

Kenmerk: ZN-SWP-2026-002

Betreft: Standpunt inzake de behandeling met Fruquintinib bij  
gemetastaseerde colorectale kanker

Datum: 23 februari 2026

=====

## Samenvatting

Fruquintinib bij de behandeling van volwassen patiënten met eerder behandelde gemetastaseerde colorectale kanker voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Ook de subgroep patiënten met een RAS WT status voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Voor beide patiëntengroepen is vergeleken met placebo geen klinisch relevante verbetering aangetoond op de overleving.

## Inleiding

In april 2024 is de EU-marktautorisatie toegekend voor fruquintinib bij de behandeling van volwassen patiënten met eerder behandelde gemetastaseerde colorectale kanker (1).

## Richtlijn, PICO, klinische relevantiegrenzen, passend bewijs en aantal patiënten

Er is een Pubmed literatuursearch gedaan op basis van de volgende zoektermen fruquintinib + metastatic colorectal cancer + RAS status. Hierbij is gezocht naar gerandomiseerde gecontroleerde trials, observationele studies en meta-analyses. Hieruit zijn twee studies naar boven gekomen de FRESCO-1 en FRESCO-2 studie(2,3).

Daarnaast is het cieBOM advies meegenomen voor de beoordeling voor de algehele populatie die fruquintinib heeft gebruikt (4). Ook het studieprotocol van de FRESCO-2 studie beschikbaar via clincialtrials.gov is geraadpleegd (5).

## Richtlijn en beoordeling beroepsgroep

De NVMO heeft een negatief advies gegeven voor de gemetastaseerde colorectale kanker o.b.v. de PASKWIL2023-criteria voor een palliatieve behandeling waar de mediane overleving korter is dan 12 maanden. Het verschil in overleving is minder dan de harde eis van 12 weken die wordt gesteld. De CieBOM heeft niet gekeken naar de subgroep met RAS status (4).

## PICO

|                                     |                                                                                          |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P: patiëntenpopulatie</b>        | Patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met onderscheid in subgroep RAS status. |
| <b>I: interventie</b>               | Monotherapie fruquintinib                                                                |
| <b>C: vergelijkende behandeling</b> | Placebo bij patiënten                                                                    |
| <b>O: relevante uitkomstmaten</b>   | Algehele overleving                                                                      |

### Geldende klinische relevantiegrenzen

Het primaire eindpunt van deze analyse is overleving. In de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling in indicaties met een mediane overleving korter dan 12 maanden, is de klinische relevantiegrens op 12 weken overlevingswinst en een  $HR < 0.70$  vastgesteld.

### Bespreking Bewijs - effectiviteitsargumenten

In de FRESCO-2 studie wordt een langere algehele overleving (OS) gevonden voor de fruquintinib groep. De fruquintinib groep had een algehele overleving van 7,4 maanden (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) (6,7–8,2)) en de placebogroep had een algehele overleving van 4,8 maanden (95% BI (4,0–5,8)). Het verschil in algehele overleving is minder dan 12 weken (2,6 maanden hazard ratio (HR) 0,66 (95% BI (0,55–0,80))(2). Dit voldoet niet aan de PASKWIL2023-criteria voor een palliatieve behandeling en is daarmee geen klinisch relevante verbetering. De cieBOM heeft daarom ook een negatief advies afgegeven voor de hele groep, deze conclusie deelt CieBAG (4).

### Argumentatie negatief advies RAS-WT groep

De fabrikant heeft in deze add-on aanvraag de indicatie versmalt tot patiënten met een RAS-wildtype. De cieBOM heeft geen specifiek advies gegeven voor deze subgroep (4). Het betreft een subgroep van ruim een derde van de patiënten (255/691, 37%). De FRESCO-2 studie is gestratificeerd op RAS, omdat dit een bekende prognostische factor is waarbij de patiënten bovendien een andere voorbehandeling krijgen.

De algehele overleving van patiënten met een RAS-wildtype (WT) wordt apart genoemd in figuur 3 van het artikel van de FRESCO-2 studie. In deze groep wordt een algehele overleving gezien van 7,7 maanden in de fruquintinib groep en 4,4 maanden in de placebogroep Hazard Ratio 0,67 (95% BI (0,49–0,91))(2).

De RAS WT status is relevant voor de voorbehandeling en heeft een prognostische waarde, echter er is geen biologische rationale waarom het effect van fruquintinib beter/anders zou zijn in patiënten met RAS WT. Het effect is vergelijkbaar. Deze analyse was niet pre-planned en is niet gepowered.

Bovendien is er enkel gestratificeerd op RAS status, voorgaande therapie en duur van metastatische ziekte. Er is geen garantie dat relevante patiënten kenmerken evenwichtig verdeeld blijven in een niet vooraf geplande subgroep analyse van 37% van de patiënten. Hierdoor is een groot risico op bias, confounding en toevalsbevinding (valse positiviteit). Daarmee concludeert de CieBAG dat het bewijs voor de RAS WT groep onvoldoende is en daarmee is de conclusie geen stand van wetenschap en praktijk.

## Conclusie

In de RAS-WT wordt een algehele overleving gezien van 7,7 maanden in de fruquintinib groep en 4,4 maanden in de placebogroep Hazard Ratio 0,67 (95% BI (0,49-0,91)). Deze specifieke subgroep wordt niet benoemd in het cieBOM advies. Vanwege het ontbreken van een duidelijke biologische rationale voor een groter effect in de subgroep en een hoog risico op vals-positieve subgroep analyses is het vertrouwen in de uitkomst van deze analyse zeer laag. Daarmee voldoet fruquintinib bij RAS-WT gemetastaseerde colorectale kanker niet aan de stand van wetenschap en praktijk.

## Referenties

1. chmp-summary-positive-opinion-fruzaqla\_en.pdf [Internet]. [geciteerd 24 februari 2026]. Beschikbaar op: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-fruzaqla\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-fruzaqla_en.pdf)
2. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez E, Yoshino T, Sobrero A, e.a. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet*. 1 juli 2023;402(10395):41-53. doi:10.1016/S0140-6736(23)00772-9 PubMed PMID: 37331369.
3. Li J, Qin S, Xu RH, Shen L, Xu J, Bai Y, e.a. Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESCO Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 26 juni 2018;319(24):2486-96. doi:10.1001/jama.2018.7855 PubMed PMID: 29946728; PubMed Central PMCID: PMC6583690.
4. Fruquintinib bij het gemetastaseerd colorectaal carcinoom. NVMO [Internet]. [geciteerd 24 februari 2026]. Beschikbaar op: <https://medischeoncologie.nl/artikelen/2024/december/2024-10/fruquintinib-bij-het-gemetastaseerd-colorectaal-carcinoom>
5. Prot\_SAP\_000.pdf [Internet]. [geciteerd 24 februari 2026]. Beschikbaar op: [https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/39/NCT04322539/Prot\\_SAP\\_000.pdf](https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/39/NCT04322539/Prot_SAP_000.pdf)

## Grade Beoordeling

| Certainty assessment |                        |                           |                |                 |                      |                 | Aantal patiënten |               | Effect                  |                                                     | Certainty                                                                                                                       | Importante |
|----------------------|------------------------|---------------------------|----------------|-----------------|----------------------|-----------------|------------------|---------------|-------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Aantal studies       | Studieopzet            | Risk of bias              | Inconsistentie | Indirect bewijs | Onnauwkeurigheid     | Andere factoren | Fruquintinib     | Placebo       | Relatief (95% CI)       | Absoluut (95% CI)                                   |                                                                                                                                 |            |
| OS                   |                        |                           |                |                 |                      |                 |                  |               |                         |                                                     |                                                                                                                                 |            |
| 1                    | gerandomiseerde trials | zeer ernstig <sup>a</sup> | niet ernstig   | niet ernstig    | ernstig <sup>b</sup> | niet gevonden   | 119/170 (70.0%)  | 62/85 (72.9%) | HR 0,67 (0,49 tot 0,91) | 148 minder per 1.000 (van 257 minder tot 34 minder) | <div><div><div>⊕</div><div>○</div><div>○</div><div>○</div></div><div>○</div><div>Ze<sup>e</sup>r laag<sup>a,b</sup></div></div> | CRUCIAAL   |

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

### Uitleg

a. Vanwege een hoog risico op vals-positieve subgroep analyses (meerdere niet-gecorrigeerde vergelijkingen, subgroep niet gepowerd (37% van de patiënten), geen significante interactietoets). Hierdoor is tweemaal afgewaardeerd.

b. 95% BHI gaat over MCID van HR<0,7