

## AVIS SUR LES MEDICAMENTS

fruquintinib

FRUZAQLA 5 mg et 1 mg,  
gélule

## Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 20 novembre 2024

➔ Cancer colorectal

➔ Adulte

➔ Secteurs : Ville et Hôpital

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement de FRUZAQLA (fruquintinib) 5 mg et 1 mg (gélule) dans l'indication restreinte « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) (score ECOG 0-1) 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 ».**

## Place dans la stratégie thérapeutique

FRUZAQLA (fruquintinib) est un traitement indiqué chez les 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.

Son efficacité a été évaluée dans une étude comparative randomisée *versus* placebo. L'absence de comparaison directe aux deux traitements disponibles LONSURF (trifluridine-tipiracil) +/- bevacizumab et STIVARGA (regorafénib), lors de la conduite de l'étude FRESCO-2, ne permet pas de positionner ces traitements les uns par rapport aux autres dans la stratégie thérapeutique de l'indication d'intérêt.

De plus dans la mesure où il n'y a pas de donnée chez des patients ayant un statut ECOG > 1, il ne doit être proposé qu'aux patients dont le score de performance ECOG est de 0-1.

## Service médical rendu (SMR)

MODERE dans le périmètre restreint suivant : « patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) (ECOG 0-1) 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 ». INSUFFISANT dans le reste du périmètre de l'AMM.

<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<p>➔ <b>Dans le périmètre de remboursement</b></p> <p><b>Pas de progrès par rapport à la prise en charge.</b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— de la démonstration de la supériorité du fruquintinib par rapport au placebo dans une étude de phase III comparative randomisée en termes de survie globale et de survie sans progression avec une faible quantité d'effet en terme de survie globale (estimation ponctuelle de la différence absolue des survies médianes de +2,6 mois),</li> <li>— de l'impossibilité de tirer des conclusions formelles sur la qualité de vie (critère exploratoire),</li> <li>— du choix du comparateur 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 après LONSURF ou STIVARGA seul et 40% après les deux traitements LONSURF et STIVARGA),</li> <li>— de l'absence de données chez les patients ayant un score ECOG &gt; 1,</li> <li>— du profil de tolérance marqué par la survenue d'EI de grades ≥ 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,</li> </ul> <p>la Commission de la transparence considère qu'en l'état actuel du dossier FRUZAQLA (fruquintinib) 5 mg et 1 mg (gélule) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<b>ASMR V</b>) dans la stratégie de prise en charge du cancer colorectal métastatique.</p> <p>➔ <b>Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement</b></p> <p><b>Sans objet.</b></p>
<b>Population cible</b>	<p>La population cible est estimée environ entre 1800 et au maximum 6000 patients par an.</p>
<b>Demande de données</b>	<p>Sans objet.</p>
<b>Recommandations particulières</b>	<p>Sans objet.</p>

# Sommaire

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>5</b>
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
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>9</b>
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	16
3.5 Modification du parcours de soins	16
3.6 Programme d'études	16
<b>4. Discussion</b>	<b>16</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>17</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	17
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	20
5.6 Demande de données	20
5.7 Autres recommandations de la Commission	20

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Novembre 2024

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	<b>Indication de l'AMM</b> : « 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) <b>FRUZAQLA 1 mg, gélule</b> <ul style="list-style-type: none"><li>— 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 21 gélules (CIP : 34009 302 950 5 2)</li></ul> <b>FRUZAQLA 5 mg, gélule</b> <ul style="list-style-type: none"><li>— 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 21 gélules (CIP : 34009 302 950 6 9)</li></ul>
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
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	<ul style="list-style-type: none"><li>— <b>Conditions de prescription et de délivrance</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Liste I</li><li>• Médicament à prescription hospitalière (PH)</li><li>• Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie (PRS)</li><li>• Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</li></ul></li><li>— <b>Statuts particuliers</b><ul style="list-style-type: none"><li>• FRUZAQLA (fruquintinib) fait l'objet d'un accès compassionnel octroyé par l'ANSM depuis le 24 janvier 2024.</li></ul></li></ul>
Posologie dans l'indication évaluée	FRUZAQLA (fruquintinib) doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de l'administration des traitements anticancéreux. <b>Posologie</b> 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, suivis d'une période sans traitement de 7 jours, constituant un cycle complet de 28 jours. <b>Durée du traitement</b> Le traitement par fruquintinib doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. <b>Mode d'administration</b> FRUZAQLA (fruquintinib) est destiné à une administration par voie orale. Pour plus de précision, se référer au RCP.

<b>Classe pharmaco-thérapeutique</b>	Il s'agit d'un agent antinéoplasique, inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR)
<b>Mécanisme d'action</b>	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'angiogénèse tumorale.
<b>Information au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— En Europe, il n'existe pas de prise en charge de FRUZAQLA (fruquintinib) à ce jour.</li> <li>— Une demande de prise en charge est actuellement en cours au Royaume-Uni.</li> <li>— Aux Etats-Unis, <b>la Food and Drug Administration (FDA) a octroyé une AMM, le 08/11/2023</b>, dans l'indication suivante :</li> </ul> <p><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></p>
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	Sans objet
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 9 octobre 2024.</li> <li>• Date d'adoption : 23 octobre 2024.</li> <li>• Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 20 novembre 2024.</li> </ul> </li> <li>— Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) - Association Patients en Réseau</li> <li>— Expertise externe : Non</li> </ul>

## 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 colon 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 ans<sup>1</sup>. 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)<sup>2</sup>. Les

<sup>1</sup> 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](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)

<sup>2</sup> Institut Curie – Le cancer colorectal. Disponible sur : [Le cancer colorectal | Institut Curie](https://www.curie.fr/fr/cancer-colorectal)

métastases sont observées dans 40 à 60 % des cas<sup>3,4</sup>. 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 maladie<sup>5</sup>.

### **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 inexplicable, asthénie, fièvre, etc.), de signes physiques (masse abdominale, etc.) ou de signes biologiques (anémie, syndrome inflammatoire, etc.)<sup>1</sup>. L'âge médian au diagnostic était de 71 ans chez l'homme et de 72 ans chez la femme<sup>6</sup>.

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 péritoine<sup>7</sup>.

### **Épidémiologie**

En France, c'est le 3<sup>e</sup> cancer le plus fréquent chez les hommes et le 2<sup>e</sup> chez les femmes avec une estimation à 47 582 nouveaux cas en 2023. En termes de mortalité, il s'agit de la 2<sup>e</sup> cause de décès par cancer chez les hommes et la 3<sup>e</sup> chez les femmes, avec une estimation à 17 117 décès en 2018<sup>6</sup>.

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 maladie<sup>10</sup>. La durée médiane de survie des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique est d'approximativement 30 mois<sup>8</sup>.

## **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)<sup>9</sup> et françaises du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD)<sup>10</sup> mises à jour respectivement en 2023 et 2024 distinguent les patients résécables d'emblée (groupe 0 de l'ESMO et classe I « réséabilité 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

<sup>3</sup> Crooke, 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.

<sup>4</sup> 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.

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

<sup>6</sup> 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>

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

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

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

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

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<sup>ère</sup> 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<sup>e</sup> ligne des patients atteints d'un CCRm dépend des traitements reçus en 1<sup>ère</sup> 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<sup>ère</sup> ligne.

Selon les recommandations européennes de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) mises à jour en 2023<sup>9</sup> et françaises du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) actualisées en 2024<sup>10</sup>, 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 recommandées<sup>4,5</sup>.

Chez les patients avec mutation BRAF, l'option BRAFTOVI (encorafénib) en association au cetuximab est à privilégier<sup>11</sup>, si non utilisée en 2<sup>e</sup> ligne.

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

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs 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 régorafténib.

### → 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
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>				
<b>STIVARGA (regorafénib)</b> Bayer Santé	Traitements 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	14/05/2014	- <b>faible</b> chez les patients dont le score de performance est 0-1 - <b>insuffisant</b> chez les patients dont le score de performance est > 1	Absence d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> ) dans la prise en charge

<sup>11</sup> 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18782_BRAFTOVI_PIC_EI_AvisDef_CT18782.pdf)

	chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR.			
<b>LONSURF (trifluridine / tipiracil)</b> <b>Les Laboratoires Servier</b>	Traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) : <ul style="list-style-type: none"> <li>– précédemment traités par les traitements disponibles comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et les agents anti-EGFR,</li> <li>– ou qui ne sont pas éligibles à ces traitements.</li> </ul>	09/11/2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>faible</b> chez les patients dont le score de performance est 0-1</li> <li>– <b>insuffisant</b> chez les patients dont le score de performance est &gt; 1.</li> </ul>	Pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> ) 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, traitement par anti-VEGF et traitement par anti-EGFR) et dont le score de performance est de 0 ou 1.
<b>LONSURF (trifluridine / tipiracil)</b> <b>Les Laboratoires Servier</b>	Lonsurf est indiqué en association au bevacizumab chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) : <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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,</li> <li>– ou qui ne sont pas éligibles à ces traitements.</li> </ul>	04/09/2024	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Modéré</b> 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'irinotécan, un traitement biologique anti-VEGF et, si le gène RAS est de type sauvage, un traitement anti-EGFR.</li> <li>– <b>SMR insuffisant dans le reste du périmètre de l'AMM.</b></li> </ul>	Pas de progrès dans la prise en charge ( <b>ASMR V</b> )

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 inclus 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<sup>er</sup> 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 reçoit 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 régoryfénib ou trifluridine/ tipiracil et régoryfénib), le statut du gène RAS (sauvage ou muté) et la durée de la maladie métastatique ( $\leq 18$  mois ou  $> 18$  mois).

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Age  $\geq 18$  ans ( $\geq 20$  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 régoryfénib. 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 régafénib 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, afibbercept, ramucirumab),
- 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/duodénal 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 précédent la sélection ;
- Antécédent d'événements thrombo-emboliques, incluant thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire ou embolie artérielle dans les 6 mois précédent 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 2 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, 83,3% des patients dans le groupe fruquintinib et 80,9% dans le groupe placebo avaient 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 2 : 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)
<b>Âge (années)</b>	64,0 (25-82)	64,0 (30-86)
< 65 ans	247 (53,6)	119 (51,7)
≥ 65 ans	214 (46,4)	111 (48,3)
<b>Hommes</b>	245 (53,1)	140 (60,9)
<b>Score ECOG à l'inclusion</b>		
0	196 (42,5)	102 (44,3)
1	265 (57,5)	128 (55,7)
<b>Stade de la maladie au moment du diagnostic</b>		
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)
<b>Durée de la maladie métastatique, mois</b>		
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)
<b>Statut RAS</b>		
Sauvage	170 (36,9)	85 (37,0)
Muté	291 (63,1)	145 (63,0)
<b>Statut BRAF</b>		
Sauvage	401 (87,0)	198 (86,1)
Mutation V600E	7 (1,5)	10 (4,3)
Autre	53 (11,5)	22 (9,6)
<b>Lignes antérieures de traitement</b>		
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)
<b>Traitement antérieur par trifluridine/tipiracil ou régorafénib</b>		

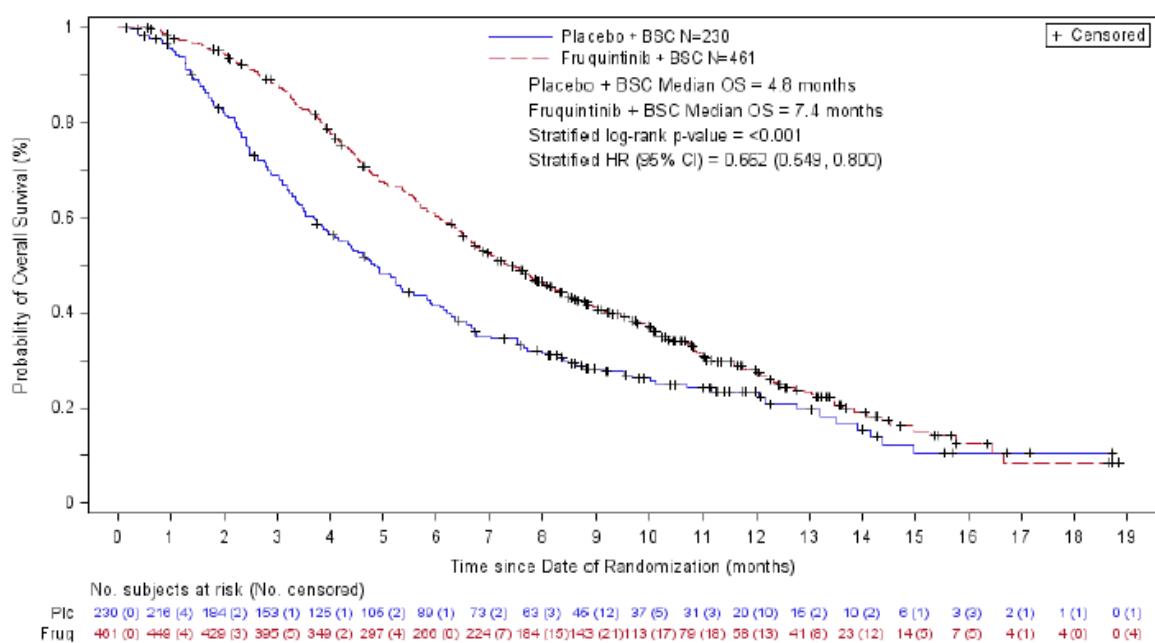
Trifluridine/ tipiracil seul	240 (52,1)	121 (52,6)
Régorafénib seul	40 (8,7)	18 (7,8)
Trifluridine/ tipiracil et régorafénib	181 (39,3)	91 (39,6)
<b>Antécédant de thérapies ciblées</b>		
Aucun anti-VEGF ni anti EGFR	4 (0,9)	5 (2,2)
Anti-VEGF, anti EGFR, ou les deux	457 (99,1)	225 (97,8)
Anti-VEGF et 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 (n=201) 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.



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.

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

## 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<sub>95 %</sub> = 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  $\leq$  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 des anti-EGFR étaient 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  $HR_{stratifié} = 0,65$  ;  $IC_{95\%} [0,51 ; 0,83]$  ;  $p < 0,001$  : 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 3 : 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 $\geq 3$ , 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 érythodysesthésie 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 grades $\geq 3$

Les EI de grades  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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 érythodysesthésie 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 4 : 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 = Evénement indésirable, EIG = Evénement 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  $\geq 3$  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

Sans objet.

### 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 ( $HR$  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) +/-bévacizumab 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 ;
- L'étude ait été réalisée en double aveugle néanmoins l'évaluation de la survie sans progression a été évaluée par les investigateurs et non par un comité indépendant (CRI) ;
- Un profil de tolérance marqué par la survenue d'EI de grade  $\geq 3$  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 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 incluent 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  $\leq 3$  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

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

FRUZAQLA (fruquintinib) est un traitement indiqué chez les 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'oxaliplatin 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.

En l'état actuel des données, son efficacité a été évaluée dans une étude comparative randomisée *versus* placebo. L'absence de comparaison directe aux deux traitements disponibles (LONSURF (trifluridine-tipiracil) +/- bevacizumab et STIVARGA (régorafénib)), lors de la conduite de l'étude FRESCO-2, ne permet pas de positionner ces traitements les uns par rapport aux autres dans la stratégie thérapeutique de l'indication d'intérêt.

De plus dans la mesure où il n'y a pas de données chez des patients ayant un statut ECOG  $> 1$ , il ne doit être proposé qu'aux patients dont le score de performance ECOG est de 0-1.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents sont ceux cités dans le paragraphe 2.2, à savoir le LONSURF (trifluridine-tipiracil) +/- bévacizumab et STIVARGA (regorafenib) ou les soins de supports en fonction des traitements antérieurs reçus.

## 5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le cancer colorectal métastatique (CCRm) est une maladie grave engageant le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables modeste du fait :
  - de la démonstration de son efficacité dans une étude de phase 3 (étude FRESCO-2), randomisée, en double aveugle avec un effet de FRUZAQLA (fruquintinib) par rapport au placebo en termes de survie globale avec des survies médianes de 7,4 mois et 4,8 respectivement dans les groupes FRUZAQLA (fruquintinib) et placebo (estimation ponctuelle de la différence absolue des survies médianes de +2,6 mois),
  - du profil de tolérance de cette spécialité (incidence des événements sévères (grades  $\geq 3$ ) notée chez 62,7% des patients),
  - de l'absence de données robustes sur la qualité de vie dans un contexte de prise en charge médicale d'une pathologie cancéreuse évoluée dans une ligne avancée.
- ➔ La population hétérogène pour laquelle des options thérapeutiques sont disponibles pour une partie de l'indication concernée (notamment les patients pour lesquels STIVARGA ou LONSURF sont une option thérapeutique) et le comparateur de l'étude FRESCO-2 (placebo) ne permettent pas de positionner FRUZAQLA (fruquintinib) dans la stratégie thérapeutique.

### ➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical insuffisamment couvert,
- de la réponse partielle de réponse au besoin identifié compte tenu :
  - d'un impact supplémentaire faible démontré sur la mortalité (estimation ponctuelle de la différence absolue des survies médianes de +2,6 mois),
  - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie (critère exploratoire),
  - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins, le parcours de soin et/ou de vie pour le patient ou son entourage dans un contexte de prise en charge médicale d'une pathologie cancéreuse évoluée,

FRUZAQLA (fruquintinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FRUZAQLA (fruquintinib) 5 mg et 1 mg, gélule, est modéré dans l'indication restreinte « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) (score ECOG 0-1) 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 régora-fénib ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de FRUZAQLA (fruquintinib) 5 mg et 1 mg, gélule, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication restreinte « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) (score ECOG 0-1) 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 régorafenib ».

Dans le reste du périmètre de l'AMM, le SMR est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du fruquintinib par rapport au placebo dans une étude de phase III comparative randomisée en termes de survie globale et de survie sans progression avec une faible quantité d'effet en terme de survie globale (estimation ponctuelle de la différence absolue des survies médianes de +2,6 mois),
- de l'impossibilité de tirer des conclusions formelles sur la qualité de vie (critère exploratoire),
- du choix du comparateur 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 après LONSURF ou STIVARGA seul et 40% après les deux traitements LONSURF et STIVARGA),
- de l'absence de données chez les patients ayant un score ECOG > 1,
- du profil de tolérance marqué par la survenue d'EI de grades ≥ 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,

la Commission considère que FRUZAQLA (fruquintinib) 5 mg et 1 mg, gélule, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) (ECOG 0-1) 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 régorafenib.

Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.

## 5.5 Population cible

La population cible de FRUZAQLA (fruquintinib) est représentée par les 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 régoryfénib.

Selon le Panorama des cancers en France (INCA)<sup>12</sup>, le nombre de cas incidents de cancer colorectal était estimé à 47 582 patients en 2023.

La proportion de patients métastatiques dès le diagnostic ou évoluant vers le stade métastatique est estimée entre 40% et 60%<sup>13</sup> soit entre 19 033 et 28 550 patients par an.

Parmi les patients ayant un cancer colorectal métastatique, il a été estimé qu'une chimiothérapie de première ligne est débutée chez 65,5 % des patients<sup>14</sup>, ce qui représente 12 467 à 18 700 patients par an.

Parmi les patients traités par une chimiothérapie, 33 %<sup>14</sup> reçoivent au moins trois lignes de traitement (de 4 115 à 6 171 patients) et 14 %<sup>14</sup> reçoivent au moins 4 lignes de traitement (de 1 745 à 2 618 patients), soit environ au minimum 1800 à au maximum 6000 patients.

**La population cible est estimée environ entre 1800 et au maximum 6000 patients par an.**

## 5.6 Demande de données

Sans objet.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### ➔ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### ➔ Autres demandes

La Commission regrette l'absence de données robustes de qualité de vie pour ce traitement comme souhaité par les associations de patients qui souligne l'importance d'une qualité de vie préservée chez ces patients en ligne avancée d'une pathologie incurable.

<sup>12</sup> Panorama des cancers en France – INCa -édition 2023.

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> Mas L, Bachet JB, Jooste V, Lepage C, Bouvier AM. Chemotherapy of metastatic colon cancer in France: A population-based study. Dig Liver Dis. 2021;53(10):1334-1342. doi:10.1016/j.dld.2021.03.019