



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Fruzaqla (frukwintynib)
w ramach programu lekowego B.4
„Leczenie chorych na raka jelita grubego
(ICD-10: C18 – C20)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.6.2025

Data ukończenia: 10.04.2025

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Takeda Pharma sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Takeda Pharma sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Takeda Pharma sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSC	najlepsza opieka wspomagająca (best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CMS	Stopień zaawansowania kancerogenezy, poziom złośliwości histologicznej oraz typ molekularny nowotworu (ang. consensus molecular subtypes)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DCR	współczynnik kontroli choroby (Disease Control Rate)
DOR	czas trwania odpowiedzi (Duration of Response)
ECOG	skala sprawności (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EGFR	receptor nabłonkowego (naskórkowego) czynnika wzrostu (Epidermal Growth Factor Receptor)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ITT	zamiar leczenia (intention to treat)
IWRS	interaktywny internetowy system odpowiedzi (interactive web response system)

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (life years)
mCRC	przerzutowy rak jelita grubego(metastatic colorectal cancer)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	ogólny wskaźnik odpowiedzi (Overall Response Rate)
OS	ogólne przeżycie (overall survival)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PFS	przeżycie bez progresji (progression free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RECIST	ocena odpowiedzi na leczenie (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
VEGFR	inhibitory kinazy tyrozynowej (tyrosine kinase inhibitors)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	30
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	33
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	34

4.3.	Komentarz Agencji	35
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	36
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	36
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	37
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	39
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	40
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	40
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	42
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	42
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	42
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	42
5.4.	Komentarz Agencji	43
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	44
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	44
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	47
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	49
6.4.	Komentarz Agencji	49
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	50
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	51
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	53
10.	Kluczowe informacje i wnioski	54
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	57
12.	Źródła.....	58
13.	Załączniki.....	59

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 15.01.2025 r., znak PLR.4500.3551.2024.17.DWI oraz PLR.4500.3551.2024.19.DWI (data wpływu do AOTMiT 15.01.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Fruzaqla, Fruquintinibum, Kapsułki twarde, 1 mg, 21 kaps., GTIN: 07038319163867,

- Fruzaqla, Fruquintinibum, Kapsułki twarde, 5 mg, 21 kaps., GTIN: 07038319163973,

w ramach programu lekowego: B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14.02.2025 r., znak OT.423.1.6.2025.10.TI. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 05.03.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Fruzaqla (frukwintynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Warszawa, 2024 r.
- Analiza efektywności klinicznej. Fruzaqla (frukwintynib) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Warszawa 2024 r.
- Analiza ekonomiczna. Fruzaqla (frukwintynib) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Warszawa, 2024 r.
- Analiza wpływu na system ochrony. Fruzaqla (frukwintynib) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Warszawa, 2024.
- Uzupełnienie w sprawie minimalnych. Fruzaqla (frukwintynib) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Odpowiedź na pismo OT.423.1.6.2025.10.TI. Warszawa, 2025.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Fruzaqla, Fruquintinibum, Kapsułki twarde, 1 mg, 21 kaps., GTIN: 07038319163867 Fruzaqla, Fruquintinibum, Kapsułki twarde, 5 mg, 21 kaps., GTIN: 07038319163973
Kod ATC	L01EK04
Substancja czynna	Frukwintynib
Droga podania	Stosowanie doustne. Kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku i należy je połykać w całości. Kapsułek nie należy żuć, rozpuszczać ani otwierać, ponieważ potencjalny wpływ takich ingerencji jest nieznan.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Fruzaqla jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej VEGFR-1, -2 i -3 o działaniu przeciwnowotworowym wynikającym z zahamowania angiogenezy guza
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego stosuje się frukwintynib w monoterapii w trzeciej albo kolejnych liniach chemioterapii po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anty-VEGF, lekach anty-EGFR oraz triflurydynie z typiracylem lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego*.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1. Kryteria kwalifikacji do leczenia zaawansowanego raka jelita grubego Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych (jeśli dotyczy). 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego; 3) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); 4) niemożliwe radykalne leczenie miejscowe; 5) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 6) stan sprawności 0-1 według skali ECOG (dla leków anty-EGFR stosowanych w monoterapii 0-2); 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 10) nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy); 11) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; 12) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 13) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Dawkowanie	Zalecana dawka frukwintynibu to 5 mg (jedna kapsułka 5 mg) raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7-dniowy okres odpoczynku, co stanowi pełny cykl trwający 28 dni.		
	Schemat zmniejszania dawki	Dawka i schemat	Liczba i moc kapsułek
	Pierwsze zmniejszenie dawki	4 mg raz na dobę	Cztery kapsułki o dawce 1 mg raz na dobę
	Drugie zmniejszenie dawki	3 mg raz na dobę	Trzy kapsułki o dawce 1 mg raz na dobę
Określenie czasu leczenia	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.		
Kryteria wyłączenia z programu	3. Kryteria wyłączenia z programu 1. Progresa choroby w trakcie leczenia oceniona na podstawie aktualnych kryteriów klasyfikacji RECIST. (W przypadku terapii pembrolizumabem albo niwolumabem z ipilimumabem, w sytuacji wątpliwej klinicznie możliwe jest kontynuowanie leczenia aż do potwierdzenia progresji w następnym badaniu obrazowym wykonanym w ciągu 4 do 8 tyg.); 2. Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 3. Wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 4. Obniżenie sprawności o 1 lub 2 stopnie w zależności od wartości przy kwalifikacji, ale maksymalnie do wartości 2 według kryteriów ECOG; 5. Wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 6. Wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 7. okres ciąży lub karmienia piersią; 8. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		

*Zgodnie z opisem w projekcie PL B.4

Źródło: ChPL Fruzaqla, projekt PL:B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2024 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy FRUZAQLA stosowany w monoterapii jest wskazany 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, lub u których podczas leczenia triflurydyną/tipiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerują tego leczenia.
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Fruzaqla

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Fruzaqla nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
------------------------------	--

Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

1. Wnioskowane wskazanie

Załączony do zlecenia MZ, projekt programu lekowego B.4: „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10:C18-C20)” dodanie frukwintynibu (Fruzaqla) w monoterapii w trzeciej albo kolejnych liniach chemioterapii po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anty-VEGF, lekach anty-EGFR oraz triflurydynie z typiracylem lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego. Pozostałe zapisy programu lekowego odnoszące się do kryteriów zastosowania afliberceptu, triflurydyny z typiracylem, pembrolizumabu, niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem nie uległy zmianie.

Zgodnie z ChPL Fruzaqla, frukwintynib posiada wskazania do zastosowania 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, lub u których podczas leczenia triflurydyną/tipiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerują tego leczenia. Istnieją nieznaczne różnice między wskazaniem rejestracyjnym a refundacyjnym. We wskazaniu rejestracyjnym istnieje odniesienie do wcześniejszego zastosowania regorafenibu (inhibitor kinazy białkowej) analogicznie jak w przypadku wcześniejszej terapii triflurydyną z typiracylem, natomiast w projekcie programu lekowego brak takiego odniesienia.

W projekcie programu lekowego istnieje zapis o możliwości wcześniejszego zastosowania immunoterapii, ale nie jest to warunek konieczny do rozpoczęcia terapii frukwintynibem „Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego”. Wskazanie rejestracyjne nie zawiera takiego odniesienia. Niemniej jednak w badaniu rejestracyjnym FRESCO 2 odsetek pacjentów stosujących wcześniej immunoterapię wynosił 5% odpowiednio w obu ramionach badania.

2. Warunki refundacyjne

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktów leczniczych Fruzaqla w ramach istniejącego programu lekowego B.4: „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10:C18-C20). Lek będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Grupa limitowa

Frukwintynib nie jest aktualnie refundowany. Wnioskodawca zakłada refundację leku w ramach nowej grupy limitowej.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ dostępne są dwa leki stosowane w raku jelita grubego (ICD-10: C18-C20) działające na receptory VEGFR: sunitynib (grupa limitowa: 1079.0, Sunitynib) i sorafenib (grupa limitowa 1078.0, Sorafenib). Frukwintynib, podobnie jak sunitynib i sorafenib, jest inhibitorem kinaz tyrozynowych VEGFR. Jednak kluczową różnicą jest jego selektywność. Frukwintynib jest selektywnym inhibitorem VEGFR-1, -2 i -3, co oznacza, że działa głównie na te receptory, wywierając silny wpływ na angiogenezę. Sunitynib i sorafenib, z kolei, są inhibitorami o szerszym spektrum działania, hamując oprócz VEGFR również inne kinazy, takie jak PDGFR, RAF i inne (KIT, FLT3, RET, RAF).

Instrument dzielenia ryzyka

Zdaniem analityków Agencji zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wdrożenia.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C18 – C20 – rak jelita grubego

Rak jelita grubego to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. Zgodnie z międzynarodową klasyfikacją chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 obejmuje rozpoznania: C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego, C19 Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy, oraz C21 Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu (wg ICD-11: 2B90 – Nowotwory złośliwe jelita grubego).

W większości przypadków rozwija się na podłożu uszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. rak in situ, carcinoma in situ, CIS) – obecnego wyłącznie w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego – po nacieczeniu poza blaszkę właściwą błony śluzowej. Guz pierwotny najczęściej zlokalizowany jest w odbytnicy (30-50%), esicy (15–20%), wstępnicy (14%), rzadziej w poprzecznicy (9%) lub zstępnicy (6%).

Źródło: Analiza Weryfikacyjna nr OT.423.1.46.2024

Epidemiologia

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (10%) i drugim u kobiet (9%). Prawie 60% zachorowań występuje w krajach rozwiniętych. Różnice w częstości występowania między populacjami są ponad 10-krotne: największą częstość występowania notuje się w Australii i Nowej Zelandii oraz Europie Zachodniej, a najniższą w Afryce i Południowo-Centralnej Azji. Zachorowania występują około 2-krotnie częściej w populacji mężczyzn niż kobiet. Nowotwory jelita grubego są odpowiedzialne na świecie za 8% zgonów nowotworowych, co stanowi czwartą najczęstszą nowotworową przyczynę zgonu na świecie powodującą rocznie około 600 000 zgonów (8%). Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, liczba zachorowań na nowotwory złośliwe okrężnicy (C18) wynosiła w 2010 roku 9100, z czego u mężczyzn prawie 4 800 i ponad 4 300 u kobiet. Od 1990 roku nastąpił prawie 2-krotny wzrost liczby zachorowań u obu płci. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe okrężnicy występuje po 50 roku życia (94%), przy czym ponad 60% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 65 roku życia). Ryzyko zachorowania raka okrężnicy wzrasta z wiekiem, przy czym u mężczyzn jest około 1,5-2 razy wyższe niż u kobiet.

Źródło: Analiza Weryfikacyjna nr OT.412.9.2021

Rokowanie

Według danych American Cancer Society, wskaźniki przeżyć 5-letnich przy wykryciu nowotworu jelita grubego w stadium in situ wynoszą 91%. Rozsianie się raka na sąsiadujące narządy zmniejsza ten wskaźnik do 73%, natomiast przerzuty raka jelita grubego do odległych narządów obniżają odsetki przeżyć 5-letnich do 13%. Ponieważ aż 80% wszystkich nowotworów jelita w chwili rozpoznania jest już w zaawansowanym stadium, średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60%. Natomiast w Polsce wskaźnik ten jest niższy i wynosi ok. 40%.

Stopień zaawansowania kancerogenezy, poziom złośliwości histologicznej oraz typ molekularny nowotworu (ang. *consensus molecular subtypes*, CMS) wpływają na rokowanie: w przypadku CMS2 jest ono dobre, w przypadku CMS1 i CMS3 też jest stosunkowo dobre (zwłaszcza w przypadkach choroby we wczesnym stopniu zaawansowania), natomiast CMS4 wiąże się ze złym rokowaniem i dużym ryzykiem nawrotów.

Do ważnych czynników rokowniczych zaliczamy też wiek pacjenta, jego ogólny stan zdrowia, obecność ewentualnych owrzodzeń, nacieków okołonерwowych i zatorów w naczyniach. Po dokonanej resekcji guza ważny jest stopień wycięcia nowotworu (doszczętność) oraz stan marginesów chirurgicznych.

Prawidłowo prowadzona terapia sekwencyjna, oparta na nowoczesnych cytostatykach połączonych z lekami ukierunkowanymi molekularnie pozwala znacznie wydłużyć przeżycie pacjenta – mediana przeżycia jest obecnie czterokrotnie dłuższa niż jeszcze dwie dekady temu i sięga obecnie około 30 miesięcy, choć zwykle wymaga to stosowania leczenia w trzech lub czterech liniach.

Źródło: Analiza Weryfikacyjna nr OT.423.1.46.2024

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 4 Liczba pacjentów oraz kwoty refundacji związane z realizacją programu lekowego B.4 Leczenie chorych na raka jelita grubego (<https://statystyki.nfz.gov.pl/>).

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024***
Cały PL B.4								
Kwota refundacji [mln zł]	129,527	175,111	194,724	239,722	231,720	215,651	237,905	226,96
Liczba pacjentów	2765	3711	4114	5295	5302	5287	5343	5976**
trifluridinum, tipiracilum** w ramach PL B.4								
Kwota refundacji [mln zł]	0,00	0,00	3,847	50,254	49,881	49,266	52,085	50,156
Liczba pacjentów	0	0	314	1852	1691	1791	1951	2137

**zgodnie z opisem PL B.4 triflurydyna z typiracylem stosowana jest w drugiej albo kolejnych liniach chemioterapii po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anty-VEGF lub anty-EGFR lub w przypadku udokumentowanego klinicznie braku możliwości zastosowania wymienionych metod. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG

*Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (24.03.2025); *** suma liczby pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami;

Opinia ekspertów

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego według ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych.

Tabela 5. Liczebność populacji docelowej wg. ekspertów klinicznych

Populacja oszacowana przez eksperta	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski*	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła
	200 pacjentów ze wskazaniami do leczenia zgodnie ze wskazaniem z projektu programu lekowego	Obecnie w Polsce leczonych triflurydyną z typiracylem leczonych jest od 1500 do 2000 pacjentów rocznie. Prawdopodobnie od 1125 do 1500 z nich (75% chorych), mogłoby odnieść korzyść z preparatu Fruzaqla (także chorych, którzy z jakiegś przyczyny nie mogą otrzymać triflurydyny z typiracylem (3% chorych).
*prof. M. Krzakowski podtrzymał i przekazał swoją opinię z dn. 07 stycznia 2025 r. dot. m. in. produktu Fruzaqla, wydaną na potrzeby procesu przygotowywania przez AOTMiT wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności za rok 2024		

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Health Service Commissioning Board (NHS; <https://nhs.uk/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, <https://nice.org.uk/>),
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK; <https://ptok.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO; <https://www.esmo.org/>);
- Japanese Society of Medical Oncology (JSMO; <https://www.jsmo.or.jp/eng/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN; <https://www.nccn.org/>);
- Alberta Health Services (AHS; <https://www.albertahealthservices.ca/>);
- National Cancer Institute (NCI; <https://www.cancer.gov/>);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO; <https://www.asco.org/>);

- Spanish Society of Medical Oncology (SEOM; <https://seom.org/>);
- Cancer Council Australia (CCA; <https://www.cancer.org.au/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.02.2025 r. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 3 dokumenty wytycznych klinicznych (NCCN, ESMO i JSMO) dotyczących postępowania w raku jelita grubego.

Frukwintynib jest rekomendowany przez NCCN jako opcja leczenia drugiej i kolejnych linii u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy doświadczyli progresji po wcześniejszym leczeniu oksaliplatyną i irynotekanem oraz innymi dostępnymi terapiami. Podobnie, ESMO zaleca frukwintynib w trzeciej i dalszych liniach leczenia u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekanem, lekami anty-VEGF i anty-EGFR, a także w przypadku progresji lub nietolerancji na triflurydynę z typiracylem lub regorafenib. JSMO również wymienia frukwintynib jako opcję w trzeciej i kolejnych liniach leczenia przerzutowego raka jelita grubego. Równorzędnymi opcjami terapeutycznymi, zgodnie z wytycznymi NCCN i ESMO, są regorafenib oraz triflurydyna z typiracylem bez i w skojarzeniu z bewacyzumabem. JSMO wskazuje regorafenib oraz triflurydynę/tipiracyl (z bewacyzumabem lub bez) jako równorzędne opcje u pacjentów z mutacją RAS, a także enkorafenib z cetuksymabem ($\pm$ binimetynib) jako alternatywę u pacjentów z mutacją BRAF V600E.

W pozostałych odnalezionych wytycznych (NCI, PTOK, AHS, SEOM, CCA i ASCO), dotyczących leczenia raka jelita grubego, nie odnaleziono odniesień do frukwintynibu. Jest to zgodne z faktem, że wytyczne te zostały opublikowane przed rejestracją leku. Ogólne zalecenia PTOK i NCI przedstawiono poniżej, a opis pozostałych wytycznych znajduje się w APD wnioskodawcy.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN (National Comprehensive Cancer Network) USA, 2025	Wytyczne w przypadku kontynuacji leczenia – terapia systemowa w przypadku pacjentów z chorobą zaawansowaną lub przerzutową: pMMR/MSS (lub mutacja dMMR/MSI-H lub POLE/POLD1, która nie kwalifikuje się do immunoterapii inhibitorem punktu kontrolnego lub uległa progresji w jej trakcie). Druga i kolejne linie leczenia: - wcześniejsze leczenie oksaliplatyną i irynotekanem: - o jeśli występuje mutacja KRAS/NRAS/BRAF-typu dzikiego: cetuksymab lub panitumumab $\pm$ irynotekan (2A); - o terapia ukierunkowana na biomarkery (2A). - o w przypadku choroby, która uległa progresji w ramach wszystkich dostępnych schematów leczenia: ▪ frukwintynib (2A); ▪ regorafenib (2A); ▪ triflurydyna + typiracyl $\pm$ bewacyzumab (preferowane połączenie bewacyzumabu) (2A). - o najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care, BSC) (2A). Kategorie dowodów: 1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji. 2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji. 2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji. 3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji. Jeśli nie podano inaczej wszystkie rekomendacje mają poziom 2A.
ESMO (European Society for Medical Oncology-Living Guideline) Europa, 2024	Leczenie III i dalszego rzutu: • u pacjentów z mutacją BRAF V600E, wcześniej leczonych, zaleca się terapie enkorafenib-cetuksymab [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 4; ESCAT: IA], triflurydyna-typiracyl-bewacyzumab [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 4], regorafenib [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 1], triflurydyna-typiracyl [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 3], frukwintynib* [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 3], • u pacjentów z RAS-typu dzikiego i BRAF-typu dzikiego zalecane jest zastosowanie terapii triflurydyna-typiracyl-bewacyzumab [I, A], regorafenibem [I, A], triflurydyna-typiracyl [I, A] lub frukwintynibem* [I, A], • u pacjentów z RAS-typu dzikiego i BRAF-typu dzikiego, którzy nie byli wcześniej leczeni przeciwciałami EGFR, zaleca się stosowanie terapii irynotekan-cetuksymabu [II, B] i panitumumabu jako monoterapii [I, A; panitumumab ESMO-MCBS v1.1, wynik: 2], • u pacjentów z mutacją RAS zalecane jest zastosowanie terapii triflurydyna-typiracyl-bewacyzumab [I, A], regorafenibem [I, A], triflurydyna-typiracyl [I, A] lub frukwintynibem* [I, A], • u pacjentów z mutacją KRAS G12C, jeśli wcześniej nie były stosowane, należy zastosować cetuksymab-adagrasib [III, B] lub panitumumab-sotorasib [II, B],

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	u pacjentów HER2-dodatnich w przypadku guzów RAS-typu dzikiego i BRAF-typu dzikiego zaleca się leczenie trastuzumab-tukatinib [III, C] lub trastuzumab-derukstekan [III, C]. *Rekomendowane dla pacjentów, którzy wcześniej leczeni byli dostępnymi terapiami takimi jak: fluoropirimidyną, oksaliplatyną, irynotekaniem, anty-VEGF agent, anty-EGFR agent. Lek rekomendowany jest także dla pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby i/albo nietolerancja na leczenie triflurydyną w połączeniu z tipiracilem lub regorafanibem. Poziom dowodów naukowych I. Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności. II. Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań RCT o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności. III. Prospektywne badania kohortowe. IV. Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne. V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej. Siła rekomendacji: A. Silne dowody na skuteczność terapii ze znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja. B. Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane. C. Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna. D. Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane. E. Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.
Japanese Society of Medical Oncology - European Society for Medical Oncology, JSMO, Japonia, 2023	Wytyczne dla pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego - leczenie trzeciej i kolejnych linii: dla pacjentów z RAS/BRAF-typu dzikiego: - monoterapia anty-EGFR (cetuksymab lub panitumumab) (I, A; panitumumab ESMO-MCBS v1.1 punktacja: 3); o cetuksymab + irynotekan (II, B); - triflurydyna/tipiracyl (I,A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 3); - triflurydyna/tipiracyl + bewacyzumab; frukwintynib; - u wybranych pacjentów z RAS-typu dzikiego (III,C) można zastosować ponowne leczenie anty-EGFR. dla pacjentów z mutacją RAS: - regorafenib (I, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 1); - triflurydyna/tipiracyl (I,A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 3); - triflurydyna/tipiracyl + bewacyzumab; frukwintynib; dla pacjentów z mutacją BRAF V600E: - enkorafenib + cetuksymab (I, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 4; wynik ESCAT: I-A)f ± binimetynib; - regorafenib (I, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 1); - triflurydyna/tipiracyl (I,A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 3); - triflurydyna/tipiracyl + bewacyzumab; frukwintynib. W przypadku pacjentów HER2-dodatnich zaleca się kombinacje inhibitorów HER2 (III, C; punktacja ESCAT: II-B). Poziom dowodów naukowych I. Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności. II. Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań RCT o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności. III. Prospektywne badania kohortowe. IV. Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne. V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej. Siła rekomendacji: A. Silne dowody na skuteczność terapii ze znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja. B. Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane. C. Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna. D. Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane. E. Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.
National Cancer Institute, NCI, USA, 2022	Wytyczne dotyczące leczenia systemowego: 5FU – podstawowy schemat stosowany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego raka jelita grubego (± LV);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• kapecytyna; • irynotekan w schemacie IFL; FOLFIRI (siła dowodów A1); • oksaliplatyna w schemacie CAPOX; FUOX ; FOLFOX (siła dowodów B1); • bewacyzumab w schemacie FOLFIRI; IFL; FOLFOX (siła dowodów A1); • FOLFOXIRI z bewacyzumabem (siła dowodów B1); • cetuksymab – u pacjentów bez mutacji KRAS; u pacjentów opornych na 5FU i IRI (siła dowodów C3) +FOLFIRI (siła dowodów B1); • aflibercept z FOLFIRI – w drugiej linii, u pacjentów uprzednio leczonych schematem FOLFOX (siła dowodów A2); • ramucyrumab z FOLFIRI, akceptowalny schemat w drugiej linii leczenia, po schemacie FOLFOX z bewacyzumabem (siła dowodów A1); • panitumumab w schemacie z BSC u pacjentów opornych na chemioterapię (siła dowodów B1); w schemacie z FOLFOX-4 u pacjentów RAS-typu dzikiego i BRAF-typu dzikiego (siła dowodów C1); w schemacie z FOLFIRI u pacjentów RAS-typu dzikiego (siła dowodów B1); • regorafenib – u pacjentów z progresją po poprzedniej terapii; • triflurydyna i typiracyl – u pacjentów po co najmniej 2 liniach leczenia (5FU, OX, IRI, BEV, w RAS-typu dzikiego cetuksymab lub panitumumab) (siła dowodów A1); • enkorafenib z cetuksymabem u pacjentów z mutacjami BRAF V600E; • sotorasib z panitumumabem u pacjentów z mutacjami KRAS G12C; • frukwintynib u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie oraz terapię anty-VEGF. Jeśli u pacjentów występowała choroba typu dzikiego RAS i były one odpowiednie z medycznego punktu widzenia, wymagana była również terapia anty-EGFR (siła dowodów A1). Poziom dowodów naukowych 1. Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (RCT) 2. Nierandomizowane, kontrolowane badania kliniczne 3. Serie przypadków oraz inne badania obserwacyjne Istotność punktów końcowych, A. Całkowita śmiertelność lub czas przeżycia od określonego punktu czasowego B. Śmiertelność specyficzna dla przyczyn C. Ocena jakości życia
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska, 2020	Leczenie II i kolejnych linii: • decyzja o zastosowaniu leczenia drugiej linii zależy w największym stopniu od stanu sprawności chorych oraz wartości wskaźników czynności ważnych narządów (IV, A), • schemat leczenia zależy od tego, jakie leki były wykorzystywane w terapii pierwszej linii (I, A). Jeśli w pierwszej linii stosowany był bewacyzumab, kontynuacja podawania tego leku wraz ze zmianą chemioterapii także wpływa na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z wyłącznie zmianą chemioterapii (I, B), • nie wykazano, aby lek anty-EGFR dołączony do chemioterapii drugiej linii z irynotekaniem wpływał na wydłużenie czasu ogólnego przeżycia — zaobserwowano jedynie nieznaczne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji oraz zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi (I, C), • w grupie chorych leczonych wcześniej fluoropirymidyną, irynotekaniem i oksaliplatyną wykazano, że monoterapia cetuksymabem wpływa na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym i poprawę jakości życia (I, A), • u chorych, którzy wcześniej otrzymali wszystkie dostępne — standardowo wykorzystywane — leki, triflurydyna z typiracylem oraz regorafenib wpływają na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo (różnica w medianach < 2 miesiące) (I, A), • w badaniu przeprowadzonym u wcześniej leczonych systemowo chorych (około połowa z nich otrzymywała irynotekan) z obecną mutacją BRAF V600 wykazano, że połączenie enkorafenibu, binimetynibu i cetuksymabu, a także terapia dwulekowa enkorafenibem z cetuksymabem wpływają na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego w porównaniu z cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią zawierającą irynotekan (II, A). Poziom dowodów naukowych: I. Dowody z co najmniej jednego dużego badania z randomizacją o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanalizy dobrze prowadzonych badań z randomizacją bez różnorodności. II. Małe badania z losowym doбором chorych lub duże próby losowe z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) albo metaanaliza takich prób lub prób z wykazami niejednorodności. III. Prospektywne badania kohortowe. IV. Retrospektywne badania kohortowe lub analizy przypadków. V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji: A. Silne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną — postępowanie zdecydowanie zalecane. B. Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną — postępowanie ogólnie zalecane. C. Niewystarczające dowody potwierdzające skuteczność lub korzyść, które nie przewyższają ryzyka bądź wad (zdarzenia niepożądane, koszty) — zazwyczaj niezalecane.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	D. Umiarkowane dowody na skuteczność lub niekorzystny wynik — zazwyczaj niezalecane. E. Silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystny wynik — zdecydowanie niezalecane.

3.4.2. **Opinie ekspertów klinicznych**

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Zagadnienie	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski*	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła
Populacja	Chorzy w stopniu sprawności 0-1 według klasyfikacji ECOG, w wieku do 70 r.ż. z prawidłowymi wynikami badań czynności nerek i wątroby oraz morfologii krwi, ze zmianami chorobowymi możliwymi do przeprowadzenia oceny odpowiedzi, bez przetrwałych powikłań wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego, bez współwystępowania innych nowotworów w stadium czynnym.	-
Punkty końcowe i minimalna istotna klinicznie różnica	Czas przeżycia wolnego od progresji; Jakość życia chorych.	Przeżycie całkowite - różnica powyżej 2 miesięcy w medianie przeżycia powinna być rozważona jako istotna klinicznie u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego po kilku liniach leczenia; Jakość życia – brak istotnego pogorszenia jakości życia w trakcie terapii.
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Leczenie objawowe 80%, chemioterapia – ponowne stosowanie fluororacylu w monoterapii lub łącznie z mitomycyną 20%.	Brak aktywnego leczenia po wyczerpaniu dostępnych opcji.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce, które nie skorzystają ze stosowanie ocenianej technologii?	Tak	Brak grup
Grupa pacjentów, która powinna zostać włączona do badania	Chorzy w stopniu sprawności 0-1 wg klasyfikacji ECOG, w wieku do 70 r.ż., z prawidłowymi wynikami badań czynności nerek i wątroby oraz morfologii krwi, ze zmianami chorobowymi możliwymi do przeprowadzenia oceny odpowiedzi, bez przetrwałych powikłań wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego, bez współwystępowania innych nowotworów w stadium czynnym.	-
*prof. M. Krzakowski podtrzymał i przekazał swoją opinię z dn. 07 stycznia 2025 r. dot. m. in. produktu Fruzaqla, wydaną na potrzeby procesu przygotowywania przez AOTMiT wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności za rok 2024		

3.5. **Refundowane technologie medyczne**

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19.03.2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 137) preparat leczniczy Fruzaqla nie jest refundowany w ramach żadnej grupy limitowej.

W leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (ICD-10: C18-C20) w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” obecnie finansowane są następujące substancje czynne:

- w zakresie chemioterapii i leczenia celowanego: **aflibercept, triflurydyna z typiracylem** w monoterapii albo w skojarzeniu z **bewacyzumabem**
- w zakresie immunoterapii: **pembrolizumab, niwolumab** w skojarzeniu z **ipilimumabem**.

W ramach **katalogu chemioterapii** we wskazaniach oznaczonych kodami ICD-10: C18 (rak okrężnicy), C19 (rak zgięcia esiczo-odbytniczego) i C20 (rak odbytnica) finansowane są:

- **bewacyzumab, imatynib, kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cetuksymab, cyklofosfamid, dakarbazyn, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, oktreotyd, oksaliplatyna, panitumumab, winkrystyna, winorelbina, temozolomid, sunitynib, sorafenib.**

W przypadku bewacyzumabu, temozolomidu, cetuksymabu i panitumumabu **katalog chemioterapii** definiuje szczegółowe kryteria włączenia:

- **cetuksymab** (załącznik C.95.a.do katalogu chemioterapii):

W leczeniu chorych na nieoperacyjnego przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka jelita grubego, z nieobecnością mutacji w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecnością mutacji BRAF V600E:

a) w skojarzeniu z chemioterapią pierwszej linii FOLFOX lub FOLFIRI (dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie okołoperacyjne oraz stosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego);

b) w monoterapii albo w skojarzeniu z irynotekaniem, w przypadku progresji po wcześniejszym leczeniu schematami chemioterapii zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania wymienionych leków, przy braku wcześniejszego leczenia anty-EGFR (dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego).

- **bewacyzumab** (załącznika C.82.c do katalogu chemioterapii):

Lek stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę lub triflurydynę z typiracylem u pacjentów z nowotworem w stopniu zaawansowania IV (uogólnionym). Leczenie powinno być stosowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań uniemożliwiających jego kontynuowanie.

- **temozolomid** (załącznik C.64. do katalogu chemioterapii)

w przypadku rozpoznania nisko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego i progresji po pierwszej linii chemioterapii

- **panitumumab** (załącznik C.94. do katalogu chemioterapii):

W leczeniu chorych na nieoperacyjnego przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka jelita grubego, z nieobecnością mutacji w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecnością mutacji BRAF V600E:

a) w skojarzeniu z chemioterapią pierwszej linii FOLFOX lub FOLFIRI (dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie okołoperacyjne oraz stosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego);

b) w skojarzeniu z chemioterapią drugiej linii FOLFIRI, w przypadku progresji po wcześniejszej chemioterapii niezawierającej irynotekanu, przy braku wcześniejszego leczenia anty-EGFR (dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie okołoperacyjne oraz zastosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego);

c) w monoterapii, w przypadku progresji po wcześniejszym leczeniu schematami chemioterapii zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania wymienionych leków, przy braku wcześniejszego leczenia anty-EGFR (dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego).

Dodatkowo leczenie pacjentów z rakiem jelita grubego (ICD-10: C18-C20) prowadzone jest w ramach programu lekowego:

B.134. Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości z zastosowaniem denosumabu (ICD-10:C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5, C90.0) oraz

B.139. „Leczenie pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi układu pokarmowego z zastosowaniem radiofarmaceutyków (ICD-10:C25.4, C17.0-C17.9, C18.0-C18.4)” substancją czynną 177Lu-Dotatate

Podsumowując, zgodnie z wskazaniem refundacyjnym oraz dostępnymi terapiami w ramach programu lekowego i katalogu chemioterapii, frukwintynib ma być stosowany po udokumentowanej nieskuteczności lub braku możliwości zastosowania wcześniejszej:

- chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie,
- leków anti-VEGF (bewacyzmub, aflibercept),
- leków anti-EGFR (cetuksymab, panitumumab) oraz
- triflurydyny z typiracylem (w monoterapii /w skojarzeniu z bewacyzumabem).

Istnieje możliwość zastosowania immunoterapii przed wprowadzeniem do leczenia frukwintynibu.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care, BSC) ¹	Zgodnie ze wskazaniem, interwencja wnioskowana, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, miałaby być stosowana po zastosowaniu wszystkich dostępnych i standardowych terapii, w tym chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anti-VEGF i anti-EGFR oraz po progresji lub nietolerancji leczenia triflurydyną-typiracylem lub regorafenibem. Biorąc pod uwagę, że interwencja wnioskowana miałaby być stosowana po leczeniu wszystkimi standardowymi terapiami oraz po progresji choroby lub nietolerancji leczenia triflurydyną i typiracylem oraz regorafenibem, <u>aktualnie nie jest refundowany żaden lek, który mógłby stanowić potencjalny komparator dla interwencji wnioskowanej.</u>	Wybór zasadny

Zgodnie z projektem opisu programu lekowego B.4 Leczenie chorych na raka jelita grubego, populację docelową dla leku frukwintynibu stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego w trzeciej albo kolejnych liniach chemioterapii w przypadku nieskuteczności lub braku możliwości zastosowania wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anti-VEGF (bewacyzmub, aflibercept), lekach anti-EGFR (cetuksymab, panitumumab) oraz triflurydynie z typiracylem. Dodatkowo dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii. W programie lekowym w ramach immunoterapii, dostępny jest pembrolizumab oraz niwolumab z ipilimumabem, jednak tylko ten drugi schemat jest refundowany w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Należy jednak podkreślić, że zapisy projektu programu lekowego nie wymagają obligatoryjnego zastosowania immunoterapii przed rozpoczęciem leczenia frukwintynibem.

Zgodnie z aktualnym programem lekowym B.4, u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC) z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR), którzy wykazali progresję choroby lub nietolerancję na wcześniejszą chemioterapię (obejmującą fluoropirymidynę, oksaliplatynę lub irynotekan) i nie otrzymali dotychczas immunoterapii, można rozważyć leczenie niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. Teoretycznie, u powyżej opisanych pacjentów z MSI-H/dMMR mCRC, u których dodatkowo nie ma możliwości zastosowania terapii anti-VEGF i anti-EGFR, można zastosować zarówno immunoterapię jak i leczenie frukwintynibem.

Zdaniem wnioskodawcy, kryteria kwalifikacji do leczenia frukwintynibem nie uwzględniały pacjentów z MSI-H lub dMMR. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do badania FRESCO2 pacjenci z guzami MSI-H lub dMMR musieli być wcześniej leczeni inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego, jeśli były one dostępne i zatwierdzone w danym kraju, chyba że nie kwalifikowali się do takiego leczenia. Stąd niewielki odsetek pacjentów z MSI-H i dMMR w badaniu rejestracyjnym FRESCO 2 (1% i 2% odpowiednio w grupie frukwintynibu i placebo).

Według aktualnych wytycznych klinicznych, preferowaną opcją leczenia u pacjentów z MSI-H lub dMMR jest immunoterapia. Analizując wyniki badania CA2098HW dla leczenia skojarzonego niwolumabem z ipilimumabem (w zakresie mediany PFS i charakterystyki włączonych pacjentów) w porównaniu z wynikami badania FRESCO 2, można stwierdzić, że terapia frukwintynibem stanowi opcję w późniejszej linii leczenia mCRC.

Wybór BSC jest zgodny z opinią ekspertów klinicznych w zakresie dostępnych aktualnie technologii medycznych w populacji docelowej (prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła). Prof.

¹ BSC (ang. Best Supportive Care) – Zgodnie z opisem w badaniu FRESCO 2 najlepsza opieka wspomagająca (lub BSC) koncentruje się na radzeniu sobie z objawami raka jelita grubego w stadium 4 i utrzymaniu jak najlepszego stanu zdrowia. Może ona obejmować takie działania jak poradnictwo lub leczenie bólu. Rodzaj BSC jest dobierany przez lekarza indywidualnie do potrzeb pacjenta.

Maciej Krzakowski dodatkowo wskazał na możliwość u 20% pacjentów ponownego zastosowania fluororacylu w monoterapii lub łącznie z mitomycyną. Natomiast zgodnie z wskazaniem refundacyjnym, do leczenia frukwintynibem kwalifikują się dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego w trzeciej albo kolejnych liniach chemioterapii w przypadku nieskuteczności lub braku możliwości zastosowania wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie.

Podsumowując, wybór najlepszej opieki wspomagającej (BSC) jako technologii alternatywnej jest uzasadniony. Terapia oparta na skojarzeniu niwolumabu z ipilimumabem, pomimo teoretycznej możliwości jej zastosowania opcjonalnie do terapii frukwintynibem, w praktyce klinicznej nie będzie stanowić bezpośredniej alternatywy ze względu na jednoznaczne preferencje kliniczne dla immunoterapii w grupie pacjentów z MSI-H/dMMR.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych frukwintynibu (Fruzaqla) przyjmowanego w monoterapii 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 anti-VEGF i lekami anti-EGFR, i u których wystąpiła progresja lub nietolerancja leczenia triflurydyną typiracylem lub regorafenibem.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	-wiek powyżej 18 roku życia; -rozpoznanie histologiczne raka jelita grubego; -uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); -niemożliwe radykalne leczenie miejscowe; -możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; -stan sprawności 0-1 wg klasyfikacji ECOG (dla leków anti-EGFR stosowanych w monoterapii 0-2); -adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; -brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu leczniczego (ChPL); -nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; -nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy); -w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; - zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Kryteria włączenia zgodne z ogólnymi kryteriami kwalifikacji do projektu programu lekowego B.4

	-wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.		
Interwencja	Frukwintynibu (Fruzaqla) + najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care, BSC), stosowany zgodnie z ChPL	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak uwag
Komparatory	Placebo/brak leczenia + najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care, BSC)	Inne komparatory.	Wybór zasadny. Szczegóły w rozdz. 3.6
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.	Brak uwag
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 z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów), -przeglądy systematyczne.	-prace przeglądowe i pogładowe, -opisy przypadków, opisy serii przypadków, -przeglądy niesystematyczne.	Brak uwag
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim.	Publikacje w innych językach niż angielski i polski.	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w PubMed (Medline), EMBASE, The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 04.09.2024 r.

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 wykorzystano również z: referencji odnalezionych doniesień, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych oraz wyszukiwarek internetowych.

Przeszukane źródła są zgodne z wytycznymi HTA Agencji. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed (Medline), EMBASE, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i populacji docelowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 12.02.2025 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli następujące badania/ publikacje:

- Jin Li, Zhiqiang Wang , Haijun Zhong, Yifu He, Chen Zhang, Zuoxing Niu, Shujun Yang, Tao Zhang, Liangjun Zhu, Yongqian Shu, Yong Gao, Jianjun Peng, Yan Song, Jian Li, Ying Yuan, Haibo Zhang, Gengsheng Yu, Yunqi Hua, Jianjun Xiao, Jianfei Fu, Yulong Zheng, Hua Xue, Xian Luo, Ming Shi, Weiguo Su, Shukui Qin. (2024) A phase IV study to evaluate the safety of fruquintinib in Chinese patients in real-world clinical practice. The Oncologist, 2024, 29, e1012–e1019 <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae073>
- Tanios S. Bekaii-Saab, Arvind Dasari, Cathy Eng, Sara Lonardi, Takayuki Yoshino, Alberto F. Sobrero, James C. Yao, Pilar Garcia-Alfonso, Andrea Sartore-Bianchi, Howard S. Hochster, Joleen M. Hubbard, Timothy Jay Price, David Tougeron, Shukui Qin, Jin Li, William R. Schelman, Songhua Fan, Ziji Yu, Lucy F. Chen, Josep Tabernero. (2025) Efficacy and safety of fruquintinib in patients with metastatic colorectal cancer according to prior treatment sequence in the refractory setting: Results from FRESCO and FRESCO-2. Journal of Clinical Oncology, Volume 42, Number 16_suppl

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do głównej części opisowej wyników analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 1 badanie z randomizacją (FRESCO 2), w którym porównano skuteczność frukwintynibu skojarzonego z najlepszą opieką medyczną (ang. Best Supportive Care, BSC) z placebo i BSC opisane w publikacji Dasari 2023. Ponadto, wnioskodawca dane w zakresie oceny jakości życia za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L przedstawił na podstawie abstraktu konferencyjnego Sobrero 2023 oraz dokument EMA (Fruzaqla : EPAR - Public assessment report).

Do AKL wnioskodawcy nie włączono przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących wnioskowanej technologii.

Dodatkowo w ramach uzupełnienia minimalnych, wnioskodawca przedstawił wyniki z publikacji Bekaii-Saab 2024 oraz Li 2024.

Bekaii-Saab 2024 stanowi abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa frukwintynibu stosowanego w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. W abstrakcie przedstawiono wyniki OS, PFS i bezpieczeństwa dla pacjentów z badania FRESCO i FRESCO 2, w zależności od tego, czy przed otrzymaniem frukwintynibu lub placebo byli leczeni: wyłącznie regorafenibem, wyłącznie triflurydyną/typiracylem, regorafenibem a następnie triflurydyną/typiracylem, lub triflurydyną/typiracylem a następnie regorafenibem.

Li 2024 jest badaniem prospektywnym, wieloośrodkowym, postmarketingowym, bez grupy kontrolnej, oceniającym bezpieczeństwo stosowania frukwintynibu w terapii skojarzonej i monoterapii. W badaniu Li 2024 punktami końcowymi były: częstość występowania zdarzeń niepożądanych, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych oceniane zgodnie z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events wersja 4.03. Bezpieczeństwo stosowania frukwintynibu oceniono u wszystkich pacjentów włączonych do badania Li 2024.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
FRESCO-2 <u>Źródło finansowania:</u> Hutchison Medi-pharma Limited (Hutchmed)	<u>Badanie III fazy:</u> Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane placebo, wraz z BSC. <u>Interwencja:</u> Frukwinib (kapsułka 5 mg, podawana w 1-21 dniu 28-dniowego cyklu) + BSC (N=461) <u>Czas obserwacji:</u>	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥18 lat, - histologicznie i/lub cytologicznie udokumentowany gruczolakorak jelita grubego z przerzutami. Status RAS, BRAF i niestabilności mikrosatelitarnej/naprawy niedopasowania dla każdego pacjenta musi być udokumentowany zgodnie z wytycznymi krajowymi,	<u>Pierwszorzędowy:</u> - przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> , OS) <u>Drugorzędowe:</u> - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> , PFS) ocenione

	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) <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa A: 461 Grupa B: 230	- 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 BRAF muszą być leczeni inhibitorem BRAF, jeśli został on zatwierdzony i jest dostępny w kraju pacjenta, chyba	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 frukwintynibu.
--	--	--	---

		że pacjent nie kwalifikuje się do leczenia inhibitorem <i>BRAF</i> , - świadoma pisemna zgoda.	
--	--	---	--

Szczegółowy opis badania FRESCO-2 oraz Li 2024 znajduje się odpowiednio w rozdziale 4 AKL wnioskodawcy oraz w piśmie dotyczącym uzupełniania minimalnych.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy. Wyniki oceny jakości badania wg wnioskodawcy, która została zweryfikowana przez analityków Agencji zostały przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie FRESCO-2 według wnioskodawcy

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Randomizacja	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Przeprowadzono centralnie randomizację za pomocą bezpiecznego interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi (ang. interactive web response system, IWRS) 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).
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Randomizację przeprowadzono zgodnie z centralnym schematem randomizacji przez interaktywny system odpowiedzi. Lek i placebo podawane były w identycznej postaci.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie podwójnie zaślepione. 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. 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.
Zaślepienie oceny efektów	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie było podwójnie zaślepione, 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.
Niekompletne dane zaadresowane	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.
Selektywne raportowanie	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.
Inne źródła błędów	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Nie zidentyfikowano.

Dla wszystkich ocenianych w badaniu FRESCO 2 punktów końcowych uzyskano niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Głównym ograniczeniem niniejszej analizy klinicznej jest niewielka liczba publikacji dotyczących oceny frukwintynibu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Ich niewielka ilość może wynikać z faktu, że frukwintynib 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 frukwintynibem, 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”.

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

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Populacja pacjentów włączonych do badania FRESCO 2 jest częściowo niezgodna z opisem aktualnego programu lekowego B.4. Do badania klinicznego kwalifikowali się pacjenci, u których podczas leczenia regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerują tego leczenia (tacy pacjenci, stanowili około 9% wszystkich pacjentów włączonych do badania). Aktualny opis programu nie uwzględnia możliwości zastosowania regorafenibu.
- Prowadzenie badania klinicznego FRESCO 2 w okresie pandemii, przełożyło się między innymi na brak możliwości przeprowadzenia eksploracyjnych analiz korelacyjnych ctDNA.
- Wyniki analizy odnoszące się do oceny jakości życia za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L nie zostały przedstawione w głównej publikacji z badania FRESCO 2

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Nie odnaleziono przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa frukwintynibu w porównaniu z brakiem leczenia/placebo w terapii przerzutowego raka jelita grubego (mCRC).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

brak

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie skuteczności Frukwintynibu + BSC w porównaniu z placebo + BSC (badanie FRESCO-2)

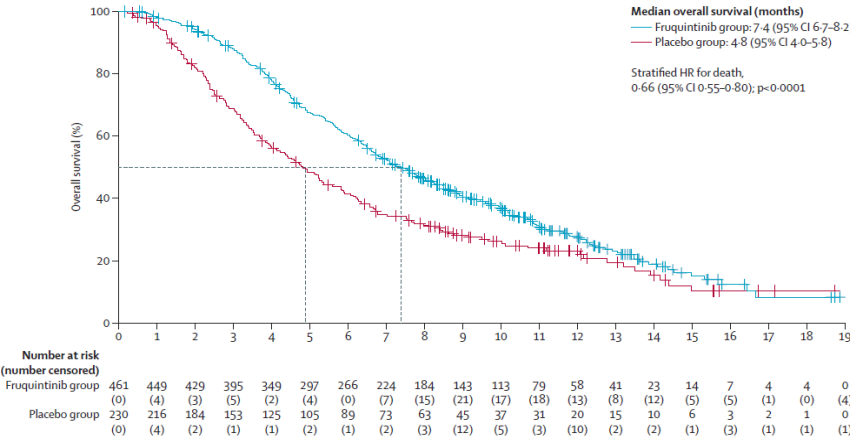
Poniżej przedstawiono wyniki z badania FRESCO-2 dotyczące skuteczności frukwintynibu w skojarzeniu z najlepszą opieką wspomagającą (BSC) w porównaniu z placebo połączonego z BSC, w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. W analizie przedstawiono wyniki w populacji ITT.

Przeżycie całkowite - OS

W badaniu FRESCO-2 zgon odnotowano u 317 (68,8%) pacjentów w grupie otrzymującej frukwintynib i 173 (75,2%) w grupie z placebo. W momencie pierwszego odcięcia danych (24.06.2022 r.) mediana przeżycia całkowitego wyniosła 7,4 mies. (95%CI: 6,7; 8,2) dla frukwintynibu + BSC i 4,8 mies. (95%CI: 4,0; 5,8) dla placebo+BSC. W grupie pacjentów stosujących frukwintynib wykazano istotnie statystycznie mniejsze o 34% ryzyko wystąpienia zgonu niż w grupie kontrolnej (HR=0,66; 95%CI: 0,55; 0,80; p<0,001).

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności (całkowite przeżycie) dla badania FRESCO-2; Frukwintynib + BSC vs Placebo + BSC (Dasari 2023).

Punkt końcowy	Frukwintynib+BSC	Placebo+BSC	Iloraz (HR) (95% CI); p-value
Zgony n/N (%)	317/461 (68,8)	173/230 (75,2)	HR=0,66 (0,55; 0,80) p<0,001
Mediana OS (95% CI), miesiące	7,4 (6,7; 8,2)	4,8 (4,0; 5,8)	



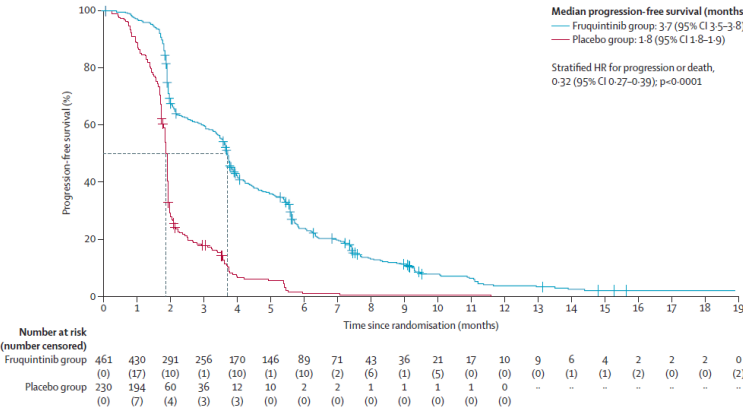
Rysunek 1. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego w badaniu FRESCO-2 (Dasari 2023).

Przeżycie wolne od progresji choroby - PFS

W badaniu FRESCO-2 progresję choroby lub zgon odnotowano u 392 (85,0%) pacjentów w grupie otrzymującej frukwintynib i 213 (92,6%) w grupie z placebo. 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 powodowało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji choroby o 68% w porównaniu z placebo (HR=0,32; 95%CI: 0,27; 0,39; p<0,001).

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności (przeżycie wolne od progresji choroby) dla badania FRESCO-2; Frukwintynib + BSC vs Placebo + BSC (Dasari 2023).

Punkt końcowy	Frukwintynib+BSC	Placebo+BSC	Iloraz (HR) (95% CI); p-value
Zgon lub progresja choroby n/N (%)	392/461 (85,0)	213/230 (92,6)	HR=0,32 (0,27; 0,39) p<0,001
Mediana PFS (95% CI), miesiące	3,7 (3,5;3,8)	1,8 (1,8;1,9)	



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

Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR), wskaźnik kontroli choroby (DCR), czas trwania odpowiedzi (DOR)

Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie udokumentowano u 7 (1,5%) w grupie otrzymującej frukwintynib, w porównaniu z brakiem odpowiedzi w grupie placebo. Nie zaobserwowano całkowitych odpowiedzi w grupie frukwintynibu i placebo. Mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie frukwintynibu wyniosła 10,7 miesiąca (95% CI: 3,9 – nie można oszacować), natomiast wskaźnik kontroli choroby był wyższy w grupie frukwintynibu i wyniósł 56% (256 z 461 pacjentów), w porównaniu z 16% (37 z 230 pacjentów) w grupie placebo.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności (ORR, DCR, DOR) dla badania FRESCO-2; Frukwintynib + BSC vs Placebo + BSC (Dasari 2023).

Punkt końcowy*	FRESCO-2			
	Frukwintynib + BSC (N=461)	Placebo + BSC (N=230)	Efekt leczenia**	p-value
Całkowita odpowiedź n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Częściowa odpowiedź n (%)	7 (1,5)	0 (0,0)	-	-
Stabilna choroba n (%)	249 (54,0)	37 (16,0)	-	-
Postępująca choroba n (%)	139 (30,2)	143 (62,2)	-	-
Nie podlega ocenie n (%)	6 (1,3)	1 (0,4)	-	-
NA n (%)	60 (13,0)	49 (21,3)	-	-
Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) n (%; 95%CI)	7 (1,5% 0,6-3,1)	0 (0%, 0,0-1,6)	2% (0,4-2,7)	0,059
Wskaźnik kontroli choroby (DCR) n (%; 95%CI)	256 (55,5%, 50,9-60,1)	37 (16%, 11,6-21,5)	39%^ (32,8-46,0)	<0,001
Czas trwania odpowiedzi (DOR) m-ce				
Mediana (95%CI)	10,7 (3,9-NE)	0(NA)	-	-
Zakres	2,1-16,9 ^^	NA	-	-

NA – nie dotyczy (ang. *not applicable*), NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*);

* 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.

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L (na podstawie abstraktu konferencyjnego Sobrero 2023 oraz dokumentu EMA Fruzaqla : EPAR - Public assessment report).

W badaniu FRESCO 2, jakość życia pacjentów była oceniana za pomocą dwóch standardowych kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30 (skala global health status GHS/QoL) oraz EQ-5D-5L. Oceny jakości życia za pomocą tych kwestionariuszy przeprowadzano na początku badania (baseline) oraz w dniu 1 każdego cyklu (C) leczenia, aż do momentu jego przerwania. Do analizy danych dotyczących jakości życia, obliczono średnie najmniejszych kwadratów (LSM) zmiany od wartości wyjściowej do kolejnych wizyt oraz różnicę między grupami leczenia (F + BSC vs. P + BSC) w wynikach skal EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L. Analizy te przeprowadzono przy użyciu modelu mieszanego z powtarzanymi pomiarami, co pozwala na uwzględnienie wielokrotnych pomiarów u tych samych pacjentów w czasie. Analizę danych z kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L przeprowadzono na populacji ITT.

Na początku badania jakość życia (mierzona za pomocą GHS/QoL z QLQ-C30 i VAS z EQ-5D) były podobne w grupie frukwintynibu (F) i placebo (P). W Cyklach 2 i 3, różnice w średnich wynikach GHS/QoL i VAS EQ-5D-5L między grupami F i P były niewielkie i nieistotne statystycznie, choć obserwowano trend wskazujący na korzyść frukwintynibu w utrzymaniu stabilnej lub poprawionej jakości życia w GHS/QoL. Czas do pogorszenia jakości życia (TTD) mierzony za pomocą VAS był statystycznie istotnie dłuższy w grupie F (2,6 miesiąca) w porównaniu z grupą P (1,9 miesiąca), natomiast dla GHS/QoL różnica nie była istotna statystycznie.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS)

Poniżej zaprezentowano wyniki zawarte w abstrakcie konferencyjnym Bekaii-Saab 2024 dotyczące OS oraz PFS dla uczestników badania FRESCO i FRESCO-2 w zależności od tego czy przed otrzymaniem frukwintynibu lub

placebo byli leczeni: regorafenibem a następnie triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem a następnie triflurydyną/typiracylem lub wyłącznie triflurydyną/typiracylem lub wyłącznie regorafenibem. W analizie weryfikacyjne przedstawiono wyniki jedynie dotyczące populacji pacjentów, która przed zastosowaniem frukwintynibu (lub placebo) otrzymała leczenie triflurydyną/typiracylem (co jest zgodne z weryfikowanym programem lekowym). Dla pozostałych subpopulacji wyniki znajdują się w uzupełnieniu minimalnych wnioskodawcy.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności (PFS, OS) dla badania FRESCO-2; Frukwintynib + BSC vs Placebo + BSC w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej triflurydyną/typiracylem (Bekaii-Saab 2024).

Parametr	Triflurydyna/typiracyl	
	Frukwintynib + BSC	Placebo + BSC
Populacja ITT, n	240	121
Mediana OS, mies. (95%CI)	7,7 (6,7; 8,5)	5,1 (4,0; 6,3)
HR (95%CI)	0,72 (0,56; 0,94)	
Mediana PFS, mies. (95%CI)	3,6 (3,0; 3,8)	1,9 (1,8; 1,9)
HR (95%CI)	0,37 (0,29; 0,47)	
Safety population, n	237	121
AE o stopniu ≥3, %	60	52

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu FRESCO-2 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u 456 pacjentów z grupy frukwintynibu i u 230 z grupy placebo. Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie wyniosła 3,1 miesiąca dla frukwintynibu i 1,8 miesiąca dla placebo.

Zdarzenia niepożądane

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

W tabeli przedstawiono istotne statystycznie wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania leczenia skojarzonego frukwintynibu z najlepszą opieką wspomagającą (BSC) u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, w porównaniu z brakiem leczenia połączonego z BSC, w odniesieniu do jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów.

Tabela 16. Porównanie bezpieczeństwa frukwintynibu z placebo: zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	Frukwintynib + 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 zdarzenie 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 (10,20; 35,96)
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 (6,18; 29,21)
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 (5,19; 12,32)
Biegunka stopnia ≥3	16	456	3,5	0	230	0	16,68 (1,01; 276,81) p=0,050	0,04 (0,02; 0,05) p<0,001	28,50 (18,79; 58,95)
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 (4,17; 6,11)
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 (19,12; 108,09)

Zespół ręka-stopa 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 (4,79; 7,99)
Zespół ręka-stopa stopnia ≥3	29	456	6,4	0	230	0	29,82 (1,83; 485,92) p=0,017	0,06 (0,04; 0,09) p<0,001	15,72 (11,51; 24,82)
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 (6,02; 13,16)
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 (7,89; 41,62)
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 (6,47; 15,22)
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 (6,56; 13,90)
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 (6,78; 13,84)
Ból stawów dowolnego stopnia	50	456	11	10	230	4,3	2,52 (1,30; 4,88) p=0,006	0,07 (0,03; 0,11) p=0,001	15,11 (9,51; 36,74)
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 (10,32; 55,51)
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 (9,86; 37,83)

Ponadto, odnotowano następujące zdarzenia niepożądane, dla których nie odnotowano istotnych statystycznie różnic (szczegółowe dane znajdują się w rozdz. 4.4 AKL wnioskodawcy): astenia stopnia ≥3, zmniejszony apetyt stopnia ≥3, niedoczynność tarczycy stopnia ≥3, zmęczenie dowolnego stopnia, ból brzucha dowolnego stopnia, ból brzucha stopnia ≥3, nudności dowolnego stopnia, nudności stopnia ≥3, białkomocz stopnia ≥3, zaparcie stopnia ≥3, dysfonia stopnia ≥3, zapalenie jamy ustnej stopnia ≥3, wymioty dowolnego stopnia, wymioty stopnia ≥3, zapalenie błony śluzowej stopnia ≥3, spadek wagi dowolnego stopnia, spadek wagi stopnia ≥3, ból stawów stopnia ≥3, wzrost aminotransferazy asparaginowej stopnia ≥3, wzrost aminotransferazy alaninowej stopnia ≥3, ból pleców dowolnego stopnia, ból pleców stopnia ≥3, gorączka dowolnego stopnia, gorączka stopnia ≥3.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W publikacji Dasari (2023) przedstawiono także częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli leczeni frukwintynibem, w porównaniu z pacjentami 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 frukwintynibu i 88 (38,3%) pacjentów z grupy placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 odnotowano u 163 (35,7%) pacjentów z grupy frukwintynibu i u 85 (37,0%) pacjentów z grupy placebo.

W badaniu FRESCO-2, zdarzenia niepożądane prowadziły do zgonu u 49 (10,7%) pacjentów otrzymujących frukwintynib oraz u 45 (19,6%) pacjentów otrzymujących placebo. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym prowadzącym do zgonu była progresja choroby, która wystąpiła u 31 (6,7%) pacjentów z grupy frukwintynibu w porównaniu do 30 (13,0%) pacjentów z grupy placebo. Jeden pacjent z grupy placebo zmarł z powodu COVID-19. Zastosowanie frukwintynibu wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu (RR=0,55; 95%CI: 0,38; 0,80; p=0,002), w tym progresji choroby (RR=0,52; 95%CI: 0,32; 0,84; p=0,007).

Tabela 17. Porównanie bezpieczeństwa frukwintynibu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	Frukwintynib + BSC (N=456)			Placebo + BSC (N=230)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH/ NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek 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	-
Jakiegokolwiek 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	-

Progresja choroby	27	456	2,2	28	230	12,2	0,49 (0,29; 0,81) p=0,005	-0,06 (-0,11; -0,02) p=0,010	15,99 (9,09; 66,49)
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	-
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 (6,81; 33,81)

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

W badaniu FRESCO-2 w trakcie wykonywania analizy bezpieczeństwa, odnotowywano zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania dowolnego stopnia wystąpiły u 368 (80,7%) pacjentów leczonych frukwintynibem, podczas gdy u pacjentów bez leczenia (placebo) było to 122 (53,0%). Zdarzenia niepożądane trzeciego lub wyższego stopnia odnotowano u 169 (37,1%) pacjentów z grupy frukwintynibu w porównaniu do 44 (19,1%) pacjentów z grupy placebo.

Tabela 18. Porównanie bezpieczeństwa frukwintynibu z placebo: zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Zdarzenie niepożądane	Frukwintynib + 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	1,52 (1,34; 1,73) p<0,001	0,28 (0,20; 0,35) p<0,001	3,62 (2,85; 4,94)
Jakiegokolwiek AE szczególnego zainteresowania stopnia ≥3	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 (4,05; 8,94)
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 (2,82; 4,18)
Nadciśnienie stopnia ≥3	64	456	14	2	230	0,9	16,14 (3,99; 65,35) p<0,001	0,13 (0,10; 0,17) p<0,001	7,60 (6,03; 10,25)
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 (3,48; 6,00)
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 (11,33; 25,63)
Dysfunkcja tarczycy dowolnego stopnia	123	456	27	4	230	1,7	15,51 (5,80; 41,45) p<0,001	0,25 (0,21; 0,30) p<0,001	3,96 (3,37; 4,80)
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 (7,07; 36,35)
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 (5,94; 12,81)
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 (20,14; 84,52)

Ponadto, odnotowano następujące zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, dla których nie odnotowano istotnych statystycznie różnic (szczegółowe dane znajdują się w rozdz. 4.4 analizie klinicznej wnioskodawcy): dysfunkcja tarczycy stopnia ≥3, nieprawidłowa czynność wątroby dowolnego stopnia, nieprawidłowa czynność wątroby stopnia ≥3, infekcja stopnia ≥3, białkomocz stopnia ≥3, krwotok dowolnego stopnia, krwotok stopnia ≥3, zdarzenia zatorowe i zakrzepowe dowolnego stopnia, zdarzenia zatorowe

i zakrzepowe stopnia ≥ 3 , perforacja przewodu pokarmowego stopnia ≥ 3 , zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory dowolnego stopnia, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory stopnia ≥ 3 .

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił wyniki prospektywnego, wieloośrodkowego, postmarketingowego badania bez grupy kontrolnej – Li 2024. Badanie Li 2024 zostało przeprowadzone w szerszej populacji pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego niż badania FRESCO-2 (pacjenci przed rozpoczęciem leczenia frukwintynibem nie byli leczeni triflurydyną/typiracylem).

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu Li 2024.

Tabela 19. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych z badania Li 2024.

Zdarzenie niepożądane (AE)	Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego (N=2 798), n (%)
Jakiegokolwiek AE które rozpoczęły się w trakcie leczenia lub wkrótce po jego zakończeniu (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> , TEAE)	2 169 (77,5)
Stopnia ≥ 3	690 (24,7)
Ciężkie AE	317 (11,3)
Prowadzące do zgonu	162 (5,8)
Prowadzące do modyfikacji dawki	608 (21,7)
Prowadzące do przerwania leczenia	311 (11,1)
Prowadzące do zmniejszenia dawki leku	337 (12,0)
Prowadzące do zaprzestania leczenia	448 (16,0)
Jakiegokolwiek AE które mogą być związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse event</i> , TRAE)	1 812 (64,8)
Stopnia ≥ 3	407 (14,6)
Ciężkie AE	84 (3,0)
Prowadzące do zgonu	8 (0,3)
Prowadzące do modyfikacji dawki	546 (19,5)
Prowadzące do przerwania leczenia	257 (9,2)
Prowadzące do zmniejszenia dawki leku	320 (11,4)
Prowadzące do zaprzestania leczenia	347 (12,4)

W badaniu Li 2024 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zalicza się: nadciśnienie tętnicze, astenia, zmniejszony apetyt, biegunka. Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły z częstością $\geq 2\%$, u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, po otrzymaniu przez nich leczenia frukwintynibem w monoterapii (N=1 888)

Zdarzenie niepożądane (AE)	TEAE		TRAE	
	Jakiegokolwiek stopień, n (%)	Stopień ≥ 3 , n (%)	Jakiegokolwiek stopień, n (%)	Stopień ≥ 3 , n (%)
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	376 (19,9)	48 (2,5)	372 (19,7)	48 (2,5)
Nadciśnienie tętnicze	328 (17,4)	130 (6,9)	321 (17,0)	127 (6,7)
Astenia	224 (11,9)	13 (0,7)	190 (10,1)	9 (0,5)
Zmniejszony apetyt	183 (9,7)	10 (0,5)	150 (7,9)	8 (0,4)
Dysfonia	159 (8,4)	0 (0,0)	148 (7,8)	0 (0,0)
Biegunka	158 (8,4)	12 (0,6)	137 (7,3)	9 (0,5)
Białkomocz	115 (6,1)	17 (0,9)	102 (5,4)	14 (0,7)
Ból brzucha	110 (5,8)	16 (0,9)	57 (3,0)	8 (0,4)

Zdarzenie niepożądane (AE)	TEAE		TRAE	
	Jakikolwiek stopień, n (%)	Stopień ≥3, n (%)	Jakikolwiek stopień, n (%)	Stopień ≥3, n (%)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	87 (4,6)	18 (1,0)	74 (3,9)	12 (0,6)
Owrzodzenie jamy ustnej	70 (3,7)	1 (0,1)	66 (3,5)	1 (0,1)
Wymioty	59 (3,1)	5 (0,3)	40 (2,1)	2 (0,1)
Zaparcia	53 (2,8)	0 (0,0)	19 (1,0)	0 (0,0)
Nudności	52 (2,8)	2 (0,1)	32 (1,7)	2 (0,1)
Kaszel	50 (2,7)	1 (0,1)	19 (1,0)	1 (0,1)
Wzdęcie brzucha	49 (2,6)	3 (0,2)	23 (1,2)	0 (0,0)
Wysypka	48 (2,5)	2 (0,1)	42 (2,2)	1 (0,1)
Ból pleców	46 (2,4)	2 (0,1)	28 (1,5)	1 (0,1)
Zapalenie jamy ustnej	42 (2,2)	4 (0,2)	39 (2,1)	4 (0,2)
Gorączka	41 (2,2)	3 (0,2)	11 (0,6)	0 (0,0)
Bóle stawów	40 (2,1)	4 (0,2)	29 (1,5)	3 (0,2)
Niedokrwistość	38 (2,0)	11 (0,6)	18 (1,0)	5 (0,3)

Wyniki bezpieczeństwa z badania Li 2024 są spójne z wynikami raportowanymi w badaniu FRESCO 2 (Dasari 2023).

4.2.2.2. **Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

Przeszukano (02.04.2024) w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa strony internetowej instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (EMA, URPL, WHO, FDA oraz ChPL).

URPL

Na stronie URPL nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania frukwintynibu.

FDA

W systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych (*FDA Adverse Event Reporting System*, FAERS) w latach 2023-2024 odnotowano łącznie 132 zdarzenia niepożądane preparatu Fruzaqla. Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w roku 2024 – 131 (99,24%). W 2023 roku odnotowano tylko 1 zdarzenie niepożądane (0,76%).

EMA

Na stronie EMA nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania frukwintynibu.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Fruzaqla (data ostatniej aktualizacji 02.04.2025)

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są nadciśnienie (49,3%), anoreksja (35,6%), białkomocz (35,5%), PPES (34,6%), niedoczynność tarczycy (32,4%), dysfonia (28,6%), biegunka (26,3%) i astenia (24,5%).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3. są nadciśnienie (19,1%) i PPES (8,3%).

Najczęściej występującymi poważnymi działaniami niepożądanymi są krwotok z przewodu pokarmowego (1,5%), zapalenie płuc (1,5%), nadciśnienie (1,5%) i perforacja przewodu pokarmowego (1,3%).

Częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosi 7,6%. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerywania leczenia jest białkomocz (1,6%).

Częstość zmniejszania dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosi 20,5%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszania dawki są PPES (6,4%), nadciśnienie (3,7%) i białkomocz (3,4%).

4.3. Komentarz Agencji

W ramach AKL przedstawiono wyniki badania RCT FRESCO 2 dotyczącego oceny skuteczności frukwintynibu (Fruzaqla) w skojarzeniu z najlepszą opieką wspomagającą (BSC) w porównaniu z placebo i BSC w populacji 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 lekami anty-EGFR, i u których wystąpiła progresja lub nietolerancja leczenia triflurydyną typracylem lub regorafenibem.

W badaniu FRESCO 2 u pacjentów z mCRC, którzy byli wcześniej leczeni standardowymi terapiami wykazano statystycznie i klinicznie istotną poprawę przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie frukwintynibu w porównaniu z placebo. W grupie frukwintynibu udokumentowano obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie, w porównaniu z brakiem odpowiedzi w grupie placebo (wynik istotny statystycznie). Nie stwierdzono całkowitych odpowiedzi na leczenie w grupie frukwintynibu i placebo. Wskaźnik kontroli choroby był istotnie statystycznie wyższy w grupie frukwintynibu w porównaniu z grupą placebo. Wyniki dot. jakości życia w 2. i 3. cyklu były nieistotne statystycznie. Czas do pogorszenia jakości życia (TTD) mierzony za pomocą VAS był statystycznie istotnie dłuższy w grupie frukwintynibu w porównaniu z grupą placebo, natomiast dla GHS/QoL różnica nie była istotna statystycznie.

W ramach analizy bezpieczeństwa w badaniu FRESCO 2 wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść frukwintynibu w występowaniu: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia, zmniejszonego apetytu dowolnego stopnia, biegunki dowolnego stopnia, biegunki stopnia ≥ 3 , niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia, zmęczenia stopnia ≥ 3 , zespołu ręka-stopa dowolnego stopnia, zespołu ręka-stopa stopnia ≥ 3 , białkomoczu dowolnego stopnia, zaparcia dowolnego stopnia, dysfonii dowolnego stopnia, zapalenia jamy ustnej dowolnego stopnia, zapalenia błony śluzowej dowolnego stopnia, bólu stawów dowolnego stopnia, wzrostu aminotransferazy asparaginowej dowolnego stopnia i wzrostu aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w obu grupach była zbliżona. Zastosowanie frukwintynibu wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu, w tym progresji choroby. Wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania dowolnego stopnia oraz zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania trzeciego lub wyższego stopnia.

Wyniki z badania prowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Li 2024) są spójne z profilem bezpieczeństwa dla frukwintynibu opisanym w badaniu FRESCO 2 (Dasari 2023). W badaniu Li 2024 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zalicza się: nadciśnienie tętnicze, astenia, zmniejszony apetyt, biegunka.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena efektywności kosztowej refundacji frukwintynibu (Fruzaqla) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u 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 tolerują tego leczenia, w ramach programu lekowego (PL) B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”.

Porównywane interwencje

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie stosowania frukwintynibu z najlepszą terapią wspomagającą (BSC).

Ocena doboru komparatora przedstawiona została w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Nie zidentyfikowano żadnych kosztów ponoszonych z perspektywy pacjenta.

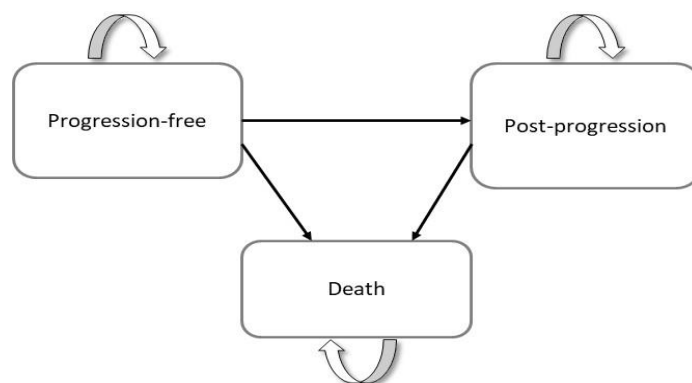
Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA).

Model analizy

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykorzystano przygotowany w programie Microsoft Excel model typu PSM (ang. partitioned survival model). Model wyróżnia trzy dyskretne stany zdrowia („progression-free” PFS, „post-progression” OS-PFS i „dead” OS). Odsetki pacjentów w poszczególnych stanach zdefiniowane są przez niezależnie modelowane krzywe OS i PFS. W każdym cyklu na podstawie odsetka pacjentów w poszczególnych stanach, naliczane są koszty i efekty zdrowotne. W modelu przyjęto tygodniową długość cyklu oraz zaimplementowano również korektę połowy cyklu.

Czas leczenia frukwintynibem został oszacowany w modelu na podstawie krzywych TTD (ang. time-to-treatment discontinuation) z badania FRESCO-2.



Rysunek 3. Schemat modelu wnioskodawcy.

Horyzont czasowy

W AE przyjęto 10-letni horyzont czasowy. Średni wiek pacjentów uwzględnionych w modelu ekonomicznym wynosi 62,15 lat. Długość horyzontu przyjęto w oparciu o przebieg krzywej OS, z której wynika, że po 10 latach <1% pacjentów pozostaje przy życiu w obu ramionach leczenia.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Uwzględniano w modelu AE wnioskodawcy dane kliniczne, dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych interwencji pochodzą z badania FRESCO-2. W modelu wykorzystano parametry kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla punktów końcowych:

- przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS),
- przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS),
- czas do zakończenia leczenia (ang. time to treatment discontinuation, TTD).

Wartości parametru TTD nie zostały opublikowane. Wnioskodawca podał wartości parametru w AE.

Modelowanie krzywych przeprowadzono poprzez dopasowanie rozkładów: wykładniczego, Weibulla, Gompertza, log-logistycznego, log-normalnego, gamma i uogólnionego gamma do danych na poziomie pacjenta dla każdego punktu końcowego (OS, PFS, TTD) z badania FRESCO-2.

Do wyboru krzywych przeżycia zastosowano następujące kryteria:

- ocena założenia proporcjonalnego hazardu (ang. proportional hazard assumption, PHA),
- ocena funkcji hazardu,
- dopasowanie statystyczne: dopasowanie modeli oceniano za pomocą kryterium informacyjnego Akaikego (ang. Akaike information criteria, AIC) oraz Bayesowskiego kryterium informacyjnego (ang. Bayesian information criterion, BIC),
- wizualna inspekcja modelowanych krzywych w porównaniu z krzywymi Kaplana-Meiera,
- wiarygodność kliniczna.

Standardowe parametryczne analizy przeżycia były zgodne z podejściem przedstawionym w dokumencie NICE (NICE 2013). Do przeprowadzenia analiz KM i parametrycznych analiz przeżycia autorzy modelu wykorzystali program R.

Uwzględnione koszty

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty frukwintynibu;
- koszty diagnostyki i monitorowania w PL:
 - koszt diagnostyki oszacowano na podstawie świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu,
 - diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego;
- koszty BSC:
 - koszty badań obrazowych (),
 - koszty monitorowania leczenia (koszty porad specjalistycznych, koszty porad w ramach monitorowania skuteczności chemioterapii),
 - koszty leczenia w ramach BSC (w tym paliatywna chemioterapia);
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty opieki terminalnej.

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe parametry wejściowe modelu.

Tabela 21. Parametry wejściowe modelu ekonomicznego

Parametr(u)/założenie	Wartość parametru(ów)			Źródło
Charakterystyka populacji	Średni wiek		62,15 lat	AE Wnioskodawcy (badanie FRESCO-2)
	Proporcja mężczyzn		53%	
	Średnia powierzchnia ciała (BSA)		1,83 m2	
	Średnia masa ciała (kg)		73,78 kg	
Parametry kliniczne	Przeżycie całkowite (OS): Fruzaqla		Model log-logistyczny	AE Wnioskodawcy
	Przeżycie całkowite (OS):BSC		Model log-normalny	
	Przeżycie wolne od progresji (PFS):Fruzaqla		Model log-normalny	
	Przeżycie wolne od progresji (PFS):BSC		Model log-logistyczny	
	Czas leczenia: Fruzaqla		Badanie FRESCO-2	
	Czas leczenia: BSC		Badanie FRESCO-2	
	Ryzyko zgonu		Na podstawie danych z Tablic Życia, GUS 2021	
	Zdarzenie niepożądane	Frukwintynib	BSC	
	Astenia	7,7%	3,9%	
	Biegunka	3,5%	0,0%	
	Zmęczenie	3,9%	0,9%	
	Zespół ręka-stopa	6,4%	0,0%	
	Nadciśnienie	13,6%	0,9%	
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	3,1%	0,4%		
Podwyższony poziom bilirubiny całkowitej	2,2%	1,3%		
Koszty frukwintynibu	RSS			AE Wnioskodawcy
	Bez RSS			
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL	Diagnostyka w trybie ambulatoryjnym		187,98 zł	AE, BIA Wnioskodawcy [Zarządzenie 49/2024/DGL (Zał. 2)]
	Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego		6 221,17 zł	
Koszty BSC	Łączny koszt roczny porad specjalistycznych			AE Wnioskodawcy [Zarządzenie 57/2023/DSOZ (Zał. 1b), Zarządzenie 57/2023/DSOZ (Zał. 5c)]
	Łączny koszt roczny okresowej oceny skuteczności chemioterapii			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	-		10 883,80 zł	AE Wnioskodawcy [Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów (NFZ 2023)]
Koszty opieki terminalnej	-		11 000,71 zł	AE Wnioskodawcy [Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ (Zał. 1)]
Dawkowanie	Schemat dawkowania	Zalecana dawka wynosi 5 mg raz na dobę przyjmowana w przybliżeniu o tej samej porze codziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7-dniowy okres przerwy, co stanowi kompletny cykl trwający 28 dni.		AK Wnioskodawcy (opis programu ChPL)
	Czas trwania leczenia	Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.		

	Względna intensywność dawki (RDI)	85%	
--	-----------------------------------	-----	--

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej źródłem danych o użytecznościach stanów zdrowia było badanie FRESCO-2. W badaniu FRESCO-2 dane na temat oceny jakości życia związanej ze zdrowiem zostały zebrane za pomocą dwóch kwestionariuszy: kwestionariusza oceny jakości życia Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) oraz kwestionariusza ogólnego (EQ-5D-5L).

W analizie ekonomicznej Wnioskodawca wskazał na 4 następujące użyteczności stanu zdrowia:

Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej w wariancie z RSS

Parametr	Fruzaqla	BSC
Koszt leczenia [zł]		
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]		
Koszt monitorowania leczenia [zł]		
Koszt diagnostyki i monitorowania w PL lub koszt monitorowania i badań obrazowych w ramach BSC przed progresją [zł]		
Koszt monitorowania i badań obrazowych po progresji [zł]		
Koszt opieki terminalnej [zł]		
Koszt całkowity		
QALY		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności		

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej w wariancie bez RSS

Parametr	Fruzaqla	BSC
Koszt leczenia [zł]	77 744	283
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]	1 123	117
Koszt monitorowania leczenia [zł]	5 070	2 885
Koszt diagnostyki i monitorowania w PL lub koszt monitorowania i badań obrazowych w ramach BSC przed progresją [zł]	3 286	1 058
Koszt monitorowania i badań obrazowych po progresji [zł]	1 784	1 827
Koszt opieki terminalnej [zł]	10 520	10 634

Koszt całkowity	94 457	13 946
QALY	0,587	0,448
Koszt inkrementalny [zł]	80 511	
Efekt inkrementalny [QALY]	0,139	
ICUR [zł/QALY]	579 234	
Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Fruzaqla (frukwintynib) z RSS i bez RSS w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania Fruzaqla (frukwintynib) vs BSC wyniósł z RSS i bez RSS 579 234 zł/QALY. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progu (217 641 zł/QALY), wyniosła oraz odpowiednio dla opakowania 5 mg oraz 1 mg. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny.

W związku z przedstawieniem w ramach AKL Wnioskodawcy badania RCT FRESCO-2, porównującego skuteczność frukwintynibu w skojarzeniu z najlepszą opieką wspomagającą (BSC) w porównaniu z placebo połączonego z BSC, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE Wnioskodawca wykonał jednokierunkową analizę wrażliwości. Przeprowadzono ją w wariantach z uwzględnieniem RSS lub bez RSS. W analizie wrażliwości przetestowano następujące parametry:

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości wskazują, iż największy wpływ na wartość ICUR ma dla frukwintynibu i BSC. Pozostałe 5 scenariuszy ma niewielki wpływ na wartość współczynnika ICUR.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla scenariuszy w największym stopniu wpływających na wartość ICUR.

Tabela 24. Wyniki wybranych scenariuszy analizy wrażliwości (wariant z RSS)

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana
	Fruzaqla	BSC	Różnica	Fruzaqla	BSC	Różnica		
Podstawowy								

Tabela 25. Wyniki wybranych scenariuszy analizy wrażliwości (wariant bez RSS)

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana
	Fruzaqla	BSC	Różnica	Fruzaqla	BSC	Różnica		
Podstawowy			80 511			0,139	579 234	nd
			80 681			0,211		

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził analizę probabilistyczną. Analizę wykonano dla 1000 powtórzeń. Górne i dolne zakresy ograniczeń wartości parametrów zostały obliczone za pomocą danych o rodzaju przypisanego rozkładu. W przypadku, w którym nie oznaczono rozkładu, przedziały wartości parametru mieściły się w przedziale +/- 10% wartości średniej.

Wyniki analizy probabilistycznej zostały przedstawione łącznie z wynikami analizy podstawowej, w postaci oszacowanego prawdopodobieństwa kosztowej użyteczności.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Cel analizy ekonomicznej definiuje populację zgodnie z ChPL Fruzaqla. Istnieje niewielka rozbieżność pomiędzy wskazaniem refundacyjnym a rejestracyjnym, opisana w rozdziale 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Szczegóły w rozdz. 3.6 niniejszej AWA
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przedstawiono analizę wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, wyniki perspektywy wspólnej są tożsame.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywnym. W AE przyjęto 10-letni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę

- „Jednym z ograniczeń analizy jest konieczność ekstrapolacji danych o skuteczności leczenia (OS, PFS) poza horyzont czasu obserwacji w badaniu klinicznym (badanie FRESCO-2). Wynika to z wydłużonego horyzontu analizy ekonomicznej względem czasu trwania badania. Ekstrapolacji dokonano jednak z uwzględnieniem dwóch kryteriów dopasowania (AIC i BIC) oraz z dokonaniem dopasowania wizualnego w ramach przeprowadzonej walidacji zewnętrznej. Wszystkie te aspekty miały na celu ograniczenie, w jak największym stopniu, wpływu ekstrapolacji na wiarygodność analizy ekonomicznej. Również w ramach scenariuszy analizy wrażliwości wzięto pod uwagę alternatywne rozkłady dopasowane do krzywych, aby uwzględnić w wynikach niepewność związaną z dopasowaniem”.
- „Kolejne ograniczenie analizy może stanowić ocena kosztów związanych z leczeniem w ramach najlepszej terapii podtrzymującej (BSC).

Wydaje się zatem, że opracowanie schematu BSC w tym przypadku będzie jak najbardziej zbliżone do realnej praktyki klinicznej”.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności. Jako uzasadnienie wskazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji choroby dla interwencji. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy, jako komparator dla terapii zastosowano placebo/brak leczenia + BSC. Zdaniem analityków Agencji uwzględniono prawidłowy komparator. Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Dane kosztowe zaimplementowane do modelu są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionym oraz opisanym badaniu w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

W modelu korzystano m.in. z: danych od wnioskodawcy (dot. ceny BSC), Zarządzenie 57/2023/DSOZ (Załącznik 5a), Zarządzenie 10/2024/DGL (Załącznik 1j), Zarządzenie 57/2023/DSOZ (Załącznik 1b), Zarządzenie 57/2023/DSOZ (Załącznik 5c), aktualne umowy świadczeniobiorców z NFZ (Informator o zawartych umowach NFZ), Zarządzenie 37/2024/DSOZ (Załącznik 1d), Zarządzenie Nr 10/2024/DGL

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Dane kosztowe zaimplementowane do modelu są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych na wartości zerowe. Walidacja nie wykazała błędów związanych z strukturą modelu i wprowadzaniem danych.

Walidacja zewnętrzna nie została przeprowadzona, ponieważ nie zidentyfikowano wyników długoterminowych badań.

Wnioskodawca przeprowadził także walidację konwergencji, podczas której odnaleziono 1 publikację (Huang 2024) dotyczącą analizy kosztów frukwintynibu w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego u chorych po zakończeniu terapii wszystkimi standardowymi metodami (chemoterapie, środki anty-VEGF oraz anty-EGFR u osób z dzikim typem RAS, oraz których wystąpiła progresja lub brak tolerancji na leczenie triflurydyną z typiracylem lub regorafenibem). Wyniki walidacji wykazały, że zastosowanie frukwintynibu pozwoliło uzyskać o 0,18 QALY więcej w porównaniu do BSC. Terapia frukwintynibem wiązała się z wyższymi kosztami całkowitymi (ok. 5 714 USD) w 10-letnim horyzoncie czasowym. Wartość ICER wyniosła 31 747,67 USD/QALY, co pozwoliło uzyskać efektywność kosztową względem progu opłacalności ustalonego na poziomie trzykrotnej wartości PKB w Chinach, tj. 35 974,31 USD. W odniesieniu do progu opłacalności na poziomie 11 991,44 USD, opartego na PKB Chin na mieszkańca, próg opłacalności został przekroczony.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w celu oceny opłacalności stosowania frukwintynibu (Fruzaqla) w porównaniu do BSC w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u 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 tolerują tego leczenia, w ramach programu lekowego (PL) B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy kosztów użyteczności. Uzasadnienie do wyboru rodzaju analizy, było wykazanie istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka zgonu i progresji choroby dla frukwintynibu w badaniu RCT FRESCO-2.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w 10-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego stosowanie frukwintynibu w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania frukwintynibu z BSC wyniósł odpowiednio [redacted] z RSS i 579 234 zł/QALY bez RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości w wariancie z RSS, jak i bez RSS wykazała dużą stabilność wyników we wszystkich testowanych wariantach, z wyjątkiem scenariusza [redacted]

Zdaniem analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progu (217 641 zł/QALY), wyniosła [redacted] odpowiednio dla opakowania 5 mg oraz 1 mg. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było: „oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji preparatu Fruzaqla (frukwintynib) stosowanego 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, w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)””.

Cel analizy jest niezgodny z załączonym do zlecenia projektem PL. Nie uwzględnia on leczenia skojarzonego T/T + BEW oraz odnosi się do terapii regorafenibem, która nie jest finansowana ze środków płatnika publicznego.

W AWB wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze: istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania frukwintynibu we wnioskowanym wskazaniu – [REDACTED]. W scenariuszu nowym założono finansowanie frukwintynibu w ramach rozszerzenia istniejącego programu lekowego [REDACTED].

W obu scenariuszach analizowano 3 warianty: podstawowy, minimalny i maksymalny. Warianty różniły się liczebnością populacji.

W ramach AWB wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów: intensywność dawki frukwintynibu (średnią intensywność dawki przyjęto na poziomie 100%), czas leczenia frukwintynibem (równy medianie PFS dla ramienia frukwintynibu z badania FRESCO 2, wynoszący 3,7 miesiące lub równy medianie ekspozycji na leczenie dla ramienia frukwintynibu z badania FRESCO 2, wynoszący 3,1 miesiące).

W AWB wnioskodawcy przedstawiono wyniki z i bez uwzględnienia RSS.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca oszacował wielkość populacji docelowej na podstawie danych pochodzących z Uchwał Rady NFZ (dot. liczby pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, leczonych T/T). [REDACTED]

Tabela 27. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (scenariusz podstawowy).

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

Udziały

W AE wnioskodawcy przyjęto założenie liniowego włączania pacjentów do PL,

Koszty

W ramach AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Koszty jednostkowe przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Szczegółowy opis przyjętych w analizie kosztów został opisany w rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA.

PL B.4 został rozszerzony o leczenie skojarzone T/T + BEW, natomiast bazując na założeniach przyjętych w analizach wnioskodawcy, nie zwiększy to populacji całkowitej, kwalifikującej się do leczenia produktem leczniczym Lonsurf (w monoterapii/w skojarzeniu z BEW).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy*

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków i podania	0,34	0,60		
frukwintynib	0,00	0,00		
BSC	0,34	0,60		
Koszty monitorowania	1,86	4,47		
frukwintynib	0,00	0,00		
BSC	1,86	4,47		
Pozostałe koszty medyczne	6,40	17,34		
frukwintynib	0,00	0,00		

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
BSC	6,40	17,34		
Koszty całkowite	8,60	22,41		
frukwintynib	0,00	0,00		
BSC	8,60	22,41		
Scenariusz nowy				
Koszty leków i podania	89,64	174,851		
frukwintynib	89,64	174,851		
BSC	0,00	0,00		
Koszty monitorowania	3,29	8,12		
frukwintynib	3,29	8,12		
BSC	0,00	0,00		
Pozostałe koszty medyczne	5,79	17,82		
frukwintynib	5,79	17,82		
BSC	0,00	0,00		
Koszty całkowite	98,72	200,79		
frukwintynib	98,72	200,79		
BSC	0,00	0,00		
Koszty inkrementalne				
Koszty leków i podania	89,30	174,25		
frukwintynib	89,64	174,86		
BSC	-0,34	-0,60		
Koszty monitorowania	1,43	3,65		
frukwintynib	3,29	8,12		
BSC	-1,86	-4,47		
Pozostałe koszty medyczne	-0,61	0,48		
frukwintynib	5,79	17,82		
BSC	-6,40	-17,34		
Koszty całkowite	90,13	178,37		
frukwintynib	98,72	200,79		
BSC	-8,60	-22,41		

*Różnice w wartościach wynikają z zaokrąglenia

W scenariuszu istniejącym, wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą 8,60 mln zł i 22,41 mln zł odpowiednio w I i II roku horyzontu czasowego analizy.

Koszty całkowite budżetu NFZ w scenariuszu nowym z RSS wyniosą [] odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio [] stanowią koszty Fruzaqli. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją leku Fruzaqla we wnioskowanym wskazaniu wyniosą z RSS: [] odpowiednio w I i II roku analizy.

Koszty całkowite budżetu NFZ w scenariuszu nowym bez RSS wyniosą 98,72 mln zł i 200,78 mln zł odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio 89,64 mln zł i 174,85 mln zł stanowią koszty Fruzaqli. Dodatkowe

wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją leku Fruzaqla we wnioskowanym wskazaniu wyniosą bez RSS: 90,13 mln zł i 178,37 mln zł odpowiednio w I i II roku analizy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Nie przedstawiono jak wpłynie rozszerzenie programu o możliwość zastosowania leczenia skojarzonego T/T + BEW. W odpowiedzi na pismo ws. minimalnych wnioskodawca wskazała: „ Scenariusz ten pokrywa obowiązujące zapisy wynikające z rozszerzenia PL o terapię T/T + BEWA.”
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy – zgodnie z wytycznymi HTA 2016
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	W AWB wnioskodawcy nie przedstawiono szczegółowego odniesienia do leczenia skojarzonego T/T + BEW.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Populacja docelowa została oszacowana na podstawie liczby pacjentów stosujących T/T. Analitycy Agencji zaktualizowali liczbę pacjentów leczonych T/T o dane za 2024 r., co wpłynęło na zwiększenie populacji docelowej. Obliczenia własne przedstawiono w rozdz. 6.3.3 niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozdz. 3.1.1 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	rozdz. 3.1.1 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której uwzględnił 3 scenariusze

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- „Ograniczeniem analizy jest nieoptymalny zasób danych epidemiologicznych na wybranych etapach szacowania populacji docelowej. (...)”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie. W związku z faktem,

że wszystkie koszty oszacowane w analizie wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach opisanych w AE, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszej AWA BIA.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy, w ramach analizy wrażliwości, przeprowadzono oszacowania dla wariantów: podstawowego, minimalnego i maksymalnego. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (z RSS).

Tabela 31. Całkowite koszty inkrementalne (z RSS) dla wariantów: podstawowego, minimalnego i maksymalnego

Wariant	Perspektywa NFZ (całkowite koszty inkrementalne z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok
Podstawowy		
Minimalny		
Maksymalny		

Całkowite koszty inkrementalne przy uwzględnieniu proponowanej umowy podziału ryzyka wyniosły w wariancie podstawowym odpowiednio w I i II roku analizy. W wariancie minimalnym koszty te wyniosły w I roku analizy i w II roku. W wariancie maksymalnym całkowite koszty inkrementalne wyniosły odpowiednio w I i II roku analizy. Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. minimalnych wskazał, że odsetek pacjentów przyjęty w wariancie maksymalnym () uwzględni zmiany w PL, wprowadzające możliwość zastosowania leczenia T/T w skojarzeniu z BEW. **W związku z powyższymi wynikami wariantu maksymalnego należy traktować jako najbardziej prawdopodobne.**

Wyniki dla analiz bez RSS zostały przedstawione w rozdz. 3.3 i 3.4 AWB wnioskodawcy.

Dodatkowo w ramach AWB wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (rozdz. 3.5 AWB wnioskodawcy). Testowano zmienność dla parametrów:

- intensywność dawki frukwintynibu – średnią intensywność dawki przyjęto na poziomie 100% (scenariusz 1),
- czas leczenia frukwintynibem - równy medianie PFS dla ramienia frukwintynibu z badania FRESCO 2, wynoszący 3,7 miesięcy (scenariusz 2) lub równy medianie ekspozycji na leczenie dla ramienia frukwintynibu z badania FRESCO-2, wynoszący 3,1 miesięcy (scenariusz 3).

Szczegółowe założenia i wyniki (z RSS) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Zestawienie zmiennych testowanych w ramach analizy wrażliwości AWB wnioskodawcy.

Scenariusz	I rok [mln PLN]	Zmiana vs scenariusz podstawowy	II rok [mln PLN]	Zmiana vs scenariusz podstawowy
Scenariusz podstawowy		-		-
1				
2				
3				

Spadek obciążeń budżetowych w I i II roku analizy zaobserwowano w scenariuszu 2 i 3. W scenariuszu 2 analizy wrażliwości, w porównaniu do analizy podstawowej, przyjęto czas leczenia frukwintynibem równy medianie PFS dla ramienia frukwintynibu z badania FRESCO 2, wynoszący 3,7 miesięcy [w analizie podstawowej uwzględniono średni czas leczenia frukwintynibem z badania FRESCO-2 równy]. W scenariuszu 3 analizy wrażliwości, przyjęto czas leczenia frukwintynibem równy medianie ekspozycji na leczenie dla ramienia frukwintynibu z badania FRESCO 2, wynoszący 3,1 miesięcy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy zaobserwowano w scenariuszu 1 (). W scenariuszu 1 analizy wrażliwości, w porównaniu do analizy podstawowej, przyjęto średnią intensywność dawki na poziomie 100% (w analizie podstawowej uwzględniono średnią intensywność dawki frukwintynibu z badania FRESCO 2).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Na podstawie danych NFZ analitycy Agencji przeprowadzili estymację liczbę pacjentów leczonych T/T w ramach PL B.4. w latach 2025-2027. Według obliczeń analityków Agencji populacja leczona T/T wyniesie 2 375, 2 653 i 2975 pacjentów, odpowiednio w 2025 r., 2026 r. i 2027 r.

Tabela 33. Weryfikacja populacji leczonej T/T w ramach PL w latach 2021-2027.

Rok	Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.4 triflurydyną/typiracylem*	Prognoza AOTMiT	Prognoza wnioskodawcy
2021	1 691	-	
2022	1 791	-	
2023	1 951	-	
2024	2137	-	
2025	-	2 375	
2026	-	2 653	
2027	-	2 975	

*Na podstawie danych NFZ

Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. minimalnych wskazał, że odsetek pacjentów przyjęty w wariantcie maksymalnym () uwzględnia zmiany w PL, wprowadzające możliwość zastosowania leczenia T/T w skojarzeniu z BEW, w związku z czym wariant ten przyjęto jako najbardziej prawdopodobny.

Na podstawie wcześniejszych obliczeń określono liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Fruzaqla. W 2026 r. populacja docelowa wyniesie () pacjentów, a w 2027 r. – () pacjentów.

Tabela 34. Weryfikacja liczebności populacji docelowej.

Rok	Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Fruzaqla	Prognoza AOTMiT	Prognoza wnioskodawcy z wariantu maksymalnego
2026	()	()	()
2027	()	()	()

Całkowite koszty inkrementalne przy uwzględnieniu RSS () i () odpowiednio w I i II roku analizy.

Tabela 35. Całkowite koszty inkrementalne (z RSS) dla wariantu maksymalnego wnioskodawcy i obliczeń własnych analityków Agencji.

Wariant	Perspektywa NFZ (całkowite koszty inkrementalne z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok
Podstawowy (wariant maksymalny wnioskodawcy)	()	()
Obliczenia własne	()	()

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Fruzaqla (frukwintynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni 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, będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o odpowiednio () w I i II roku analizy.

Wnioskodawca nie uwzględnił danych. dot. liczby pacjentów leczonych T/T za 2024 r. Należy jednak mieć na uwadze, że nie były dostępne Uchwały Rady NFZ obejmujące rok 2024.

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne na podstawie danych NFZ dot. liczby pacjentów leczonych T/T za lata 2021-2024 i przyjętego z wariantu maksymalnego AWB wnioskodawcy odsetka pacjentów kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Fruzaqla (), wskazany przez ekspertów klinicznych). Dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą () i () odpowiednio w I i II roku analizy.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

W projekcie programu lekowego, definiując kolejne linie leczenia jakie muszą zostać zastosowane przed rozpoczęciem leczenia frukwintynibem „trzeciej albo kolejnych liniach chemioterapii po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anty-VEGF, lekach anty-EGFR oraz triflurydynie z typiracylem lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod” w porównaniu do wskazania rejestracyjnego nie wymieniono regorafenibu.

W związku z umieszczeniem regorafenibu w opublikowanym dnia 27 lutego 2025 r. wykazie dotyczącym leków we wskazaniach onkologicznych wymagających stosowania dłużej niż 30 dni w określonym stanie klinicznym i rekomendowanych w wytycznych postępowania klinicznego (...), należy rozważyć dodanie regorafenibu do listy substancji, które powinny zostać zastosowane przed rozpoczęciem leczenia frukwintynibem, analogicznie jak to zostało zapisane w ChPL.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Fruzaqla (Fruquintinib) we wskazaniu w monoterapii dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.02.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: fruzaqła, fruquintinib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (G-BA 2025, CADTH 2024) i 1 wstępną rekomendację negatywną (NICE 2024). G-BA 2025 i CADTH 2024 rekomendują stosowanie Fruzaqli wśród pacjentów, którzy wcześniej leczenia byli dostępnymi standardowymi terapiami zgodnie z opisem wskazań rejestracyjnych EU.

Poniżej opisana negatywna rekomendacja, nie jest ostateczną rekomendacją NICE. Projekt rekomendacji NICE został opublikowany na potrzeby procesu konsultacji. W projekcie rekomendacji leczenie frukwintynibem nie jest rekomendowane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, u których wcześniej stosowano leczenie chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie i/lub inhibitorami VEGF oraz inhibitorami EGFR w przypadku nowotworu typu dzikiego RAS. Dodatkowo należy podkreślić, że rekomendacja NICE odnosi się do zastosowania frukwintynibu na wcześniejszym etapie leczenia, przed terapią regorafenibem i triflurydyną-tipiracylem.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Fruzaqla

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2024 (Wielka Brytania)	Leczenie raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych	Rekomendacja negatywna* Frukwintynib nie jest rekomendowany, zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych, u których wcześniej stosowano leczenie obejmujące: - chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, z lub bez leczenia przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego [VEGF], oraz - jeśli rak jest typu dzikiego RAS, leczenie przeciw receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu [EGFR], jeśli jest to właściwe. Standardowe leczenie przerzutowego raka jelita grubego po leczeniu chemioterapią (z lub bez leczenia anty-VEGF) i leczeniem anty-EGFR obejmuje regorafenib i triflurydynę-tipiracyl. Dowody z badań klinicznych wskazują, że frukwintynib wydłuża czas do progresji, w porównaniu z placebo. Frukwintynib nie został bezpośrednio porównany w badaniu klinicznym ze standardowym leczeniem, ale pośrednie porównanie sugeruje, że nie ma różnicy w długości życia ludzi w przypadku żadnej z tych terapii. Model ekonomiczny obarczony jest niepewnością. Wynika to z zastosowanej metody do oszacowania długości życia pacjentów. Jest mało prawdopodobne, aby oszacowania opłacalności były w zakresie, które NICE uznaje za efektywne kosztowo i konieczna jest dalsza analiza w celu rozwiania niepewności. Frukwintynib nie jest więc zalecany. Zgodnie z informacją zawartą na stronie NICE rekomendacja zawarta w „Draft guidance consultation” może ulec zmianie i służy wyłącznie do celów procesu konsultacji.

G-BA 2025 (Niemcy)	Leczenie raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych	<u>Rekomendacja pozytywna:</u> Lek Fruzaqla w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC), którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapiami opartymi na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irinotekanie, lekami anti-VEGF i anti-EGFR, i u których nastąpiła progresja lub którzy nie tolerują leczenia triflurydyną-tipiracylem lub regorafenibem. G-BA wskazuje na niewielką dodatkową korzyść wynikającą ze stosowania frukwintynibu w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą, wykazaną w badaniu FRESKO 2 („Hint for a minor additional benefit”).
CADTH 2024 (Kanada)	Leczenie raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych	<u>Rekomendacja pozytywna:</u> Kanadyjska Ekspertcka Komisja ds. Przeglądu Leków Onkologicznych (pERC) zaleca, aby frukwintynib był refundowany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni lub nie kwalifikują się do dostępnych standardowych terapii, w tym chemioterapii na bazie fluoropirymidyny, oksaliplatyny i irynotekanu oraz triflurydyny-tipiracylu lub regorafenibu. Jedno badanie fazy III, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane (RCT) (FRESKO-2) wykazało, że leczenie frukwintynibem + najlepsze leczenie wspomagające (BSC) spowodowało statystycznie i klinicznie istotne poprawy całkowitego przeżycia (OS) oraz przeżycia bez progresji choroby (PFS) w porównaniu z placebo + BSC u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni standardową chemioterapią, i u których wystąpiła progresja choroby lub nietolerancja leczenia triflurydyną-tipiracylem lub regorafenibem.

*rekomendacja została opublikowana na stronie NICE w formie konsultacji projektu rekomendacji „Draft guidance consultation. Fruquintinib for previously treated metastatic colorectal cancer”.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest refundowany?		Warunki i ograniczenia refundacji		Instrumenty dzielenia ryzyka	
	1 mg	5 mg	1 mg	5 mg	1 mg	5 mg
Austria	Nie		nd			
Belgia	nd		nd			
Bułgaria	nd		nd			
Chorwacja	nd		nd			
Cypr	nd		nd			
Czechy	nd		nd			
Dania	nd		nd			
Estonia	nd		nd			
Finlandia	nd		nd			
Francja	nd		nd			
Grecja	nd		nd			
Hiszpania	nd		nd			
Holandia	nd		nd			
Irlandia	nd		nd			
Islandia	nd		nd			
Liechtenstein	nd		nd			
Litwa	nd		nd			
Luksemburg	nd		nd			
Łotwa	nd		nd			
Malta	nd		nd			
Niemcy	Tak		nd			
Norwegia	nd		nd			
Portugalia	nd		nd			
Rumunia	nd		nd			
Słowacja	nd		nd			
Słowenia	nd		nd			
Szwajcaria	nd		nd			
Szwecja	Nie		nd			
Węgry	nd		nd			
Włochy	nd		nd			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Fruzaqla jest finansowana w 1 kraju UE i EFTA (na 30 wskazanych). W Niemczech finansowanie Fruzaqli jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem [redacted]. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 15.01.2025 r., znak PLR.4500.3551.2024.17.DWI oraz PLR.4500.3551.2024.19.DWI (data wpływu do AOTMiT 15.01.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Fruzaqla, Fruquintinibum, Kapsułki twarde, 1 mg, 21 kaps., GTIN: 07038319163867,
- Fruzaqla, Fruquintinibum, Kapsułki twarde, 5 mg, 21 kaps., GTIN: 07038319163973,

w ramach programu lekowego: B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14.02.2025 r., znak OT.423.1.6.2025.10.TI. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 05.03.2025 r.

Problem zdrowotny

ICD-10: C18 – C20 – rak jelita grubego

Rak jelita grubego to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. Zgodnie z międzynarodową klasyfikacją chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 obejmuje rozpoznania: C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego, C19 Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy, oraz C21 Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu (wg ICD-11: 2B90 – Nowotwory złośliwe jelita grubego).

W większości przypadków rozwija się na podłożu uszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. rak in situ, carcinoma in situ, CIS) – obecnego wyłącznie w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego – po nacieczeniu poza błaskę właściwą błony śluzowej. Guz pierwotny najczęściej zlokalizowany jest w odbytnicy (30-50%), esicy (15–20%), wstępnicy (14%), rzadziej w poprzecznicy (9%) lub zstępnicy (6%).

Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie nie jest refundowany żaden lek, który mógłby stanowić potencjalny komparator dla interwencji wnioskowanej, w związku z czym stosowana jest najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care, BSC).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do głównej części opisowej wyników analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 1 badanie z randomizacją (FRESCO 2), w którym porównano skuteczność frukwintynibu skojarzonego z najlepszą opieką medyczną (ang. Best Supportive Care, BSC) z placebo i BSC opisane w publikacji Dasari 2023 i Bekaii-Saab 2024. Ponadto, wnioskodawca dane w zakresie oceny jakości życia za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L przedstawił na podstawie abstraktu konferencyjnego Sobrero 2023 oraz dokument EMA (Fruzaqla : EPAR - Public assessment report).

Dodatkowo w ramach uzupełnienia minimalnych, wnioskodawca przedstawił wyniki z prospektywnego, wieloośrodkowego, postmarketingowego, badania bez grupy kontrolnej (Li 2024), oceniającego bezpieczeństwo stosowania frukwintynibu w terapii skojarzonej i monoterapii.

W badaniu FRESCO 2 u pacjentów z mCRC, którzy byli wcześniej leczeni standardowymi terapiami wykazano statystycznie istotną poprawę dla:

Przeżycia całkowitego - mediany 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. W grupie pacjentów stosujących frukwintynib wykazano istotnie statystycznie mniejsze o 34% ryzyko wystąpienia zgonu niż w grupie kontrolnej (HR=0,66; 95%CI: 0,55; 0,80; p<0,001).

Przeżycia bez progresji - 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. W grupie pacjentów

stosujących frukwintynib wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji choroby o 68% w porównaniu z placebo (HR=0,32; 95%CI: 0,27; 0,39; p<0,001).

W trakcie analizy aktywności przeciwnowotworowej udokumentowano obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie udokumentowano u 7 (1,5%) w grupie otrzymującej frukwintynib, w porównaniu z brakiem odpowiedzi w grupie placebo. Nie zaobserwowano całkowitych odpowiedzi w grupie frukwintynibu i placebo. Mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie frukwintynibu wyniosła 10,7 miesiąca (95% CI: 3,9 – nie można oszacować), natomiast wskaźnik kontroli choroby był wyższy w grupie frukwintynibu i wyniósł 56% (256 z 461 pacjentów), w porównaniu z 16% (37 z 230 pacjentów) w grupie placebo.

Wyniki dot. jakości życia w 2. i 3. cyklu były nieistotne statystycznie. Czas do pogorszenia jakości życia (TTD) mierzony za pomocą VAS był statystycznie istotnie dłuższy w grupie frukwintynibu w porównaniu z grupą placebo, natomiast dla GHS/QoL różnica nie była istotna statystycznie.

Analiza bezpieczeństwa

W ramach analizy bezpieczeństwa w badaniu FRESCO 2 wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść frukwintynibu w występowaniu: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia, zmniejszonego apetytu dowolnego stopnia, biegunki dowolnego stopnia, biegunki stopnia ≥ 3 , niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia, zmęczenia stopnia ≥ 3 , zespołu ręka-stopa dowolnego stopnia, zespołu ręka-stopa stopnia ≥ 3 , białkomoczu dowolnego stopnia, zaparcia dowolnego stopnia, dysfonii dowolnego stopnia, zapalenia jamy ustnej dowolnego stopnia, zapalenia błony śluzowej dowolnego stopnia, bólu stawów dowolnego stopnia, wzrostu aminotransferazy asparaginowej dowolnego stopnia i wzrostu aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w obu grupach była zbliżona. Zastosowanie frukwintynibu wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu, w tym progresji choroby. Wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania dowolnego stopnia oraz zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania trzeciego lub wyższego stopnia.

Wyniki z badania prowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Li 2024) są spójne z profilem bezpieczeństwa dla frukwintynibu opisanym w badaniu FRESCO 2 (Dasari 2023). W badaniu Li 2024 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zalicza się: nadciśnienie tętnicze, astenia, zmniejszony apetyt, biegunka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w celu oceny opłacalności stosowania frukwintynibu (Fruzaqla) w porównaniu do BSC w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u 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 tolerują tego leczenia, w ramach programu lekowego (PL) B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy kosztów użyteczności. Uzasadnienie do wyboru rodzaju analizy, było wykazanie istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka zgonu i progresji choroby dla frukwintynibu w badaniu RCT FRESCO-2.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w 10-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego stosowanie frukwintynibu w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania frukwintynibu z BSC wyniósł odpowiednio [redacted] z RSS i 579 234 zł/QALY bez RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości w wariancie z RSS, jak i bez RSS wykazała dużą stabilność wyników we wszystkich testowanych wariantach, z wyjątkiem scenariusza [redacted].

Zdaniem analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progu (217 641 zł/QALY), wyniosła [redacted] odpowiednio dla opakowania 5 mg oraz 1 mg. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Fruzaqla (frukwintynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni 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, będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o odpowiednio [REDAKTOWANO] w I i II roku analizy.

Wnioskodawca nie uwzględnił danych. dot. liczby pacjentów leczonych T/T za 2024 r. Należy jednak mieć na uwadze, że nie były dostępne Uchwały Rady NFZ obejmujące rok 2024.

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne na podstawie danych NFZ dot. liczby pacjentów leczonych T/T za lata 2021-2024 i przyjętego z wariantu maksymalnego AWB wnioskodawcy odsetka pacjentów kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Fruzaqla ([REDAKTOWANO], wskazany przez ekspertów klinicznych). Dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą [REDAKTOWANO] i [REDAKTOWANO] odpowiednio w I i II roku analizy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W projekcie programu lekowego, definiując kolejne linie leczenia jakie muszą zostać zastosowane przed rozpoczęciem leczenia frukwintynibem „trzeciej albo kolejnych liniach chemioterapii po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anty-VEGF, lekach anty-EGFR oraz triflurydynie z typiracylem lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod” w porównaniu do wskazania rejestracyjnego nie wymieniono regorafenibu.

W związku z umieszczeniem regorafenibu w opublikowanym dnia 27 lutego 2025 r. wykazie dotyczącym leków we wskazaniach onkologicznych wymagających stosowania dłużej niż 30 dni w określonym stanie klinicznym i rekomendowanych w wytycznych postępowania klinicznego (...), należy rozważyć dodanie regorafenibu do listy substancji, które powinny zostać zastosowane przed rozpoczęciem leczenia frukwintynibem, analogicznie jak to zostało zapisane w ChPL.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (G-BA 2025, CADTH 2024) i 1 wstępną rekomendację negatywną (NICE 2024). G-BA 2025 i CADTH 2024 rekomendują stosowanie Fruzaqli wśród pacjentów, którzy wcześniej leczeni byli dostępnymi standardowymi terapiami zgodnie z opisem wskazań rejestracyjnych EU.

Negatywna rekomendacja NICE, nie jest ostateczną rekomendacją. Projekt rekomendacji NICE został opublikowany na potrzeby procesu konsultacji. W projekcie rekomendacji leczenie frukwintynibem nie jest rekomendowane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, u których wcześniej stosowano leczenie chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie i/lub inhibitorami VEGF oraz inhibitorami EGFR w przypadku nowotworu typu dzikiego RAS. Dodatkowo należy podkreślić, że rekomendacja NICE odnosi się do zastosowania frukwintynibu na wcześniejszym etapie leczenia, przed terapią regorafenibem i triflurydyną-tipiracylem.

Uwagi dodatkowe

Brak

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Źródła

Badania pierwotne	
Bekaii-Saab 2024	Bekaii-Saab T.S., Dasari A., Eng C., et al. (2025) Efficacy and safety of fruquintinib in patients with metastatic colorectal cancer according to prior treatment sequence in the refractory setting: Results from FRESCO and FRESCO-2. Journal of Clinical Oncology, Volume 42, Number 16 suppl
Dasari 2023	Dasari A., Lonardi S., Garcia-Carbonero R., et al. FRESCO-2 Study Investigators. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet. 2023 Jul 1;402(10395):41-53.
Li 2024	Li J., Wang Z., Zhong H., et al. (2024) A phase IV study to evaluate the safety of fruquintinib in Chinese patients in real-world clinical practice. The Oncologist, 2024, 29, e1012–e1019 https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae073
Sobrero 2023	Sobrero A.F., Dasari A., Lonardi S., et al. Health-related quality of life (HRQoL) associated with fruquintinib in the global phase 3, placebo-controlled, double-blind FRESCO-2 study. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(4):67.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
NCCN 2025	Al B. Benson et al., NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)
ESMO 2024	D. Xu et al., Fruquintinib in refractory metastatic colorectal cancer: a multicenter real-world study, https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103702
ESMO 2023	T. Yoshino et al., Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with metastatic colorectal cancer, https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101558
PTOK 2020	Piotr Potemski et al., Wytoczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka okrężnicy (C18) i zagięcia esiczo-odbytniczego (C19)
NICE 2024	https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11280/documents/final-scope-2
G-BA 2025	https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-1099/2025-01-16_Current-Version_Fruquintinib_D-1076_EN.pdf
CADTH 2024	https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0352_Fruzaqla_FINAL_Recommendation.pdf
Pozostałe publikacje	
ChPL Fruzaqla	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fruzaqla (06.2024)
EPAR - Fruzaqla	EPAR - Public assessment report Fruzaqla (EMA/CHMP/462300/2023) https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fruzaqla-epar-public-assessment-report_en.pdf

13. Załączniki

- Załącznik 1 Analiza problemu decyzyjnego. Fruzaqla (frukwintynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Warszawa, 2024 r.
- Załącznik 2 Analiza efektywności klinicznej. Fruzaqla (frukwintynib) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Warszawa, 2024 r.
- Załącznik 3 Analiza ekonomiczna. Fruzaqla (frukwintynib) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Warszawa, 2024 r.
- Załącznik 4 Analiza wpływu na budżet. Fruzaqla (frukwintynib) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Warszawa, 2024.
- Załącznik 5 Uzupełnienie w sprawie minimalnych. Fruzaqla (frukwintynib) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Odpowiedź na pismo OT.423.1.6.2025.10.TI. Warszawa, 2025.
- Załącznik 6 Uzgodniony projekt programu lekowego