

což přispívá k jeho příznivějšímu bezpečnostnímu profilu.

Fruzaqla ve studii FRESKO-2

Účinnost fruchintinibu byla ověřena v mezinárodní, multicentrické, randomizované studii FRESKO-2, která zahrnovala pacienty s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) po vyčerpání standardních terapeutických možností. Mezi participující centra patřil rovněž Masarykův onkologický ústav. Výsledky studie byly publikovány v časopise The Lancet.

Do studie byli zařazeni pacienti s pokročilým metastazujícím kolorektálním karcinomem, u nichž onemocnění progredovalo navzdory předchozí léčbě standardními terapeutickými režimy založenými na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu. Tito pacienti zároveň absolvovali léčbu všemi dostupnými formami cílené terapie – inhibitory VEGF (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab), případně inhibitory EGFR, a rovněž jim byl podán trifluridin/tipiracil a/nebo regorafenib. Jednalo se tedy o skupinu pacientů s výrazně limitovanými léčebnými možnostmi, u nichž je následná terapie často založena spíše na individuálních a méně evidenčně podložených přístupech.

Studie byla vedena globálně, s účastí pacientů napříč geografickými oblastmi bez ohledu na molekulární profil (např. RAS, BRAF). Většina zařazených byla v dobrém výkonnostním stavu (ECOG PS 0–1). Primárním cílem studie bylo celkové přežití (OS), což je u této vysoce předléčené populace klinicky nejrelevantnější ukazatel účinnosti.

Studie prokázala signifikantní prodloužení mediánu celkového přežití ze 4,8 měsíce ve skupině s placebem na 7,4 měsíce u pacientů léčených fruchintinibem. Tento rozdíl odpovídá 2,6 měsíce. Je zcela srovnatelný s účinky jiných cílených léčiv, která byla schválena v dřívějších liniích léčby mCRC, v základních registračních studiích. Přínos léčby byl po-

zorován napříč všemi předem definovanými podskupinami.

Analýza přežití ukázala, že 60 % pacientů léčených fruchintinibem přežilo po 6 měsících a 41 % po 9 měsících, což opět významně převyšovalo placebo rameno. Také medián přežití bez progresu (PFS) byl signifikantně prodloužen. Dosažená míra kontroly onemocnění (DCR) činila 56 %, což svědčí o klinicky relevantní stabilizaci onemocnění u více než poloviny léčených pacientů.

Bezpečnostní profil fruchintinibu byl konzistentní s ostatními inhibitory tyrosinkináz. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřila arteriální hypertenze, astenie, snížená chuť k jídlu, průjem, únava, hypotyreóza a hand-foot syndrom (palmoplantární erytrodysestezie/PPEs). Většina nežádoucích účinků byla zvládnutelná úpravou dávkování. Léčba byla z důvodu nežádoucích účinků ukončena u 20 % pacientů, což je srovnatelné s placebem (21 %).

Významným hlediskem při podávání tohoto léčiva je také udržení kvality života, zejména s ohledem na fyzickou zdatnost, míru únavy, nevolnost a celkový funkční stav pacienta. Ve všech těchto ukazatelích vykazovala skupina léčená fruchintinibem statisticky významně lepší výsledky ve srovnání s placebovou skupinou.

Zásadním závěrem studie je, že fruchintinib, jako první léčivý přípravek, přinesl statisticky i klinicky významné prodloužení celkového přežití u pacientů s mCRC po selhání všech standardních léčebných možností.

Dávkování a praktické aspekty

Fruzaqla je perorálně podávaný selektivní inhibitor VEGFR. Standardní dávkování činí 5 mg jednou denně po dobu 21 dní, následovaných 7denní přestávkou (cyklus 28 dní). V případě toxicity je možná redukce dávky na 4 mg, případně 3 mg. Lék lze podávat s jídlem i bez jídla, a zapomenutá dávka může být doplněna do 12 hodin od plánovaného času.

Aktuální doporučení ESMO 2025 a Modrá kniha 2025

Fruchintinib se již objevil v aktuálních doporučeních ESMO, nicméně je třeba upozornit, že tato doporučení zatím plně neodrážejí jeho přesné zařazení v sekvenci léčby v ČR, podává se po předchozí terapii regorafenibem (Stivarga) nebo trifluridinem/tipiracilem (Lonsurf). V současnosti je fruchintinib indikován jako následná léčba u pacientů s pokročilým mCRC, kteří progredují i po standardní chemoterapii a biologické terapii a jsou ve stále dobrém klinickém stavu.

Fruchintinib je rovněž uveden v aktuálních doporučeních NCCN, kde se počítá s jeho využitím u pacientů, kteří již podstoupili léčbu oxaliplatinou, irinotekanem a veškerou dostupnou cílenou terapií. Ačkoli tato doporučení ne vždy specifikují přesné pořadí jednotlivých léčebných linií, v českém prostředí je jeho místo jasně definováno. Podle Modré knihy 2025 je fruchintinib určen pro pacienty, u nichž selhaly všechny dosud dostupné terapeutické možnosti.

Zásadní skutečností, kterou je třeba zdůraznit, je, že fruchintinib je v současnosti jediným přípravkem v dané indikaci, jenž prokázal benefit v podobě prodloužení celkového přežití na základě výsledků randomizované klinické studie fáze III. Ostatní terapeutické přístupy, jako například tzv. „rechallenge“, touto úrovní klinického důkazu nedisponují. To však nevylučuje jejich využití ve specifických klinických situacích – například u pacientů, kteří po předchozí terapii dosáhli parciální remise a podstoupili následnou chirurgickou resekci.

Nicméně u neresekabilních pacientů, kteří tvoří většinu běžné klinické populace, představuje fruchintinib racionální a dobře tolerovanou léčebnou možnost. Jeho bezpečnostní profil je příznivý a lze jen doufat, že bude brzy dostupný i v rámci plné úhrady, aby mohl být standardně zařazen do rutinní onkologické praxe.