, 368 (80,7%) pacienți din grupul tratat cu fruquintinib și 122 (53,0%) din grupul placebo au raportat un eveniment advers (EA) specific. Cele mai frecvente (>10%) în grupul tratat cu fruquintinib, comparativ cu grupul placebo, au fost: hipertensiune arterială (38,4% vs. 8,7%), toxicitate

dermatologică (34,4% vs.11,7%), tulburări tiroidiene (27,0% vs 1,7%), funcție hepatică anormală (24,8% vs 19,1%), infecții (21,1% vs 12,6%), proteinurie (17,5% vs 5,2%) și hemoragii (14,3% vs 9,6%).

Concluzii

- În studiul FRESCO-2, fruquintinib, comparativ cu placebo, a determinat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale (OS) mediane cu **2,6 luni (HR = 0,66; ÎI 95% [0,55; 0,80]; p<0,001)**, corespunzătoare unei reduceri relative a riscului de deces de aproximativ **34%**. Deși modestă în termeni absoluți, această diferență poate fi considerată relevantă clinic în contextul administrării într-o linie tardivă de tratament la o populație intens pretrată, cu opțiuni terapeutice limitate. Creșterea cu 1,9 luni a supraviețuirii fără progresie (PFS) mediane, deși redusă, este de asemenea relevantă clinic în acest context.
- În FRESCO-2, separarea curbelor Kaplan–Meier apare precoce și se menține pe durata perioadei de urmărire (~12 luni), sugerând un efect terapeutic rapid. Curbele pentru OS se extind până la aproximativ 19 luni, indicând existența unui subgrup redus de pacienți cu supraviețuire mai îndelungată. Intersecția tardivă a curbelor (~16–17 luni) nu modifică interpretarea rezultatelor globale, având în vedere numărul foarte redus de pacienți rămași în risc după acest moment.
- Deși diferența mediană de supraviețuire globală este modestă, hazard ratio-ul de 0,66 indică o reducere susținută a riscului de deces pe întreaga perioadă de urmărire, sugerând un **beneficiu terapeutic consistent în această populație intens pretrată**.
- Inhibarea angiogenezei prin blocarea VEGFR-1/2/3 determină în principal **stabilizarea** creșterii tumorale, decât reducerea dimensiunii tumorii și poate contribui la un profil de siguranță mai previzibil și la menținerea intensității dozei, ceea ce poate explica beneficiul asupra supraviețuirii globale observat în FRESCO-2, în ciuda unui efect mai modest asupra PFS.
- Utilizarea placebo plus BSC ca și comparator este justificată din punct de vedere metodologic, având în vedere că o proporție importantă a pacienților fusese deja tratată cu opțiunile standard disponibile. Cu toate acestea, alegerea comparatorului este considerată discutabilă de unele agenții HTA (ex. HAS), întrucât în practica clinică există terapii active relevante (regorafenib, trifluridină/tipiracil ± bevacizumab), iar populația studiului a fost eterogenă în ceea ce privește tratamentele anterioare.
- În plus, rezultatele analizelor pe subgrupuri la pacienții tratați anterior cu ambele terapii sunt exploratorii și limitate din punct de vedere al robusteții statistice.
- Studiul FRESCO-2 a inclus o populație globală predominant occidentală, majoritatea pacienților fiind recrutați din Europa și Statele Unite, ceea ce susține relevanța rezultatelor pentru practica clinică europeană.
- Compararea indirectă cu rezultatele studiilor CORRECT (regorafenib) și REOURSE (trifluridină/tipiracil) nu este metodologic adecvată, deoarece populațiile diferă în ceea ce privește liniile anterioare de tratament.

Pacienții din FRESCO-2 au fost, în general, mai intens pretratați, aproximativ 40% primind anterior atât regorafenib, cât și trifluridină/tipiracil.

- Deși studiul FRESCO-2 a evaluat fruquintinib predominant în stadii foarte avansate de tratament [liniile 4 (96%) – 5+ (73%)], autoritățile de reglementare (EMA și FDA) au aprobat utilizarea acestuia după progresia sau intoleranța la terapiile anterioare, **poziționându-l practic în linia a treia sau ulterior (L3+)**.
- În ansamblu, rezultatele studiului FRESCO-2 arată că fruquintinib oferă un beneficiu terapeutic semnificativ la pacienții cu cancer colorectal metastatic intens pretratați, reprezentând o opțiune de tratament suplimentară într-un context caracterizat prin opțiuni terapeutice limitate.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS (AVIS:20 noiembrie 2024)

HAS recomandă **rambursarea fruquintinib (FRUZAQLA)** în indicația restrânsă la pacienți cu mCRC ECOG 0–1, după epuizarea terapiilor standard.

SMR: moderat în această populație; **insuficient** în afara ei.

ASMR V (fără beneficiu suplimentar) față de opțiunile existente.

Motive:

- beneficiu OS demonstrat, dar **magnitudine mică (+2,6 luni)**
- **lipsa comparației directe** cu LONSURF ± bevacizumab sau regorafenib
- **date insuficiente privind calitatea vieții**
- **toxicitate relevantă (≥ G3 mai frecventă)**

Poziționare:

- opțiune în linie tardivă
- **nu poate fi clar poziționat față de alternativele existente.**

NICE/SMC

NICE (GUIDANCE: 23 iulie 2025) recomandă fruquintinib ca **opțiune în linia a treia sau ulterior, doar dacă trifluridină/tipiracil + bevacizumab nu este adecvată.**

Utilizarea este condiționată de: **acord comercial (discount)**

Concluzii:

- îmbunătățește OS și PFS vs placebo
- **nu există comparații directe** cu alternative relevante

- există **incertitudini în modelul economic**, dar acceptabile.

Decizie:

- considerat **cost-eficient în contextul bolii severe**
- **poate fi utilizat în NHS** în populația restrânsă.

SMC (SMC 2858 din 5 septembrie 2025) **acceptă utilizarea fruquintinib** în NHS Scotland (după resubmission).

Indicație: pacienți cu mCRC **după terapii standard**.

Motive: beneficiu OS semnificativ vs placebo

Condiții: acceptare în cadrul unui **Patient Access Scheme (PAS)**

Observație importantă: acceptarea s-a făcut **în ciuda incertitudinilor economice**, datorită:

- statutului de **orphan-equivalent**
- criteriilor de tip **end-of-life**.

SMC acceptă utilizarea fruquintinib în indicația autorizată, fără a introduce restricții suplimentare față de aceasta. Totuși, în descrierea traseului terapeutic, SMC sugerează o utilizare în practică în linie tardivă, ca alternativă la regorafenib sau trifluridină/tipiracil în anumite situații.

[IQWiG/G-BA](#)

IQWiG (A24-74/26.11.2024)

Concluzie generală: indiciu pentru un beneficiu suplimentar **considerabil**.

Argumente: beneficiu semnificativ asupra **OS**, dar:

- **date lipsă pentru calitatea vieții și simptome**
- **toxicitate crescută (multiple AEs)**
- **risc de bias ridicat (protocole deviations)**
- incertitudini privind aplicabilitatea în practica germană.

Important: nivelul dovezii este „referință” (**nu dovadă solidă**) din cauza limitărilor metodologice.

G-BA decide asupra beneficiului adițional.

G-BA (Decizie finală din 05.02.2025): indiciu pentru un beneficiu suplimentar **minor**.

Diferența față de IQWiG: G-BA **reduce magnitudinea beneficiului**.

Comparator: **BSC considerat adecvat**.

Poziționare: linie tardivă, după epuizarea opțiunilor standard.

În esență, Agențiile HTA europene consideră fruquintinib o opțiune terapeutică în cancerul colorectal metastatic în linie tardivă, recunoscând beneficiul asupra supraviețuirii globale, dar apreciind magnitudinea acestuia ca fiind limitată și asociată cu incertitudini metodologice și de cost-eficiență, ceea ce conduce la evaluări variabile ale beneficiului suplimentar (de la absent – HAS, la minor – G-BA, până la considerabil – IQWiG).

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Takeda Pharmaceuticals SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul FRUZAQLA (Fruqintinibum) este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în **9** state membre ale Uniunii Europene (Germania, Spania, Irlanda, Italia, Slovenia, Luxemburg, Polonia, Belgia, Portugalia) și **Marea Britanie**.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1 *Tratament destinat unei populații fără alternative terapeutice, caracterizată printr-un prognostic sever, cu supraviețuire medie sub 24 de luni*

În conformitate cu prevederile Ordinului MS nr. 861/2014, comparatorul relevant pentru evaluarea tehnologiei medicale trebuie să fie un medicament compensat în Listă care se adresează aceleiași indicații și aceluiași segment populațional.

În contextul actual al terapiilor rambursate în România pentru cancerul colorectal metastatic (prezentate detaliat la subcapitolul „Tratamentele rambursate în România pentru cancerul colorectal metastatic, mCRC”), după epuizarea tratamentelor standard, inclusiv regorafenib și trifluridină/tipiracil ± bevacizumab, **nu mai există comparatori relevanți disponibili în Listă**.

Prin urmare, Fruqintinib se încadrează în categoria medicamentelor utilizate în stadii evolutive ale bolii pentru care nu există comparator relevant în Listă, reprezentând **singura opțiune terapeutică sistemică pentru pacienții aflați în linie foarte tardivă de tratament (L4+)**, după epuizarea tratamentelor standard disponibile în România (inclusiv regorafenib și trifluridină/tipiracil ± bevacizumab), în contextul absenței altor alternative terapeutice sistemic.

Populația țintă pentru fruqintinib este reprezentată de pacienți cu cancer colorectal metastatic aflați în linie foarte tardivă de tratament (după progresia sub regorafenib și/sau trifluridină/tipiracil), caracterizată printr-un prognostic nefavorabil, cu o supraviețuire globală mediană de aproximativ 4–6 luni în absența unor opțiuni terapeutice eficiente, conform datelor din studiul FRESCO-2 (brațul placebo din FRESCO-2: OS ≈ **4,8 luni** pentru populație după L3/L4).

Prin urmare, criteriul privind speranța medie de supraviețuire sub 24 de luni este îndeplinit pentru această populație.

4.2 Tratament care aduce un beneficiu clinic demonstrat prin creșterea supraviețuirii sau prin încetinirea evoluției bolii

Datele de eficacitate ale studiului FRESCO-2 au demonstrat o **supraviețuire globală mediană de 7,4 luni în grupul tratat cu fruquintinib și de 4,8 luni în grupul placebo**, pentru criteriul primar de evaluare, cu o estimare a diferenței absolute în ceea ce privește supraviețuirea mediană de **+2,6 luni** (HR = 0,66; ÎI 95% [0,55; 0,80]; p<0,001).

Pentru criteriul secundar principal, **PFS mediană a fost de 3,7 luni în grupul tratat cu fruquintinib și de 1,8 luni în grupul placebo**, corespunzând unui HR stratificat în favoarea grupului tratat cu fruquintinib de **0,32** (ÎI 95 % = 0,27-0,39, p < 0,001), și unei creșteri cu **1,9 luni** în termeni absoluți a supraviețuirii fără progresie.

Deși modeste în termeni absoluți, aceste diferențe pot fi considerate **relevante clinic** în contextul administrării într-o linie tardivă de tratament la o **populație intens pretratată, cu opțiuni terapeutice limitate**.

Creșterea absolută a supraviețuirii globale mediane (+2,6 luni) și a supraviețuirii fără progresie (+1,9 luni) nu depășește pragul de 3 luni prevăzut de metodologie.

Cu toate acestea, reducerea semnificativă a riscului de progresie sau deces (HR PFS = 0,32, corespunzătoare unei reduceri relative a riscului de aproximativ 68%), precum și separarea precoce și menținerea curbelor Kaplan–Meier indică un **efect consistent de încetinire a evoluției bolii într-o populație fără alternative terapeutice**.

În plus, rata de control a bolii (DCR) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu fruquintinib comparativ cu placebo (56% vs 16%), susținând efectul consistent de încetinire a evoluției bolii într-o populație intens pretratată.

Având în vedere aceste elemente, beneficiul clinic observat susține acordarea punctajului pentru criteriul 4.2 lit. b).

4.3 Tratament destinat bolilor rare, definite conform criteriilor de prevalență sau severitate

Orphanet încadrează anumite tipuri de cancer colorectal ca fiind boli rare, codificate ORPHA: 440437 (Disorder) Familial colorectal cancer Type X și ORPHA: 443909 (Group of disorders) Hereditary nonpolyposis colon cancer, care nu fac obiectul prezentei evaluări.

Calcul costurilor terapiei – prezentat în scop informativ

Conform RCP Fruzaqla: Doza recomandată de fruquintinib este de 5 mg (o capsulă de 5 mg) o dată pe zi, timp de 21 de zile consecutiv, urmată de o perioadă de repaus de 7 zile pentru a acoperi un ciclu complet de 28 de zile.

Cost anual terapie: 21 zile x 1 cpr 5 mg x 365/28 = 21 x 993,90 lei x 365/28 = **272.080,13 lei/pacient**.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	7*
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	0
TOTAL	77

*HAS recomandă rambursarea fruquintinib (FRUZAQLA) în indicația restrânsă la pacienți cu mCRC ECOG 0-1, după epuizarea terapiilor standard.

6. CONCLUZII

- Cancerul colorectal metastatic (mCRC) este o boală gravă, care pune viața în pericol.
- În România, cancerul colorectal reprezintă în prezent o problemă majoră de sănătate publică, ocupând **primul loc** în clasamentul bolilor oncologice ca incidență (13541 cazuri în 2022) și locul al doilea în ceea ce privește decesele cauzate de cancer.
- Studiul FRESCO-2 a demonstrat că fruquintinib reduce riscul de deces cu 34% (HR 0,66) la pacienții cu cancer colorectal metastatic (mCRC) refractar, comparativ cu placebo. Supraviețuirea globală mediană (OS) a fost de 7,4 luni pentru fruquintinib față de 4,8 luni pentru placebo, confirmând un beneficiu clinic relevant în tratamentul pacienților intens pretratați, susținut de un hazard ratio favorabil și de separarea precoce a curbelor Kaplan–Meier.
- Populația din FRESCO-2 (ECOG 0–1, intens pretrată) este în general aliniată cu indicația autorizată, însă rămân incertitudini privind extrapolarea la pacienții cu ECOG ≥ 2 .
- Există incertitudini privind impactul asupra calității vieții și poziționarea comparativă față de alte opțiuni terapeutice, în absența unor comparații directe.
- În contextul terapiilor disponibile, compensate în România pentru tratamentul cancerului colorectal metastatic (mCRC), Fruzaqla se încadrează în categoria medicamentelor utilizate în stadii evolutive ale bolii pentru care nu există comparator relevant în Listă, reprezentând **singura opțiune terapeutică sistemică pentru pacienții aflați în linie foarte tardivă de tratament (L4+)**, după epuizarea tratamentelor standard disponibile în România (inclusiv regorafenib și/sau trifluridină/tipiracil \pm bevacizumab), în contextul absenței altor alternative terapeutice sistемice.
- Administrarea orală a terapiei cu Fruzaqla reprezintă un avantaj major pentru complianța la tratament, oferind pacienților cu cancer colorectal metastatic posibilitatea de a urma terapia la domiciliu. Aceasta elimină necesitatea deplasărilor frecvente la spital, îmbunătățind calitatea vieții.

În conformitate cu prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI FRUQUINTINIBUM, DC FRUZAQLA 1 mg și 5 mg capsule, în indicația: „FRUZAQLA în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CRCm – cancer colorectal metastatic) care au fost tratați anterior cu terapiile standard disponibile, inclusiv cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, medicamente anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor – factor de creștere al endoteliului vascular) și medicamente anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor – receptorul factorului de creștere epidermică) și care au evoluat sau au intoleranță la tratament fie la trifluridină/tipiracil, fie la regorafenib”,

întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, *SUBLISTA C, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI FRUQINTINIBUM, DC FRUZAQLA 1 mg și 5 mg capsule, în indicația: „FRUZAQLA în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CRCm – cancer colorectal metastatic) care au fost tratați anterior cu terapiile standard disponibile, inclusiv cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, medicamente anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor – factor de creștere al endoteliului vascular) și medicamente anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor – receptorul factorului de creștere epidermică) și care au evoluat sau au intoleranță la tratament fie la trifluridină/tipiracil, fie la regorafenib”, cu următoarele mențiuni :

- **Fruzaqla reprezintă o terapie de linia a 4-a și ulterior pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer colorectal metastatic (după epuizarea tratamentelor standard, inclusiv regorafenib sau trifluridină/tipiracil);**
- **Având în vedere lipsa datelor robuste privind pacienții cu un status ECOG > 1, se recomandă administrarea terapiei doar pacienților al căror scor de performanță ECOG este 0-1.**

Analiza din prezentul raport de evaluare a fost realizată pe baza datelor disponibile la data finalizării acestuia.

Referințe bibliografice:

1. RCP : Fruzaqla, INN-fruqintinib
2. AVIS HAS: FRUZAQLA 5 mg et 1 mg,
3. NICE GUIDELINE: Fruqintinib for previously treated metastatic colorectal cancer
4. SMC ADVICE: fruqintinib-fruzaqla-resub-final-sept-2025-for-website.pdf



5. *ESMO GUIDELINE 2023: Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up* ☆
6. *ESMO GUIDELINE Updated 2024: Updated treatment recommendation for third-line treatment in advanced colorectal cancer from the ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guideline*
7. *NCCN 2026: colon.pdf*
8. *Raport IQWiG: A24-74 - Fruquintinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.1*
9. *Decizie G-BA: Beschluss*
10. *EPAR FRUZAQLA: Fruzaqla, INN-fruquintinib*
11. *<https://gco.iarc.who.int/today/en>*
12. *Orphanet : Diseases*

Raport finalizat în data de: 23.03.2026

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Farm. Sp. Octavian Matei