

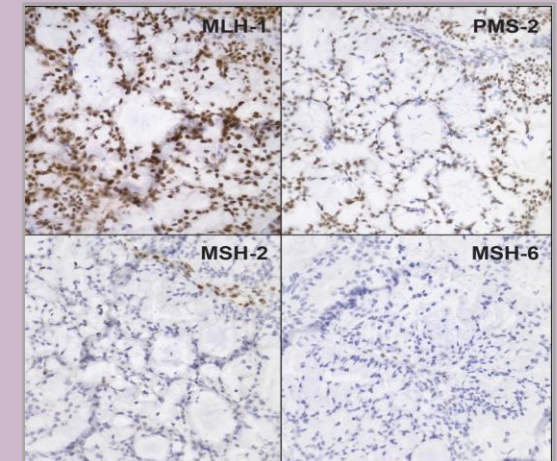


# Patientenorientierte Behandlung des Late-Line mCRC



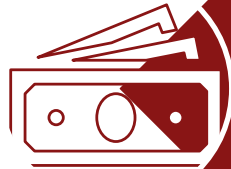
Takeda Symposium auf dem DGHO 2024

Basel, den 11. Oktober 2024



PD Dr. med. Marlies Michl

# Disclaimer



Diese Veranstaltung wurde organisiert und finanziert von Takeda.



Die Ansichten und Meinungen, die in dieser Präsentation geäußert werden, sind die des Vortragenden und nicht durch Takeda beeinflusst.



Einige der in dieser Präsentation beschriebenen Anwendungen sind nicht von den Aufsichtsbehörden zugelassen.



Bitte beachten Sie die Fachinformation für FRUZAQLA (Fruquintinib) verfügbar unter <https://www.takeda-produkte.de/>.



# Interessenkonflikte

## **Beratertätigkeit / Vorträge**

Servier, MSD, AstraZeneca, BMS, Roche, Novartis, Merck, Sanofi, Lilly, Sobi, Amgen, Pierre Fabre, SIRTeX, Takeda

## **Reisekostenunterstützung**

Servier, MSD, AstraZeneca, BMS, Roche, Sobi, Amgen, Novartis, Merck, Sanofi, Lilly, SIRTeX

## **Wissenschaftliche Fördermittel**

SIRTeX, Merck, Roche

## **Eigentümerin / Investorin / Aktienbesitz**

nein / keine

## **Mitarbeit in pharmazeutischem Unternehmen**

nein



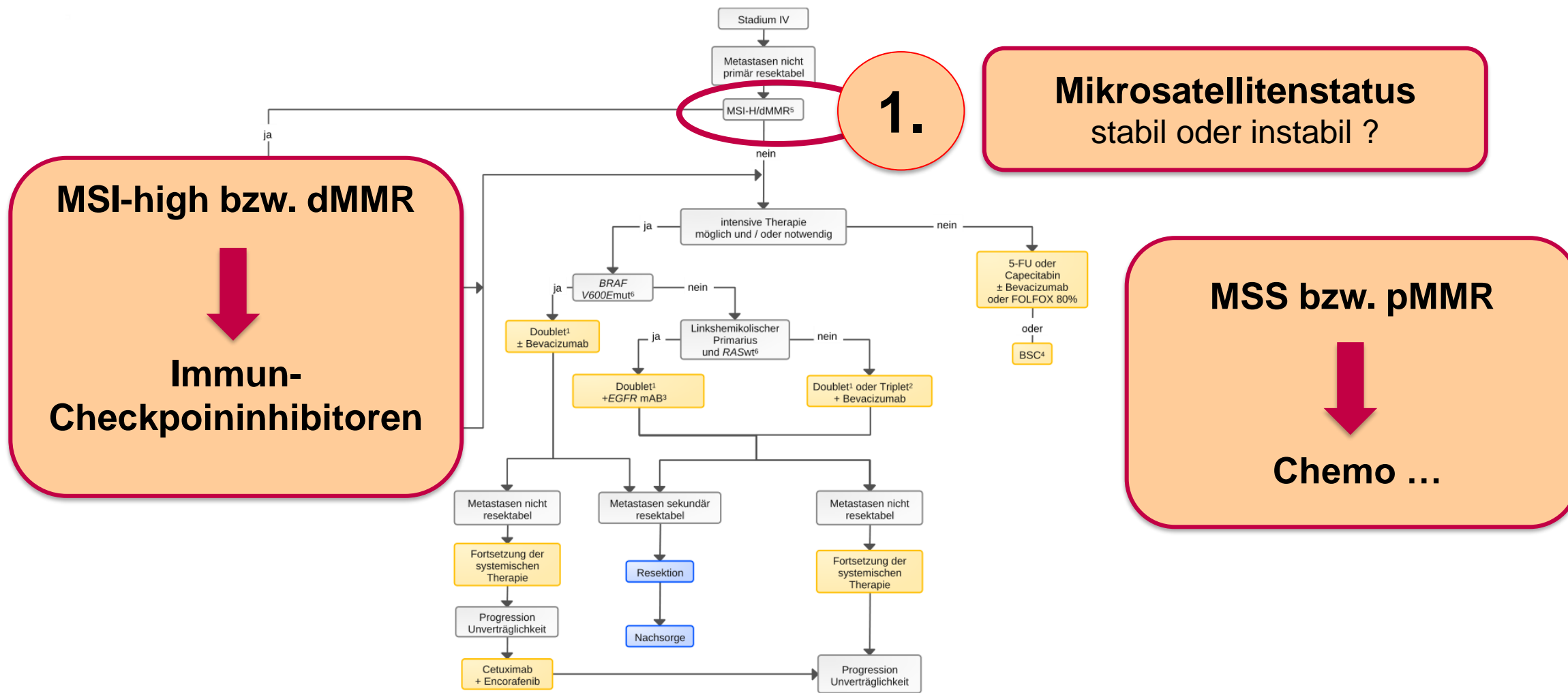


# DGHO Onkopedia-Leitlinien „Kolonkarzinom“ und „Rektumkarzinom“

(Jan 2024)

(Apr 2024)

## Therapiestruktur im Stadium IV bei primär nicht resektablen Metastasen

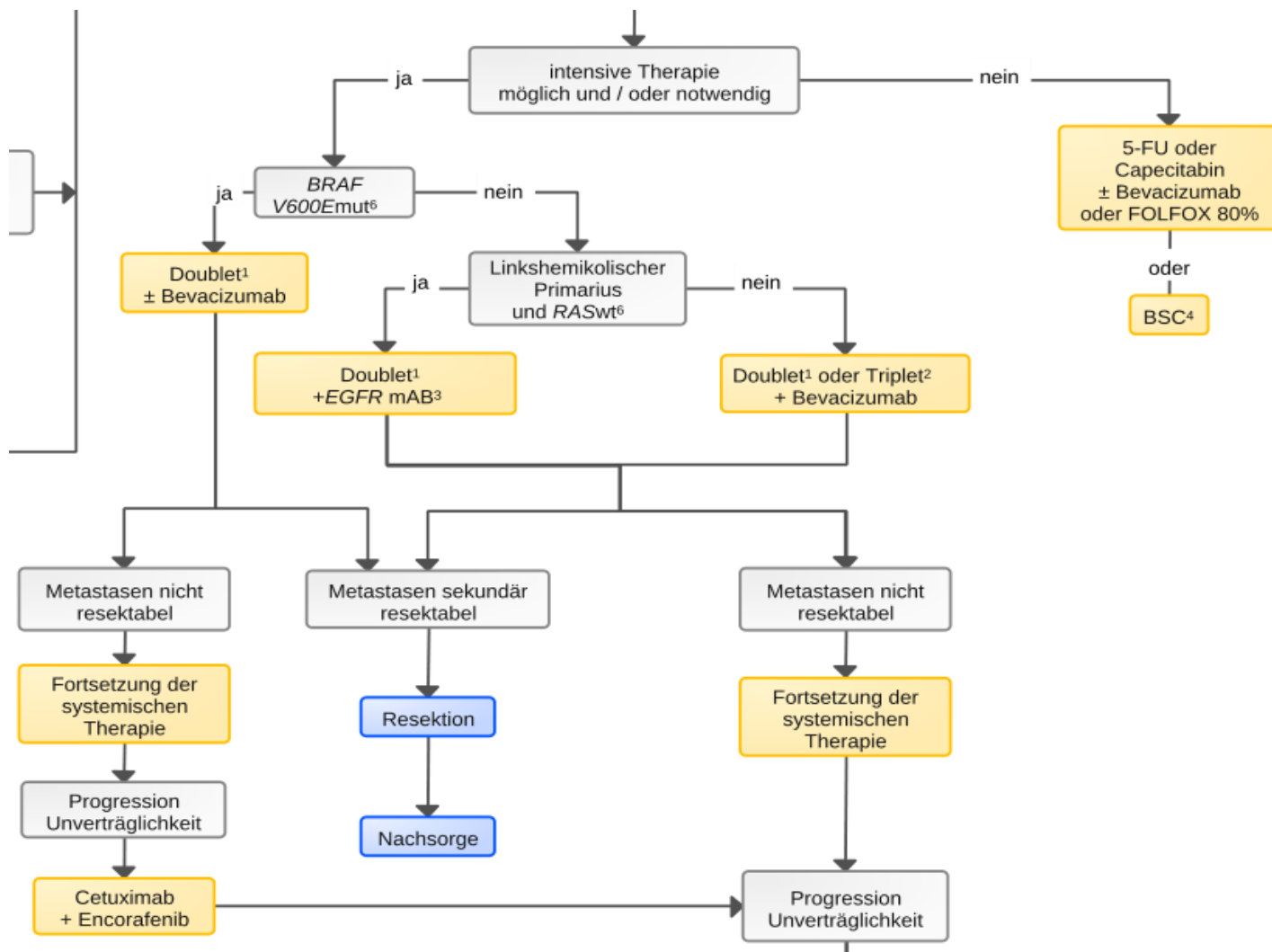




# DGHO Onkopedia-Leitlinien „Kolonkarzinom“ und „Rektumkarzinom“

(Jan 2024)

(Apr 2024)



**1st line  
MSS bzw. pMMR**

- **RAS / BRAF**
- **rechts / links**
- **Palliation / Metastasen-OP**
- **Doublette/Triplette vs. Cape**
- **(Mann / Frau)**

↓

- **FOLFOX / FOLFIRI / FOLFOXIRI / Cape mono**
- **anti-EGFR, Bevacizumab**

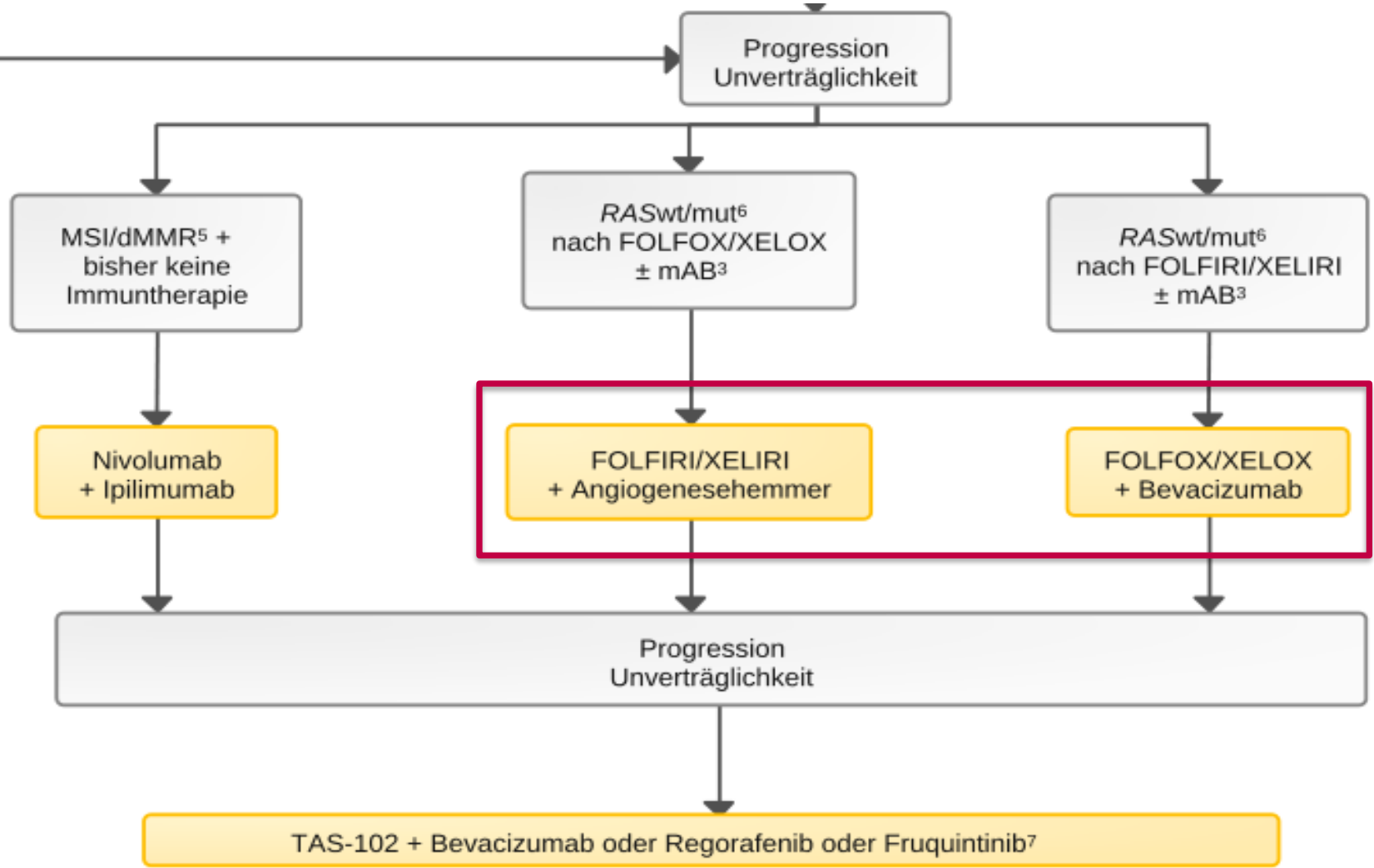




# DGHO Onkopedia-Leitlinien „Kolonkarzinom“ und „Rektumkarzinom“

(Jan 2024)

(Apr 2024)



1st line  
MSS bzw. pMMR  
....  
...Maintenance...  
....  
Rechallenge 1st line regimen

↓

2nd line  
MSS bzw. pMMR

- FOLFIRI / XELIRI + anti-VEGF
- FOLFOX / XELOX + Beva

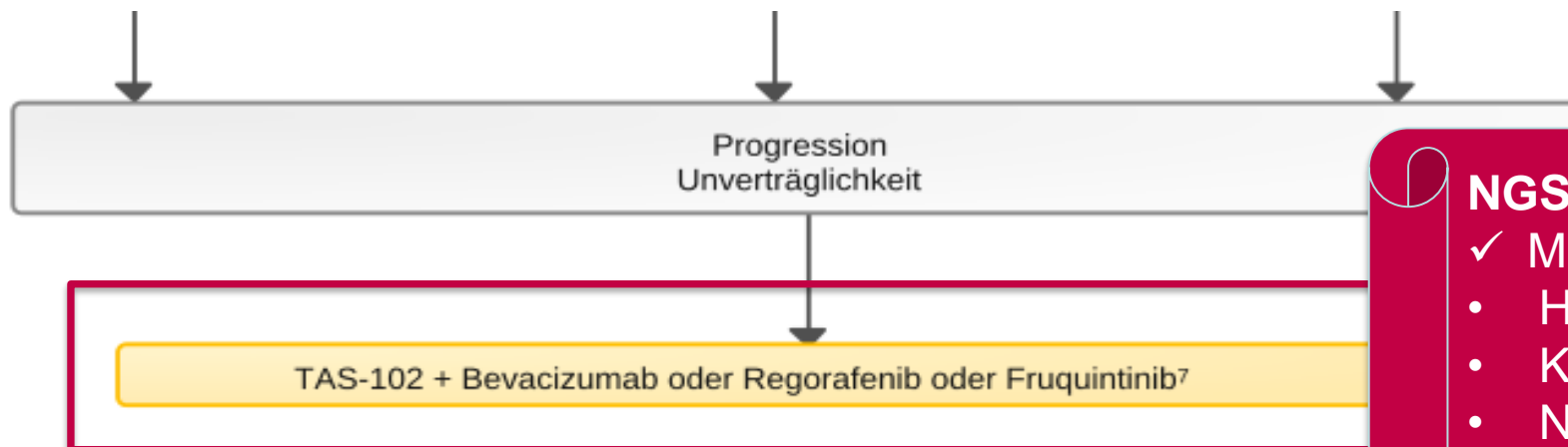




# DGHO Onkopedia-Leitlinien „Kolonkarzinom“ und „Rektumkarzinom“

(Jan 2024)

(Apr 2024)



## NGS: Drugable targets?

- ✓ MSI, BRAF V600E
- Her2
- KRAS G12C u.a.
- NTRK

## Laufende Studien?

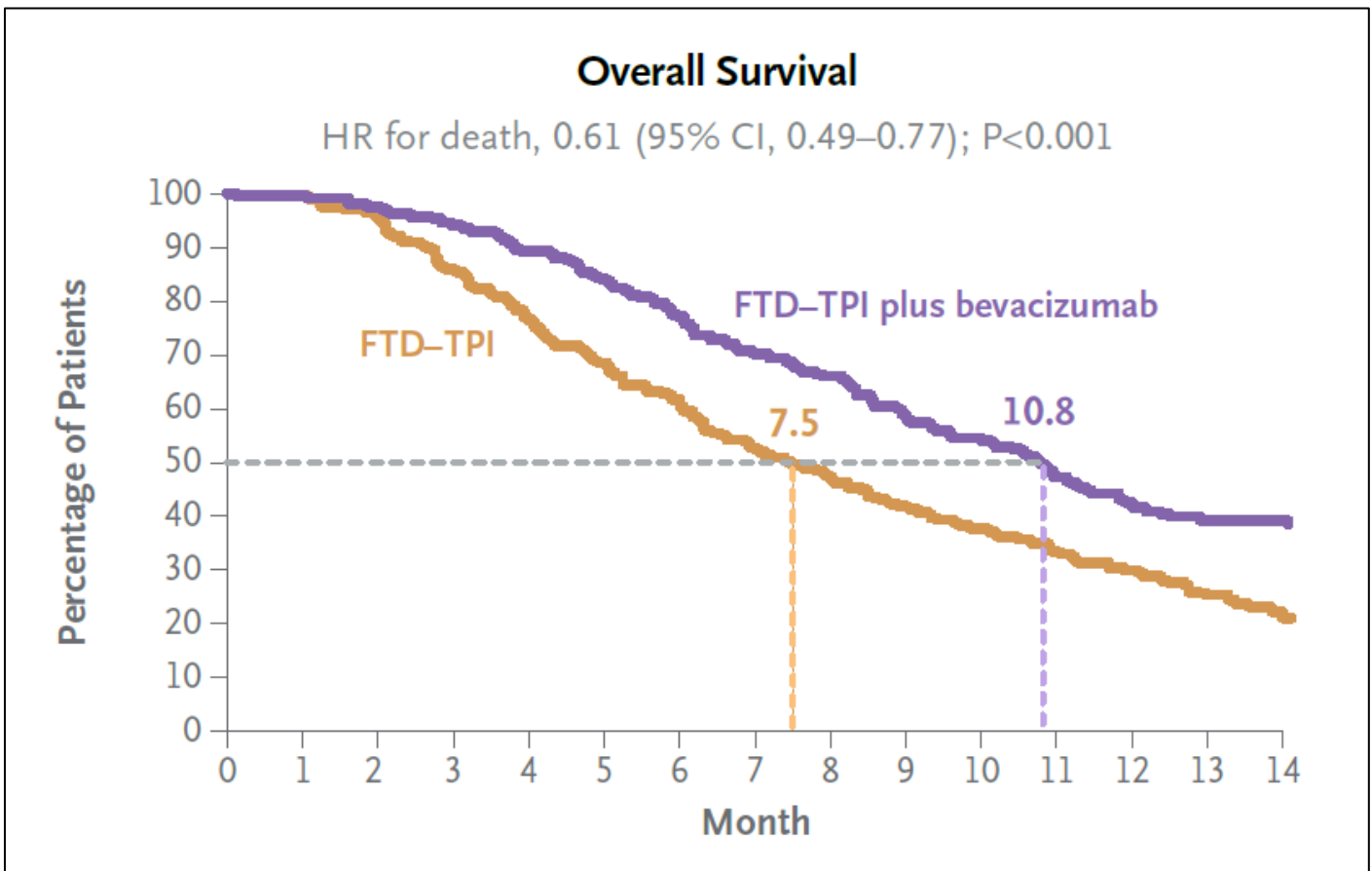
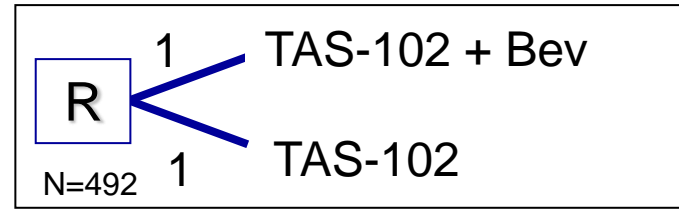
## Nach FOLFOX / FOLFIRI / Cape plus Ak

- TAS-102 + Beva (analog SUNLIGHT Studie, zugelassen seit Juli 2023)
- (Regorafenib) (seit 2016 vom Markt genommen, aber beziehbar über internationale Apotheke)
- **Fruquintinib (neu! zugelassen seit 25. Juni 2024)**





# SUNLIGHT



	TAS / Bev	TAS	HR
mOS	10.8	7.5	0.61
mPFS	5.6	2.4	0.44
ORR	6 %	1 %	$p = 0.004$
DCR	77 %	47 %	$p < 0.001$

Tabernero et al, ASCO GI 2023  
Prager et al. NEJM 2023

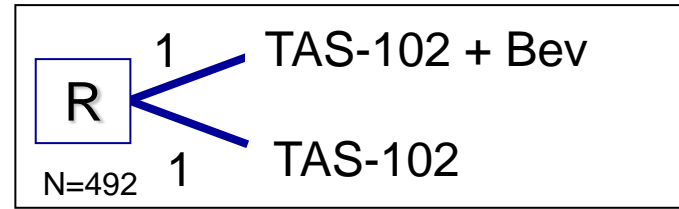
**EMA - Zulassung TAS-102 plus Bevacizumab beim vorbehandelten mKRK im Juli 2023**



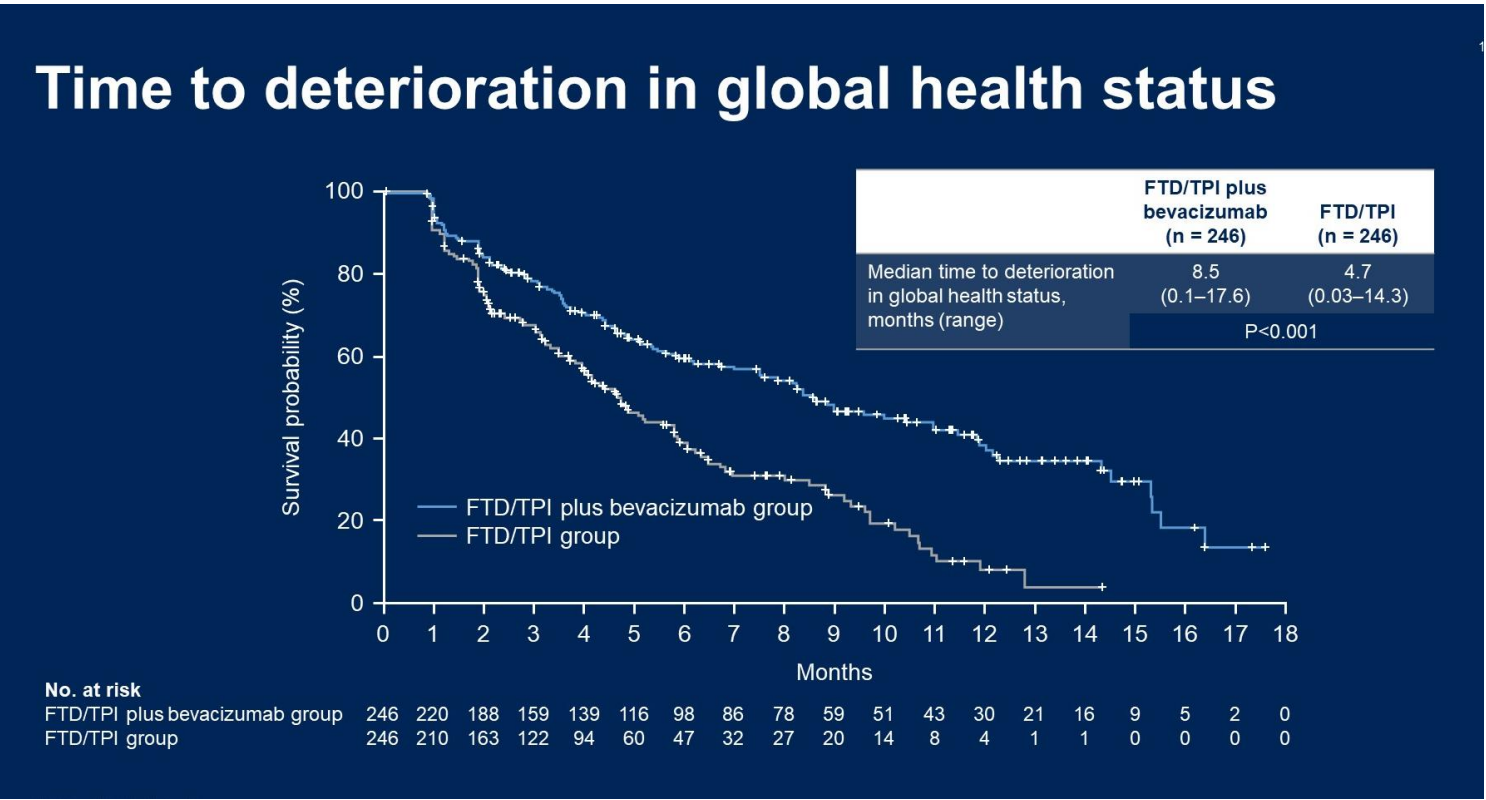




# SUNLIGHT



**Neue klinisch relevante Endpunkte !**



	TAS / Bev	TAS	P
mGHS↓	8.5	4.7	p<0.001

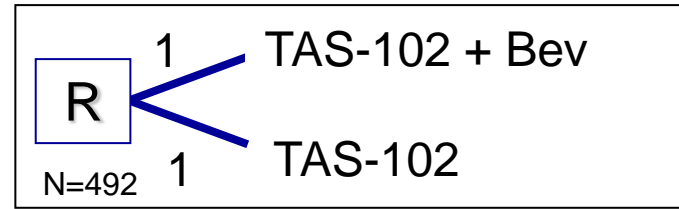
Tabernero et al, ASCO GI 2023  
Prager et al. NEJM 2023

**Neue klinisch relevante Endpunkte: Time to Deterioration in global health status**



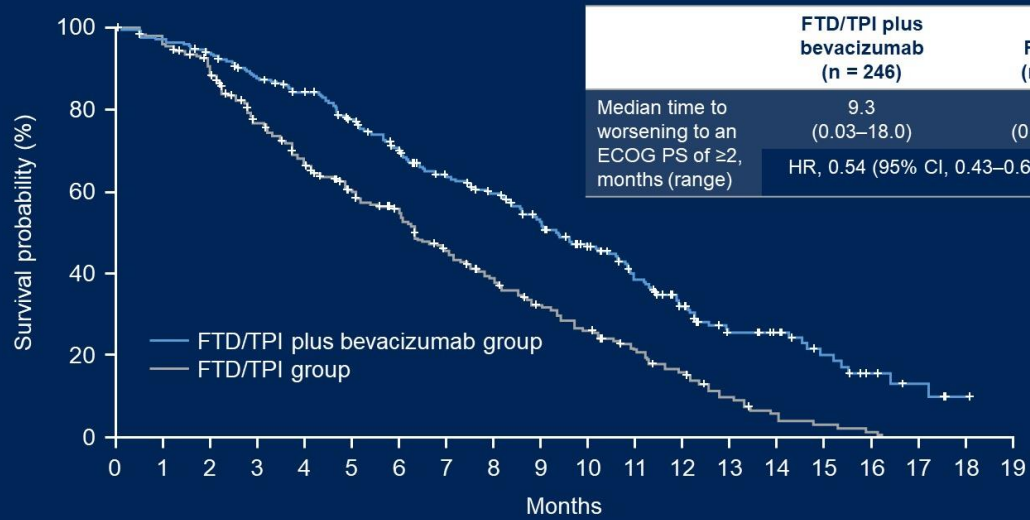


# SUNLIGHT



**Neue klinisch relevante Endpunkte !**

## Time to worsening to an ECOG PS of $\geq 2$



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
FTD/TPI plus bevacizumab group	246	238	225	208	192	171	147	128	115	95	79	60	43	28	22	13	7	4	1	0
FTD/TPI group	246	233	209	169	141	117	102	81	66	51	41	31	22	12	4	3	1	0	0	0

	TAS / Bev	TAS	HR / p
mGHS↓	8.5	4.7	p<0.001
ECOG↓	9.3	6.3	HR 0.54 p<0.001

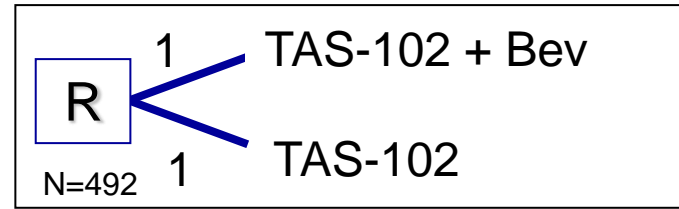
Tabernero et al, ASCO GI 2023  
Prager et al. NEJM 2023

**Time to Deterioration in global health status, Time to worsening to an ECOG PS of  $\geq 2$**





# SUNLIGHT



**Neue klinisch relevante Endpunkte !**

## Overall safety summary

Event (any cause), n (%)	FTD/TPI plus bevacizumab (n = 246)	FTD/TPI (n = 246)
Overall AEs	241 (98)	241 (98)
FTD/TPI-related AEs	221 (90)	200 (81)
Bevacizumab-related AEs	119 (48)	NA
Severe (grade ≥3) AEs	178 (72)	171 (70)
Serious AEs	61 (25)	77 (31)
Treatment-related deaths	0	0
AEs leading to withdrawal from the study	31 (13)	31 (13)

Dose modification, n (%)	FTD/TPI plus bevacizumab (n = 246)	FTD/TPI (n = 246)
Dose reductions	40 (16)	30 (12)
Dose delays	171 (70)	131 (53)

	TAS / Bev	TAS	HR / p
mGHS↓	8.5	4.7	p<0.001
ECOG↓	9.3	6.3	HR 0.54 p<0.001
Grade ≥3 AEs	72 %	70 %	
SAEs	25 %	31 %	

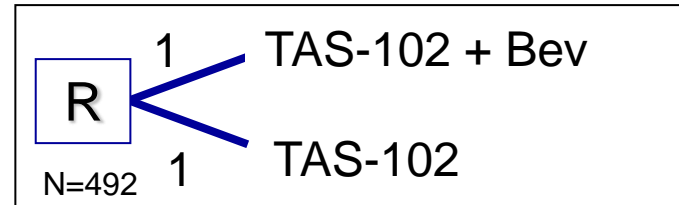
Tabernero et al, ASCO GI 2023  
Prager et al. NEJM 2023

**Time to Deterioration in global health status, Time to worsening to an ECOG PS of ≥ 2, Safety...**





# SUNLIGHT



**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.\***

Characteristic	FTD-TPI plus Bevacizumab (N = 246)	FTD-TPI (N = 246)
<b>Age</b>		
Median (range) — yr	62 (20–84)	64 (24–90)
<65 yr — no. (%)	146 (59.3)	129 (52.4)
≥65 yr — no. (%)	100 (40.7)	117 (47.6)
<b>Male sex — no. (%)</b>		
	122 (49.6)	134 (54.5)
<b>Region of enrollment — no. (%)</b>		
North America	8 (3.3)	8 (3.3)
European Union	158 (64.2)	157 (63.8)
Rest of the world	80 (32.5)	81 (32.9)
<b>Race or ethnic group — no. (%)†</b>		
White	215 (87.4)	220 (89.4)
Black	4 (1.6)	3 (1.2)
Asian	0	1 (0.4)
American Indian or Alaska Native	1 (0.4)	0
Other	8 (3.3)	5 (2.0)
Unknown	18 (7.3)	17 (6.9)
<b>Primary diagnosis — no. (%)</b>		
Colon cancer	180 (73.2)	181 (73.6)
Rectal cancer	66 (26.8)	65 (26.4)
<b>Location of primary tumor — no. (%)</b>		
Right side	62 (25.2)	77 (31.3)
Left side	184 (74.8)	169 (68.7)
<b>Median duration of disease (range) — yr</b>		
	2.0 (0.3–15.4)	2.1 (0.6–9.1)
<b>Time from diagnosis of first metastasis to randomization — no. (%)‡</b>		
<18 mo	104 (42.3)	105 (42.7)
≥18 mo	142 (57.7)	141 (57.3)

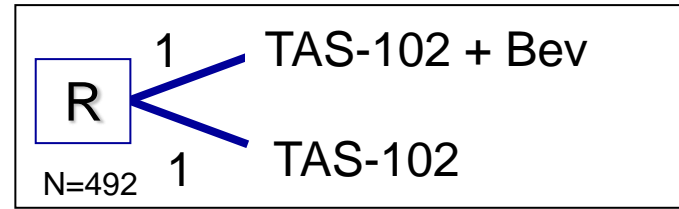
- **Alter Median 62 bzw. 64 J.**
  - < 65 J. 52 % bzw. 59 %
- **Männer / Frauen ca. 50/50**
- **EU 64 %, Kaukasier 88%**
- **Kolon 73 %, Rektum 27 %**
- **Rechts 25-30 %, Links 70-75 %**
- **Bisherige KH-Dauer:**
  - Median 2 Jahre
  - ≥18 mo 58 %

Tabernero et al, ASCO GI 2023  
Prager et al. NEJM 2023





# SUNLIGHT



No. of sites of metastasis — no. (%)		
1 or 2	152 (61.8)	141 (57.3)
≥3	94 (38.2)	105 (42.7)
RAS status — no. (%)‡		
Mutated	171 (69.5)	170 (69.1)
Wild type	75 (30.5)	76 (30.9)
BRAF status — no. (%)		
Mutated	8 (3.3)	11 (4.5)
Wild type	159 (64.6)	156 (63.4)
Unknown or missing data	79 (32.1)	79 (32.1)
MMR and MSI status — no. (%)		
MMR deficient and high MSI	13 (5.3)	8 (3.3)
MMR proficient and stable or low MSI	139 (56.5)	145 (58.9)
Unknown or missing data	94 (38.2)	93 (37.8)
No. of previous treatments for metastatic disease — no. (%)§		
1	11 (4.5)	15 (6.1)
2	229 (93.1)	224 (91.1)
≥3	6 (2.4)	7 (2.8)
Previous treatments received for metastatic disease		
Fluoropyrimidine — no. (%)	246 (100.0)	246 (100.0)
Irinotecan — no. (%)	246 (100.0)	245 (99.6)
Oxaliplatin — no. (%)	241 (98.0)	243 (98.8)
Anti-VEGF monoclonal antibody — no. (%)	178 (72.4)	176 (71.5)
Anti-EGFR monoclonal antibody — no./total no. (%)¶	67/71 (94.4)	66/71 (93.0)
ECOG performance-status score — no. (%)		
0	119 (48.4)	106 (43.1)
1	127 (51.6)	139 (56.5)
2	0	1 (0.4)**

## • Anzahl der Metastasenlokalisationen

- 1 o. 2 60 %
- ≥3 40 %

- **RAS-Status: 70 % mutiert**
- **BRAF-Status: 3-4 % mutiert**
- **MSI-Status: 5% MSI**

**All-comers !**

## • Zahl d. Therapielinien für metast. Erkrankung

- 5 % nur 1 Therapielinie
- **93 % 2 Therapielinien**
- 2 % ≥3 Therapielinien

## • Vorbehandlung

- 5-FU 100%, Irinotecan 100%, Oxaliplatin 98%
- Anti-EGFR 94 % aller RAS wt Pat.
- Anti-VEGF 72 %

Tabernero et al, ASCO GI 2023  
Prager et al. NEJM 2023





# Zulassung TAS-102 +/- Bevacizumab

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Kolorektales Karzinom

Lonsurf wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.

Lonsurf wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.



DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

**Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Trifluridin Tipiracil**

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Keine	Trifluridin / Tipiracil	beträchtlich	-	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

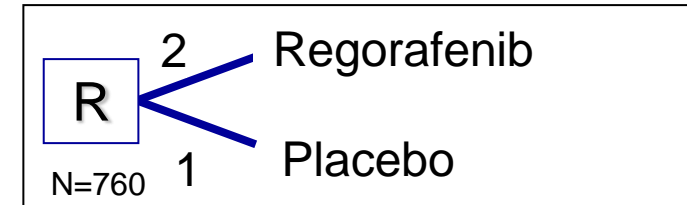
- Die zweckmäßige Therapie entspricht unseren Empfehlungen bei Pat. ohne Option für gezielt wirksame Arzneimittel.

Fachinformation Lonsurf Juli 2023; Stellungnahme der DGHO zur Nutzenbewertung des G-BA zu TAS-102 plus Bevacizumab am 15.11.2023

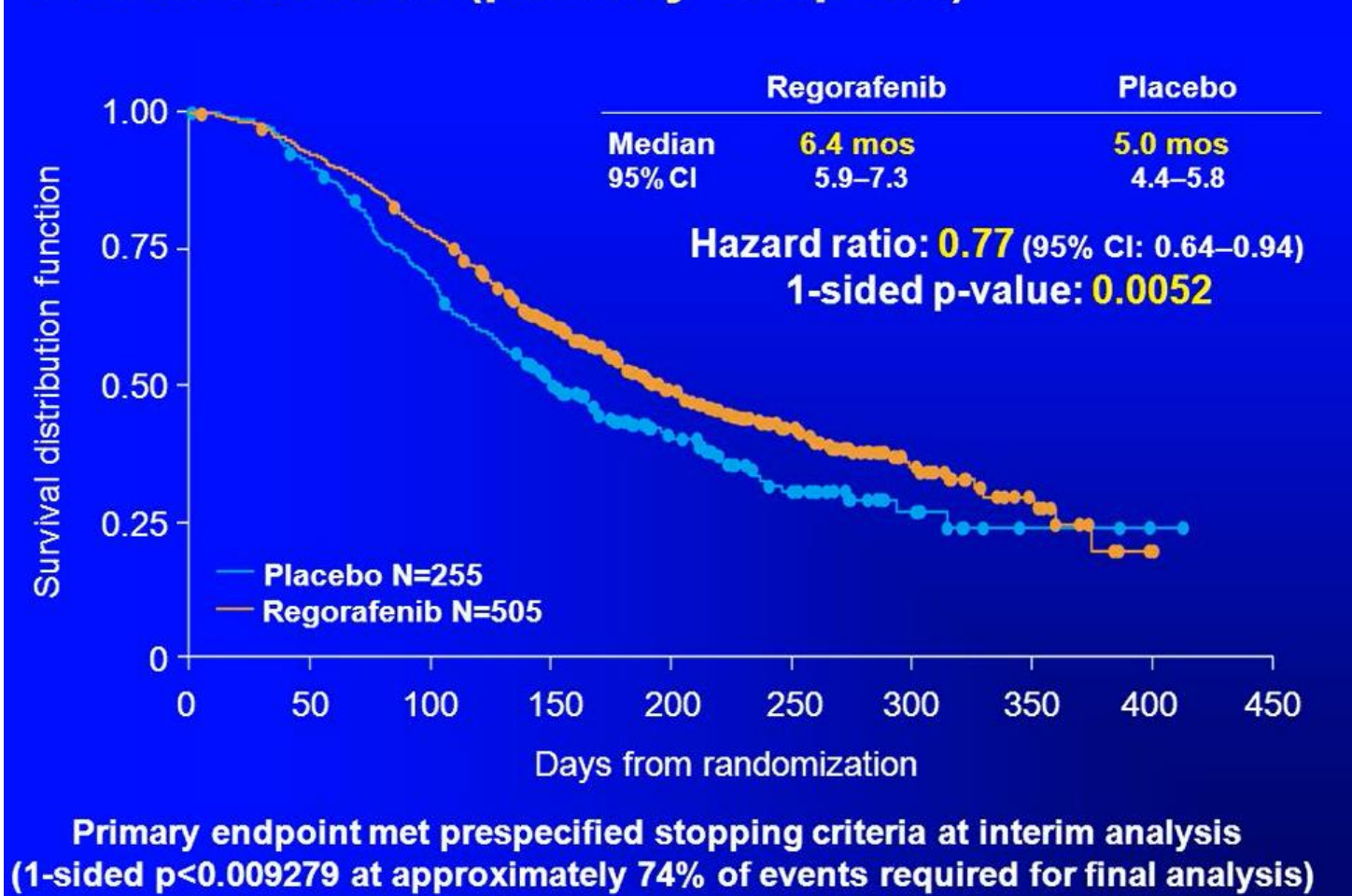




# CORRECT



## Overall survival (primary endpoint)



Männer 62 %  
 Kaukasier 80 %  
 KRAS-mut 55–60%  
 ≥4 Therapielinien 60% (SUNLIGHT 93% 2 Vor-Tx)

	Regora	Placebo	HR
mOS	6.4	5.0	0.77
mPFS	1.9	1.7	0.49
ORR	1 %	0.4 %	$p = 0.004$
<b>DCR</b>	<b>44.8 %</b>	<b>15.3 %</b>	<b><math>p &lt; 0.001</math></b>

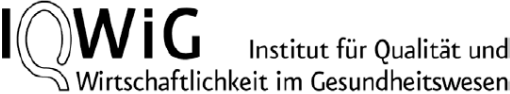
Grothey et al, The Lancet 2013





# Regorafenib

EMA-Zulassung Sept 2013 - Marktrücknahme durch Firma April 2016



Über den G-BA Themen Richtli

⬆ > Bewertungsverfahren > Nutzenbewertung nach § 35a SGB V > Nutzenbewertungsve

## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Regorafenib (ablauf: Kolorektalkarzinom)

#### Steckbrief

- Wirkstoff: Regorafenib
- Handelsname: Stivarga®
- Therapeutisches Gebiet: Kolorektalkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- Pharmazeutischer Unternehmer: Bayer Vital GmbH

#### Friste

- Beginn
- Ver
- sch
- Frist
- 25.
- Bes
- Ver

#### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

#### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Regorafenib zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die eine vorangegangene Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-basierte Therapie, und, sofern ein kras-Wildtyp vorliegt, eine Anti-EGFR-basierte Therapie gehabt haben, oder für eine solche Therapie nicht infrage kommen, ist Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Dabei wird in Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet von einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium ausgegangen, in dem die derzeit empfohlenen und zugelassenen Standardtherapien für die Behandlung im metastasierten Stadium bereits ausgeschöpft worden sind und für das weitere anti-neoplastische Therapien nicht regelhaft infrage kommen. Mit der Bestimmung von Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie wird von einer ausschließlich palliativen Zielsetzung der Behandlung ausgegangen.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:**  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/195/#nutzenbewertung>





# New Kid on the Block: Fruquintinib

Neues orales small molecule – Selektiver TKI an VEGF-Rezeptor 1,2 und 3

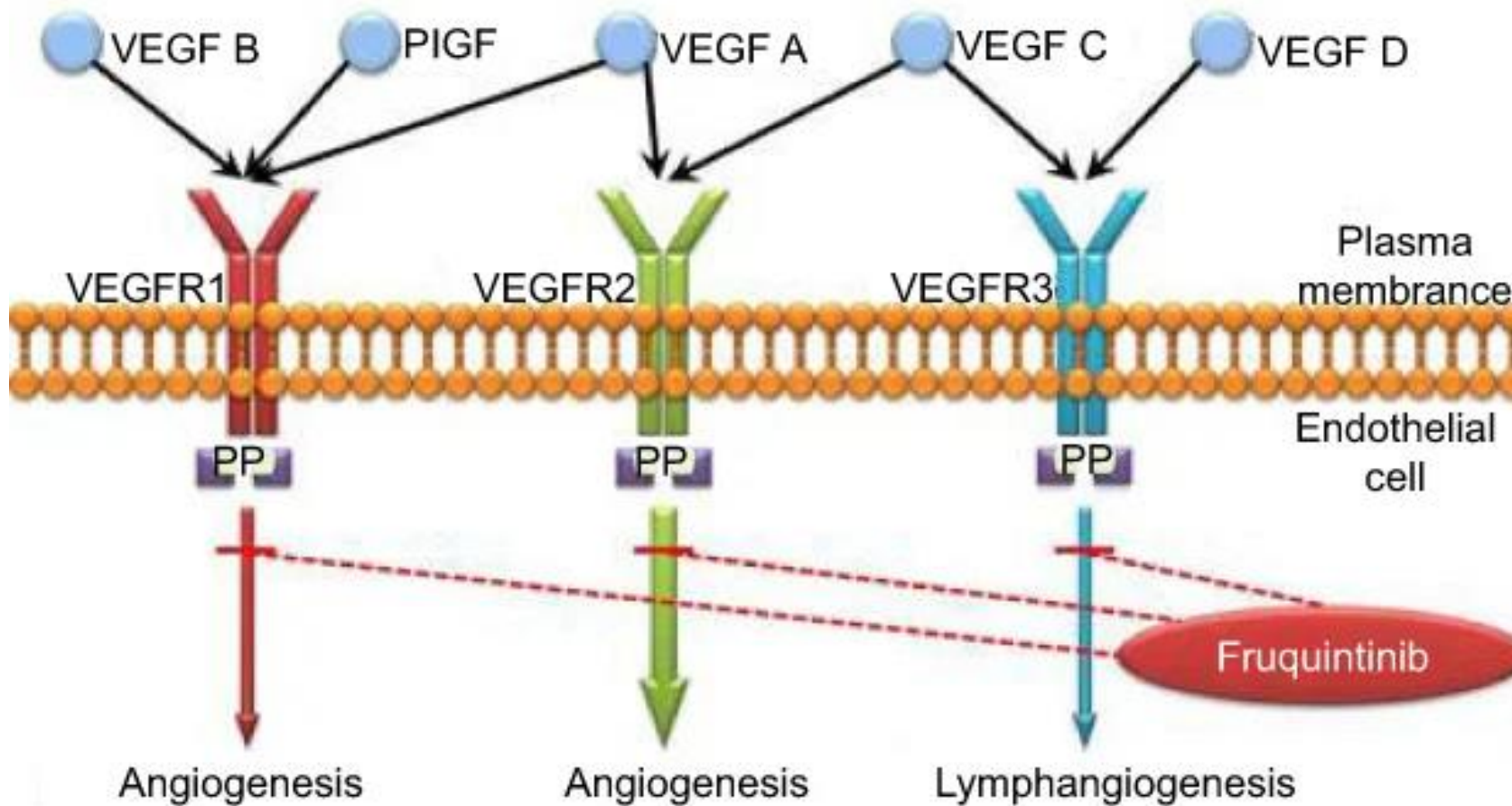
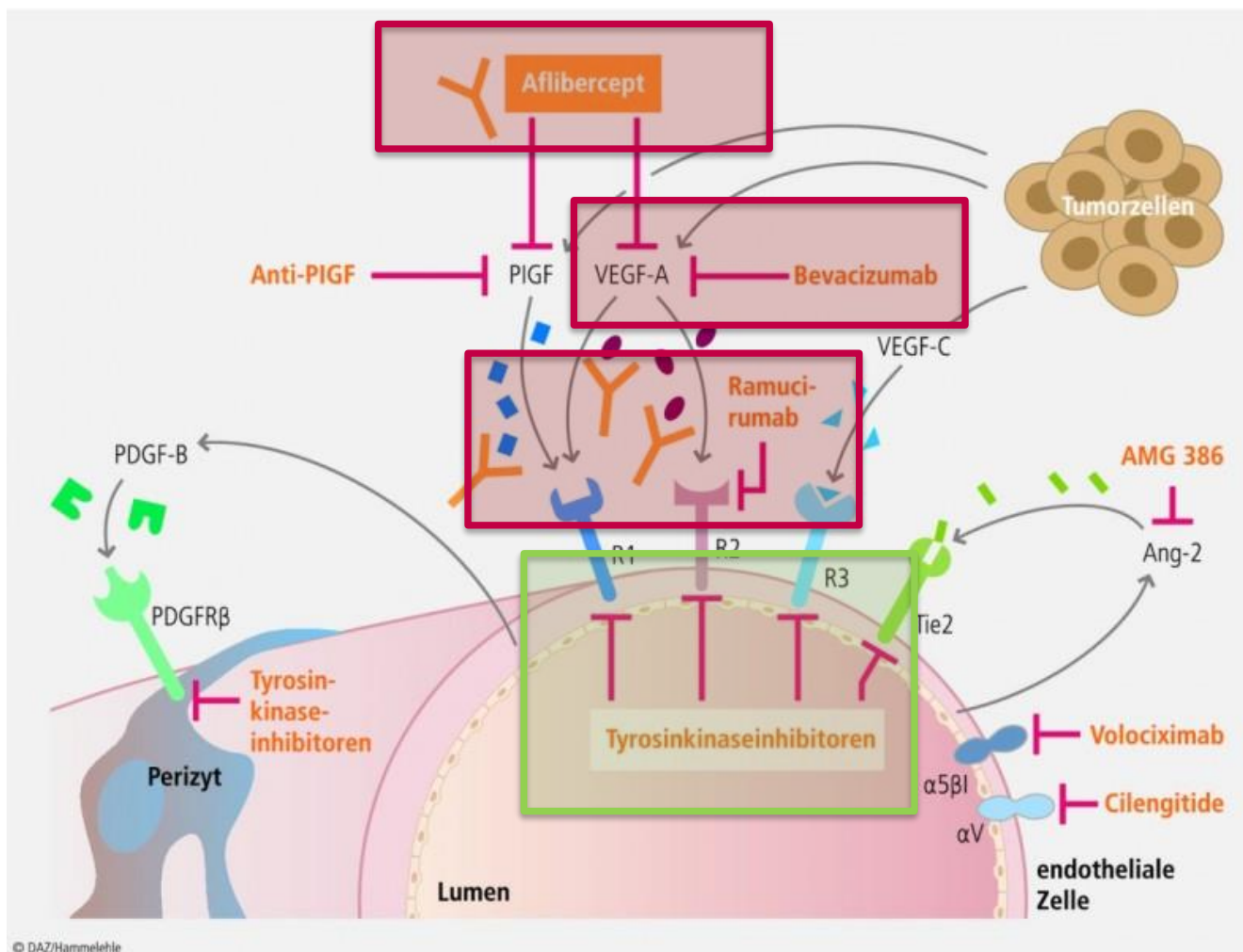


Abb: Lavacchi et al. Int J Mol Sci. 2023





# Unterschiedliche Wirkungsansätze der VEGF(R)-Inhibition



Die **Regulierung der Angiogenese** erfolgt hauptsächlich über die Familie der **vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF = vascular endothelial growth factor)**.

Diese umfasst insgesamt sechs Liganden:

- VEGF-A, -B, -C, -D und -E,
- den plazentaren Wachstumsfaktor (PIGF)

drei korrespondierende Rezeptoren:

- VEGFR-1, -2 und -3

Abb. aus Deutscher Apotheker-Zeitung: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2013/daz-7-2013/laengeres-ueberleben-durch-angiogenesehemmung>. Zugriff am 29.9.2024  
Salmon JS, et al. Anti-angiogenic treatment of gastrointestinal malignancies. Cancer Invest (2005) 23: 712-726.





# Unterschied Wirkmechanismus Regorafenib vs. Fruquintinib

## Regorafenib

oraler TKI

Multikinase-Inhibitor, inhibiert angiogene (VEGFR 1,2 und 3, TIE2) und onkogene Rezeptor-Tyrosinkinasen (KIT, RET, RAF-1, BRAF) und R-TKI, die das Mikromilieu beeinflussen (FGFR und PDGFR)

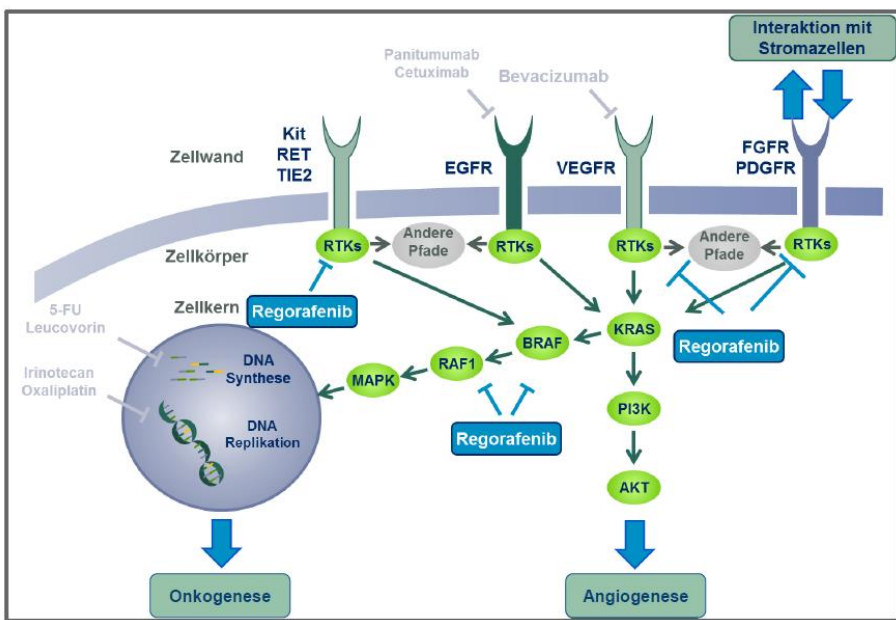


Abb.: Wilhelm et al. Int J Canc 2011

## Fruquintinib

oraler TKI

selektive Inhibition von VEGFR 1,2 und 3

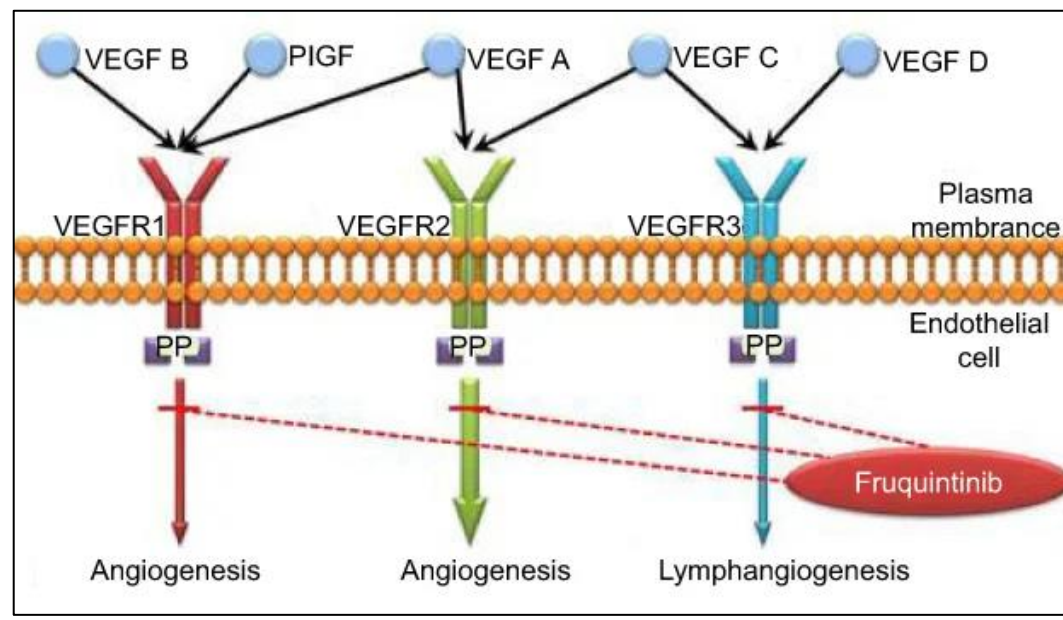
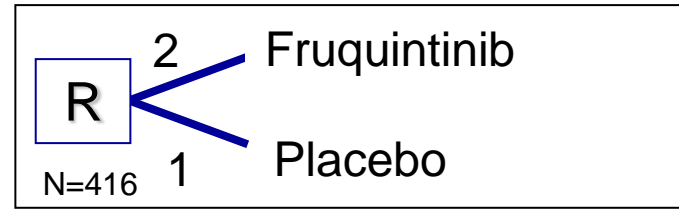


Abb: Lavacchi et al. Int J Mol Sci. 2023





# FRESCO (Phase III) in China



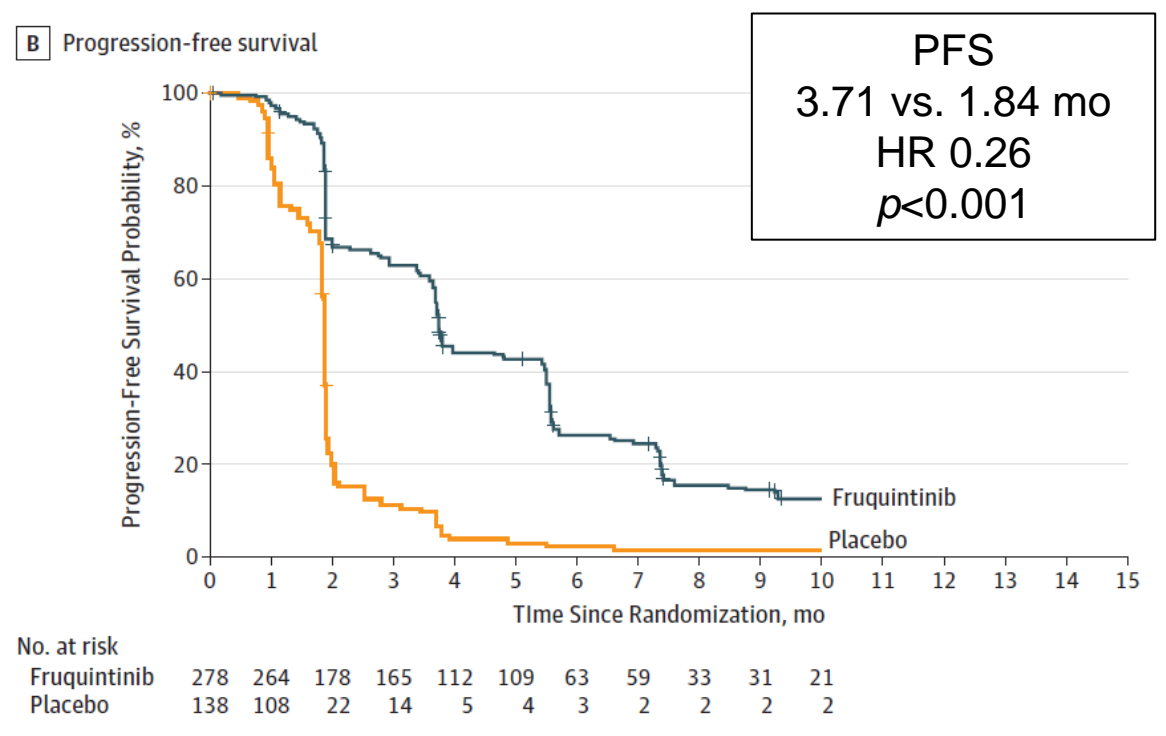
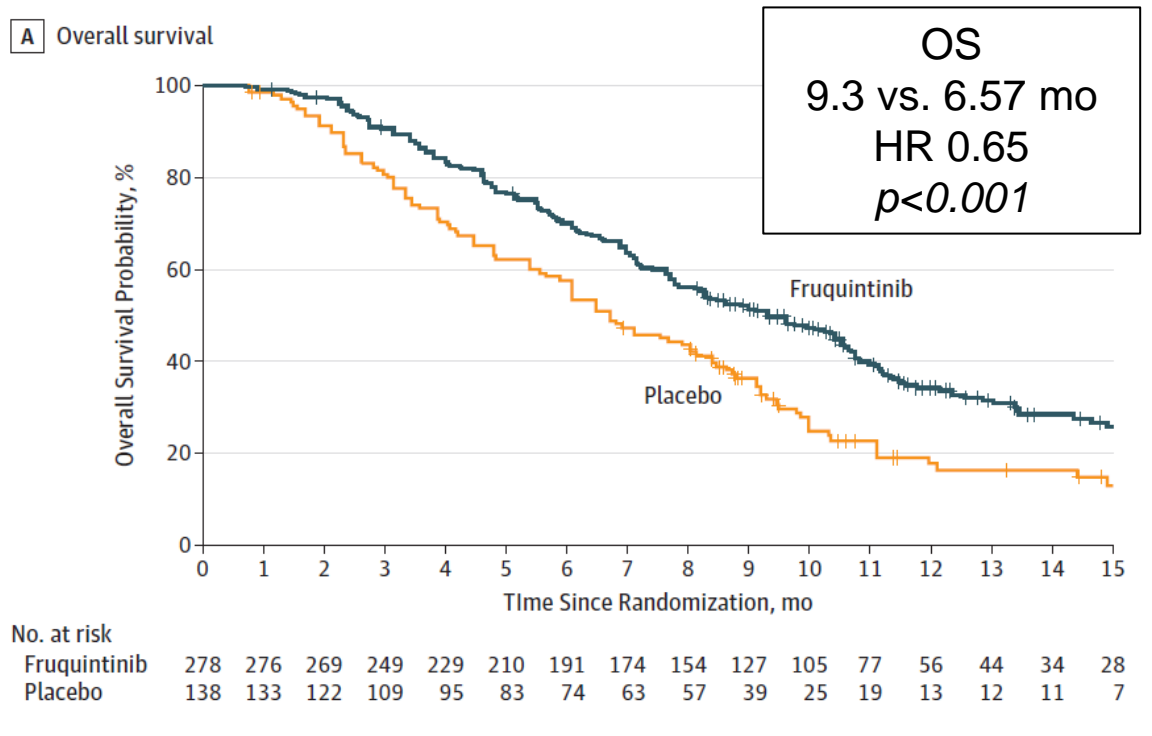
Zulassung in China 2019  
für mCRC ab 3L+

Research

JAMA | Original Investigation  
**Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer**  
 The FRESCO Randomized Clinical Trial

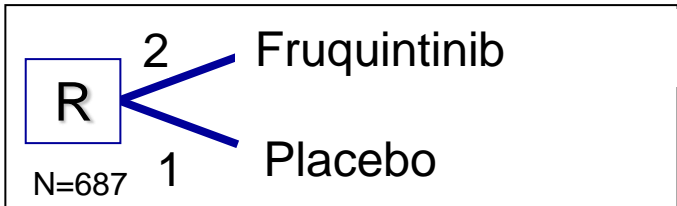
Jin et al. JAMA 2018

Jin Li, MD; Shukui Qin, MD; Rui-Hua Xu, MD, PhD; Lin Shen, MD, PhD; Jianming Xu, MD; Yuxian Bai, MD; Lei Yang, MD, PhD; Yanhong Deng, MD, PhD; Zhen-dong Chen, MD; Haijun Zhong, MD; Hongming Pan, MD, PhD; Weijian Guo, MD; Yongqian Shu, MD; Ying Yuan, MD, PhD; Jianfeng Zhou, MD; Nong Xu, MD; Tianshu Liu, MD; Dong Ma, MD; Changping Wu, MD; Ying Cheng, MD; Donghui Chen, MD; Wei Li, MD; Sanyuan Sun, MD; Zhuang Yu, MD; Peiguo Cao, MD; Haihui Chen, MD; Jiejun Wang, MD; Shubin Wang, MD; Hongbing Wang, MD; Songhua Fan, MD; Ye Hua, MD, MPH; Weiguo Su, PhD

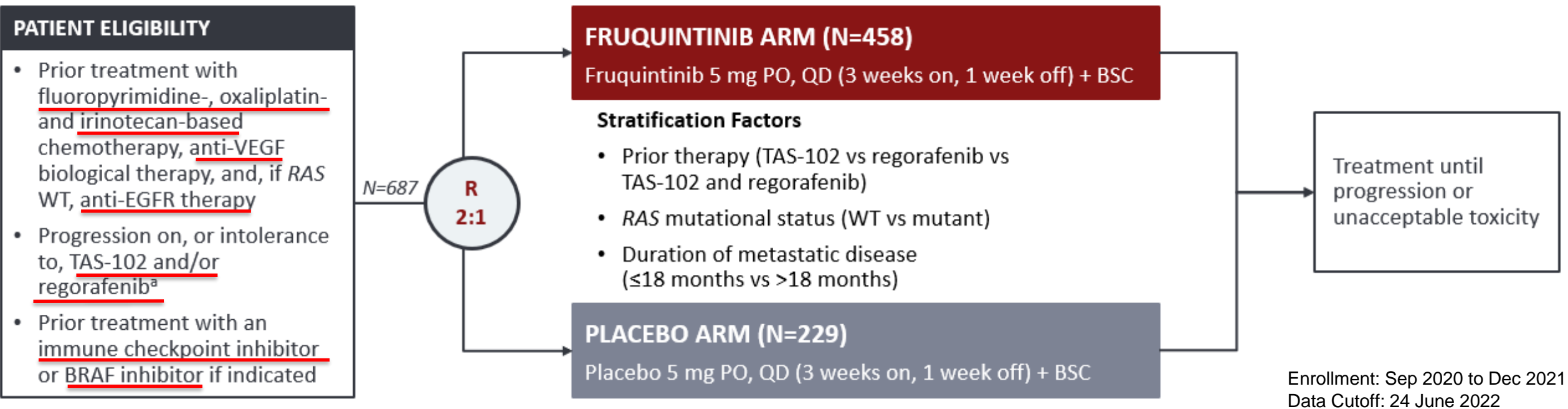




# Globale FRESCO-2 Studie (Phase III)



**All-comers !**

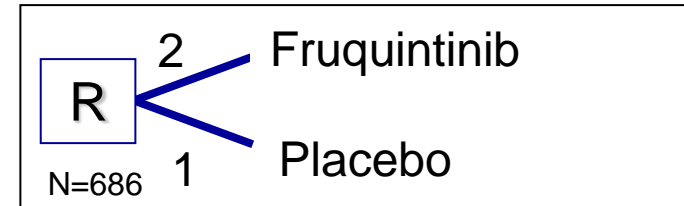


Primary endpoint	Secondary endpoints		Statistical assumptions
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall survival</li> </ul>	<p><b>Key</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progression-free survival</li> </ul>	<p><b>Other</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR</li> <li>• DCR</li> <li>• Safety<sup>b</sup></li> </ul>	<p><b>Sample size</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 687 patients (480 OS events) would provide 90% power to detect a difference in OS with a HR of 0.73 at a 2-sided <math>\alpha</math> of 0.05</li> <li>• Median OS assumption in the placebo arm is 5.0 months and median OS in fruquintinib arm is 6.8 months</li> <li>• Non-binding interim futility analysis at one-third (160) of OS events</li> </ul>

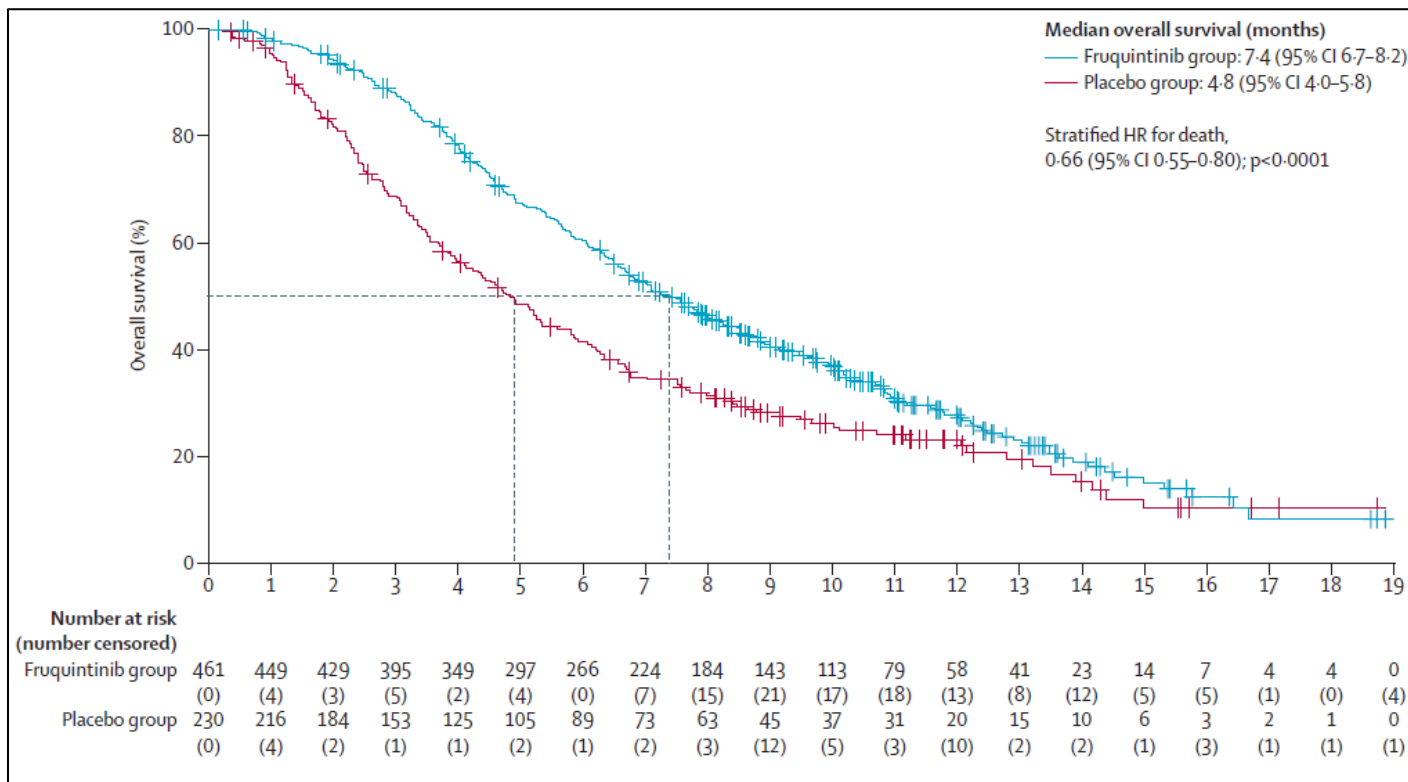




# FRESCO-2 (Phase III)



**OS**



Mediane Expositionsdauer Fruquintinib 3,1 mo  
 Mediane DoR 10.7 mo  
 Maximale DoR ongoing after 16.9 mo

	<b>Fruqui</b>	<b>Placebo</b>	<b>HR</b>
<b>mOS</b>	<b>7.4</b>	<b>4.8</b>	<b>0.66</b>
<b>mPFS</b>	<b>3.7</b>	<b>1.8</b>	<b>0.32</b>
<b>ORR</b>	<b>1.5 %</b>	<b>0 %</b>	$p = 0.059$
<b>DCR</b>	<b>55.5 %</b>	<b>16.1 %</b>	$p < 0.001$

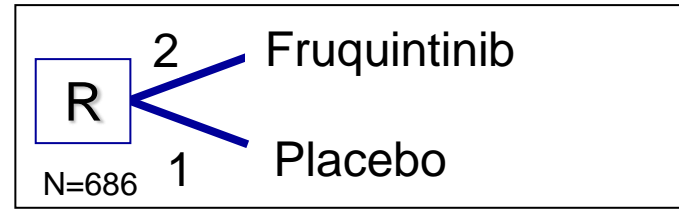
**Zulassung Fruquintinib beim vorbehandelten mKRRK im Juni 2024 in Europa nach Standardtherapie**

Dasari et al. Lancet 2023. Medianes Follow-Up 11.3 mo. Data cut-off 24 June 2022

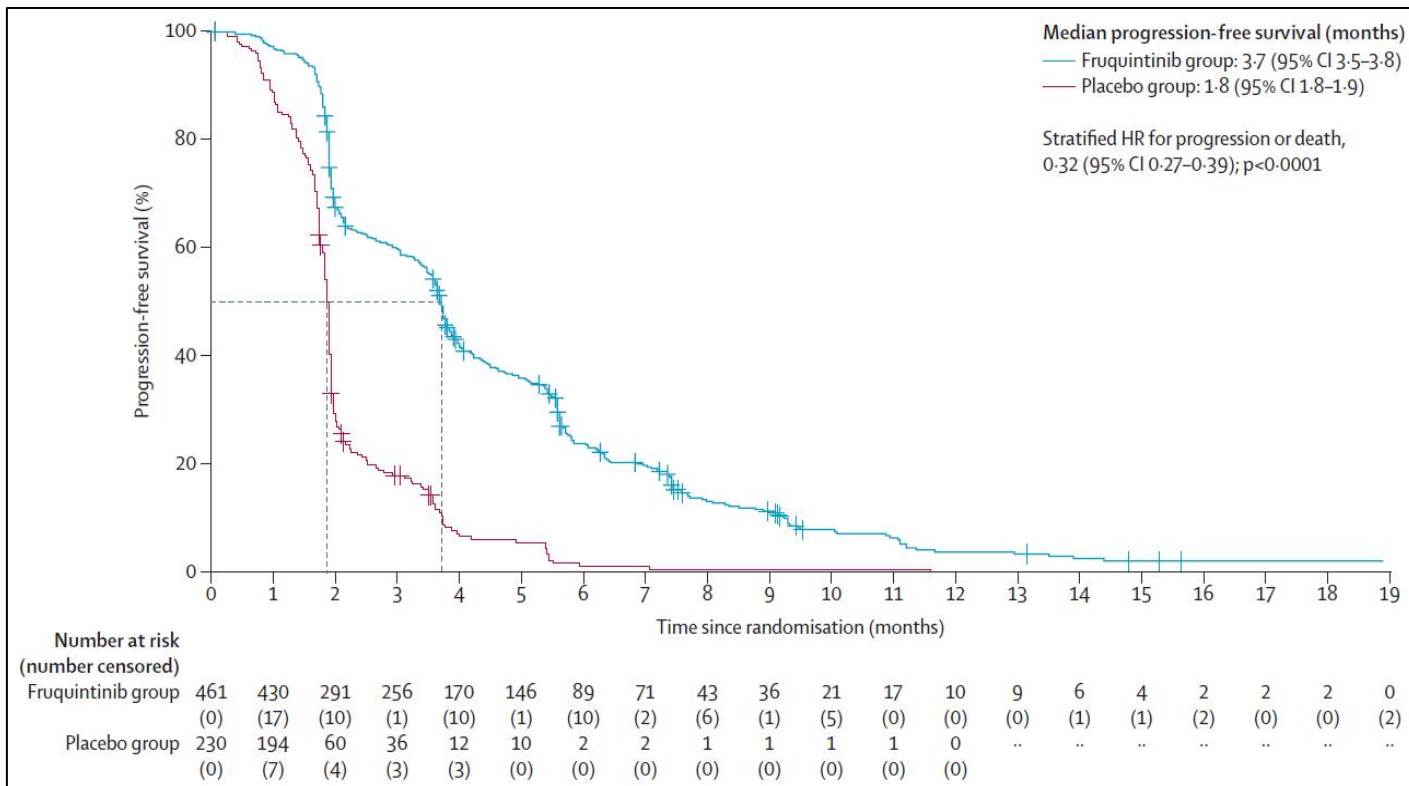




# FRESCO-2 (Phase III)



## PFS



Mediane Expositionsdauer Fruquintinib 3,1 mo  
 Mediane DoR 10.7 mo  
 Maximale DoR ongoing after 16.9 mo

	Fruqui	Placebo	HR
<b>mOS</b>	7.4	4.8	0.66
<b>mPFS</b>	3.7	1.8	0.32
<b>ORR</b>	1.5 %	0 %	p = 0.059
<b>DCR</b>	55.5 %	16.1 %	p < 0.001

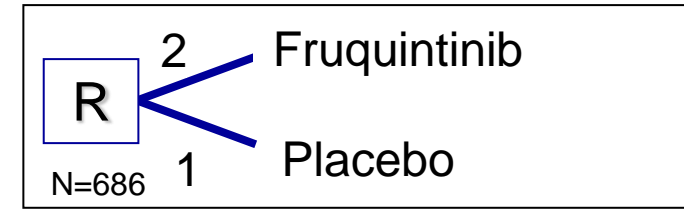
**Zulassung Fruquintinib beim vorbehandelten mKRRK im Juni 2024 in Europa nach Standardtherapie**

Dasari et al. Lancet 2023. Medianes Follow-Up 11.3 mo. Data cut-off 24 June 2022





# FRESCO-2 Patient Characteristics



CHARACTERISTIC		FRUQUINTINIB + BSC (N=461)	PLACEBO + BSC (N=230)
<b>Age</b>	Median (range), years	64 (25-82)	64 (30-86)
	≥65 years, n (%)	214 (46.4)	111 (48.3)
<b>Sex, n (%)</b>	Female	216 (46.9)	90 (39.1)
<b>Region, n (%)</b>	North America	82 (17.8)	42 (18.3)
	Europe	329 (71.4)	166 (72.2)
	Asia Pacific	50 (10.8)	22 (9.6)
<b>ECOG PS, n (%)</b>	0	196 (42.5)	102 (44.3)
	1	265 (57.5)	128 (55.7)
<b>Primary site at 1<sup>st</sup> diagnosis, n (%)</b>	Colon left	192 (41.6)	92 (40.0)
	Colon right	97 (21.0)	53 (23.0)
	Colon left and right	4 (0.9)	2 (0.9)
	Colon unknown	25 (5.4)	13 (5.7)
	Rectum only	143 (31.0)	70 (30.4)
<b>Liver metastases, n (%)</b>	Yes	339 (73.5)	156 (67.8)

- **Alter Median 64 J.**
  - < 65 J. 52 %
- **Männer / Frauen ca. 60/40**
- **EU 71 %, Kaukasier 90 %**
- **Kolon / Rektum ca. 70/30**
- **Rechts / Links ca. 20/80**
- **Lebermet 70%**

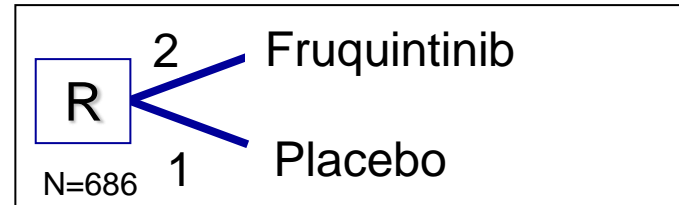
Dasari et al. Lancet 2023







# FRESCO-2 Patient Characteristics



CHARACTERISTIC (CONT'D)		FRUQUINTINIB + BSC (N=461)	PLACEBO + BSC (N=230)
<b>Duration of metastatic disease, n (%)</b>	≤18 months	37 (8.0)	13 (5.7)
	>18 months	424 (92.0)	217 (94.3)
<b>RAS status, n (%)</b>	Wild type	170 (36.9)	85 (37.0)
	Mutant	291 (63.1)	145 (63.0)
<b>BRAF V600E mutation, n (%)</b>	No	401 (87.0)	198 (86.1)
	Yes	7 (1.5)	10 (4.3)
	Other/Unknown	53 (11.5)	22 (9.6)
<b>Prior lines of therapy (metastatic disease)</b>	Median (range), n	5 (2-16)	5 (2-12)
	≤3, n (%)	125 (27.1)	64 (27.8)
	>3, n (%)	336 (72.9)	166 (72.2)
<b>Prior therapies, n (%)</b>	VEGF inhibitor	445 (96.5)	221 (96.1)
	EGFR inhibitor	180 (39.0)	88 (38.3)
<b>Prior TAS-102 and/or regorafenib, n (%)</b>	TAS-102	240 (52.1)	121 (52.6)
	Regorafenib	40 (8.7)	18 (7.8)
	Both	181 (39.3)	91 (39.6)

## • Bisherige mediane KH-Dauer

- >18 mo 92-94 %

- **RAS-Status: 63 % mutiert**
- **BRAF-Status: 2-4 % mutiert**
- **MSI-Status: ?**

**All-comers !**

## • Zahl d. Therapielinien für metast. Erkrankung

- 27 % ≤3 Therapielinien
- **72 % >3 Therapielinien**

## • Vorbehandlung

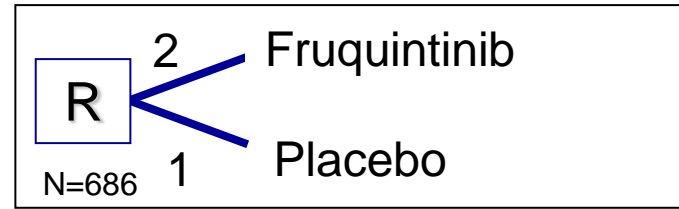
- Anti-VEGF 96 %
- TAS-102 52 %
- Regorafenib 8-9%
- TAS-102 UND Regorafenib 40%

Dasari et al. Lancet 2023



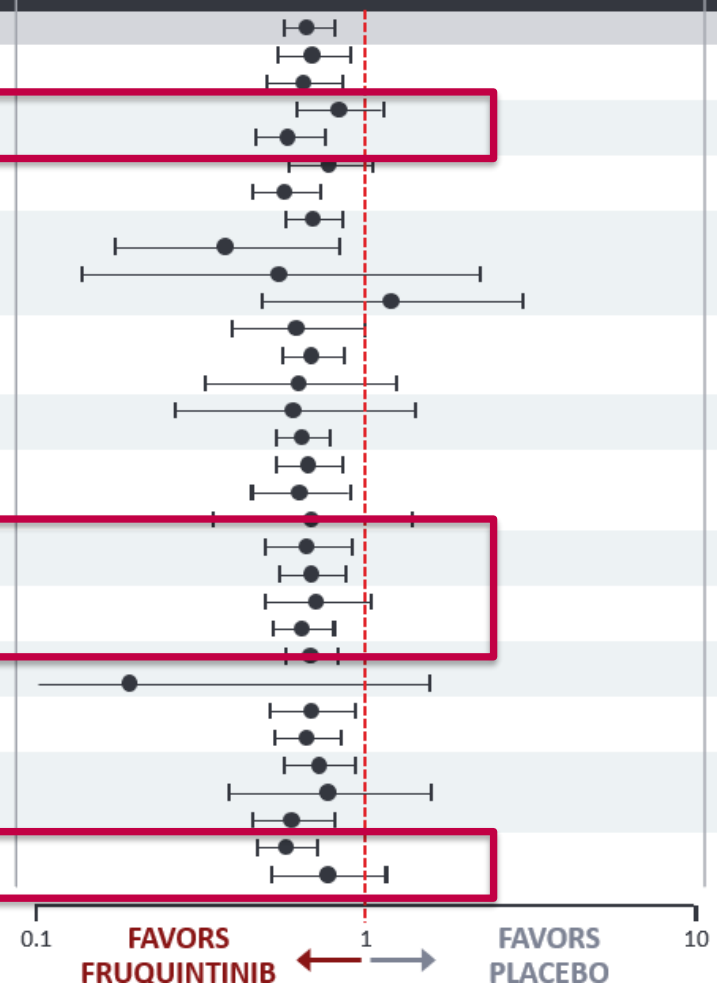


# FRESCO-2 Subgroup Analysis



SUBGROUP		FRUQUINTINIB <sup>a</sup> (n/N)	PLACEBO <sup>a</sup> (n/N)		HR	(95% CI)
<b>ITT population</b>		317/461	173/230		0.662	(0.549, 0.800)
<b>Age</b>	<65 years	171/247	89/119		0.694	(0.534, 0.903)
	>65 years	146/214	84/111		0.648	(0.494, 0.851)
<b>Sex</b>	Female	149/216	61/90		0.828	(0.609, 1.125)
	Male	168/245	112/140		0.584	(0.456, 0.749)
<b>ECOG PS</b>	0	121/196	67/102		0.775	(0.573, 1.050)
	1	196/265	106/128		0.571	(0.499, 0.728)
<b>Race</b>	Caucasian	260/367	145/192		0.696	(0.567, 0.854)
	Asian	24/43	14/18		0.377	(0.171, 0.833)
	African American	7/13	5/7		0.550	(0.135, 2.231)
	Other	26/38	9/13		1.199	(0.478, 3.008)
<b>Region</b>	North America	50/82	29/42		0.620	(0.387, 0.995)
	Europe	237/329	130/166		0.688	(0.554, 0.855)
	Asia Pacific	30/50	14/22		0.631	(0.321, 1.241)
<b>Duration of metastatic disease</b>	≤18 months	30/37	8/13		0.605	(0.260, 1.406)
	>18 months	287/424	165/217		0.642	(0.529, 0.779)
<b>Primary site at 1st diagnosis</b>	Colon	195/279	109/137		0.672	(0.528, 0.855)
	Rectum	99/143	49/70		0.633	(0.446, 0.900)
	Colon and rectum	22/28	15/22		0.686	(0.339, 1.388)
<b>RAS status</b>	Wild type	119/170	62/85		0.667	(0.489, 0.909)
	Mutant	198/291	111/145		0.683	(0.539, 0.865)
<b>Prior lines of therapy (metastatic disease)</b>	≤3	80/125	45/64		0.714	(0.488, 1.043)
	>3	237/336	128/166		0.645	(0.519, 0.802)
<b>Prior VEGF inhibitor</b>	Yes	306/445	167/221		0.683	(0.565, 0.827)
	No	11/16	6/9		0.193	(0.024, 1.557)
<b>Prior EGFR inhibitor</b>	Yes	127/180	64/88		0.689	(0.507, 0.936)
	No	190/281	109/142		0.666	(0.524, 0.846)
<b>Prior TAS-102 and/or regorafenib</b>	TAS-102	165/240	88/121		0.723	(0.557, 0.938)
	Regorafenib	25/40	12/18		0.772	(0.379, 1.573)
	Both	127/181	73/91		0.600	(0.447, 0.805)
<b>Liver metastases</b>	Yes	255/339	132/156		0.576	(0.465, 0.713)
	No	62/122	41/74		0.771	(0.513, 1.158)

<sup>a</sup> Plus best supportive care.  
 ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EGFR, epidermal growth factor receptor;  
 ITT, intention-to-treat; OS, overall survival; RAS, rat sarcoma; VEGF, vascular endothelial growth factor.  
 Dasari NA, et al. *Annals Oncol.* 2022;33(suppl\_7):S808-S869.



Dasari et al. Lancet 2023. Medians Follow-Up 11.3 mo. Data cut-off 24 June 2022





# FRESCO-2: Most common TEATs Fruquintinib

## TEAEs (Any Grade $\geq 15\%$ in Either Arm)

TEAE, n (%)	FRUQUINTINIB + BSC (N=456)		PLACEBO + BSC (N=230)	
	ANY GRADE	GRADE $\geq 3$	ANY GRADE	GRADE $\geq 3$
Patients with $\geq 1$ TEAE	451 (98.9)	286 (62.7)		
Hypertension	168 (36.8)	62 (13.6)		
Asthenia	155 (34.0)	35 (7.7)		
Decreased appetite	124 (27.2)	11 (2.4)		
Diarrhea	110 (24.1)	16 (3.5)		
Hypothyroidism	94 (20.6)	2 (0.4)		
Fatigue	91 (20.0)	18 (3.9)		
Hand-foot syndrome	88 (19.3)	29 (6.4)		
Abdominal pain	83 (18.2)	14 (3.1)		
Nausea	79 (17.3)	3 (0.7)		
Proteinuria	79 (17.3)	8 (1.8)		
Constipation	78 (17.1)	2 (0.4)		
Dysphonia	74 (16.2)	0		

### NW Fruquintinib any grade

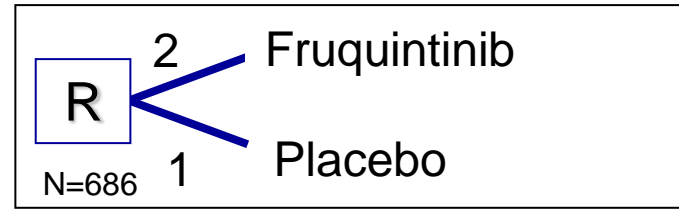
- Hypertension 37%
- **Asthenie 34% u/o Fatigue 20%**
- **Appetitverlust 27%**
- Diarrhoe 24 %
- Obstipation 20%
- Hypothyreose
- **Hand-Fuss-Syndrom 20%**
- Bauchschmerzen 18%
- **Übelkeit 17%**
- Proteinurie 17% → U-Stix
- Heiserkeit 16%

Dasari et al. Lancet 2023. Medianes Follow-Up 11.3 mo. Data cut-off 24 June 2022

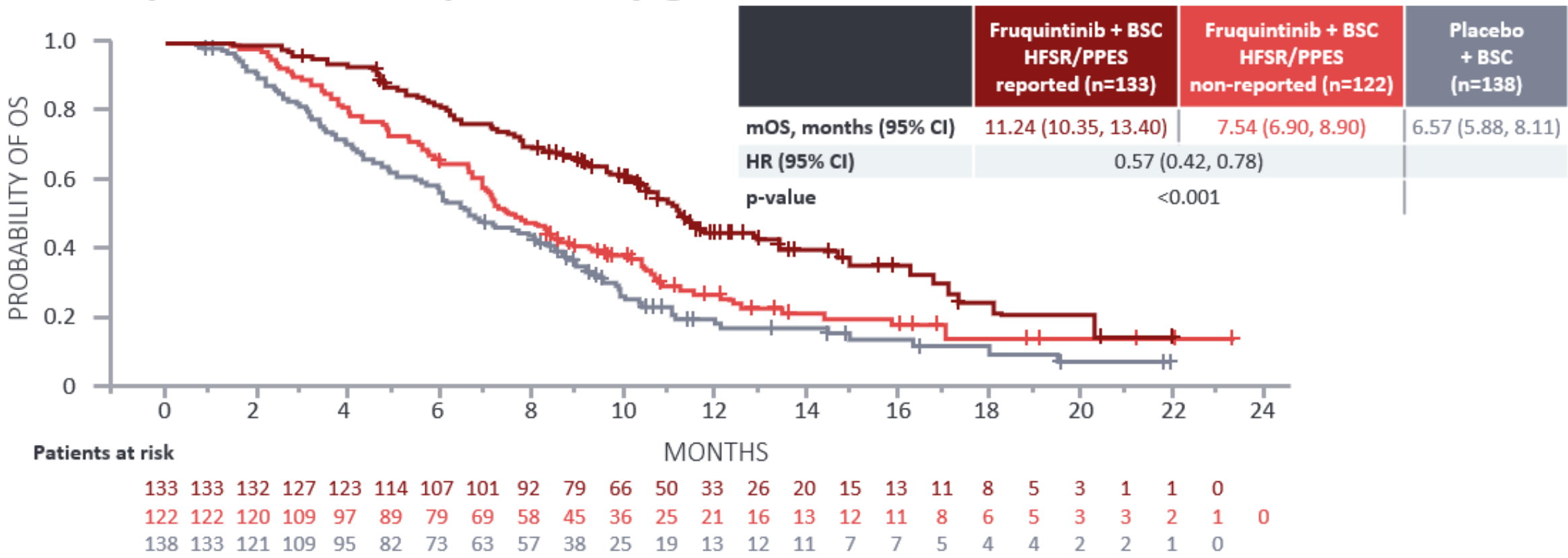




# FRESCO Subgroup Analysis



## OS in patients who reported any-grade HFSR/PPES<sup>§</sup>

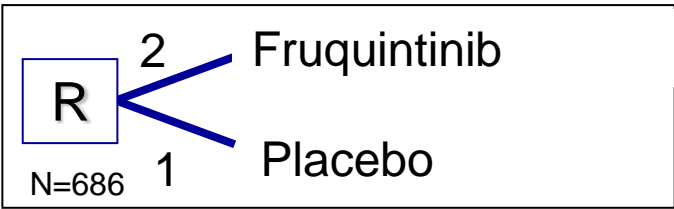


Jin et al. JAMA 2018

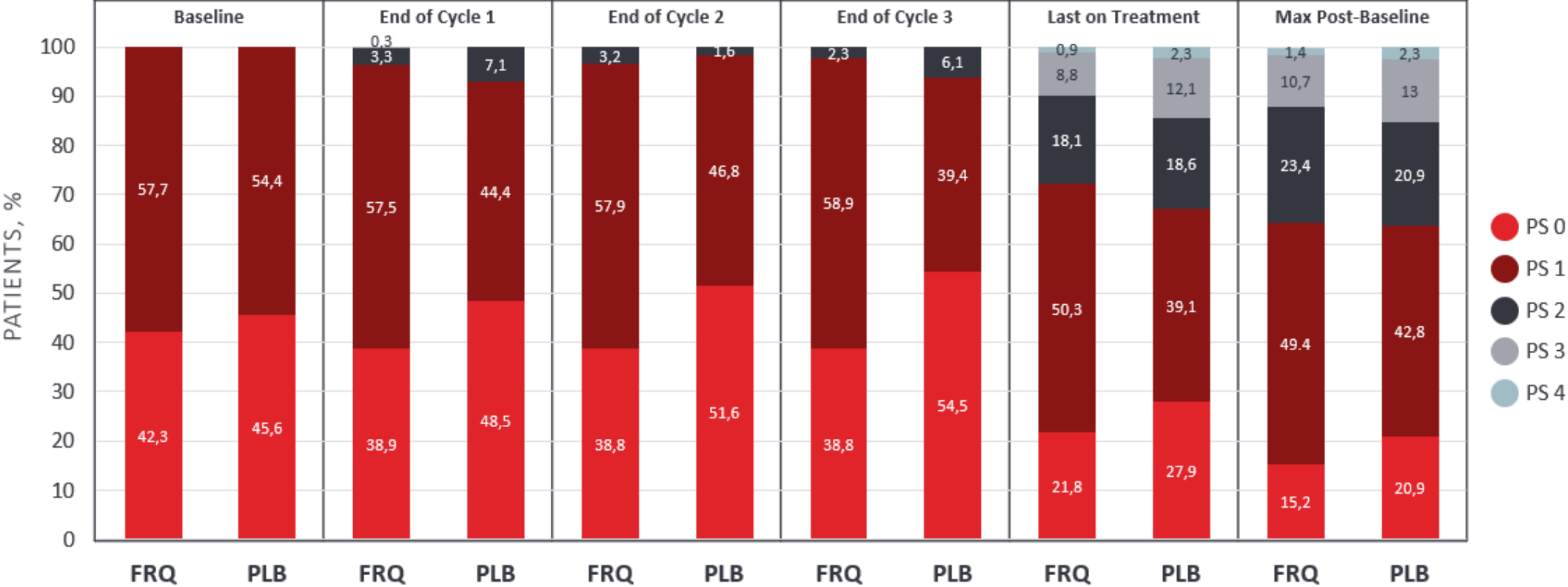




# FRESCO-2: Health-related QoL



## Worsening of EGOC PS



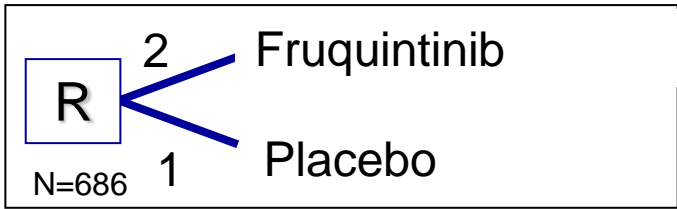
**Entwicklung des ECOG nicht negativ beeinflusst durch Fruquintinib im Vergleich zu Placebo**

Sobrero AF, et al. ASCO GI 2023. *J Clin Oncol.* 2023;41(no. 4\_suppl):67.

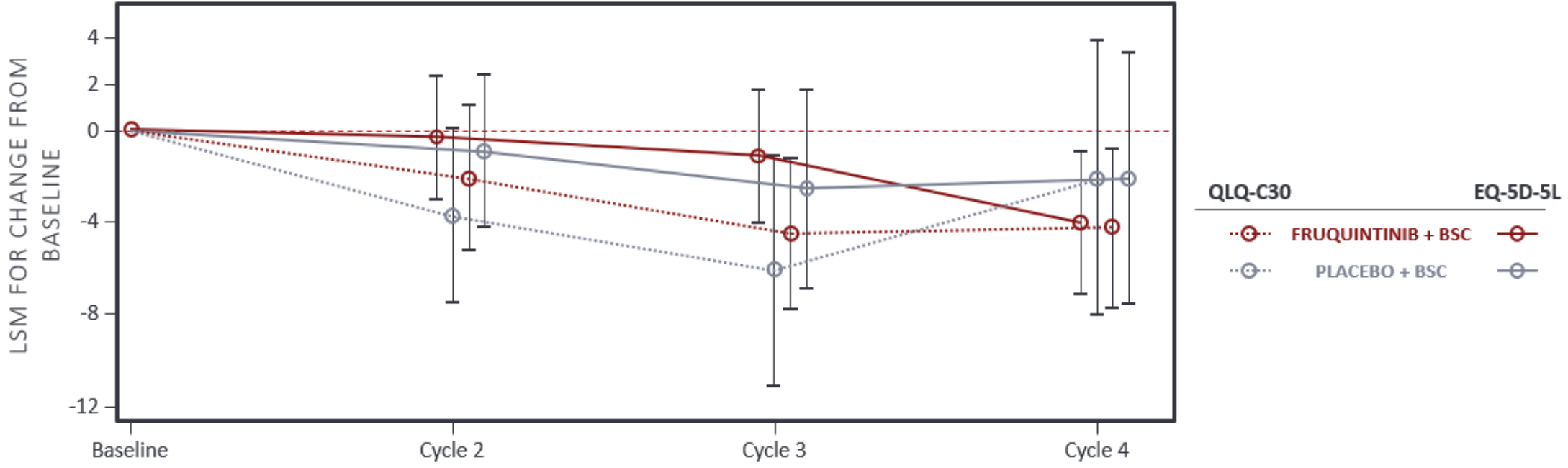




# FRESCO-2: Health-related QoL



Worsening of Global Health Status gemessen mit Change of LSM aus QLQ-C30 und EQ-5D-5L VAS



**Entwicklung des globalen Gesundheitsstatus: langsamere Verschlechterung unter Fruquintinib im Vergleich zu Placebo**

Sobrero AF, et al. ASCO GI 2023. *J Clin Oncol.* 2023;41(no. 4\_suppl):67.





🏠 > Bewertungungsverfahren > Nutzenbewertung nach § 35a SGB V > Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fruquintinib (Kolorektalkarzinom, vorbehan...

## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

# Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fruquintinib (Kolorektalkarzinom, vorbehandelte Patienten)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Fruquintinib
- **Handelsname:** Fruzaqla
- **Therapeutisches Gebiet:** Kolorektalkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Takeda GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.07.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.10.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.11.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Januar 2025
- **Verfahrensstatus:** Verfahren nach § 35a SGB V begonnen

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO



# Regorafenib oder Fruquintinib - What first ?

Observational Study > Clin Colorectal Cancer. 2022 Sep;21(3):e152-e161.

doi: 10.1016/j.clcc.2022.01.007. Epub 2022 Jan 20.

## **Efficacy and Safety Comparison of Regorafenib and Fruquintinib in Metastatic Colorectal Cancer—An Observational Cohort Study in the Real World**

Qi Zhang<sup>1</sup>, Mifen Chen<sup>1</sup>, Zhenghang Wang<sup>1</sup>, Changsong Qi<sup>1</sup>, Yanshuo Cao<sup>1</sup>, Junyan Zhang<sup>2</sup>, Zhi Peng<sup>1</sup>, Xicheng Wang<sup>1</sup>, Ming Lu<sup>1</sup>, Lin Shen<sup>1</sup>, Jian Li<sup>3</sup>

Affiliations + expand

PMID: 35216918 DOI: 10.1016/j.clcc.2022.01.007

**Free article**







# Regorafenib oder Fruquintinib - What first ?

N=366  
Regorafenib N=260, Fruquintinib N=106  
Monozentrisch Beijing Hospital China  
Observational, non-randomized, real-world

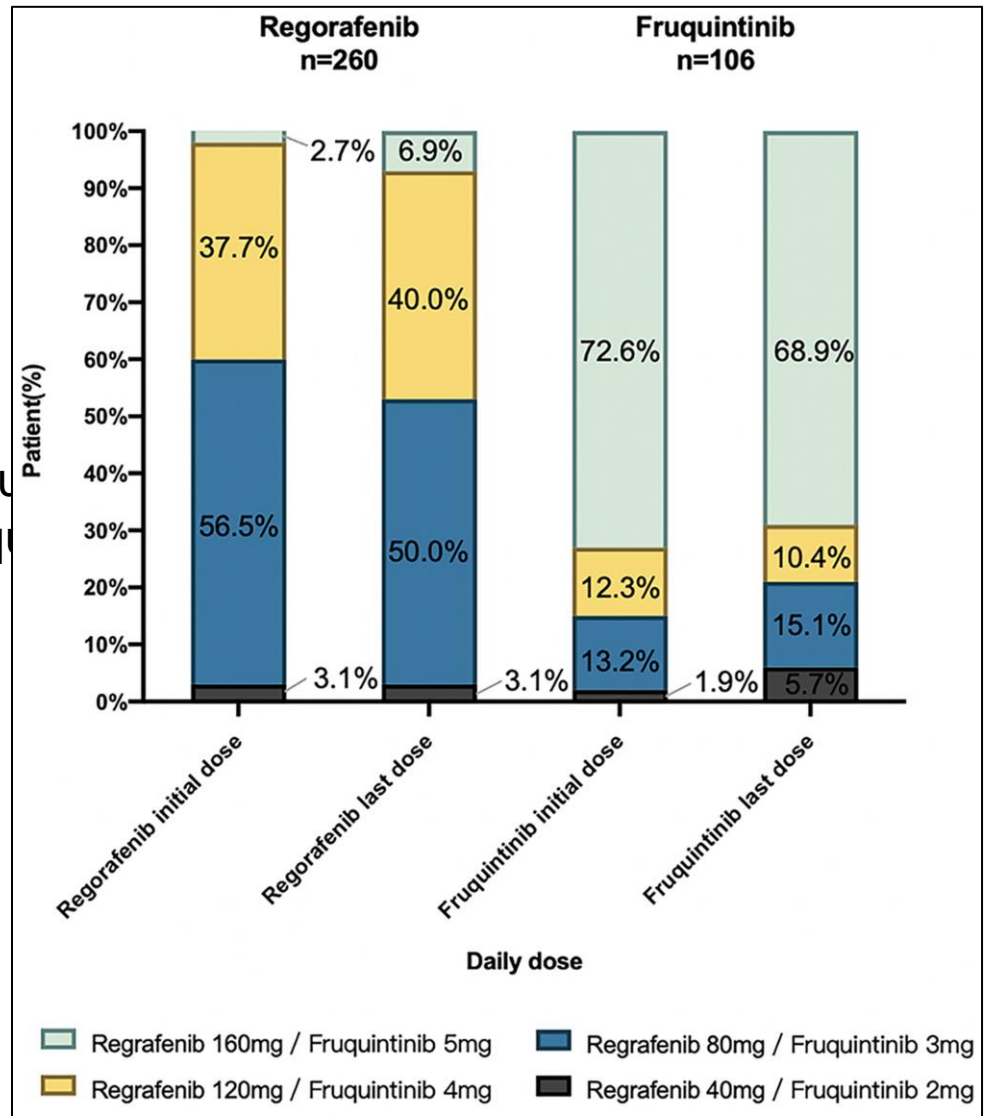
**Kein Unterschied im TTF** (Regorafenib 2.7 mo und Fruquintinib 2.7 mo)  
**Kein Unterschied im OS** (Regorafenib 13.8 mo und Fruquintinib 13.8 mo)

### Analyse Sequenztherapie:

OS 28.1 mo      Regorafenib → Fruquintinib (N=84)  
OS 18.4 mo      Fruquintinib → Regorafenib (N=29)

### Therapieverträglichkeit:

Regorafenib Dosisreduktion in 93.1% nötig  
Fruquintinib Standarddosis in 68.9% möglich



Zhang et al. Clin Colorectal Cancer 2022





# Fiktives Patientenbeispiel (1): Männlich, 60 J.



**Sozialanamnese:** Automechaniker, eigene Werkstatt, Hobby: an Oldtimern basteln

**Vorerkrankungen:** DM Typ 2 (NIDDM), COPD bei Nikotin (25 py)

**Medikamente:** Metformin 1000mg 1-0-1

**ED 05/2012 Adeno-Ca Kolon descendens (li Kolon), Hemikolektomie links**

pT3 pN2(5/24) L0 V0 R0, UICC St. IIIB

**adjuvante Chemotherapie mit FOLFOX4 für 6 Monate, Portanlage**

**NW:** Platin-induzierte Neuropathie ° I

**10/2016 Onkologische Nachsorge Monat 52: Leber- und Lungenmetastasen, CEA-Anstieg auf 9,0 µg/l**

CT-gest. Leber-PE: Adeno-Ca des Kolon, KRAS mutation

**Start FOLFIRI / Bev**

**11/2016 bis 06/2017 12 Zyklen FOLFIRI / Bev → gute und anhaltende PR**

a.e. unter Dexa-Prä-Med. Verschlechterung des DM mit beginnender Insulin-Abhängigkeit

**06-11/2017 De-Eskalation auf FUFA / Bev als Maintenance (12 Zyklen)**

**11/2017 Progression hepatisch und pulmonal**

Portinfektion, Portexplantation, i.v. antibiotische Therapie, stationärer Aufenthalt





# Fiktives Patientenbeispiel (1): Männlich, 60 J.

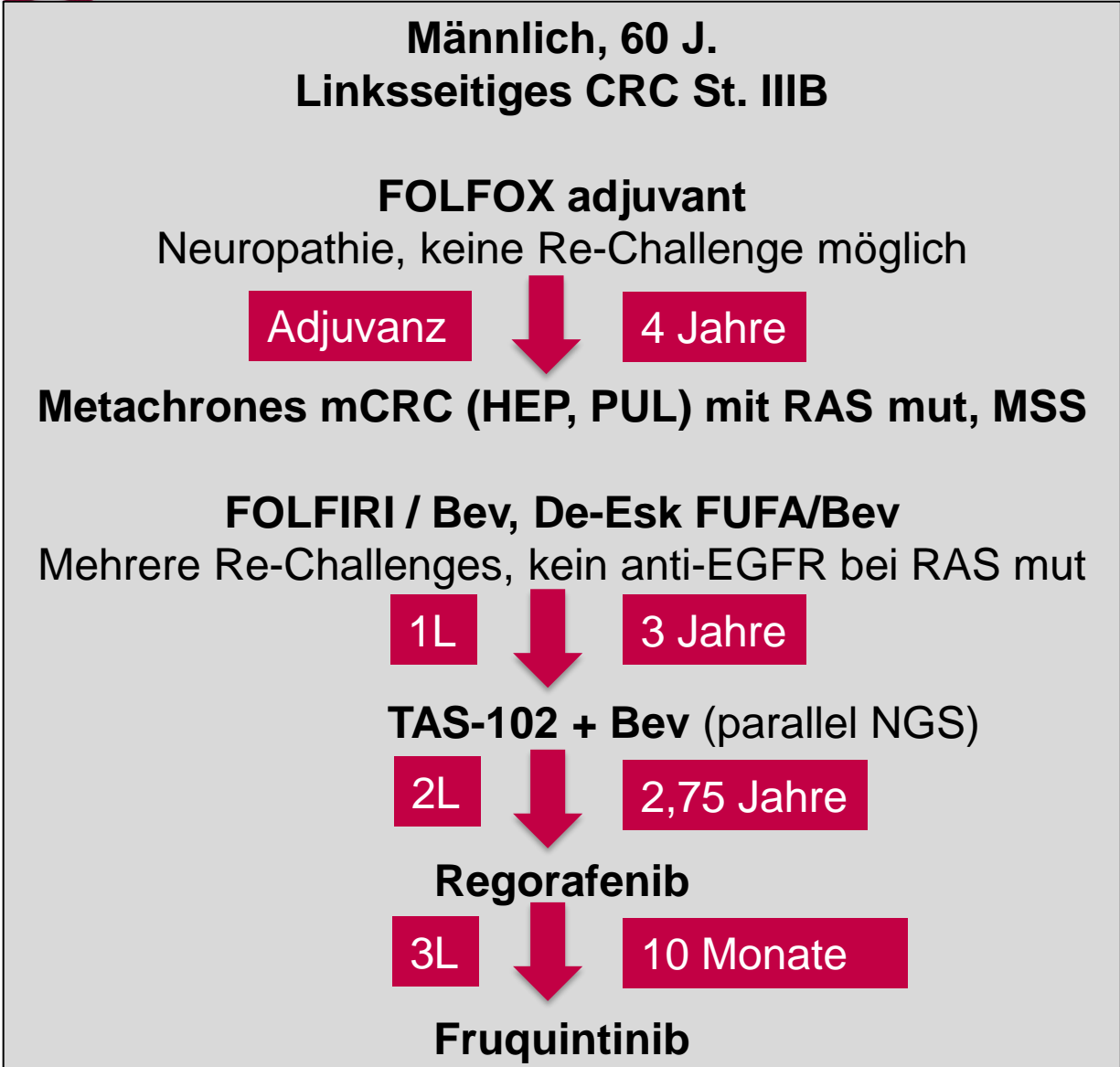


- 01/2018**      **Re-Challenge FOLFIRI / Bev, Neuanlage Port**
- 01/2018 bis 03/2019**    **18 weitere Zyklen FOLFIRI / Bev** → gute und anhaltende PR  
Erneute De-Eskalation auf FUFA / Bev als Maintenance (8 Zyklen) → PD
- 04/2019**      **Re-Challenge FOLFIRI / Bev** → **Beendigung nach 1 Zyklus bei schwerer Mukositis**
- 05/2019**      **Pathologische Nachbefundung:**  
**pMMR, HER2 IHC score 0, BRAF V600E wt, KRAS mutation in exon 2 (C:34G>A)**
- 07/2019**      **Start TAS-102** (kein Re-Challenge Oxali wg. Neuropathie, bisher kein drugable target)
- 07/2019 bis 01/2022**    **TAS-102 mono (31 Monate), gute Lebensqualität, CEA < 5,0 µg/l, sogar PR pulm**
- 01/2022**      CEA-Anstieg auf 32,7 µg/l, CT: PD hep und pulm. **Veranlassung NGS...**
- 02-12/22**      **Regorafenib nach pos. KK-Bescheid, NGS: kein Target** → **PD (HEP, PUL, OSS)**
- 01/23**      **keine gute Therapieoption mehr, ggf. Re-Challenge FOLFOX, FOLFIRI oder Cape**





# Zwei fiktive Patientenbeispiele





## Fiktives Patientenbeispiel (2): Männlich, 63 J.



**Sozialanamnese:** Finanzbeamter, verheiratet, Altersteilzeit, viel Bergsport

**Vorerkrankungen:** aHT, Hypercholesterinämie

**Medikamente:** Exforge 320mg 0,5-0-0,5, Bisoprolol 5mg 1-0-0

**ED 09/2019 Stenos. Adeno-Ca Kolon ascendens (re Kolon), synchron metast. (HEP, PUL), St. IV**

**Histo:** KRAS mut, BRAF wt

**Plan bei potentiell möglicher Metastasenresektion: Induktion mit FOLFOXIRI**

bei PR: OP liver first o. Hemi rechts mit gleichzeit. Lebermetastasenresektion. Dann Lungenmeta

bei SD: Fortführung der Systemtherapie oder Resektion

bei PD: Änderung der Systemtherapie

**09/2019 bis 02/2020 8 Zyklen FOLFOXIRI → sehr gute PR**

**02/2020 Hemikolektomie rechts u. atyp. Lebermetastasenresektion Seg. III, VI und VII, CHE**

Histo Kolon: ypT0 ypN0(0/29) L0 V0 Pn0 R0 (lokoregionär), Regressionsgrad 4 nach Dworak

Histo Leber Seg VI/VII: ypM1a(HEP), vitale Tumorresiduen eines Adenokarzinoms

**Plan:** Resektion der Lungenmetastasen





## Fiktives Patientenbeispiel (2): Männlich, 63 J.



**04/2020** **Thorakotomie links:** Lungenkeilresektion, 2 bis 5 Keile, radikale Lymphadenektomie  
Histo: 1 Lungenmeta li UL, R0, übrige Lungen-RH und Lks ohne Tumorzellen

**06/2020** **Thorakotomie rechts:** je 2 Keilresektionen von OL u. UL, systematische Lymphadenektomie  
Histo: in einem RH (OL re) Infiltration eines mäßig differenzierten Adenokarzinoms

**Plan:** keine additive Therapie, CT-Thorax 09/20

**09/2020** **Rezidiv bipulmonal** (re UL und li OL)

**10/20-01/21** **8 Zyklen Folfiri/Bevacizumab** → sehr gute PR

**02/21-05/22** Deeskalation FUFA/Bevacizumab → langsame PD pulmonal

**06/22-05/23** **Re-Challenge Folfiri/Beva (24 Zyklen)** → langsame PD pulmonal

**06/2023** **PD pulmonal, hepatisch, ossär**

Re-Challenge FOLFOX mit Beva beyond Progression

### NGS 02/23

- akt. KRAS G12V mut
- TP53 mut
- kein druggable target





## Fiktives Patientenbeispiel (2): Männlich, 63 J.



**07/23-02/24**

**TAS-102 plus Bev → SD, dann PD**

**03/24**

**Fruquintinib i.R.d. EAS**

**ab 07/24**

**reguläre Rezeptierung**

**09/24**

**Progression hepatisch, pulmonal, ossär, neue dissem. ZNS-Meta**

**Steroid, Planung palliative WBRT, BSC**

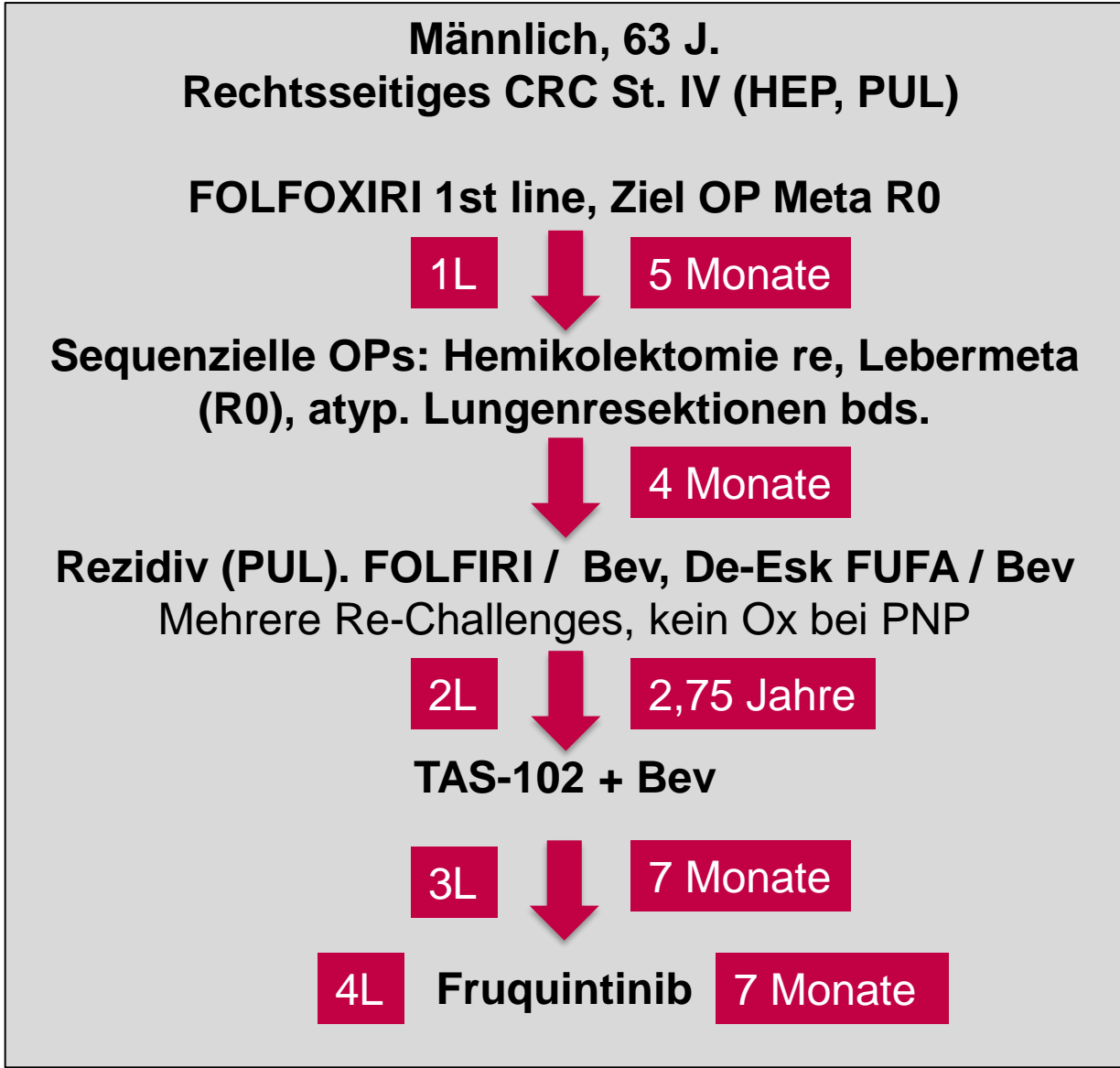
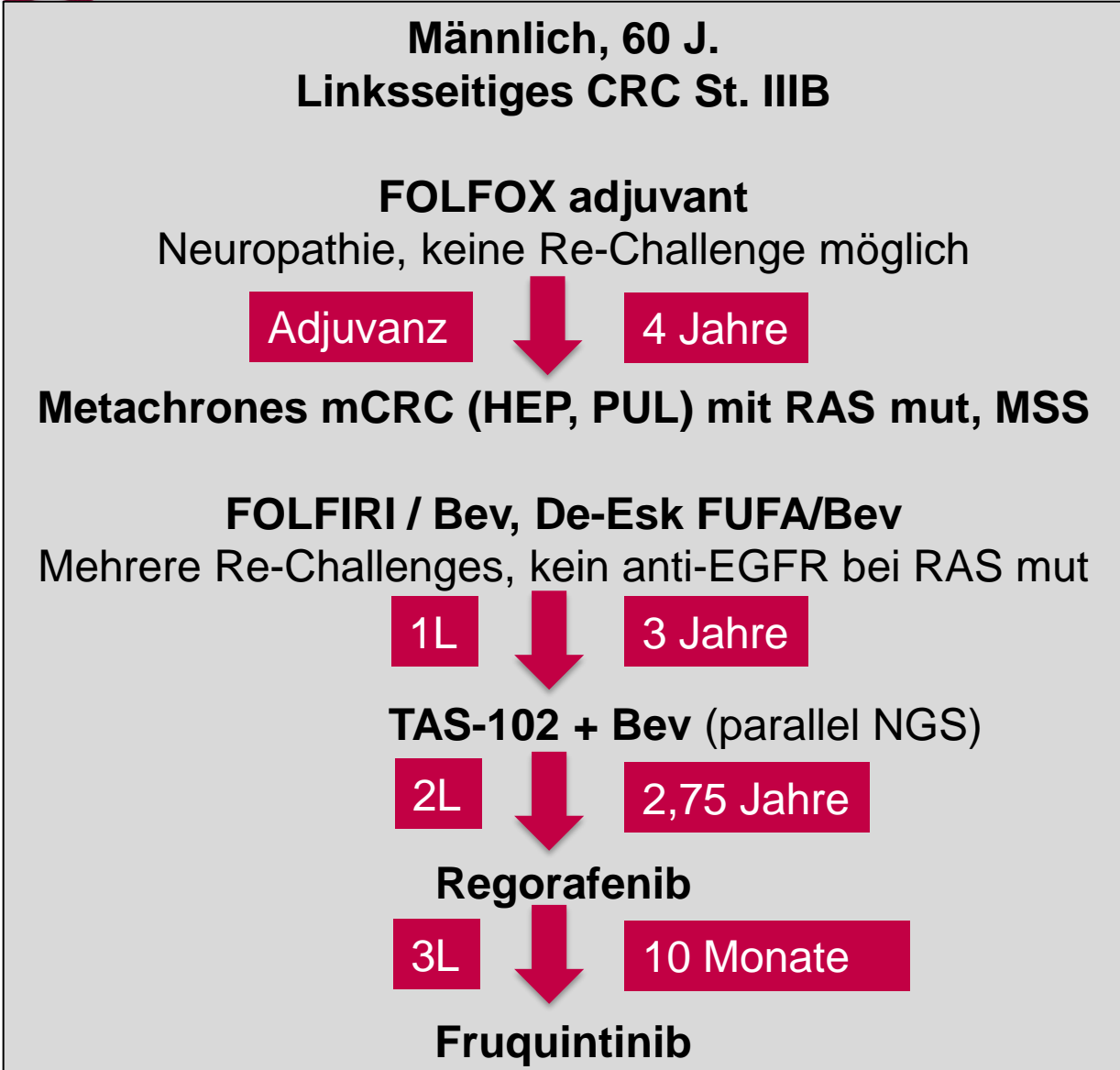
**10/24**

**Exitus letalis zuhause (SAPV)**





# Zwei fiktive Patientenbeispiele







# Zusammenfassung Later-line Tx beim mCRC

- **TAS-102 plus Beva (SUNLIGHT) ist Standard nach FOLFOX / FOFIRI / Cape + Ak**
- **Mit Fruquintinib neue orale Therapieoption beim 4L+ (3L+) mCRC (all-comers)**
  - zugelassen nach 5-FU/Cape, Oxali, Irino, anti-VEGF, anti-EGFR und **TAS-102 oder Regorafenib**
  - in fast 70% aller Pat. volle Dosis tolerabel (5mg p.o. Tag 1-21, q28d)
  - UAW: Hypertension, Asthenie, Hand-Fuss-Syndrom
- **Datenlage zu Fruquintinib aus FRESCO und FRESCO-2**
  - beide Phase III Studien mit konsistenten Ergebnissen
  - in fast allen Subgruppen Fruquintinib dem Placebo überlegen hinsichtlich PFS und OS
  - gute Wirksamkeit bei ungünstigen Subgruppen (RASmut, Lebermeta, >3L)
  - keine Verschlechterung von ECOG PS, Global Health Status und QoL unter Fruquintinib





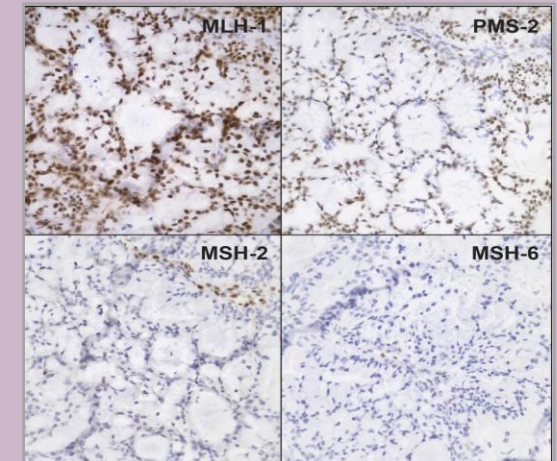
# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

## Diskussion?



Takeda Symposium auf dem DGHO 2024

Basel, den 11. Oktober 2024



PD Dr. med. Marlies Michl

