



Rekomendacja nr 49/2025

z dnia 23 kwietnia 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Fruzaqla (frukwintynib)
w programie lekowym „Leczenie chorych na raka jelita grubego
(ICD-10: C18–C20)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Fruzaqla, *fruquintinibum*, w programie lekowym „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)”, po spełnieniu **dodatkowego warunku** objęcia refundacją, o którym mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji), polegającego na obniżeniu ceny pozwalającej na uzyskanie efektywności kosztowej oraz zastosowaniu dodatkowego mechanizmu polegającego na całkowitym pokryciu kosztów leczenia za każdego kolejnego pacjenta zakwalifikowanego ponad liczbę pacjentów określoną w analizie wpływu na budżet w scenariuszu minimalnym.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy włączenia do programu lekowego B.4: „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10:C18-C20)” frukwintynibu (Fruzaqla) w monoterapii w trzeciej lub kolejnych liniach chemioterapii po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszego leczenia opartego na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anty-VEGF, lekach anty-EGFR oraz triflurydynie z typiracylem lub w przypadku braku możliwości zastosowania wymienionych metod. Aktualnie, po zastosowaniu ww. terapii pacjenci otrzymują najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Stosowanie frukwintynibu we wnioskowanym wskazaniu jest zalecane w wytycznych klinicznych (od II lub III linii leczenia).

W analizie klinicznej przedstawiono wyniki badania RCT FRESCO-2, które potwierdziły istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego leczonych frukwintynibem w skojarzeniu z BSC, w porównaniu do placebo stosowanego z BSC. Odnotowano również istotnie wyższy wskaźnik kontroli choroby w grupie frukwintynibu. Jakość życia nie różniła się istotnie między grupami, z wyjątkiem wydłużonego czasu do jej pogorszenia (TTD). Frukwintynib wiązał się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych, choć ryzyko progresji choroby i zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych, było istotnie niższe niż w grupie placebo.

W ocenie ekonomicznej wskazano, że stosowanie leku Fruzaqla względem BSC jest droższe i skuteczniejsze, przy czym nie jest efektywne kosztowo.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [] w I roku oraz [] w II roku refundacji, w wariancie z RSS. Istnieje niepewność w obszarze skutków finansowych wynikająca z założeń dotyczących liczebności populacji włączanej do terapii.

Odnaleziono pozytywną warunkową kanadyjską rekomendację refundacyjną (CADTH 2024) dotyczącą stosowania frukwintynibu u pacjentów uprzednio leczonych standardowymi terapiami ze wskazaniem

redukcji kosztów oraz ocenę niemieckiej G-BA z 2025 r., która wskazuje na niewielkie dodatkowe korzyści w porównaniu z BSC.

Mając na uwadze powyższe, a w szczególności brak efektywności kosztowej oraz wysokie obciążenie budżetu płatnika publicznego, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Fruzaqla (frukwintynib) pod warunkiem wskazanym w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Fruzaqla, Fruquintinibum, Kapsułki twarde, 1 mg, 21 kaps., GTIN: 07038319163867, proponowana cena zbytu netto leku: [REDACTED]
- Fruzaqla, Fruquintinibum, Kapsułki twarde, 5 mg, 21 kaps., GTIN: 07038319163973, proponowana cena zbytu netto leku: [REDACTED]

w programie lekowym B.4. „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)”, wydawanych bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Rak jelita grubego to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy.

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.

Według danych NFZ w 2024 r. liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.4 wynosiła 5 976 pacjentów, a objęta leczeniem trifluridyną i tipiracilem wynosiła 2 137.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii wskazał BSC. Zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym oraz dostępnymi terapiami w programie lekowym i katalogu chemioterapii, frukwintynib ma być stosowany po udokumentowanej nieskuteczności lub braku możliwości zastosowania wcześniejszej:

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

Dodatkowo, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, przed wprowadzeniem do leczenia frukwintynibu istnieje możliwość zastosowania immunoterapii (pembrolizumab, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem).

Wybór uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Frukwentynib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej VEGFR-1, -2 i -3 o działaniu przeciwnowotworowym wynikającym z zahamowania angiogenezy guza.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lek Fruzaqla jest wskazany do stosowania w monoterapii 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.

Wskazanie wnioskowane zawiera się w rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do analizy klinicznej włączono jedno badanie randomizowane FRESCO 2 (Dasari 2023, Sobrero 2023, EPAR) porównujące skuteczność frukwentynibu skojarzonego z najlepszą opieką medyczną (BSC) z placebo stosowanego z BSC w leczeniu pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem jelita grubego, wcześniej leczonych chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapią biologiczną anty-VEGF (np. bewacyzumabem, afliberceptem, ramucirumabem) oraz - w przypadku nowotworu typu dzikiego w genie RAS - terapią anty-EGFR (np. cetuksymabem, panitumumabem).

Uwzględniono także prospektywne, wieloośrodkowe, postmarketingowe badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, Li 2024, oceniające bezpieczeństwo stosowania frukwentynibu w terapii skojarzonej i monoterapii w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy przed rozpoczęciem leczenia frukwentynibem nie byli leczeni triflurydyną/tipiracylem.

Skuteczność kliniczna

Analiza wyników badania FRESCO 2 wykazała istotne statystycznie różnice (IS) na korzyść frukwentynibu + BSC w porównaniu z PLC + BSC w zakresie:

- przeżycia całkowitego (OS): HR=0,66 (95%CI: 0,55; 0,80). Mediana OS w grupie frukwentynib + BSC wyniosła 7,4 miesiąca, a w grupie PLC + BSC 4,8 miesiąca;
- przeżycia bez progresji choroby (PFS): HR=0,32 (95%CI: 0,27; 0,39). Mediana PFS w grupie frukwentynib + BSC wyniosła 3,4 miesiąca, a w grupie PLC + BSC 1,8 miesiąca;
- wskaźnika kontroli choroby (DCR): 39% (95%CI: 32,8; 46,0).

W badaniu FRESCO 2 wykazano również statystycznie istotnie TTD ocenianej za pomocą VAS EQ-5D-5L¹ w grupie frukwentynibu (2,6 mies.) w porównaniu z placebo (1,9 mies.), natomiast pozostałe różnice w ocenie jakości życia między grupami były nieistotne statystycznie.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie obiektywnego wskaźnika odpowiedzi (ORR) oraz czasu trwania odpowiedzi (DOR).

Bezpieczeństwo

W badaniu FRESCO-2 zdarzenia niepożądane zakończone zgonem wystąpiły u 10,7% pacjentów otrzymujących frukwentynib (49 pacjentów) oraz u 19,6% pacjentów otrzymujących placebo (45 pacjentów). Najczęstszą przyczyną zgonu była progresja choroby, zgłoszona u 6,7% pacjentów w grupie frukwentynibu i 13,0% w grupie placebo. W grupie placebo odnotowano również jeden zgon związany z COVID-19. Stosowanie frukwentynibu istotnie statystycznie zmniejszało ryzyko progresji choroby (RR=0,52; 95% CI: 0,32; 0,84) oraz zgonu z powodu zdarzenia niepożądanego (RR=0,55; 95% CI: 0,38; 0,80).

Ponadto wyniki badania FRESCO 2 dotyczące bezpieczeństwa wykazały, że IS częściej w grupie frukwentynibu + BSC w porównaniu z PLC + BSC występowały jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane

¹ VAS EQ-5D-5L - wizualna skala oceny stanu zdrowia, na której pacjent samodzielnie ocenia swoje ogólne samopoczucie w danym dniu, zaznaczając wartość od 0 (najgorszy stan zdrowia) do 100 (najlepszy stan zdrowia).

dowolnego stopnia (szczegółowe wyniki przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej i AKL Wnioskodawcy).

Wyniki badania obserwacyjnego przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Li 2024) potwierdzają profil bezpieczeństwa frukwintynibu opisany w badaniu FRESCO-2 (Dasari 2023).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Fruzaqla, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: nadciśnienie (49,3%), anoreksja (35,6%), białkomocz (35,5%), zespół ręka-stopa (PPES, 34,6%), niedoczynność tarczycy (32,4%), dysfonia (28,6%), biegunka (26,3%) oraz astenia (24,5%). Działania niepożądane stopnia ≥ 3 . najczęściej obejmują nadciśnienie (19,1%) i PPES (8,3%). Wśród poważnych działań niepożądanych najczęściej zgłaszano krwotok z przewodu pokarmowego (1,5%), zapalenie płuc (1,5%), nadciśnienie (1,5%) oraz perforację przewodu pokarmowego (1,3%). Leczenie było przerywane z powodu działań niepożądanych u 7,6% pacjentów, najczęściej z powodu białkomoczu (1,6%). Zmniejszenie dawki leku z powodu działań niepożądanych konieczne było u 20,5% pacjentów, przy czym najczęstszymi przyczynami były PPES (6,4%), nadciśnienie (3,7%) oraz białkomocz (3,4%).

Ograniczenia

Jednym z ograniczeń analizy klinicznej jest częściowa niezgodność populacji pacjentów włączonych do badania FRESCO 2 z aktualnym opisem programu lekowego B.4. W badaniu uczestniczyli również pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby podczas leczenia regorafenibem lub nietolerancja leczenia regorafenibem (około 9% populacji badania), podczas gdy obecne zapisy programu nie przewidują wcześniejszego stosowania tego leku. Niemniej regorafenib w lutym 2025 r. został umieszczony w wykazie dotyczącym leków we wskazaniach onkologicznych, co może stanowić przesłankę do jego potencjalnego objęcia finansowaniem w najbliższym czasie.

Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, że badanie było prowadzone w okresie pandemii COVID-19, co wpłynęło m.in. na brak możliwości przeprowadzenia planowanych analiz korelacyjnych ctDNA.

Ponadto, pełne wyniki dotyczące jakości życia, ocenianej za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L, nie zostały opublikowane w głównej publikacji z badania FRESCO 2, co ogranicza możliwość kompleksowej oceny.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocenę opłacalności przeprowadzono z wykorzystaniem analizy kosztów-użyteczności (CUA) w 10-letnim horyzoncie czasowym dla porównania stosowania frukwintynibu z BSC.

Zgodnie z oszacowaniami CUA stosowanie frukwintynibu w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł:

- 579 234 zł/QALY bez RSS;
- [REDACTED] z RSS.

Powyższe wartości znajdują się powyżej progu opłacalności (217 641 zł) o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy oszacowanej wartości ICUR wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu wynosi:

- [REDACTED] dla opakowania 5 mg;
- [REDACTED] dla opakowania 1 mg.

Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest konieczność ekstrapolacji danych o skuteczności leczenia (OS, PFS) poza okres obserwacji w badaniu FRESCO-2, wynikającą z dłuższego horyzontu analizy ekonomicznej.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest ocena kosztów leczenia w ramach BSC.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.)

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Liczebność populacji docelowej oszacowano na pacjentów w I roku oraz w II roku refundacji.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Fruzaqla spowoduje z perspektywy NFZ wzrost kosztów płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - 90,13 mln zł (min. 84,12 mln zł, maks. 96,14 mln zł) w I roku refundacji;
 - 178,37 mln zł (min. 166,48 mln zł, maks. 190,27 mln zł) w II roku refundacji;
- z uwzględnieniem RSS:
 - w I roku refundacji;
 - w II roku refundacji.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji terapii Fruzaqla wynosi:

- bez uwzględnienia RSS:
 - 98,72 mln zł w I roku refundacji;
 - 200,79 mln zł w II roku refundacji;
- z uwzględnieniem RSS:
 - w I roku refundacji;
 - w II roku refundacji.

Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest nieuwzględnienie leczenia skojarzonego T/T+BEW. Ponadto istnieje nieznaczna niepewność związana z oszacowaniem populacji, wynikająca m.in. z nieoptymalnego zasobu danych epidemiologicznych.

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzone oszacowania, oparte na danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych T/T w latach 2021-2024 oraz założeniu zgodnym z wariantem maksymalnym analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, że pacjentów kwalifikuje się do leczenia Fruzaqla wykazały wzrost kosztów inkrementalnych o odpowiednio w I i II roku analizy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze wyniki analizy wpływu na budżet, ograniczenia wynikające z przeprowadzonych analiz, proponowany instrument dzielenia ryzyka należy uznać za niewystarczający.

Uwagi do programu lekowego

W projekcie programu lekowego, definiując kolejne linie leczenia, które powinny zostać zastosowane przed rozpoczęciem terapii frukwintynibem w porównaniu do wskazania rejestracyjnego nie wymieniono regorafenibu.

W związku z umieszczeniem regorafenibu w opublikowanym 27 lutego 2025 r. wykazie leków stosowanych we wskazaniach onkologicznych wymagających terapii trwającej dłużej niż 30 dni

w określonym stanie klinicznym oraz rekomendowanych w wytycznych postępowania klinicznego, w przypadku objęcia refundacją regorafenibu zasadne wydaje się rozważenie jego uwzględnienia wśród substancji, które powinny być stosowane przed rozpoczęciem leczenia frukwintynibem – analogicznie do zapisów Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 dokumenty odnoszące się do postępowania terapeutycznego w raku jelita grubego (NCCN 2025, ESMO 2024, JSMO 2023). Frukwintynib, zgodnie z wytycznymi, jest zalecany jako opcja leczenia w drugiej i kolejnych liniach terapii zaawansowanego lub przerzutowego raka jelita grubego po niepowodzeniu wcześniejszych terapii opartych na oksaliplatynie, irynotekanie, fluoropirymidynach oraz inhibitorach VEGF i EGFR. Może być stosowany u pacjentów, u których doszło do progresji choroby lub nietolerancji triflurydyny z typiracylem albo regorafenibu. W trzeciej i dalszych liniach leczenia frukwintynib stanowi alternatywę obok regorafenibu oraz triflurydyny z typiracylem – również w połączeniu z bewacyzumabem.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono jedną warunkowo pozytywną (CADTH 2024) rekomendację refundacyjną. Zidentyfikowano także pozytywną ocenę G-BA 2025. CADTH zaleca stosowanie produktu leczniczego Fruzaqla u pacjentów uprzednio leczonych dostępnymi standardowymi terapiami, zgodnie z opisem wskazań rejestracyjnych w Unii Europejskiej. Odnaleziono również niemiecką ocenę G-BA z 2025 r., w której wskazano na niewielkie dodatkowe korzyści wynikające ze stosowania frukwintynibu w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą we wnioskowanym wskazaniu.

Informacje przedstawione przez wnioskodawcę wskazują, iż produkt leczniczy Fruzaqla jest finansowany w 1 kraju UE i EFTA (na 30 wskazanych). W Niemczech finansowanie Fruzaqli jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem. [redacted]

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczuk

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.01.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.3551.2024.17.DWI; PLR.4500.3551.2024.19.DWI) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktów leczniczych: Fruzaqla, Fruquintinibum, Kapsułki twarde, 1 mg, 21 kaps., GTIN: 07038319163867; Fruzaqla, Fruquintinibum, Kapsułki twarde, 5 mg, 21 kaps., GTIN: 07038319163973 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18–C20)” na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2025 z dnia 22 kwietnia 2025 roku w sprawie oceny leku Fruzaqla (fruquintinibum) w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD- 10: C18 – C20)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2025 z dnia 22 kwietnia 2025 roku w sprawie oceny leku Fruzaqla (fruquintinibum) w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD- 10: C18 – C20)”
2. Raport nr: OT.423.1.6.2025. 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. Data ukończenia: 10 kwietnia 2025 r.