

Décision n° 2024.0290/DC/SEM du 17 octobre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité FRUZAQLA (fruquintinib)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 17 octobre 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité FRUZAQLA (fruquintinib) ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire TAKEDA FRANCE SAS pour la spécialité FRUZAQLA (fruquintinib), reçue le 30 avril 2024 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 6 mai 2024 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 25 juin 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 28 juin 2024 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 17 septembre 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 18 septembre 2024 ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 28 juin 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 9 octobre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament FRUZAQLA (fruquintinib), dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) qui ont été traités antérieurement par les traitements standards disponibles, comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, les agents anti VEGF et les agents anti EGFR, et qui ont progressé ou sont intolérants au traitement par trifluridine-tipiracil ou par régorafénib », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire TAKEDA FRANCE SAS a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

La commission de la transparence (CT) a considéré que l'indication visée par la demande constitue une maladie grave et invalidante, dès lors que le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent chez les hommes et le second chez les femmes avec 47 582 nouveaux cas en France en 2023, de mauvais pronostic. C'est une maladie qui engage le pronostic vital des patients à court terme avec une survie médiane d'environ 30 mois, et qui dégrade la qualité de vie des patients.

La CT a néanmoins estimé que :

- Il existe des traitements appropriés, puisque des traitements (LONSURF (tipiracil/trifluridine) chez les patients ayant déjà reçu STIVARGA (régorafénib) et STIVARGA (régorafénib) chez les patients ayant

reçu LONSURF (tipiracil/trifluridine)) sont recommandés, accessibles et pris en charge en 3e ligne et plus et les données disponibles de l'essai FRESCO-2 (essai comparatif *versus* placebo) ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce, elles ne permettent pas de préciser la place de FRUZAQLA (fruquintinib) par rapport à ces traitements.

- La mise en œuvre du traitement peut être différée dans la mesure où il existe des traitements appropriés.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car il n'est pas susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge au regard des résultats de l'étude comparative FRESCO-2 qui a montré une faible quantité d'effet en matière de survie globale *versus* placebo (survie globale médiane de 7,4 mois dans le groupe fruquintinib *versus* 4,8 mois dans le groupe placebo, dans une population hétérogène en termes de lignes antérieures, sans données robustes sur la qualité de vie (critère exploratoire) dans un contexte de prise en charge médicale d'une pathologie cancéreuse évoluée). De plus, le profil de tolérance de FRUZAQLA (fruquintinib) est notamment marqué par un nombre plus important *versus* placebo d'événements indésirables de grades ≥ 3 (62,7% *versus* 50,4%), et par des événements d'intérêt particulier à savoir l'hypertension artérielle, la toxicité dermatologique, le trouble thyroïdien, des troubles de la fonction hépatique, des infections et des hémorragies. Le médicament dispose d'un plan de développement clinique adapté avec un essai de phase III comparatif randomisé ;néanmoins, le choix du comparateur est discutable du fait d'une population hétérogène pour laquelle des comparateurs cliniquement pertinents sont disponibles (notamment les patients pour lesquels STIVARGA ou LONSURF sont une option thérapeutique) et avec des données exploratoires dans des analyses en sous-groupe en fonction de traitement reçu antérieurement (60% de la population ITT avec LONSURF ou STIVARGA seul et 40% avec les deux traitements LONSURF et STIVARGA). Il n'est, pour les raisons énumérées ci-dessus, pas susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

Le collège partage l'appréciation portée par la CT sur le caractère grave et invalidant de la maladie ainsi que sur l'absence de présomption d'innovation dans l'ensemble de la population concernée par la demande. Cependant, en ce qui concerne l'existence d'un traitement approprié, et le caractère de traitement pouvant être différé, le collège partage l'appréciation portée par la CT uniquement pour les patients qui auraient reçu l'un ou l'autre des traitements LONSURF ou STIVARGA. En effet, il considère que pour les patients ayant reçu précédemment à la fois LONSURF et STIVARGA, ces deux derniers critères sont bien remplis.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que :

- Pour les patients qui auraient reçu l'un ou l'autre des traitements LONSURF ou STIVARGA, les critères énoncés aux 1°, 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis ;
- Pour les patients qui auraient reçu l'un et l'autre des traitements LONSURF et STIVARGA, le critère du 4° du I de l'article L. 5121-12 n'est pas rempli.

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) qui ont été traités antérieurement par les traitements standards disponibles, comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, les agents anti VEGF et les agents anti EGFR, et qui ont progressé ou sont intolérants au traitement par trifluridine-tipiracil ou par régorafénib » ne peut qu'être rejetée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 17 octobre 2024.

Pour le collège :
La présidente de séance
Pr Anne-Claude CREMIEUX
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

fruquintinib

FRUZAQLA 5 mg et 1 mg

gélule

Accès précoce post-AMM

Projet d'avis - 9 octobre 2024

- Cancer colorectal métastatique
- Adulte

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) qui ont été traités antérieurement par les traitements standards disponibles, comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, les agents anti-VEGF et les agents anti-EGFR, et qui ont progressé ou sont intolérants au traitement par trifluridine-tipiracil ou par régorafénib »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que :

- Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent chez les hommes et le second chez les femmes avec 47 582 nouveaux cas en 2023 en France ;
- Le cancer colorectal métastatique est une maladie grave avec un mauvais pronostic. C'est une maladie qui engage le pronostic vital des patients à court terme avec une survie médiane d'environ 30 mois ;
- Qu'il s'agit d'une maladie invalidante car dégradant la qualité de vie des patients.

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où des traitements (LONSURF (tipiracil/trifluridine) chez les patients ayant déjà reçu STIVARGA (régorafénib) et STIVARGA (régorafénib) chez les patients ayant reçu LONSURF (tipiracil/trifluridine)) sont disponibles en 3^e ligne et plus et que les données disponibles de l'essai FRESCO-2 (essai comparatif *versus* placebo) ne permettent pas de préciser la place de FRUZAQLA (fruquintinib) par rapport à ces traitements.

La mise en œuvre du traitement peut être différée dans la mesure où il existe des traitements appropriés.

FRUZAQLA (fruquintinib) 5 mg et 1 mg (gélule) dans l'indication considérée n'est pas susceptible d'être innovant compte tenu du fait :

- qu'il n'est pas susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge au regard des résultats de l'étude comparative FRESCO-2 qui a montré une faible quantité d'effet en termes de survie globale *versus* placebo (survie globale médiane de 7,4 mois dans le groupe fruquintinib *versus* 4,8 mois dans le groupe placebo

(estimation ponctuelle de la différence absolue des survies médianes de +2,6 mois) dans une population hétérogène en termes de lignes antérieures sans données robustes sur la qualité de vie (critère exploratoire) dans un contexte de prise en charge médicale d'une pathologie cancéreuse évoluée. De plus, le profil de tolérance de FRUZAQLA (fruquintinib) est notamment marqué par un nombre plus important *versus* placebo d'événements indésirables de grades ≥ 3 (62,7 % *versus* 50,4 %), et par des événements d'intérêt particulier à savoir l'hypertension artérielle, la toxicité dermatologique, le trouble thyroïdien, des troubles de la fonction hépatique, des infections et des hémorragies.

- que le médicament dispose d'un plan de développement clinique adapté avec un essai de phase III comparatif randomisé ; néanmoins, le choix du comparateur est discutable du fait d'une population hétérogène pour laquelle des comparateurs cliniquement pertinents sont disponibles (notamment les patients pour lesquels STIVARGA ou LONSURF sont une option thérapeutique) et avec des données exploratoires dans des analyses en sous-groupe en fonction du traitement reçu antérieurement (60% de la population ITT avec LONSURF ou STIVARGA seul et 40% avec les deux traitements LONSURF et STIVARGA).
- qu'il n'est, pour les raisons énumérées ci-dessus, pas susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	5
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2	Prise en charge actuelle	6
2.3	Couverture du besoin médical	8
3.	Synthèse des données	9
3.1	Données disponibles	9
3.2	Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1	Etude FRESCO-2 (date du gel de base du 24 juin 2022)	9
3.2.2	Autres données cliniques : étude FRESCO	13
3.3	Profil de tolérance	13
3.3.1	Les données des études	13
3.3.2	Les données du PGR	15
3.3.3	Les données du PSUR	15
3.3.4	Les données issues du RCP	15
3.4	Données d'utilisation	15
3.5	Modification du parcours de soins	15
3.6	Programme d'études	15
4.	Discussion	16
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	16
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	17
5.2	Absence de traitement approprié	17
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	17
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	17
5.5	Recommandations	18

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « en monothérapie traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) qui ont été traités antérieurement par les traitements standards disponibles, comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, les agents anti-VEGF et les agents anti-EGFR, et qui ont progressé ou sont intolérants au traitement par trifluridine-tipiracil ou par régorafénib »
DCI (code ATC) Présentations concernées	fruquintinib (L01EK04) FRUZAQLA 5 mg, gélule – Boîte de 21 gélules (CIP : 34009 302 950 6 9) FRUZAQLA 1 mg, gélule – Boîte de 21 gélules (CIP : 34009 302 950 5 2)
Laboratoire	TAKEDA France SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 20/06/2024 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie (PRS) • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – Statuts particuliers • FRUZAQLA (fruquintinib) fait l'objet d'un accès compassionnel octroyé par l'ANSM depuis le 24 janvier 2024.
Posologie dans l'indication évaluée	FRUZAQLA (fruquintinib) doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de l'administration des traitements anticancéreux. Posologie La dose recommandée de fruquintinib est de 5 mg (une gélule de 5 mg) une fois par jour, approximativement à la même heure, pendant 21 jours consécutifs, suivi d'une période sans traitement de 7 jours, constituant un cycle complet de 28 jours. Durée du traitement Le traitement par fruquintinib doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Mode d'administration FRUZAQLA (fruquintinib) est destiné à une administration par voie orale. « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agent antinéoplasique, inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR)
Mécanisme d'action	Le fruquintinib est un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase des VEGFR-1, -2 et -3, dont les effets antitumoraux résultent de la suppression de l'angiogenèse tumorale.

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe, il n'existe pas de prise en charge de FRUZAQLA (fruquintinib) à ce jour. – Une demande de prise en charge est actuellement en cours au Royaume-Uni. – Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a octroyé une AMM, le 08/11/2023, dans l'indication suivante : « <i>FRUZAQLA is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have been previously treated with fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-based chemotherapy, an anti-VEGF therapy, and, if RAS wild-type and medically appropriate, an anti-EGFR therapy</i> »
Rappel des évaluations précédentes	Sans objet
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et adoption : 9 octobre 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) - Association Patients en Réseau – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer colorectal est une tumeur maligne du côlon ou du rectum. Il fait suite dans 60 % à 80 % des cas à une tumeur bénigne (polype adénomateux). La durée de transformation d'un polype en cancer est estimée de 5 à 10 ans¹. Le stade de la maladie au moment du diagnostic représente le facteur pronostique le plus pertinent. Un diagnostic précoce, par exemple à l'occasion d'un examen de dépistage, est associé à un excellent pronostic avec un taux de guérison très élevé (9 cas sur 10)². Les métastases sont observées dans 40 à 60 % des cas^{3,4}. Environ 15 - 30 % des patients ont une maladie au stade IV d'emblée et jusqu'à 50 % évolueront vers ce stade au cours de la maladie⁵.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Il est généralement diagnostiqué à la suite de l'apparition de signes fonctionnels digestifs (rectorragies, melæna, syndrome rectal, douleurs abdominales, modifications du transit abdominal, etc.), de signes généraux (amaigrissement inexpliqué, asthénie, fièvre, etc.), de signes physiques (masse abdominale,

¹ HAS. Cancer colorectal : modalités de dépistage et de prévention chez les sujets à risque élevé et très élevé. 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2772744/fr/cancer-colorectal-modalites-de-depistage-et-de-prevention-chez-les-sujets-a-risque-eleve-et-tres-eleve

² Institut Curie – Le cancer colorectal. Disponible sur : [Le cancer colorectal | Institut Curie](#)

³ Croke, H., et al., Estimating 1- and 5-year relative survival trends in colorectal cancer (CRC) in the United States: 2004 to 2014. Journal of Clinical Oncology, 2018.

⁴ Phelip JM et al. Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, ACHBT, SFRO, SFR). Dig Liver Dis. 2024.

⁵ A Cervantes et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023.

etc.) ou de signes biologiques (anémie, syndrome inflammatoire, etc.)¹. L'âge médian au diagnostic était de 71 ans chez l'homme et de 72 ans chez la femme⁶.

En cas de progression métastatique, les patients peuvent présenter des symptômes liés aux métastases. Les sites métastatiques les plus fréquents étant les ganglions lymphatiques régionaux, le foie, les poumons et le péritoine⁷.

Épidémiologie

En France, c'est le 3^e cancer le plus fréquent chez les hommes et le 2^e chez les femmes avec une estimation à 47 582 nouveaux cas en 2023. En termes de mortalité, il s'agit de la 2^e cause de décès par cancer chez les hommes et la 3^e chez les femmes, avec une estimation à 17 117 décès en 2018⁶.

Les taux de survie à cinq ans varient de 90 % au stade I à moins de 10 % pour le stade IV (métastatique). Environ 25% des patients ont une maladie au stade IV d'emblée et jusqu'à 50 % évolueront vers ce stade au cours de la maladie¹⁰. La durée médiane de survie des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique est approximativement de 30 mois⁸.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique repose en premier lieu sur l'évaluation du caractère résécable ou non de la tumeur primitive et des métastases. Les recommandations européennes de l'European Society for Medical Oncology (ESMO)⁹ et françaises du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD)¹⁰ mises à jour respectivement en 2023 et 2024 distinguent les patients résécables d'emblée (groupe 0 de l'ESMO et classe I « résécabilité évidente » du TNCD) des autres patients (potentiellement résécables et probablement jamais résécables).

Chez les patients résécables d'emblée, une chirurgie métastatique à visée curative est recommandée, accompagnée d'une chimiothérapie péri opératoire (pré et post-opératoire), notamment le protocole FOLFOX (oxaliplatine + 5-FU).

Chez les patients non résécables d'emblée, l'utilisation de chimiothérapie en association aux thérapies ciblées est recommandée en première ligne (sauf en cas de contre-indication : défaillance d'organe, score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) dégradé, insuffisance cardiaque). Le choix devra tenir compte du statut RAS, BRAF, MSI/dMMR et de la latéralité de la tumeur primitive. Les principaux protocoles de chimiothérapies recommandés en 1^{ère} ligne (LV5FU2, capécitabine, FOLFOX/FOLFIRI/CAPOX) comportent systématiquement une fluoropyrimidine (5-FU ou capécitabine). Quant aux thérapies ciblées, l'anticorps anti-VEGF, bévacizumab (AVASTIN), et les anticorps anti-EGFR, tels que le panitumumab (VECTIBIX) et le cetuximab (ERBITUX), peuvent être utilisés.

Le traitement de 2^e ligne des patients atteints d'un CCRm dépend des traitements reçus en 1^{ère} ligne ainsi que du statut mutationnel des tumeurs. Il repose également principalement sur une chimiothérapie le plus souvent associée à une thérapie ciblée par un anti-EGFR ou un anti-VEGF en fonction de la combinaison reçue en 1^{ère} ligne.

⁶ Panorama des cancers en France - INCa - édition 2023. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>

⁷ Macrae et al. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. UpToDate. 2020

⁸ Van Cutsem E et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2016

⁹ A Cervantes et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023.

¹⁰ Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). SNFGE. Chapitre Cancer colorectal métastatique (Mise à jour du 11/03/2024).

Selon les recommandations européennes de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) mises à jour en 2023⁹ et françaises du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) actualisées en 2024¹⁰, chez les patients précédemment traités par les alternatives disponibles comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, les agents anti-VEGF et les agents anti-EGFR et ayant progressé ou qui ne sont pas éligibles à ces traitements, trois options sont possibles : les traitements **LONSURF (trifluridine/ tipiracil) ou STIVARGA (regorafénib) en monothérapie, ainsi que l'association du LONSURF (trifluridine tipiracil) + bévacizumab** sont recommandés^{4,5}.

Chez les patients avec mutation BRAF, l'option BRAFTOVI (encorafénib) en association au cetuximab est à privilégier¹¹, si non utilisée en 2^e ligne.

Les recommandations du TNCD actualisées préconise le fruquintinib : « si progression sous fluoropyrimidines, irinotécan, oxaliplatine, bévacizumab, cetuximab ou panitumumab (si RAS WT), trifluridine/tipiracil et/ou régorafénib »¹⁰.

Compareurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les compareurs cliniquement pertinents de FRUZAQLA (fruquintinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) qui ont été traités antérieurement par les traitements standards disponibles, comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, les agents anti-VEGF et les agents anti-EGFR, et qui ont progressé ou sont intolérants à un traitement par trifluridine-tipiracil ou par régorafénib.

- ➔ Traitements médicamenteux
- ➔ Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique				
STIVARGA (regorafénib) Bayer Santé	Traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR.	14/05/2014	- faible chez les patients dont le score de performance est 0-1 - insuffisant chez les patients dont le score de performance est > 1	Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge
LONSURF (trifluridine / tipiracil) Laboratoire SERVIER	Traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) : -précédemment traités par les traitements disponibles comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, les agents anti-VEGF et les agents anti-EGFR,	09/11/2016	- faible chez les patients dont le score de performance est 0-1 - insuffisant chez les patients dont le score de performance est > 1.	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique en échec ou ne relevant pas des traitements disponibles (chimiothérapie à base de fluoropyrimidine,

¹¹ BRAFTOVI – Avis de la Commission de la Transparence du 16 décembre 2020 ; disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18782_BRAFTOVI_PIC_EI_AvisDef_CT18782.pdf

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
	- ou qui ne sont pas éligibles à ces traitements.			traitement par anti-VEGF et traitement par anti-EGFR) et dont le score de performance est de 0 ou 1.
LONSURF (trifluridine / tipiracil) Laboratoire SERVIER	Lonsurf est indiqué en association au bévacizumab chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) : - précédemment traités par deux protocoles de traitement comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et/ou les agents anti-EGFR,	04/09/2024	- Modéré dans le périmètre restreint des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (score ECOG 0-1) précédemment traités par une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, un traitement biologique anti-VEGF et, si le gène RAS est de type sauvage, un traitement anti-EGFR. - SMR insuffisant dans le reste du périmètre de l'AMM.	Pas de progrès dans la prise en charge (ASMR V)

En fonction du traitement antérieur reçu dans l'indication concernée il existe les alternatives thérapeutiques citées ci-dessus ou les soins de support. **Après STIVARGA (régorafénib) et LONSURF (trifluridine/ tipiracil), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent et les patients sont traités par des soins de support.**

➔ Traitements non-médicamenteux

La prise en charge non médicamenteuse peut inclure différentes modalités de traitement notamment les soins de support.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert par les alternatives disponibles. Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie des patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de FRUZAQLA (fruquintinib) repose sur 2 études cliniques de phase 3 réalisées chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique réfractaire :

- L'étude **FRESCO-2 (NCT04322539)** de supériorité, multicentrique, randomisée (ratio 2 :1), en double aveugle, comparative réalisée chez 691 patients dont l'objectif principal était de comparer la survie globale d'un traitement par fruquintinib *versus* placebo chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique réfractaire.

L'étude **FRESCO (NCT02314819)** conduite uniquement en Chine **ne sera pas détaillée et est décrite à titre informatif dans la mesure où la majorité des patients inclut ne correspond pas à l'indication de l'AMM (cf. discussion).**

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude FRESCO-2 (date du gel de base du 24 juin 2022)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique (14 pays, 124 centres), dont l'objectif était d'évaluer la survie globale d'un traitement par fruquintinib en comparaison à un placebo chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique réfractaire.

L'étude a débuté le 14/08/2020 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 24 juin 2022.

Traitements reçus

Un total de 691 patients a été randomisé (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir :

- **Groupe fruquintinib (n=461)** : 5 mg de fruquintinib, par voie orale, une fois par jour, pendant 3 semaines suivies d'une semaine sans traitement (un cycle fait 28 jours).
- **Groupe placebo (n=230)** : 5 mg de placebo, par voie orale, pendant 3 semaines suivies d'une semaine sans traitement (un cycle fait 28 jours).

Chaque groupe de traitement recevait en plus des soins de support.

Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : le traitement antérieur (trifluridine/tipiracil ou régorafénib ou trifluridine/ tipiracil ou régorafénib), le statut du gène RAS (sauvage ou muté) et la durée de la maladie métastatique (≤ 18 mois ou > 18 mois).

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Age ≥ 18 ans (≥ 20 ans au Japon) ;
- Cancer colorectal métastatique ou récurrent, confirmé par histologie ou cytologie. Le statut RAS, la mutation BRAF et l'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) devaient être confirmés selon les recommandations locales en vigueur ;
- **Patients en échec ou intolérants au traitement par trifluridine/tipiracil ou régorafénib. Les patients étaient considérés comme intolérants après avoir reçu au moins une dose de l'un ou l'autre de ces traitements et ayant dû arrêter pour des motifs autres que la progression de la maladie.** Les patients ayant été traités à la fois par trifluridine/tipiracil et

régorafénib pouvaient être inclus. Les patients devaient également avoir été préalablement traités avec les thérapies suivantes :

- Chimiothérapie standard : protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, irinotécan et oxaliplatine,
 - Un anticorps monoclonal anti-VEGF (bévacizumab, aflibercept, ramucirumab), et
 - En cas de statut RAS sauvage, un anticorps monoclonal anti-EGFR (cétuximab ou panitumumab).
- Patients avec MSI-H ou dMMR traités par inhibiteurs de checkpoints immunitaires si approuvés et disponibles localement sauf si le patient n'y était pas éligible ;
 - Patients avec mutation BRAF traités par un inhibiteur de BRAF si approuvé et disponible localement sauf inéligibilité au traitement ;
 - Les patients ayant reçu de l'oxaliplatine au stade adjuvant et ayant développé une maladie métastatique pendant ou dans les 6 mois suivant la fin du traitement adjuvant ont été considérés comme éligibles sans recevoir d'oxaliplatine au stade métastatique. Les patients ayant développé une maladie métastatique plus de 6 mois après la fin du traitement adjuvant contenant de l'oxaliplatine devaient avoir été traités par oxaliplatine au stade métastatique pour être éligibles ;
 - Score de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (PS-ECOG) de 0 ou 1 ;

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- Antécédent ou ulcère gastrique/duodéal en cours, rectocolite hémorragique, hémorragie active d'une tumeur gastro-intestinale non réséquée, antécédent de perforation ou de fistule ou toute autre condition médicale pouvant conduire, selon l'investigateur, à une hémorragie ou une perforation gastrointestinale dans les 6 mois précédant la sélection ;
- Antécédent d'événements thrombo-emboliques, incluant thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire ou embolie artérielle dans les 6 mois précédant la sélection ;
- Traitement systémique avec un antinéoplasique (autre que le traitement alloué).

Critère de jugement principal

- ➔ Le critère de jugement principal était la **survie globale (SG) en population ITT (intention de traiter)**, définie comme le délai (en mois) entre la date de randomisation et la date de décès (quelle que soit la cause). Les sujets vivants au moment de l'analyse ont été censurés à la date de dernières nouvelles en vie.

Critère de jugement secondaire hiérarchisé

- ➔ Le critère de jugement secondaire hiérarchisé était la **survie sans progression (SSP)** évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST V1.1 et définie comme le délai (mois) entre la date de randomisation et la date documentée de progression radiologique de la maladie ou la date de décès quelle qu'en soit la cause.

Les autres critères de jugement secondaires qui comprenaient le taux de réponse objective (TRO), la durée de la réponse (DR) et le taux de contrôle de la maladie (TCM) ont été considérés comme exploratoires (absence de méthode de contrôle du risque alpha) et ne seront par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Le tableau 1 ci-dessous décrit les caractéristiques des patients à l'inclusion. A l'inclusion, l'âge médian (min-max) des patients était de 64 ans (25 – 86) avec 47% des patients âgés de 65 ans et plus. La majorité des patients était de sexe masculin (55,7%). Le nombre médian de lignes de traitements antérieurs était de 5 dans chacun des deux groupes, et 83,3% des patients dans le groupe fruquintinib et 80,9% dans le groupe placebo avait reçu plus de 3 lignes de traitements. Conformément aux critères

d'inclusion tous les patients avaient reçu un traitement antérieur par trifluridine/tipiracil et/ou régorafénib et près de 40% des patients avaient reçu les deux.

Tableau 1 : Caractéristiques à l'inclusion des patients de l'étude FRESCO-2 (gel de base du 24/06/2022)

	Groupe fruquintinib (N=461) n (%) ou médiane (min-max)	Groupe placebo (N=230) n (%) ou médiane (min-max)
Âge (années)	64,0 (25-82)	64,0 (30-86)
< 65 ans[	247 (53,6)	119 (51,7)
≥ 65 ans]	214 (46,4)	111 (48,3)
Hommes	245 (53,1)	140 (60,9)
Score ECOG à l'inclusion		
0	196 (42,5)	102 (44,3)
1	265 (57,5)	128 (55,7)
Stade de la maladie au moment du diagnostic		
I	20 (4,3)	6 (2,6)
II	32 (6,9)	17 (7,4)
III	139 (30,2)	84 (36,5)
IV	264 (57,3)	119 (51,7)
manquant	6 (1,3)	4 (1,7)
Durée de la maladie métastatique, mois		
Médiane (min-max)	37,88 (6,0-192,8)	40,97 (7,1-147,1)
≤ 18 mois, n (%)	37 (8,0)	13 (5,7)
> 18 mois, n (%)	424 (92,0)	217 (94,3)
Statut RAS		
Sauvage	170 (36,9)	85 (37,0)
Muté	291 (63,1)	145 (63,0)
Statut BRAF		
Sauvage	401 (87,0)	198 (86,1)
Mutation V600E	7 (1,5)	10 (4,3)
Autre	53 (11,5)	22 (9,6)
Lignes antérieures de traitement		
Médiane (Min-Max)	5 (2 -16)	5 (2-12)
2	2 (0,4)	3 (1,3)
3	75 (16,3)	41 (17,8)
> 3	384 (83,3)	186 (80,9)
Traitement antérieur par trifluridine/tipiracil ou régorafénib		
Trifluridine/ tipiracil seul	240 (52,1)	121 (52,6)
Régorafénib seul	40 (8,7)	18 (7,8)
Trifluridine/ tipiracil et régorafénib	181 (39,3)	91 (39,6)
Antécédant de thérapies ciblées		
Aucun anti-VEGF ni anti EGFR	4 (0,9)	5 (2,2)

	Groupe fruquintinib (N=461) n (%) ou médiane (min-max)	Groupe placebo (N=230) n (%) ou médiane (min-max)
Anti-VEGF, anti EGFR, ou les deux	457 (99,1)	225 (97,8)
Anti-VEGF et pas d'anti-EGFR	277 (60,1)	137 (59,6)
Pas d'anti-VEGF et anti-EGFR	12 (2,6)	4 (1,7)
Anti-VEGF et anti-EGFR	168 (36,4)	84 (36,5)

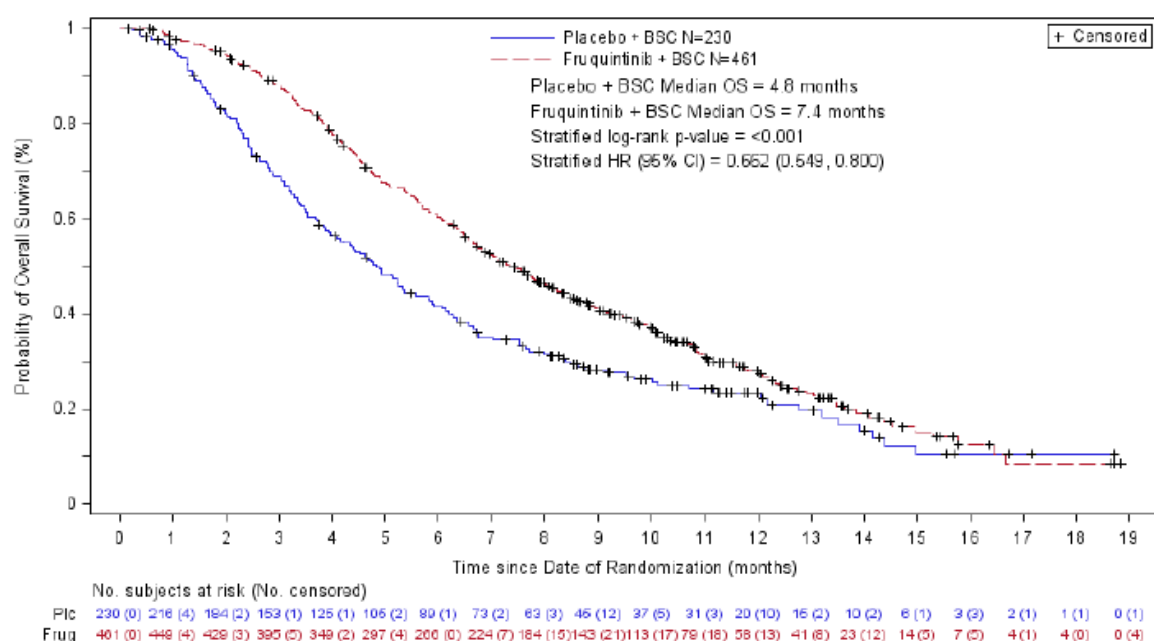
Résultats sur le critère de jugement principal (population ITT)

A la date du 24 juin 2022, au total 490 décès ont été observés, 317 patients du groupe fruquintinib et 173 patients du groupe placebo sont décédés.

On observe de nombreuses censures dont 13 patients ayant retiré leur consentement.

Avec un suivi médian de 11,3 mois dans le groupe fruquintinib et de 11,2 mois dans le groupe placebo, fruquintinib a montré sa supériorité par rapport au groupe placebo dans la population ITT sur la survie globale avec un $HR_{\text{stratifié}} = 0,66$; $IC_{95\%} [0,55 ; 0,80]$; $p < 0,001$: les médianes de survie globale étaient de 7,4 mois dans le groupe fruquintinib et de 4,8 mois dans le groupe placebo (estimation ponctuelle de la différence absolue des survies médianes de +2,6 mois).

Figure 1 : Courbe de survie de Kaplan-Meier selon le groupe de traitement – Population ITT (issu du CSR-FRESCO-2)



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

Source: Figure 14.2.1.1.3.

Résultats sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé (population ITT)

Une différence significative a été mise en évidence pour le critère de jugement principal de survie globale, ce qui a permis l'analyse du critère de jugement secondaire hiérarchisé qu'est la survie sans progression dans la population ITT.

La SSP médiane a été de 3,7 mois dans le groupe fruquintinib et de 1,8 mois dans le groupe placebo, correspondant à un HR stratifié en faveur du groupe fruquintinib de **0,32** ($IC_{95\%} = 0,27-0,39$, $p < 0,001$).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients n'a pas été analysée dans l'étude FRESCO ; elle a été analysée dans l'étude FRESCO-2 dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research on Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*) et EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5-Dimension 5-Level Questionnaire*). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Autres données cliniques : étude FRESCO

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, réalisée uniquement en Chine, ayant inclus 416 patients et dont l'objectif était de démontrer la supériorité du fruquintinib *versus* placebo en termes de survie globale chez des patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique en échec **après au moins une chimiothérapie standard de seconde ligne** composée de fluoropyrimidine, d'irinotécan et d'oxaliplatine.

Population de l'étude

Au total, 78,8% des patients avaient reçu ≤ 3 lignes de traitement antérieur et 21,2% avaient reçu plus de 3 lignes. Le pourcentage de patients qui avaient reçu antérieurement des anti-VEGF étaient de 30,2% dans le groupe fruquintinib et de 29,7% dans le groupe placebo, et celui des patients qui avaient reçu des anti-EGFR était de 14,4% et 13,8% respectivement dans les groupes fruquintinib et placebo.

Résultats sur le critère de jugement principal (population intention de traiter (ITT))

Avec un suivi médian de 13,3 mois dans le groupe fruquintinib et de 13,2 mois dans le groupe placebo, fruquintinib a montré sa supériorité sur la survie globale par rapport au groupe placebo dans la population ITT avec un HRstratifié = 0,65 ; IC_{95%} [0,51 ; 0,83] ; $p < 0,001$: les médianes de survie globale étaient de 9,3 mois dans le groupe fruquintinib et de 6,6 mois dans le groupe placebo.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Les données des études

3.3.1.1 Etude FRESCO-2

Le suivi médian était de 11,3 mois dans le groupe fruquintinib et de 11,2 mois dans le groupe placebo. Le tableau ci-dessous décrit la tolérance générale du fruquintinib chez les patients de l'étude FRESCO-2.

Tableau 2. Tolérance générale (population de tolérance) – Etude FRESCO-2 (cut-off du 24 juin 2022)

Variables	Groupe fruquintinib (N=456) n (%)	Groupe placebo (N=230) n (%)
au moins 1 EI, n (%)	451 (98,9)	213 (92,6)
au moins 1 EI de grade ≥ 3 , n (%)	286 (62,7)	116 (50,4)
au moins 1 EIG, n (%)	172 (37,7)	88 (38,3)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	93 (20,4)	49 (21,3)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	49 (10,7)	45 (19,6)

Abbréviation : EI = Événement indésirable, EIG = Événement indésirable grave

Événements indésirables (EI) les plus fréquents

Les événements indésirables suivants (EI) ($\geq 20\%$) ont été observés plus fréquemment dans le groupe des patients traités par fruquintinib par rapport au groupe placebo : l'hypertension (36,8% vs 8,7%), l'asthénie (34,0% vs 22,6%), la perte d'appétit (27,2% vs 17,4%), la diarrhée (24,1% vs 10,4%),

l'hypothyroïdie (20,6% vs 0,4%) et la fatigue (20,0% vs 16,1%). A noter également que le syndrome érythodysésthésie palmo-plantaire a été observé chez 18,6% des patients dans le groupe fruquintinib *versus* 2,6% des patients dans le groupe placebo.

Événements indésirables (EI) de grade ≥ 3

Les EI de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 286/456 patients (62,7%) dans le groupe fruquintinib et 116/230 (50,4%) dans le groupe placebo. Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquents (>5% dans un des deux groupes) ont été : l'hypertension (13,6% vs 0,9%), l'asthénie (7,7% vs 3,9%), le syndrome main-pied ou érythodysésthésie palmo-plantaire (6,4% vs 0%) et la progression de la maladie (5,9% vs 12,2%).

Événements indésirables (EI) ayant conduit à l'arrêt du traitement

Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 93/456 patients (20,4%) dans le groupe fruquintinib et 49/230 (21,3%) dans le groupe placebo. Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement les plus fréquents (>1% dans un des groupes) ont été : l'asthénie (1,5% vs 0,9%), la progression de la maladie (1,3% vs 3,5%) et la détérioration physique (1,1% vs 2,2%).

Décès

Au total, 490 patients sont décédés (317 dans le groupe fruquintinib et 173 dans le groupe placebo). La proportion de décès liés à un EI a été de 49/456 (10,7%) dans le groupe fruquintinib et de 45/230 (19,6%) dans le groupe placebo. La principale cause de décès dans les deux groupes a été la progression de la maladie (26 (5,7 %) dans le groupe fruquintinib et 27 (11,7%) dans le groupe placebo).

Événements indésirables d'intérêt particuliers

Au total, 368 (80,7%) patients du groupe fruquintinib et 122 (53,0%) de ceux du groupe placebo ont rapporté un EI d'intérêt spécifique. Les plus fréquents (> 10%) dans le groupe fruquintinib par rapport au groupe placebo étaient : l'hypertension (38,4% vs 8,7%), la toxicité dermatologique (34,4% vs 11,7%), le trouble thyroïdien (27,0% vs 1,7%), la fonction hépatique anormale (24,8% vs 19,1%), les infections (21,1% vs 12,6%), la protéinurie (17,5% vs 5,2%) et les hémorragies (14,3% vs 9,6%).

3.3.1.2 Etude FRESCO

Le tableau ci-dessous décrit la tolérance générale du fruquintinib chez les patients de l'étude FRESCO.

Tableau 3. Tolérance générale (population de tolérance) – Etude FRESCO (cut-off du 27 mai 2017)

Variables	Groupe fruquintinib (N=278) n (%)	Groupe placebo (N=137) n (%)	Total (n=415) n (%)
au moins 1 EI, n (%)	274 (98,6)	121 (88,3)	395 (95,2)
au moins 1 EI de grade ≥ 3, n (%)	170 (61,2)	27 (19,7)	197 (47,5)
au moins 1 EIG, n (%)	43 (15,5)	8 (5,8)	51 (12,3)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	42 (15,1)	8 (5,8)	50 (12,0)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	9 (3,2)	2 (1,5)	11 (2,7%)

Abbréviation : EI = Événement indésirable, EIG = Événement indésirable grave

Dans l'étude FRESCO, un pourcentage plus élevé de patients ont présenté des effets indésirables graves entraînant le décès dans le groupe fruquintinib (9 patients [3,2 %]) que dans le groupe placebo (2 patients [1,5 %]). Ces événements dans le groupe fruquintinib étaient (chez 1 patient dans chaque cas, 0,4 %) : une hémorragie gastro-intestinale, hémoptysie, décès, syndrome de dysfonctionnement multiviscéral, mort subite, pneumonie, infection bactérienne, infection fongique des voies respiratoires inférieures et infarctus cérébral. Pour quatre patients, ces EI de grade 5, ont été attribués comme liés

au fruquintinib à savoir hémorragie gastro-intestinale, décès, une infection pulmonaire et une infection fongique des voies respiratoires inférieures.

3.3.2 Les données du PGR

Le résumé des risques du PGR de FRUZAQLA (fruquintinib) (version 1.0, 07/05/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

3.3.3 Les données du PSUR

Sans objet

3.3.4 Les données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'hypertension (49,3 %), l'anorexie (35,6 %), la protéinurie (35,5 %), l'EPP (34,6 %), l'hypothyroïdie (32,4 %), la dysphonie (28,6 %), la diarrhée (26,3 %) et l'asthénie (24,5 %).

Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents sont l'hypertension (19,1 %) et l'EPP (8,3 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents sont l'hémorragie gastro-intestinale (1,5 %), la pneumonie (1,5 %), l'hypertension (1,5 %) et la perforation gastro-intestinale (1,3 %).

La fréquence des arrêts de traitement en raison d'effets indésirables est de 7,6 %. L'effet indésirable le plus fréquent entraînant un arrêt de traitement est la protéinurie (1,6 %).

La fréquence des réductions de dose en raison d'effets indésirables est de 20,5 %. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant une réduction de la dose sont l'EPP (6,4 %), l'hypertension (3,7 %) et la protéinurie (3,4 %). »

Pour plus de précisions, se référer au RCP.

3.4 Données d'utilisation

FRUZAQLA (fruquintinib) fait l'objet d'un accès compassionnel octroyé par l'ANSM depuis le 24 janvier 2024. Le laboratoire a indiqué qu'à la date de la dernière extraction du 21/06/24, 97 patients ont été traités par fruquintinib en France dans le cadre de cet accès compassionnel.

3.5 Modification du parcours de soins

Le traitement par FRUZAQLA (fruquintinib) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Au total, lors d'une analyse finale (*cut-off* du 24/06/2022), **FRUZAQLA (fruquintinib) a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude de phase III randomisée**, en double aveugle (étude FRESCO-2) chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique réfractaire, **sur la survie globale (critère de jugement principal) et sur la survie sans progression (critère de jugement secondaire hiérarchisé) :**

- **survie globale :** la médiane de survie globale était de 7,4 mois dans le groupe fruquintinib *versus* 4,8 mois dans le groupe placebo ($HR_{\text{stratifié}} = 0,66$; $IC_{95\%} [0,55 ; 0,80]$; $p < 0,001$).
- **survie sans progression (SSP) :** la SSP médiane était 3,7 mois dans le groupe fruquintinib *versus* 1,8 mois dans le groupe placebo ($HR_{\text{stratifié}}$ en faveur du groupe fruquintinib de **0,32** ($IC_{95\%} = 0,27-0,39$, $p < 0,001$)).

Le profil de sécurité était marqué par l'hypertension, la toxicité dermatologique, le trouble thyroïdien, des troubles de la fonction hépatique, des infections et des hémorragies.

La portée de ces résultats est cependant limitée par les points suivants :

- Un choix de comparateur discutable dans une population hétérogène pour laquelle des comparateurs cliniquement pertinents sont disponibles (à savoir *versus* LONSURF(tipiracil/trifluridine) +/-bévacicumab ou STIVARGA (régorafénib)).
- Les résultats non robustes issus d'une analyse en sous-groupe exploratoire chez les patients, en dernier recours, ayant reçu antérieurement LONSURF(tipiracil/trifluridine) et STIVARGA (régorafénib) soit 40% de la population ITT, et ceux ayant reçu LONSURF(tipiracil/trifluridine) ou STIVARGA (régorafénib) seul soit 60% de la population ITT.
- Un gain en survie globale faible *versus* placebo a été observé dans la population ITT (estimation ponctuelle de la différence absolue des survies médianes de +2,6 mois dans une population hétérogène en termes de ligne de traitements antérieures) ;
- La qualité de vie était un critère exploratoire et de ce fait, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ce critère alors même que ce critère de jugement est pertinent dans un contexte de prise en charge médicale d'une pathologie cancéreuse évoluée ;
- Bien que l'étude ait été réalisée en double aveugle, la survie sans progression n'a pas été évaluée par un comité indépendant (CRI) mais par les investigateurs limitant l'interprétation de ce critère d'imagerie ;
- Un profil de tolérance marqué par la survenue d'EI de grade ≥ 3 chez les patients du groupe fruquintinib 62,7% *versus* 50,4% dans le groupe placebo, et des EI d'intérêt particuliers chez 80,7 % des patients du groupe fruquintinib *versus* 53% des patients du groupe placebo.
- Absence de données chez les patients avec un statut ECOG > 1 ;

A noter que concernant l'étude FRESCO, les patients inclus dans cette étude ne correspondent pas pour la majorité à l'indication de l'AMM avec des patients inclus dans l'étude globalement moins graves que celle de la population de l'AMM (plus des 2/3 des patients ayant reçu ≤ 3 lignes de traitement antérieur) et avec des patients n'ayant pas reçu de trifluridine/tipiracil ou régorafénib).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de FRUZAQLA (fruquintinib) sur la morbi-mortalité ; l'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui

pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de FRUZAQLA (fruquintinib) l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que :

- Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent chez les hommes et le second chez les femmes avec 47 582 nouveaux cas en 2023 en France ;
- Le cancer colorectal métastatique est une maladie grave avec un mauvais pronostic. C'est une maladie qui engage le pronostic vital des patients à court terme avec une survie médiane d'environ 30 mois ;
- Qu'il s'agit d'une maladie invalidante car dégradant la qualité de vie des patients.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où des traitements (LONSURF (tipiracil/trifluridine) chez les patients ayant déjà reçu STIVARGA (régorafénib) et STIVARGA (régorafénib) chez les patients ayant reçu LONSURF (tipiracil/trifluridine)) sont disponibles en 3^e ligne et plus et que les données disponibles de l'essai FRESCO-2 (essai comparatif *versus* placebo) ne permettent pas de préciser la place de FRUZAQLA (fruquintinib) par rapport à ces traitements.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée dans la mesure où il existe des traitements appropriés.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament n'est pas susceptible d'être innovant dans l'indication considérée car

- il n'est pas susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge au regard des résultats de l'étude comparative FRESCO-2 qui a montré une faible quantité d'effet en termes de survie globale *versus* placebo (survie globale médiane de 7,4 mois dans le groupe fruquintinib *versus* 4,8 mois dans le groupe placebo (estimation ponctuelle de la différence absolue des survies médianes de +2,6 mois) dans une population hétérogène en termes de lignes antérieures sans données robustes sur la qualité de vie (critère exploratoire) dans un contexte de prise en charge médicale d'une pathologie cancéreuse évoluée. De plus, le profil de tolérance de FRUZAQLA (fruquintinib) est notamment marqué par un nombre plus important *versus* placebo d'événements indésirables de grades ≥ 3 (62,7 % *versus* 50,4 %), et par des événements d'intérêt particulier à savoir l'hypertension artérielle, la toxicité dermatologique, le trouble thyroïdien, des troubles de la fonction hépatique, des infections et des hémorragies.
- le médicament dispose d'un plan de développement clinique adapté avec un essai de phase III comparatif randomisé ; néanmoins, le choix du comparateur est discutable du fait d'une

population hétérogène pour laquelle des comparateurs cliniquement pertinents sont disponibles (notamment les patients pour lesquels STIVARGA ou LONSURF sont une option thérapeutique) et avec des données exploratoires dans des analyses en sous-groupe en fonction de traitement reçu antérieurement (60% de la population ITT avec LONSURF ou STIVARGA seul et 40% avec les deux traitements LONSURF et STIVARGA).

- et il n'est, pour les raisons énumérées ci-dessus, pas susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de FRUZAQLA (fruquintinib) 5 mg et 1 mg (gélule) dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) qui ont été traités antérieurement par les traitements standards disponibles, comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, les agents anti-VEGF et les agents anti-EGFR, et qui ont progressé ou sont intolérants au traitement par trifluridine-tipiracil ou par régorafénib ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.