



(21873) FRUZAQLA, Takeda Pharma AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Januar 2025

1 Zulassung Swissmedic

FRUZAQLA wurde von Swissmedic per 27. August 2024 mit folgender Indikation zugelassen:

„FRUZAQLA wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), die zuvor mit verfügbaren Standardtherapien einschliesslich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, einem Anti-VEGF-Arzneimittel und bei Vorliegen eines RAS Wildtyps mit einem Anti-EGFR-Arzneimittel behandelt wurden und bei denen nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib deren Erkrankung fortgeschritten ist oder die diese Behandlung nicht vertragen (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus¹

Fruquintinib ist ein selektiver, niedermolekularer Tyrosinkinaseinhibitor der Rezeptoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGFR) -1, -2 und -3 (IC50-Werte von 33, 35 bzw. 0.5 nM) und wirkt gegen Tumore, da es die Tumorangiogenese supprimiert und die Versorgung des Tumors mit Nährstoffen und Sauerstoff unterbindet.

Krankheitsbild

Das kolorektale Karzinom (KRK / CRC), ist eine maligne Neoplasie des Dickdarms (Kolon) oder des Mastdarms (Rektum). Kolorektale Karzinome sind zu Beginn meist asymptomatisch und werden in 20% der Fälle erst im metastasierten Stadium entdeckt. Die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC) hängt von zahlreichen Faktoren ab, darunter das Krankheitsstadium bei der Diagnose und das Ausmass der Metastasen. Sobald das CRC das Stadium IV (Metastasenstadium) erreicht hat, ist die Prognose schlecht. In der Schweiz sterben ca. 1'600 Patienten pro Jahr. Die Metastasen sind im Allgemeinen in der Leber lokalisiert, können aber auch in der Lunge, dem Gehirn und den Knochen zu finden sein. Behandlungsziele sind die Kontrolle der Krankheit und die Erhaltung der Lebensqualität.

Standard of Care²

Die Behandlungsprinzipien zielen in erster Linie darauf ab, das Fortschreiten der Krankheit zu kontrollieren und das Überleben zu verlängern. Die Standardtherapie der ersten und zweiten Wahl umfasst zytotoxische Medikamente wie 5-Fluorouracil, Oxaliplatin und Irinotecan, eine Anti-VEGF-Therapie

¹ genehmigte Fachinformation Fruzaqla (Stand 27.08.2024).

² Onkopedia 01.2024 Kolonkarzinom.

und, wenn es sich um einen RAS-Wildtyp (RASwt) handelt, eine Anti-EGFR-Therapie. Nach den ersten beiden Chemotherapien (ChT) ist die Standardbehandlung der dritten Wahl entweder TAS-102 (Trifluridin + Tipiracil-HCl) oder Regorafenib. Derzeit gibt es keine wirksamen Behandlungsmöglichkeiten für Patienten, bei denen die zugelassenen Standardtherapien nicht angeschlagen haben. Zu den Behandlungsoptionen gehören die Wiederverwendung früherer Therapien, klinische Studien oder Best Supportive Care (BSC). Bisher in Schweiz zugelassene und vergütete 3L-Therapien sind STIVARGA (Regorafenib) und LONSURF (TAS-102: Trifluridin + Tipiracil HCl).

Studienlage

Eingereicht wurden 3 Studien. Die Phasen III Studien FRESCO (2018) und FRESCO-2 (2023) sowie eine Phase I/Ib Studie (2022). Für die Beurteilung durch Swissmedic wurde nur die FRESCO-2 Studie als konfirmatorische Studie miteinbezogen. Die FRESCO-Studie wurde nur als supportive Studie berücksichtigt, da aufgrund der rein asiatischen Population hinsichtlich der in der Literatur³ diskutierten Unterschiede zwischen der asiatischen und nicht-asiatischen Population keine valide Aussage zur Wirksamkeit gemacht werden kann. Im Folgenden wird demnach nur die FRESCO-2 Studie zusammengefasst.

Studie 1 – Dasari, Arvind et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet (London, England) 2023; 402 (10395): 41–53

Study-IDs: FRESCO-2, NCT04322539, 2019-013-GLOB1

Post-hoc Analyse

Sebastian Stintzing et al. Quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity (Q-TWiST) analysis of fruquintinib + best supportive care (BSC) compared with placebo + BSC in metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the FRESCO-2 trial. ASCO Annual Meeting 2024

Übersicht

Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische klinische Phase-3-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Fruquintinib plus BSC mit Placebo plus BSC bei 691 Teilnehmern (2:1 Randomisiert) mit refraktärem mCRC.

Studienstart:	12.08.2020
Studienende:	laufend
DCO Interim:	24.09.2021
DCO Final:	24.06.2022

Design	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische klinische Phase-3-Studie		
Hypothese	Überlegenheit		
Population	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 Jahre • ECOG 0-1 (+ Erwartetes Überleben > 12 Wochen) • histologisch und/oder zytologisch dokumentiertes mCRC • nach Vortherapie <ul style="list-style-type: none"> - mit ChT (fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecan-basiert), Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Biologika (bei RASwt) - Unverträglichkeit oder PD mit TAS-102 und/oder Regorafenib - Zudem bei MSI-H/MMR-defizienten Tumoren Vortherapie mit ICI, und bei BRAF-mutierten Tumoren mit BRAF-Inhibitor. 		

Behandlungsarm	Fruquintinib oral + BSC	5 mg/T, 3 Wo + 1 Wo Pause	Behandlung bis Progression oder unakzeptabler Toxizität	R	N = 691
Kontrollarm	Placebo + BSC	«		2	461
Dosisanpassungen	Dosisanpassung bei allgemeiner hämatologischer und nicht-hämatologischer Toxizität empfohlen: Reduzierung von 5 mg/T auf 4 mg/T (Dosisstufe -1) und dann auf 3 mg/T (Stufe -2). Die längste erlaubte Pause war 14 Tage, danach musste die Behandlung eingestellt werden, es sei denn, der Sponsor genehmigte eine Fortsetzung.				
Cross-over	Nein				
Stratifizierung	<ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Therapie mit TAS-102 vs. Regorafenib vs. TAS-102 + Regorafenib • RAS-Status • Krankheitsdauer im metastasierten Status 				

³ Primm, Kristin M. et al. Who, where, when: Colorectal cancer disparities by race and ethnicity, subsite, and stage. Cancer medicine 2023.

Primärer Endpunkt	OS
Sekundäre Endpunkte	PFS (Key), ORR, DCR, DoR, Safety (TEAEs, sTEAEs, deaths), HRQoL
Explorative Endpunkte	Bewertung prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf Fruquintinib (CEA und ctDNA)
Subgruppenanalysen	OS und PFS (Alter, Geschlecht, ECOG, Vortherapie u.A.)
Post-hoc Analysen	Q-TWiST, Time to first occurrence of ECOG PS ≥ 2 or death, u.A.

Abkürzungen: **BRAF:** Protoonkogen, kodiert Serin/Threonin-Kinase B-Raf; **DCO:** Date Cutoff; **DCR:** Disease Control Rate; **DoR:** Duration of Response; **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group; **EGFR:** Epidermal Growth Factor Receptor; **ICI:** Immuncheckpoint-Inhibitor; **MMR:** mismatch-repair; **MSI-H:** microsatellite instability-high; **OS:** Overall Survival; **PD:** Progressive Disease; **PFS:** Progression Free Survival; **sTEAEs:** severe Treatment Emergent Adverse Events **VEGF:** Vascular Endothelial Growth Factor;

Studienverlauf

Insgesamt wurden 691 Patienten auf den Behandlungsarm und den Kontrollarm 2:1 Randomisiert. In beiden Armen wurde die Behandlung aufgrund Progression in ca. 60 % und in ca. 18 % aufgrund von Nebenwirkungen beendet. Zum finalen DCO waren ca. 27 % im Behandlungsarm und 20 % im Kontrollarm noch in Behandlung. Das mediane Follow-up (min, max) zu diesem Zeitpunkt lag im Behandlungsarm bei 11.3 (0.2-18.9) und im Kontrollarm bei 11.2 (0.2;18.7) Monaten.

Wichtigste Resultate Wirksamkeit (Intent-to-treat Population)

Patienten im Fruquintinib-Arm lebten länger mit einem medianen Überleben (OS) von 7.4 Monaten gegenüber 4.8 Monaten im Placebo-Arm (Hazard Ratio (HR): 0.662 (95 %-KI: 0.549, 0.800), $P < 0.001$), mit einer Verringerung des Sterberisikos um 34 %. Entsprechend wurde das primäre Ziel der Studie erreicht (Abbildung 1, Tabelle 1).

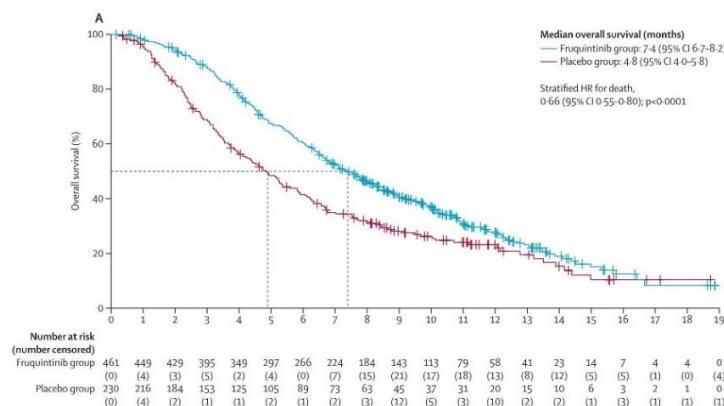


Abbildung 1: Kaplan-Meier Schätzungen des Gesamtüberlebens (OS)

Ebenfalls wurde das Risiko für Tod oder Fortschreiten der Erkrankung (PD) basierend auf der Beurteilung des Arztes nach RECIST⁴ v1.1 um 68 % verringert, mit einem stratifizierten HR (95 %-KI) von 0.321 (0.267, 0.386) und einem unbereinigten und bereinigten 2-seitigen $P < 0.001$. Mit einem medianen progressionsfreien Überleben (PFS) von 3.7 Monaten unter Fruquintinib und 1.8 Monaten unter Placebo wurde das Fortschreiten der Erkrankung um 1.9 Monate verzögert. Da 87.6 % der Patienten bis zur abschliessenden Analyse verstorben sind oder ein PFS hatten, sind die Daten zum PFS ausgereifter als die Daten zum OS (Abbildung 2, Tabelle 1).

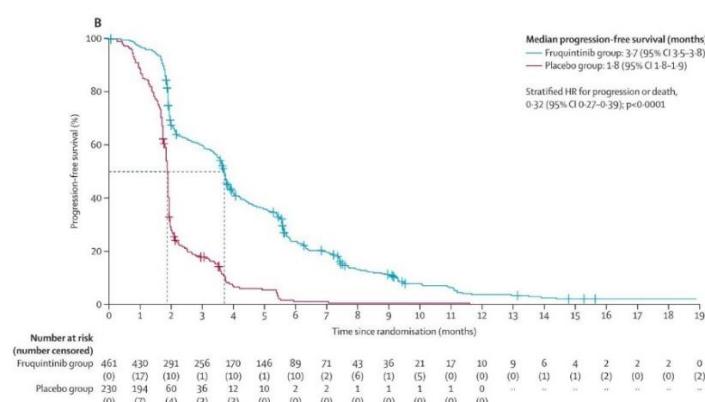


Abbildung 2: Kaplan-Meier Schätzungen des progressionfreien Überlebens (PFS)

⁴ RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Die Hauptwirkung von Fruquintinib wurde in der Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung beobachtet (54 % mit einer Stable Disease (SD) im Fruquintinib-Arm, 16.1 % im Placebo-Arm). Ebenfalls war die Anzahl der Patienten mit Krankheitsprogression (PD; 30.2 % gegenüber 62.2 %) und die Kranheitskontrollrate (DCR⁵; 55.5 % gegenüber 16.1 %) im Placebo-Arm höher. Während die berechnete Differenz (Fruquintinib-Placebo) für die Gesamtansprechrate (ORR⁶) statistisch nicht signifikant war, war diejenige der DCR statistisch signifikant. Die Dauer des Ansprechens (DoR) betraf nur 7 PR-Patienten, da keine CR festgestellt wurden (Tabelle 1). Alle Ansprechraten wurden durch den Prüfarzt nach RECIST v1.1 beurteilt.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Resultate in der Intent-to-treat (ITT)-Population

	Fruq. + BSC (n=461)	Placebo + BSC (n=230)
medianes OS (95 %-KI) [Mte]	7.4 (6.7, 8.2)	4.8 (4.0, 5.8)
Stratifizierter HR (SE; 95 %-KI) ^a	0.662 (0.096; 0.549, 0.800)	
Zweiseitiger P-Wert ^b	< 0.001	
Verstorbene Patienten [%]	68.8	75.2
Zensierte Patienten [%]	31.2	24.8
davon Noch lebend [%]	88.2	86.0
davon Lost to follow-up [%]	2.1	0
davon mit Widerruf der Einwilligung [%]	9.7	14.0
medianes PFS (95 %-KI) [Mte]	3.7 (3.5, 3.8)	1.8 (1.8, 1.9)
Stratifizierter HR (SE; 95 %-KI) ^a	0.321 (0.094; 0.267, 0.386)	
Zweiseitiger P-Wert ^c	< 0.001	
Patienten mit PD / Verstorbene Patienten [%]	65.3 / 19.7	72.6 / 20
Zensierte Patienten [%]	15.0	7.4
davon Noch lebend ohne PD [%]	53.6	35.3
davon ohne Baseline/Postbaseline assessment	24.6	41.2
davon mit Widerruf der Einwilligung [%]	5.8	5.9
davon mit neuer Therapie gestartet vor PD	14.5	17.6
Ansprechraten [%]		
ORR (CR + PR)	1.5	0
Zweiseitiger P-Wert ^d	0.059	
DCR (CR + PR + SD für min. 7 Wochen)	55.5	16.1
Zweiseitiger P-Wert ^d	<0.001	
CR	0	0
PR	1.5	0
SD	54.0	16.1
PD	30.2	62.2
NE	1.3	0.4
mediane DoR (CR + PR bis PD) (95 %-KI) [Mte]	10.7 (3.9, NE)	NE

Abkürzungen: CR: Complete Response; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Mte: Monate; NE: Nicht evaluiertbar; PR: Partial Response; SD: Stable Disease SE: Standardfehler

^a Der stratifizierte HR und sein 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt (unter Berücksichtigung der Randomisierungsplan-Stratifizierungsfaktoren), wobei die Behandlungsgruppe die einzige Kovariablen im Modell war.

^b Der P-Wert zur Prüfung des Behandlungseffekts wurde mithilfe des stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet, um die Randomisierungs- und Stratifizierungsfaktoren zu berücksichtigen.

^c Der P-Wert wurde mithilfe des stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet.

^d Der P-Wert wurde anhand eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet, wobei die Randomisierungsplan-Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt wurden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HR-QoL)

Die Auswertung der QLQ-C30 Global Health Status-⁷ und EQ-5D-5L VAS-Score⁷-Befragung zeigte für den 2. und 3. Zyklus im Vergleich zu den Ausgangswerten einen Trend, der auf einen Nutzen bei Patienten hinweist, die mit Fruquintinib behandelt wurden. Diese beiden Dimensionen zeigten auch eine leicht geringere Zeit bis zur Verschlimmerung (TTD) unter Fruquintinib gegenüber Placebo (Abbildung 3).

⁵ DCR = Complete Response (CR) + Partial Response (PR) + SD

⁶ ORR = CR + PR

⁷ Siehe Beschreibung unter dem Abschnitt Abkürzungen / Begriffe

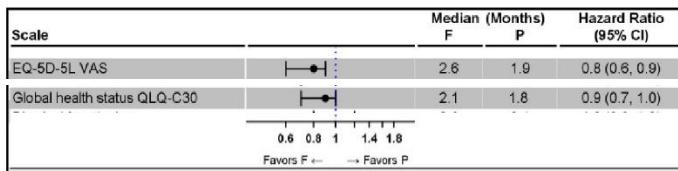


Abbildung 3: Forest Plot für den HR (Fruquintinib vs. Placebo) bezüglich der Zeit bis zur Verschlimmerung (TTD). Adaptiert von EMA 25.04.2024 Assessment Report Fruzaqla (4L mCRC). (Abkürzungen: F: Fruquintinib; P: Placebo)

Subgruppenanalysen⁸

Die durchgeführten Subgruppenanalysen für das OS favorisieren Fruquintinib in den meisten Subgruppen, einschließlich Patienten mit vorheriger Anti-VEGF-Behandlung.

Bei Frauen wurde jedoch nur ein schwacher OS-Nutzen beobachtet: 69.0 % der Frauen im Fruquintinib-Arm starben gegenüber 67.8 % im Placebo-Arm, wohingegen der Unterschied bei Männern bei 68.6 % vs. 80 % lag. Der HR für Männer betrug 0.584 und für Frauen 0.828 (Abbildung 4). Die Überlebenskurven (nicht abgebildet) der mit Fruquintinib behandelten Populationen sind bei Männern und Frauen ähnlich, wobei 25–30 % 12 Monate oder länger überlebten. Das mediane OS im Behandlungsarm bei Männern betrug 7.10 und bei Frauen 7.59 Monate.

Die Unterschiede im HR scheinen primär durch ein längeres Überleben der Frauen im Kontrollarm ab dem 8. Monat beeinflusst zu sein (mOS ♂: 4.63 Mte, ♀: 5.85 Mte). Bezüglich Grundcharakteristika der Population und Demographie, sowie hinsichtlich Nebenwirkungen konnten keine Unterschiede identifiziert werden. Die Behandlungsdauer mit Fruquintinib war bei Männern etwas höher (mediane Gesamtbehandlungsdauer 3.22 Monate, bei Frauen 2.79 Monate). Die mediane Anzahl der Fruquintinib-Zyklen war bei Männern höher (4 gegenüber 3 Zyklen bei Frauen). Das mPFS betrug bei beiden Geschlechtern 3.7 Monate, was darauf hindeutet, dass Frauen die Behandlung möglicherweise häufiger vor einer PD abgebrochen haben.

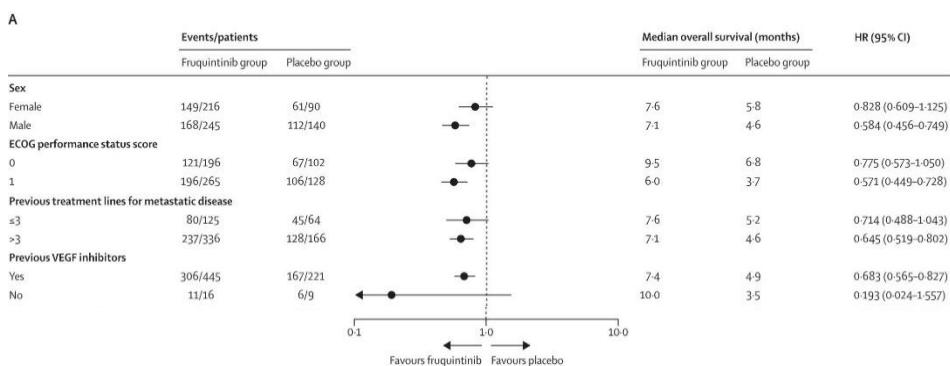


Abbildung 4: OS-Subgruppenanalyse zu Geschlecht, ECOG-Status und vorherigen Therapien. Adaptiert von Dasari, Arvind et al. 2023

Post-hoc Analysen

In einer Analyse durch Stintzing et al. 2024 zur Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease or Toxicity (Q-TWiST) wurden die verschiedenen Gesundheitszustände (Zeit unter TRAE Grad ≥ 3 vor PD, Zeit vor PD ohne Toxizität und Zeit zwischen PD und Tod oder Zensur) gewichtet verrechnet um den Q-TWiST unterschieden in den beiden Behandlungsarmen zu vergleichen. Dabei resultierte ein Unterschied von ca. 2 Monaten Überleben mit gemäss den genannten Kriterien besserer Lebensqualität.

Wichtigste Resultate Sicherheit (Safety Analysis Set)

Die häufigsten während der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (TEAE) im Vergleich Fruquintinib – Placebo waren Bluthochdruck (36.8 % vs. 7.7 %), Asthenie (34.0 % vs. 7.7 %), verminderter Appetit (27.2 % vs. 17.4 %), Durchfall (24.1 % vs. 10.4 %), Hypothyreose (20.5 % vs. 0.4 %), Müdigkeit (20.0 % vs. 16.1 %) und das palmoplantare Erythrodysästhesie-Syndrom (PPES) (19.3 % vs. 2.6 %).

⁸ Die Angaben zu den Subgruppenanalysen sind durch Werte aus dem EPAR ergänzt (EMA 25.04.2024 Assessment Report Fruzaqla (4L mCRC))

Die häufigsten ≥ Grad 3 TEAE Bluthochdruck (13.6 % vs. 0.9 %), Asthenie (7.7 % vs. 3.9 %), Palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom (6.4 % vs. 0 %), Müdigkeit (3.9 % vs. 0.9 %), Durchfall (3.5 % vs. 0 %) und Bauchschmerzen (3.1 % vs. 3.0 %).

Unerwünschte Ereignisse (AE), die zu einer Dosisreduktion führten, traten bei 24 % der Patienten in der Fruquintinib-Gruppe auf. In beiden Behandlungsarmen wurde die Therapie praktisch gleich häufig aufgrund von AE abgebrochen. *Tabelle 2* zeigt eine Zusammenfassung der verschiedenen AE-Arten.

Tabelle 2: Übersicht über die Nebenwirkungen Fruquintinib gegenüber Placebo

[n (%)]	Fruquintinib 5 mg (N = 456)	Placebo (N = 230)
Patienten mit TEAE	451 (98.9)	213 (92.6)
Grade ≥ 3	286 (62.7)	116 (50.4)
Behandlungsbedingt (TRAE)	395 (86.6)	130 (56.5)
TRAE, Grade ≥ 3	164 (36.0)	26 (11.3)
schwere TEAE	171 (37.5)	88 (38.3)
schwere TRAE	43 (9.4)	8 (3.5)
AEs von besonderem Interesse (AESI)	368 (80.7)	122 (53.0)
TEAE, welche zu Dosisreduktionen führten	110 (24.1)	9 (3.9)
TEAE, welche zu Dosisunterbrüchen führten	213 (46.7)	61 (26.5)
TEAE, welche zu Behandlungsabbrüchen führten	93 (20.4)	49 (21.3)
TEAE, welche zum Tod führten	48 (10.5)	45 (19.6)

Zusätzliche Daten zur Studie

Charakterisierung der Studienpopulation

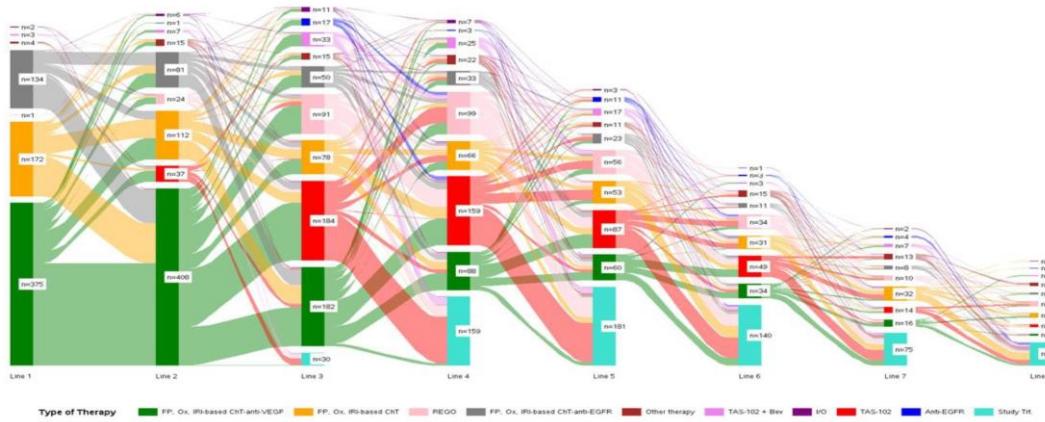
80.9 % der Patienten waren weiss und 71.6 % stammten aus Europa. Die mittlere Dauer der metastasierenden Erkrankung betrug 39 Monate vor der Aufnahme in die Studie. Da 502 Patienten ≥4 vorherige Behandlungslinien für metastasierende Erkrankungen hatten, wurde Fruquintinib oder Placebo als 5. Linie oder darüber hinaus für die Mehrheit (72.6 %) verabreicht (Abbildung 5)

Insgesamt hatten 95.7 % der Patienten mindestens drei Therapielinien gegen die metastasierende Erkrankung erhalten und somit Fruquintinib oder Placebo als vierte Therapielinie und darüber hinaus erhalten. Eine Übersicht ist in *Tabelle 3* dargestellt.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienteilnehmer zu Studienbeginn (adaptiert von EMA 25.04.2024 Assessment Report Fruzaqla (4L mCRC))

	Fruq. + BSC (n=461)	Placebo + BSC (n=230)	Total (N=691)
Medianes Alter (min, max)	64.0 (25, 82)	64.0 (30, 86)	64.0 (25, 86)
Geschlecht ♂ / ♀ [%]	46.9 / 53.1	39.1 / 60.9	44.3 / 55.7
Rasse Weiss / Asiatisch [%]	79.6 / 9.3	83.5 / 7.8	80.9 / 8.8
Region Nord Amerika / Europa	17.8 / 71.4	18.3 / 72.2	17.9 / 71.6
Medianer BMI [kg/m²]	25.18	25.10	25.17
ECOG 0 / 1 [%]	42.5 / 57.5	44.3 / 55.7	43.1 / 56.9
Mediane Zeit seit CRC-Diagnose [Mte]	47.18	49.38	47.93
CRC-Stadium bei Diagnose III / IV [%]	30.2 / 57.3	36.5 / 51.7	32.3 / 55.4
med. Dauer der metastasierten Erkrankung [Mte]	37.88	40.97	39.03
RAS Status wt / Mutante [%]	36.9 / 63.1	37.0 / 63.0	36.9 / 63.1
BRAF Status wt / Mutante [%]	87.0 / 13.0	86.1 / 13.9	86.7 / 13.3
MSI-H und/oder MMR [%]	92.6	93.5	92.9
Med. Anz. vorher. Therapielinien (min, max) [n]	5.0 (2, 16)	5.0 (2, 12)	5.0 (2, 16)
Pat. mit >3 vorher. Therapielinien [%]	83.3	80.9	82.5
Vorherige Therapien [%]			
TAS-102	52.1	52.6	52.2
Regorafenib	8.7	7.8	8.4
TAS-102 + Regorafenib	39.3	39.6	39.4
Kein anti-VEGF, kein anti-EGFR	0.9	2.2	1.3
anti-VEGF, kein anti-EGFR	60.1	59.6	59.9
Kein anti-VEGF, anti-EGFR	2.6	1.7	2.3
anti-VEGF, anti-EGFR	36.4	36.5	36.5
ICI for MSI-H/MMR	4.8	4.6	4.6
BRAF-Inhibitor (V600E-Mutation)	3.0	2.0	2.3

Abkürzungen: BMI: Body mass index; min: Minimum; max: Maximum



Source: FRESCO-2 Ad hoc Figure 23.1.1.4.
EGFR: epidermal growth factor receptor; FP: fluoropyrimidine; FRESCO-2: Study 2019-013-GLOB1; I/O: immunotherapy; ITT: intent-to-treat; IRI-based ChT: Irinotecan-based chemotherapy; Ox: oxaliplatin; REGO: regorafenib; VEGF: vascular endothelial growth factor; Trt: treatment.

Abbildung 5: Durch die Studienteilnehmer durchgelaufenen Therapien (EMA 25.04.2024 Assessment Report Fruzaqla (4L mCRC))

Expositionsdaten

Die mediane relative Dosisintensität für Fruquintinib und Placebo betrug 92 % bzw. 98 %, was darauf hindeutet, dass die Patienten den Behandlungsplan relativ gut einhielten. Kein Patient wurde aufgrund von Nichteinhaltung der Behandlung aus der Studie ausgeschlossen. In der Tabelle 4 sind Daten zur Expositionsdauer und Anzahl der erhaltenen Zyklen zusammengefasst.

Tabelle 4: Expositionsdauer und Anzahl erhaltene Zyklen in den Behandlungsarmen

	Fruquintinib 5 mg (N = 456)	Placebo (N = 230)
Expositionsdauer [Mte]^a		
Mittelwert (SD)	4.04 (3.120)	2.03 (1.362)
Median	3.06	1.84
Min, Max	0.3, 19.1	0.3, 12.0
Anzahl der erhaltenen Zyklen^b		
Mittelwert (SD)	4.34 (3.196)	2.32 (1.422)
Median (Q1, Q3)	3.0 (2.0, 6.0)	2.0 (1.0, 3.0)
Min, Max	1, 20	1, 13
Anzahl Zyklen nach Kategorie [n, (%)]		
1	58 (12.7)	59 (25.7)
2	118 (25.9)	108 (47.0)
3	57 (12.5)	29 (12.6)
4	62 (13.6)	18 (7.8)
5	23 (5.0)	8 (3.5)
6	43 (9.4)	6 (2.6)
>6	95 (20.8)	2 (0.9)

Abkürzungen: SD: Standardabweichung

^a Die Dauer der Exposition wird wie folgt berechnet: (Datum der letzten Dosis des Studienmedikaments - Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments + 8/30.4375.

^b Die Anzahl der Zyklen, in denen mindestens eine Dosis des Studienmedikaments eingenommen wird.

Sicherheit / Verträglichkeit

Allgemeines Sicherheitsprofil gemäss genehmigter Fachinformation (Stand August 2024)

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Fruquintinib beruht auf Daten von Patienten mit mCRC, die in klinischen Studien mindestens eine Dosis (5 mg einmal täglich für 3 Wochen mit anschliessender 1-wöchiger Einnahmepause für einen 28-tägigen Zyklus) Fruquintinib erhielten (n = 911). [...] In dieser Patientenpopulation waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen aller Grade (Inzidenz ≥ 20 %) Hypertonie (49.3 %), Anorexie (35.6 %), Proteinurie (35.5 %), PPES (34.6 %), Hypothyreose (32.4 %), Dysphonie (28.6 %), Diarrhoe (26.3 %) und Asthenie (24.5 %), die überwiegend vom Schweregrad 1 oder 2 waren. [...] Die häufigsten (Inzidenz ≥ 5 %) unerwünschten Wirkungen vom Grad 3/4 waren Hypertonie (19.1 %) und PPES (8.3 %). [...] Die häufigsten (Inzidenz ≥ 1 %) und wichtigsten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen waren gastrointestinale Blutung (1.5 %), Pneumonie (1.5 %), Hypertonie (1.5 %) und gastrointestinale Perforation (1.3 %) [...].

Die Häufigkeit der Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Wirkungen betrug 7.6 %. Die häufigste unerwünschte Wirkung, die zum Abbruch der Behandlung führte, war Proteinurie (1.6%). Die Häufigkeit der Dosisreduktion aufgrund von unerwünschten Wirkungen betrug 20.5 %. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten, waren PPES (6.4 %), Hypertonie (3.7 %) und Proteinurie (3.4 %).

AESI umfassen Hypertonie, hämorrhagische Ereignisse (gastrointestinale Blutungen, Epistaxis), Infektionen (am häufigsten in den oberen Atemwegen), gastrointestinale Perforation, Proteinurie, PPES, Hypothyreose und Hepatotoxizität.

Medizinische Leitlinien

ESMO 09.2024 ESMO Colorectal Cancer Living Guideline⁹

In der Onlineversion der Guideline wird der Einsatz von Fruquintinib ausser bei HER2-positiven mCRC wie folgt empfohlen:

Fruquintinib [ESMO-MCBS v1.1 score: 3] should be considered for patients who have been previously treated with available standard therapies, including fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-based chemotherapies, anti-VEGF agents, and anti-EGFR agents, and who have progressed on or are intolerant to treatment with either trifluridine–tipiracil or regorafenib [I, A].

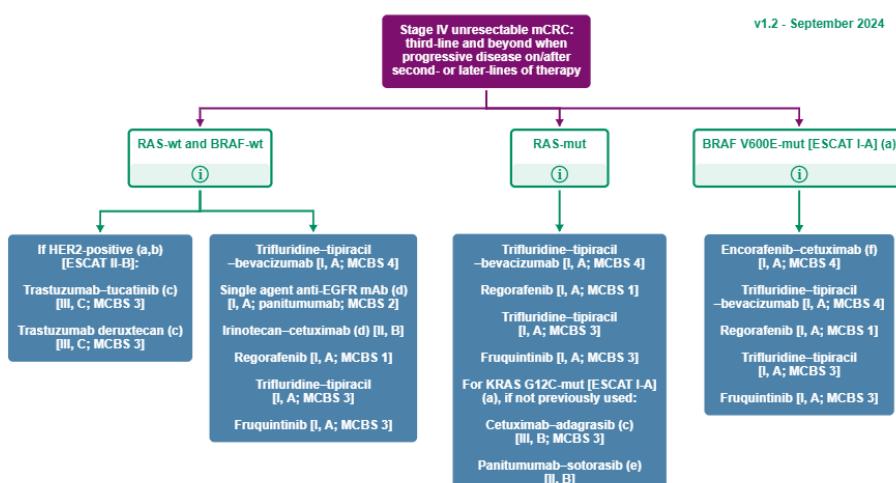


Abbildung 6: ESMO Behandlungsschema beim Stadium IV mCRC ab der 3. Linie

Onkopedia 01.2024 Kolonkarzinom

Onkopedia sieht den Einsatz von Fruquintinib auf der gleichen Stufe wie TAS-102 + Bevacizumab oder Regorafenib bei stark vorbehandelten Patienten. Die Guideline wurde jedoch seit Zulassung von FRUZAQLA durch die EMA nicht aktualisiert.

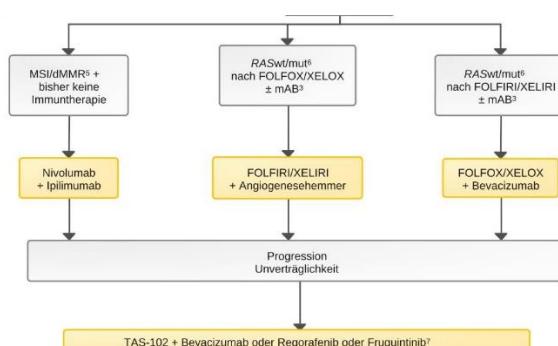


Abbildung 7: letzter Abschnitt des Onkopedia Behandlungsschemas beim Stadium IV mCRC (ca. ab der 3. Linie)

⁹ ESMO 09.2024 ESMO Colorectal Cancer Living Guideline. <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-colorectal-cancer-living-guideline/advanced-and-metastatic-disease-without-potential-conversion/advanced-and-metastatic-disease-without-potential-conversion/third-and-further-lines>.

UpToDate 06.08.2024 Second- and later-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer
For patients who have been exposed to fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-based chemotherapy, an anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agent, and (if RAS and BRAF wild-type) an epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor, options include trifluridine-tipiracil with or without bevacizumab, regorafenib, or fruquintinib.

Fruquintinib — Fruquintinib is an option for patients with mCRC previously treated with fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-based chemotherapy; a VEGF inhibitor such as bevacizumab; and an EGFR inhibitor (for RAS wild-type tumors). Fruquintinib may also be offered to those who progress on trifluridine-tipiracil with or without bevacizumab. In phase III trials of treatment-refractory mCRC, fruquintinib, a selective small molecule inhibitor of VEGFR 1, 2, and 3 tyrosine kinases, improved OS and PFS over placebo

NCCN 22.08.2024 Colon Cancer Version 5.2024 / NCCN 22.08.2024 Rectal Cancer Version 4.2024

Ähnlich wie die anderen Guidelines sieht NCCN den Einsatz von Fruquintinib als letzte Therapieoption, neben Regorafenib und TAS-102 ± Bevacizumab. Eine Reihenfolge unter diesen Optionen wird nicht vorgesehen:

[...] For disease that has progressed through all available regimens:

- Fruquintinib
- Regorafenib
- Trifluridine + tipiracil ± bevacizumab (bevacizumab combo preferred)[...]

Based on these data, the NCCN Panel recommends fruquintinib as a treatment option for mCRC that has progressed through all other available regimens. It can be given before or after trifluridine-tipiracil or regorafenib; no data inform the best order of these therapies.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Dem BAG liegen keine direkten Vergleiche mit anderen Therapien vor.

Zusammenfassung der Wirksamkeit

Die Studie FRESCO-2 zeigte eine statistisch signifikante Verlängerung des OS (primärer Endpunkt) und des PFS (key-sekundärer Endpunkt) bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand unter Behandlung bis zur Progression mit Fruquintinib gegenüber Placebo. Effektiv wurde das mediane OS um 2.6 Monate (HR: 0.66) verlängert, was einer Zunahme um über 50% gegenüber Placebo entspricht. Ebenfalls verlängerte sich das mediane PFS um knapp 2 Monate im Vergleich zu Placebo, wobei die Wirksamkeit hauptsächlich eine Stabilisierung der Krankheit widerspiegelt, mit wenigen PR und keinen CR.

Das OS und das PFS zeigten in allen Subgruppen mit verschiedenen Vortherapien eine Verbesserung. Es wurden jedoch grössere Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Männer und Frauen beobachtet. Der HR zum OS der Frauen überstieg im Konfidenzintervall die 1 und liegt mit 0.828 über 40 % über demjenigen der Männer. Die kleine Stichprobengrösse und proportional grosse Anzahl an Zensuren erschweren jedoch eine klare Interpretation dieser Resultate. Dieser Effekt wurde in der asiatischen FRESCO-Studie ebenfalls beobachtet¹⁰.

Die Häufigkeit von TEAE, die zu einem dauerhaften Behandlungsabbruch führten, und von SAE weisen nur geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. TRAE im Zusammenhang mit der Behandlung traten bei Patienten unter der Therapie mit Fruquintinib ca. 20 % häufiger auf, Todesfälle hingegen seltener.

In den aktuellen Guidelines wird der Einsatz von Fruquintinib gemäss den zugelassenen Indikationen durch die FDA / EMA empfohlen. Die Amerikanischen Guidelines sehen den Einsatz vor oder nach der Anwendung von TAS-102 ± Bevacizumab oder Regorafenib. Die aktuellste europäische Guideline der ESMO empfiehlt Fruquintinib ab der 4. Linie. Dem BAG liegen keine direktvergleichenden Studien vor.

¹⁰ EMA 25.04.2024 Assessment Report Fruzaqla (4L mCRC).

Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet die gezeigte Verlängerung des OS um 2.6 Monate als klinisch relevant und erachtet basierend auf dem Austausch mit der EAK die Wirksamkeit bei allen Subgruppen als gegeben. Die potentiell schlechtere Wirksamkeit bei Frauen wird hinsichtlich dessen, dass keine bekannte mechanistische Grundlage vorhanden ist, als zufälliges Resultat eingestuft. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien der FRESCO-2 Studie wird FRUZAQLA nur bei einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) und einer Anwendung bis zur Progression als wirksam erachtet.

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit als erfüllt.

Einfluss auf Limitierung und Auflagen

Basierend auf obiger Evaluation werden folgende Punkte in der Limitierung Erwähnung finden:

- Vergütung nur bei ECOG 0-1
- Vergütung nur bis zur Progression

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

FRUZAQLA wird als Hartkaps. zu 1 mg und 5 mg mit jeweils 21 Stk. angeboten

Gemäss der genehmigten Fachinformation (Stand August 2024) wird FRUZAQLA wie folgt angewendet:

Übliche Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Fruquintinib beträgt 5 mg (eine 5 mg Hartkapsel) einmal täglich jeweils ungefähr zur gleichen Tageszeit über 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von einer Einnahmepause über 7 Tage. Daraus ergibt sich ein vollständiger Zyklus von 28 Tagen.

Therapiedauer

Die Behandlung mit Fruquintinib sollte fortgesetzt werden, bis es zur Krankheitsprogression kommt oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

[...]

Dosisanpassungen aufgrund unerwünschter Wirkungen

Die Dosis sollte in Abhängigkeit von der Sicherheit und Verträglichkeit angepasst werden. Fruquintinib ist bei Patienten, die eine Dosis von 3 mg einmal täglich nicht vertragen, dauerhaft abzusetzen. [...]

Dabei werden folgende Dosisreduktionen empfohlen:

Tabelle 5: Empfohlene Dosisanpassungen von FRUZAQLA aufgrund unerwünschter Wirkungen

Erste Dosisreduktion	4 mg einmal täglich	vier 1 mg Hartkapseln/einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	3 mg einmal täglich	drei 1 mg Hartkapseln/einmal täglich

AE, die zu einer Dosisreduktion führten, traten in der FRESCO-2 Studie bei 24 % der Patienten in der Fruquintinib-Gruppe auf. Die mediane relative Dosisintensität betrug jedoch 92 %, was darauf hindeutet, dass die meisten Patienten die vorgesehene Dosis Fruquintinib über die gesamte Behandlungsdauer erhalten haben.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic 10.06.2024 Vorbescheid Gutheissung Fruzaqla (4L mCRC)

Von Swissmedic liegt für FRUZAQLA ein Vorbescheid zur Gutheissung vom 10. Juni 2024 für folgende Indikation vor:

FRUZAQLA wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), die zuvor mit verfügbaren Therapien einschliesslich Fluoropyrimidin, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, einer Anti-VEGF-Therapie und bei

Vorliegen eines RAS Wildtyps mit einer Anti-EGFR-Therapie behandelt wurden und eine Progression oder Unverträglichkeit während oder nach einer Therapie mit Trifluridine Tipiracil oder Regorafenib vorweisen (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»)

Unter den Aspekten zum Clinical Assessment wurden primär Punkte betreffend die Therapielinie diskutiert, welche in der obigen Indikation reflektiert werden. Per 27. August 2024 wurde FRUZAQLA regulär von Swissmedic für die im Vorbescheid bestimmte Indikation der 4L mCRC zugelassen.

EMA 25.04.2024 Assessment Report Fruzaqla (4L mCRC)

FRUZAQLA wurde am 20. Juni 2024 mit folgender Indikation zugelassen:

Fruzaqla as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have been previously treated with available standard therapies, including fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-based chemotherapies, anti-VEGF agents, and anti-EGFR agents, and who have progressed on or are intolerant to treatment with either trifluridine-tipiracil or regorafenib.

Die EMA erachtet den beobachteten Effekt von FRUZAQLA auf das Gesamtüberleben als klinisch relevant und das Sicherheitsprofil als akzeptabel:

Efficacy

Although modest, the observed overall survival benefit of 2.6 months in fit patients with refractory mCRC without evidence-based viable treatment options is considered clinically relevant. This was further strengthened by the benefit observed in median PFS and in BOR.

Safety

*Fruquintinib treatment compared to placebo is, as expected, associated with some toxicity, but no new major safety concerns were clearly evident. While the toxicity of fruquintinib is not negligible, the safety profile is considered acceptable in the intended population with advanced cancer in a late line setting.
[...]*

In conclusion, the efficacy of fruquintinib outweighs its toxicity, which is typical of other TKIs involving VEGF(R) pathway with a safety profile that is considered acceptable in the intended population with advanced cancer in a late line setting. The overall benefit/risk balance of Fruzaqla is positive.

Bezüglich der Subgruppe der Frauen wird folgendes Fazit gezogen:

In conclusion, some uncertainty remains about the survival benefit of fruquintinib among females. Despite the consistent positive PFS effect in females, OS benefit among females was weak and not robustly demonstrated, which may be partly from effect dilution due to use of subsequent anticancer treatment and partly due to random chance in absence of mechanistic rationale. The applicant clarified that this finding appeared not to be associated with any particular safety issue.

FDA 2023 NDA/BLA Multi-Disciplinary Review and Evaluation FRUZAQLA (4L mCRC)

FRUZAQLA wurde am 11. August 2023 mit folgender Indikation zugelassen:

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.

Im Gegensatz zur EMA wurde die Anwendung nicht auf bei Unverträglichkeit oder PD unter TAS-102 oder Regorafenib eingegrenzt. Folgendes wurde im Benefit-Risk-Assessment erwogen:

The submitted evidence meets the statutory evidentiary standard for approval of fruquintinib for treatment of patients with metastatic colorectal cancer who have been previously treated with fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-based chemotherapy, an anti-VEGF therapy, and, if RAS wild-type, an anti-EGFR therapy. The observed improvement in survival in the overall population with a HR of 0.66 in FRESCO-2 and 0.65 in FRESCO is statistically robust and clinically meaningful. This finding is supported by consistent results on secondary endpoints on both studies. The adverse reaction profile observed in patients receiving fruquintinib is consistent with the adverse reaction profile of other

agents in the same pharmacological class and the disease setting. The risks of fruquintinib are acceptable considering the life-threatening nature of metastatic colorectal carcinoma.

Beurteilung durch ausländische Institute

Dem BAG liegen aktuell keine Beurteilungen durch Ausländische Institute vor.

Expertengutachten

Die Zulassungsinhaberin hat zwei Expertengutachten eingereicht. Beide erwähnen die mittlerweile besseren Behandlungsmöglichkeiten beim mCRC welche im Schnitt ein OS von 35-38 Monaten ermöglichen. Ca. 30-40% der mCRC-Patienten scheinen unter einer gut eingeleiteten 1.- und 2.-Linien-behandlungssequenz eine aktive Behandlungsform ab der 3. (refraktären) Linie zu erhalten.

Zur 4. Therapielinie nach Regorafenib und/oder TAS-102 ± Bevacizumab wird geschrieben:

In der klinischen Praxis durchlaufen viele mCRC Patienten drei oder mehr Therapielinien Und befinden sich auch nach Ausschöpfung sämtlicher zugelassener mCRC-Therapien in einem weiterhin therapiemotivierten und -fähigen Zustand. [...]

Die Experten erachten das Nebenwirkungsprofil als gut zu bewältigen und sehen basierend auf dem gezeigten OS-Vorteil und der Q-TWiST-Analyse einen klaren klinischen Vorteil des Arzneimittels.

Beide Experten sehen einen medizinischen Bedarf für weiter lebensverlängernde und dennoch verträgliche Therapien bei den stark vorbehandelten Patienten ab der 3. Therapielinie des mCRC und erachten eine Vergütung von Fruquintinib als gerechtfertigt. Dazu wird folgendes zusammengefasst:

Aus klinischer Sicht zeichnet sich Fruquintinib durch folgende Charakteristika aus:

- Neue Behandlungsoption für Patienten mit refraktärem mCRC, einer Patientengruppe mit hohem klinischem Bedarf und fehlenden Optionen*
- Nachweisliche Verlängerung des Gesamtüberlebens*
- Nachweisliche Verbesserung der Lebensqualität*
- Hoher Evidenzlevel durch Vorliegen randomisiert prospektiver Studien*
- Orale Chemotherapie-freie Behandlungsoption für stark vorbelastete Patientenpopulation*

Medizinischer Bedarf

Trotz der Fortschritte, die bei der mCRC-Therapie in den letzten beiden Jahrzehnten erzielt wurden, ist die Prognose für mCRC-Patienten weiterhin schlecht. Da im Rahmen der Drittlinientherapie eine Heilung nicht mehr möglich ist, lautet das Ziel in diesem Stadium, die tumorbedingten Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu erhalten.

Bei Versagen der Standardtherapien des mCRC sind die bisherigen Therapieoptionen mit STIVARGA (± AVASTIN, aktuell nicht in dieser Indikation auf der SL) oder eine Monotherapie mit LONSURF. Die beiden Präparate haben bezüglich Wirksamkeit (OS) in Studien ähnliche Resultate gezeigt, unterscheiden sich jedoch im Sicherheitsprofil. Derzeit gibt es keine wirksamen Behandlungsmöglichkeiten für Patienten, bei denen die zugelassenen Standardtherapien bis zur 3. Linie nicht angeschlagen haben. Zu den Behandlungsoptionen gehören die Wiederverwendung früherer Therapien, klinische Studien oder BSC.

Zusammenfassung der Zweckmässigkeit

Die Angebotenen Packungsgrössen und Dosisstärken ermöglichen die Standardeinnahme von 5 mg für 1 Zyklus und ebenfalls die empfohlenen Dosisreduktionen.

Gemäss der Zulassung durch Swissmedic soll FRUZAQLA in der 4. Therapielinie des mCRC eingesetzt werden. Dies entspricht ebenfalls der eingereichten Datenlage. In den aktuellen amerikanischen Guidelines (UpToDate, NCCN) wird die Anwendung in der 3. Linie neben STIVARGA oder LONSURF angesiedelt, da die Anwendung durch die FDA nicht explizit auf die 4. Linie beschränkt wurde.

Es besteht ein medizinischer Bedarf an weiteren Therapieoptionen bei stark vorbehandelten Patienten. Dem BAG liegen keine Zahlen zur Anzahl Patienten vor, welche ab der 4. Linie noch Therapiemotiviert und -fähig sind. Gemäss Expertenaussage sind dies 30-40 % der Patienten in der 3. Linie und ein gewisser Anteil davon scheint ebenfalls in der 4. Linie noch einen Bedarf an einer weiteren aktiven

Therapie aufzuweisen. Mit FRUZAQLA wird den Patienten im Median das Gesamtüberleben um 2.6 Monate verlängert. In der pivotalen Studie FRESCO-2 und auch in der FRESCO-Studie wurde ein geringerer Effekt bei weiblichen Patienten beobachtet, so dass für Frauen das mOS nur um ca. 1.22 Mte verlängert wurde.¹¹

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet den Platz in der Therapie klar definiert und den medizinischen Bedarf als vorhanden. Basierend auf der Rückmeldung der EAK wird die beobachtete schlechtere Wirksamkeit bei Frauen als Zufallsresultat eingestuft und die Anwendung von FRUZAQLA bei Frauen wird ebenfalls als Zweckmässig erachtet.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit als erfüllt.

Einfluss auf Limitierung und Auflagen

Die Limitierung soll zur klaren Beschränkung der Vergütung auf die 4. Linie den Wortlaut der Indikation enthalten.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen befristet für 3 Jahre wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für FRUZAQLA in der Indikation 4L mCRC:

Präparat, Form, Stärke, Packung	Wirkstoff	FAP ¹ [Fr.]	Dosierung ²	mg / Zyklus	Anz. Pck	Zykluskosten (28 T) FAP [Fr.]
FRUZAQLA Hartkaps, 5mg, 21 Stk	Fruquintinib		5mg 21x / 28T, 28 T	105.00	1.00	4'213.39
LONSURF Filmtablet, 20mg + 8.19mg, 60 Stk	Trifluridin	2'743.26	60mg 20x / 28T, 28 T	1'200.00	1.00	2'743.26
STIVARGA Filmtabl, 40mg, 84 Stk	Regorafenib	2'963.85	160mg 21x / 28T, 28 T	3'360.00	1.00	2'963.85
						TQV Niveau [Fr.]
						2'853.56
						TQV Preis / mg [Fr.]
						27.18
						TQV Preis [Fr.]
						2'853.56

¹ gelisteter FAP [Fr.] per 01.12.2024

² tägliche Dosierung bei Erwachsenen gem. Fachinformation

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 27. November 2024, Preisen aus 5 Referenzländern (A, D, DK, FI, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.96/Euro, Fr. 1.12/GBP und Fr. 0.1287/DKK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Hartkaps, 1 mg, 21 Stk	Fr. 1'125.01
Hartkaps, 5 mg, 21 Stk	Fr. 4'712.26

- APV und TQV werden je hälfzig gewichtet,
- mit einer linearen Preisstruktur zwischen den Packungen derart, dass der Preis von keiner Packung über dem Durchschnitt von APV und TQV der entsprechenden Packung liegt,
- mit einer Überprüfung der Wirtschaftlichkeit nach 18 Monaten,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Hartkaps, 1 mg, 21 Stk	Fr. 847.86	Fr. 938.50
Hartkaps, 5 mg, 21 Stk	Fr. 3'782.91	Fr. 4'130.55

¹¹ Siehe dazu die Zusammenfassung zur Wirksamkeit oder die Subgruppenanalyse in der Studienzusammenfassung.

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 31.12.2027

„*FRUZAQLA wird nur nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes vergütet.*

FRUZAQLA wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasier-tem kolorektalem Karzinom (mCRC), die zuvor mit verfügbaren Therapien einschliesslich Fluoropyrimidin, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, einer Anti-VEGF-Therapie und bei Vorliegen eines RAS Wildtyps mit einer Anti-EGFR-Therapie behandelt wurden und eine Progres-sion oder Unverträglichkeit während oder nach einer Therapie mit Trifluridin Tipiracil oder Rego-rafenib vorweisen vergütet.

Folgende Kriterien müssen erfüllt sein:

- *Performance Status ECOG 0-1*

Im Falle einer Progression wird die Behandlung nicht weiter vergütet.“,

- mit folgenden Auflagen:

- Befristung

Die Aufnahme erfolgt befristet auf 3 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (spätestens 5. EAK-Termin 2027) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von (21837) FRUZAQLA ab dem 01. Januar 2028 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnah-megesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlich-keit erneut überprüft.

- Wirksamkeit

Sollten weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsrelevanten Daten verfügbar sein (weitere Studien oder Real-World-Daten) ist die Zulassungsinhaberin verpflichtet diese einzureichen, sobald ver-fügbar. Sollten die eingereichten Daten neue relevante Aspekte bezüglich schwerer Nebenwir-kungen oder fehlender Wirksamkeit zeigen, wird das BAG die WZW-Kriterien nach Artikel 66a KVV sofort neu evaluieren und (21837) FRUZAQLA gegebenenfalls aus der SL streichen oder die Vergütung einschränken.

- Wirtschaftlichkeit

18 Monate nach der Aufnahme ist die Wirtschaftlichkeit von (21837) FRUZAQLA anhand von APV und TQV zu überprüfen. Hierzu ist dem BAG spätestens per 15. Mai 2026 vor Ablauf der ersten Hälfte des Befristungszeitraumes (30. Juni 2026) ein Gesuch mit dem Formular Anhang 4 sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und Angaben zum TQV zu ma-chen. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird (21837) FRUZAQLA per 30. Juni 2026 aus der SL gestrichen.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Dezember 2027