

ukázaly dlouhý plazmatický poločas umožňující dávkování jednou denně, přičemž doporučily denní dávku 5 mg.

Studie FRESKO

Povzbudivé výsledky studie fáze Ib (5) u předléčených pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem vedly k realizaci multicentrické randomizované studie fáze III FRESKO (6). Vstupní kritéria zařazení vyžadovala předléčenost nejméně dvěma liniemi terapie pro metastatické onemocnění, věk 18–75 let, výkonnostní stav ECOG 0–1 a ejekční frakci levé komory (LVEF) $\geq 50\%$. Vylučovací kritéria zahrnovala pacienty s hypertenzí, proteinurií $\geq 2+$, jakékoliv aktuální či předchozí metastatické postižení mozku a komorbiditu spojené se zvýšeným rizikem gastrointestinálního krvácení či perforace. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k podání fruchintinibu v dávce 5 mg jedenkrát denně po dobu 21 dní v rámci 28denního cyklu léčby, nebo k podání placeba ve stejném režimu. Léčba probíhala do progresu, nezvladatelné toxicity či odvolání souhlasu pacienta. Primárním cílem studie bylo celkové přežití, mezi sekundární cíle patřilo přežití bez progresu, četnost objektivních odpovědí, četnost kontroly onemocnění, trvání odpovědi, trvání stabilizace onemocnění a bezpečnostní profil. Ve studii nebyl povolen přechod mezi rameny po progresu. Celkově bylo mezi lety 2014 až 2016 zařazeno 416 pacientů, z toho 278 k aktivní léčbě a 138 k podání placeba. V rameni léčeném fruchintinibem došlo ke statisticky signifikantnímu prodloužení mediánu celkového přežití na 9,3 měsíce v porovnání s 6,57 měsíce v rameni s placebem korespondující s 35% poklesem rizika úmrtí (HR 0,65 [95% CI, 0,51–0,83]; $p < 0,001$). Medián přežití bez progresu při léčbě fruchintinibem činil 3,71 měsíce oproti 1,84 měsíce u placeba (HR 0,26 [95% CI, 0,21–0,34]; $p < 0,001$). Fruchintinib navodil kontrolu onemocnění u 62,2% pacientů v porovnání s 12,3% v placebo rameni. Nejčastější nežádoucí příhody jakéhokoliv stupně při léčbě fruchintinibem zahrnovaly rozvoj arteriální hypertenze u 55,4% pacientů, hand-foot syndrom u 49,3%, proteinurie u 42,1% pacientů. Nežádoucí příhody stupně 3–4 reportované při léčbě fruchintinibem seřazené dle četnosti zahrnovaly arteriální hypertenzi (21,2%), hand-foot syndrom (10,8%) a proteinurii (3,2%).

Tab. 1. Demografické charakteristiky studiové populace

Parametr n (%)		Fruchintinib + BSC n = 461	Placebo + BSC n = 230
Věk	Medián (rozpětí) ≥ 65 let	64 (56–70) 214 (46)	64 (56–69) 111 (48)
Pohlaví	Ženy Muži	216 (47) 245 (53)	90 (39) 140 (61)
Region	Severní Amerika Evropa Japonsko Austrálie	82 (18) 329 (71) 40 (9) 10 (2)	42 (18) 166 (72) 16 (7) 6 (3)
ECOG PS	0 1	196 (43) 265 (57)	102 (44) 128 (56)
Primární místo při první diagnóze	Levá část tračníku Pravá část tračníku Levý i pravý tračník Neznámá lokalizace v tračníku Rektum	192 (42) 97 (21) 4 (1) 25 (5) 143 (31)	92 (40) 53 (23) 2 (1) 13 (6) 70 (30)
Jaterní metastázy	Ano Ne	339 (74) 122 (26)	156 (68) 74 (32)
Doba trvání metastatické nemoci	≤ 18 měsíců > 18 měsíců	37 (8) 424 (92)	13 (6) 217 (94)
RAS status	Wild type Mutovaný	170 (37) 291 (63)	85 (37) 145 (63)
BRAF V600E mutace	Ne Ano Jiné/neznámo	401 (87) 7 (2) 53 (11)	198 (86) 10 (4) 22 (10)
Předchozí linie léčby (metastatické onemocnění)	Medián (rozpětí) ≤ 3 > 3	4 (3–6) 125 (27) 336 (73)	4 (3–6) 64 (28) 166 (72)
Předchozí terapie	VEGF inhibitor EGFR inhibitor	445 (97) 180 (39)	221 (96) 88 (38)
Předchozí trifluridin/ tipiracil nebo regorafenib	Trifluridin/tipiracil Regorafenib Obojí	240 (52) 40 (9) 181 (39)	121 (53) 18 (8) 91 (40)

Ukončení léčby v důsledku nežádoucí příhody nastalo u 15,1% pacientů v aktivním rameni oproti 5,8% pacientům s placebem. Přerušení léčby či redukce dávky fruchintinibu byly zaznamenány u 47,1% pacientů.

Studie FRESKO měla několik slabín; první spočívala v nízkém počtu pacientů předléčených cílenou léčbou zejména antiangiogenními preparáty. Dále v době publikace výsledků studie FRESKO již byly v reálné klinické praxi používány léčebné alternativy jako regorafenib nebo trifluridin/tipiracil, a proto byla volba placeba do srovnávacího ramene designově zastaralá. Nejdůležitější limitací představovala čistě čínská kohorta pacientů.

Studie FRESKO-2

Odpověď na tyto skutečnosti byla multicentrická, mezinárodní studie fáze III FRESKO-2 (7), v níž byli zařazení pacienti ve 124 centrech napříč Evropou, Severní Amerikou, Asií a Austrálií. Základním rozdílem v designu nad rámec předléčenosti oxaliplatinou, 5-fluorouracilem, irinotekanem anti-VEGF terapií

a anti-EGFR terapií u RAS wildtype nádorů představovala podmínka předléčenosti trifluridin/tipiracilem a/nebo regorafenibem ve třetí linii a také v rámci molekulárních subtypů imunoterapií u nádorů s mikrosatelitovou instabilitou/deficitem mismatch repair genů (MSI/dMMR) a BRAF cílenou léčbou u BRAF V600E mutovaných nádorů. Stejně jako ve studii FRESKO byli vhodní pacienti přiřazeni v poměru 2:1 do aktivního ramene s fruchintinibem, nebo do ramene s placebem v dávkovacím režimu 5 mg jedenkrát denně po dobu 21 dnů a následných 7 dní pauzy. Ani v této studii nebyl povolen přechod mezi rameny po progresu. Primárním cílem studie bylo opět celkové přežití, sekundární cíle pak zahrnovaly přežití bez progresu, četnost objektivních odpovědí, četnost kontroly onemocnění, trvání odpovědi, bezpečnost a kvalitu života.

Do studie bylo nakonec mezi srpnem 2020 až prosincem 2021 zařazeno 691 pacientů, z toho 461 k podání fruchintinibu a 230 k podání placeba. Nejvyšší zastoupení pacientů měla se 71,6% Evropa, následovaná Severní