

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>)*

Servier Deutschland GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 10.08.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	18
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	18
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	18
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	19
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	19

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zur Behandlung des mKRRK zugelassene Substanzen und deren Wirkmechanismen.....	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	18
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	19

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Arzneilich wirksame Bestandteile von TAS-102 (Lonsurf <sup>®</sup> ).....	7
Abbildung 2-2: Strukturelle Ähnlichkeit von Thymidin und Trifluridin.....	7
Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von TAS-102 (Lonsurf <sup>®</sup> ).....	8
Abbildung 2-4: Ziel-orientierter Therapie-Algorithmus der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) für das Stadium IV (mKRR).....	9
Abbildung 2-5: Gegenüberstellung der primären Wirkmechanismen von 5-FU und Trifluridin (nach Lenz et al. 2015).....	17

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
ADCC	Antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma Isoform B- Proto-Onkogen
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DNA	Desoxyribonucleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor (epidermal growth factor)
EGFR	EGF-Rezeptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
Fc	Fragment (crystallizable)
FdUMP	5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat
FTD	Trifluridin, Trifluorothymidin
FOLFIRI	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin
FUTP	5-Fluorouridintriphosphat
G2-Phase	Gap-Phase 2 des Zellzyklus
Ig	Immunglobulin
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
mKRK	Metastasiertes kolorektales Karzinom
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor Receptor
PIGF	Plazentaler Wachstumsfaktor (placental growth factor)
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
FTTP	Trifluorothymidin-Triphosphat
TPase	Thymidin-Phosphorylase
TPI	Tipiracil
TS	Thymidilat-Synthase
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
VEGFR	VEGF-Rezeptor

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Trifluridin und Tipiracil (als Tipiracil-Hydrochlorid)</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Lonsurf<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01BC59</b>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11862124	EU/1/16/1096/001	15 mg/6,14 mg	20 Filmtabletten
11862153	EU/1/16/1096/003	15 mg/6,14 mg	60 Filmtabletten
11862182	EU/1/16/1096/004	20 mg/8,19 mg	20 Filmtabletten
11862199	EU/1/16/1096/006	20 mg/8,19 mg	60 Filmtabletten

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

#### Pharmakologische Eigenschaften von Lonsurf (TAS-102) und Wirkmechanismus

TAS-102 (Lonsurf<sup>®</sup>) ist eine oral anzuwendende Kombination aus dem Wirkstoff Trifluridin (FTD) und zusätzlich Tipiracil (TPI), das den Abbau von Trifluridin hemmt und damit die therapeutisch wirksame Konzentration von Trifluridin aufrechterhält. FTD und TPI liegen in Lonsurf<sup>®</sup> im molaren Verhältnis von 1:0,5 vor (siehe Abbildung 2-1).

Bei Trifluridin handelt es sich um einen antineoplastischen Wirkstoff aus der Gruppe der Antimetabolite. Diese hemmen primär das Tumorwachstum, indem sie inhibierend auf sich schnell teilende Zellen wirken. Antimetabolite werden im Rahmen der Zellteilung bei der DNA-Replikation anstelle natürlicher Bausteine in die Erbsubstanz DNA eingebaut. Durch diesen Fehleinbau kommt es zu Strangbrüchen in der DNA und die weitere Zellvermehrung und das Tumorwachstum werden verhindert.

TAS-102 (Lonsurf<sup>®</sup>) wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), 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. (Servier Deutschland GmbH, 2016).

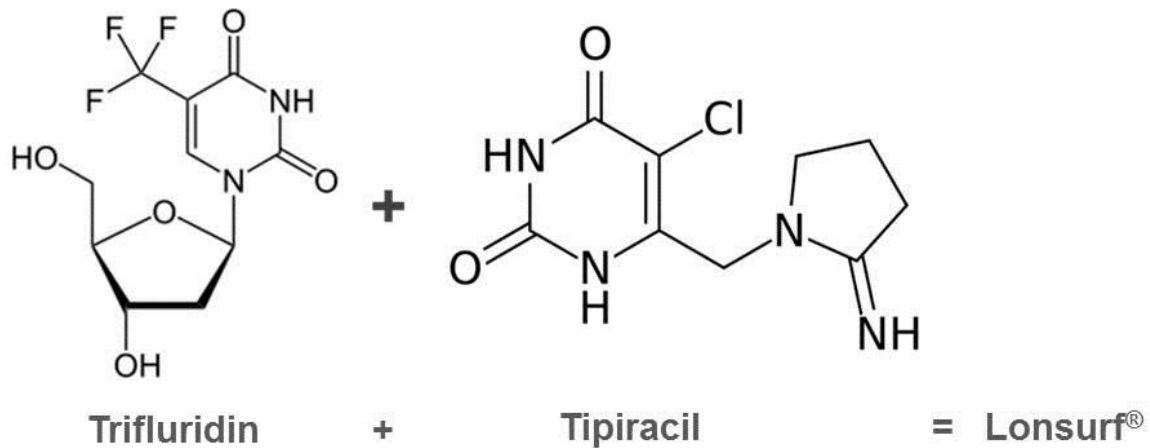


Abbildung 2-1: Arzneilich wirksame Bestandteile von TAS-102 (Lonsurf®)

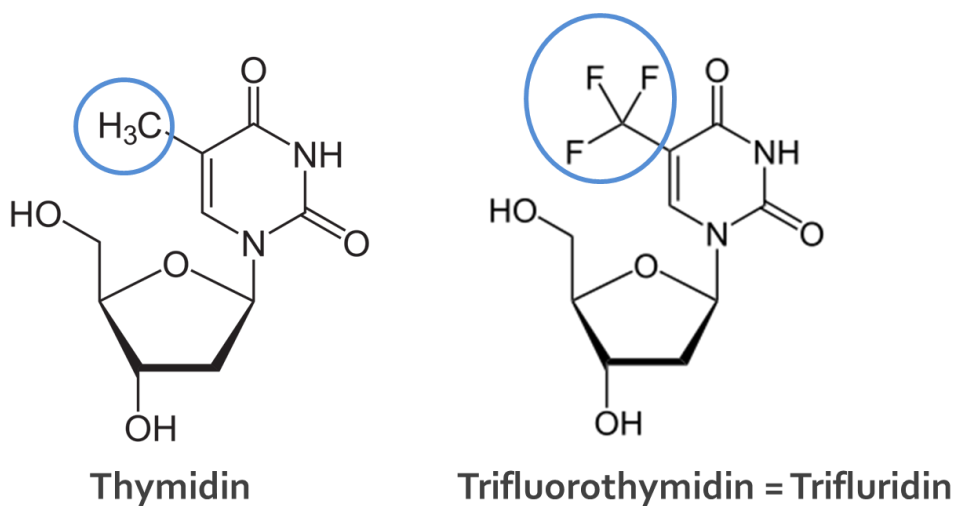


Abbildung 2-2: Strukturelle Ähnlichkeit von Thymidin und Trifluridin

**Trifluridin** weist starke strukturelle Ähnlichkeit mit dem Nucleosid Thymidin, einem natürlichen Baustein der DNA, auf (siehe Abbildung 2-2). Nach Aufnahme in die Zelle wird Trifluridin durch Kinasen phosphoryliert und dadurch zu einem **Nucleotid**-Analogon umgewandelt. Im Rahmen der Zellvermehrung wird dieses Trifluorothymidin-Triphosphat (FTTP) während der DNA-Replikation anstelle des natürlichen Bausteins Thymidin für die DNA-Synthese verwendet. Dadurch werden zum einen DNA-Strangbrüche verursacht, vor allem aber wird der Zellzyklus p53-abhängig in der G2-Phase angehalten (Emura et al., 2004; Matsuoka et al., 2015). Dadurch wird die weitere Zellproliferation und das Tumorstadium verhindert, was die primäre antitumorale Aktivität von Lonsurf® in vivo bedingt.



Zusätzlich wirkt Trifluridin hemmend auf die Thymidilat-Synthase (TS). Diese ist maßgeblich an der Biosynthese des Nukleotids dTMP (Desoxythymidinmonophosphat) beteiligt, einem Baustein, der für die DNA-Synthese und Reparatur notwendig ist. Durch Hemmung der TS wird dieser Prozess gestört, was letztendlich zur DNA-Fragmentierung und zum Zelltod führt (siehe Abbildung 2-3).

Trifluridin unterliegt nach oraler Gabe einem hohen First-Pass-Effekt und wird rasch durch das Enzym Thymidin-Phosphorylase (TPase) abgebaut. Die Kombination von Trifluridin mit einem Inhibitor der TPase, Tipiracil-Hydrochlorid, wirkt dem entgegen und erhöht die Bioverfügbarkeit und somit die wirksame Konzentration von Trifluridin (Mayer et al., 2015; Servier Deutschland GmbH, 2016).

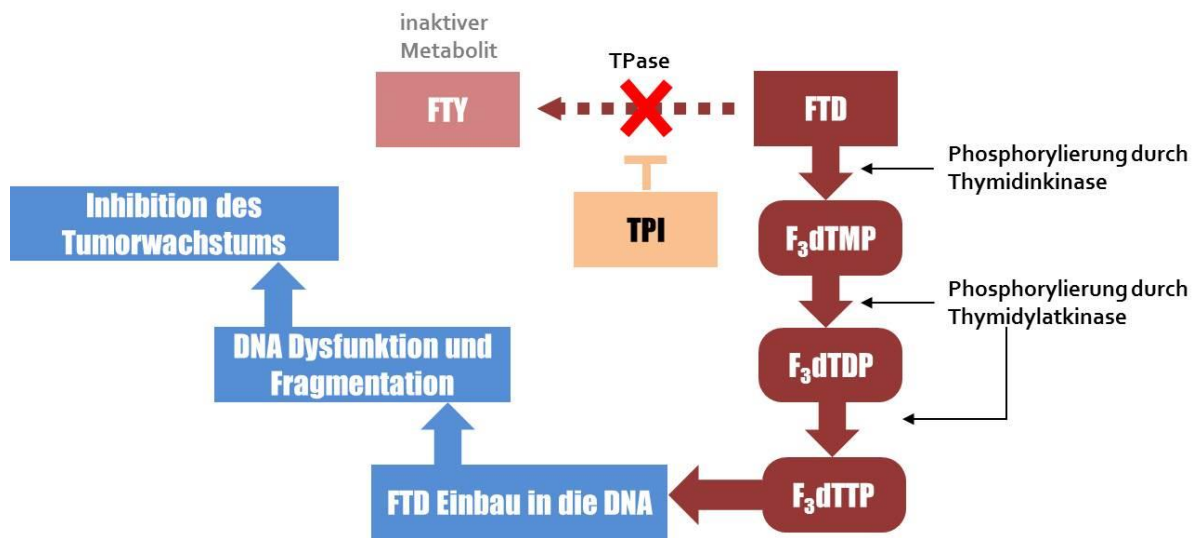


Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von TAS-102 (Lonsurf®)

DNA: Desoxyribonukleinsäure; F<sub>3</sub>dTMP/-DP/-TP Trifluorothymidin-monophosphat/ -diphosphat/ -triphosphat; FTD: Trifluridin; FTY: 5-Trifluoromethyluracil; TPase: Thymidin-Phosphorylase; TPI: Tipiracil

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### Behandlung des mKRR in Deutschland

Für die Behandlung des mKRR stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. Prinzipiell muss bei der Behandlung zwischen jenen Patienten unterschieden werden, die resektable Metastasen aufweisen, und jenen Patienten, bei denen eine Heilung durch Resektion der Metastasen nicht möglich ist (siehe Abbildung 2-4). Besteht die Möglichkeit einer kompletten R0-Resektion (vollständige Entfernung des Tumorgewebes), sollte die Operation angestrebt werden, ergänzt durch eine peri- oder postoperative medikamentöse Tumorthherapie. Auch bei einem primär nicht-resektablen Zustand sollte die Möglichkeit bedacht werden, dass durch eine intensive

Chemotherapie Metastasen so weit verkleinert werden können, dass sie doch für eine Resektion geeignet werden. Allerdings kommt die Mehrheit der Patienten im metastasierten Krankheitsstadium für eine potentiell kurative Resektion nicht in Frage, so dass hier die Therapie eine palliative Zielsetzung verfolgt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014; DGHO, 2016a; DGHO, 2016b; Van Cutsem et al., 2016).

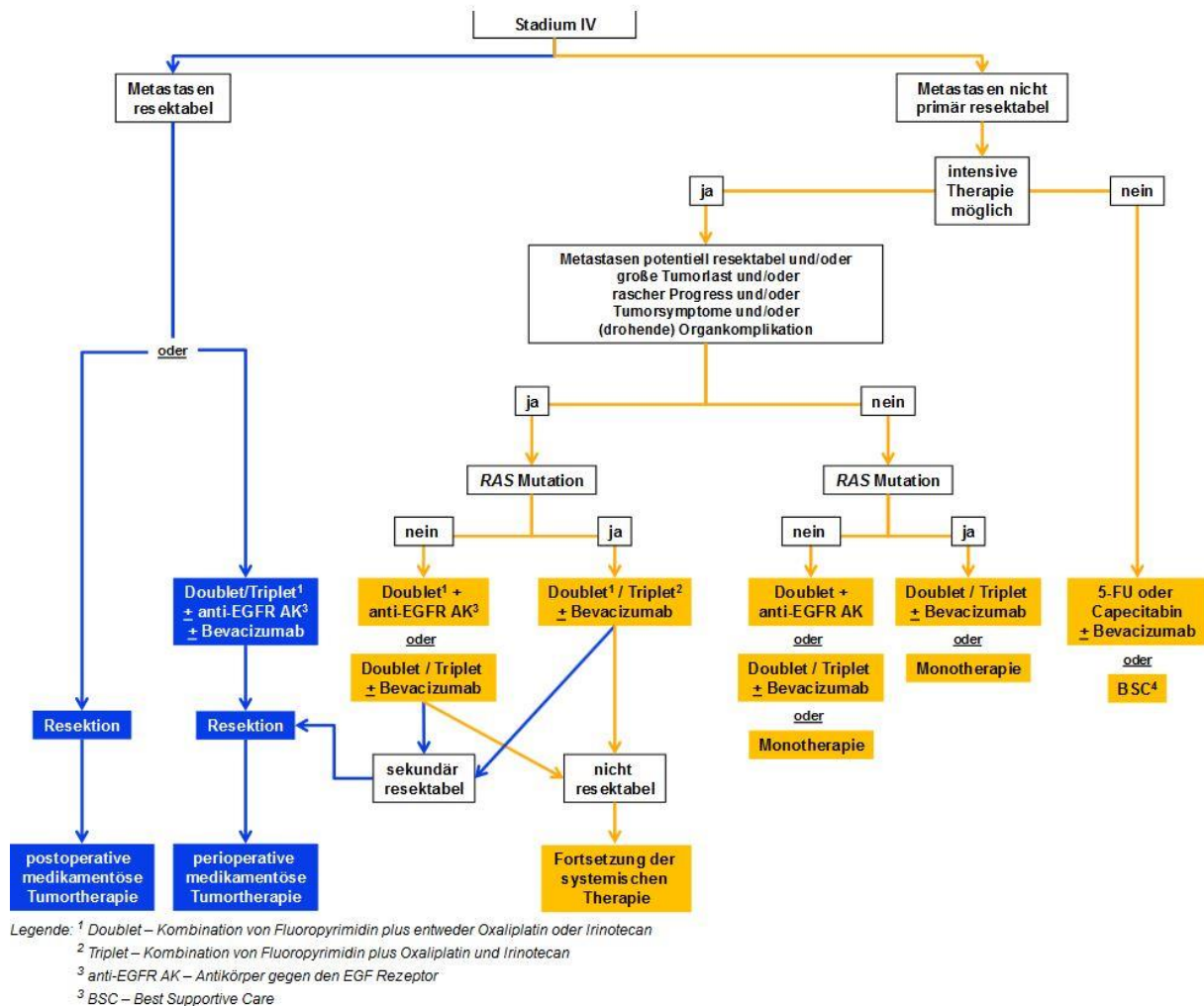


Abbildung 2-4: Ziel-orientierter Therapie-Algorithmus der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) für das Stadium IV (mKRC)

Die systemischen Therapiemöglichkeiten für Patienten mit mKRC haben sich in den letzten Jahren stetig erweitert. Zur Verfügung stehen Substanzen für eine klassische, zytotoxische Chemotherapie sowie die sogenannten zielgerichteten Therapeutika, die entweder in Kombination mit klassischer Chemotherapie oder als Monotherapie eingesetzt werden. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die in Deutschland zur Behandlung des mKRC zugelassenen Substanzen und deren Wirkmechanismen (Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: Zur Behandlung des mKRR zugelassene Substanzen und deren Wirkmechanismen

<b>Substanz (Pharmakotherapeutische Gruppe)</b>	<b>Wirkmechanismus (nach Abschnitt 5.2 der jeweiligen Fachinformation)</b>
<b>Chemotherapeutika</b>	
5-Fluorouracil (Antineoplastische Substanzen, Antimetabolit, Pyrimidinanaloga)	5-Fluorouracil ist ein selbst nicht anti-neoplastisch wirksames synthetisches fluoriertes Pyrimidinderivat. Die Hemmung der Zellteilung erfolgt nach Metabolisierung durch die aktiven Metabolite 5-Fluorouridintriphosphat (FUTP) und 5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat (FdUMP). Bekannte Wirkmechanismen: – Blockade der DNA-Synthese (Hemmung der Thymidilat-Synthase durch FdUMP) – Hemmung der RNA-Synthese (Bildung fehlerhaft strukturierter RNA durch Einbau von FUTP) – DNA-Strangbrüche nach Einbau von 5-Fluorodesoxyuridintriphosphat (phosphoryliertes FdUMP) in die DNA. Die Hemmeffekte zeigen sich vor allem in Zellen, die schnell wachsen und so in höherem Umfang 5-Fluorouracil aufnehmen. 5-FU wird generell in Kombination mit Folinsäure eingesetzt (TEVA GmbH, 2014).
Capecitabin (Pyrimidin-Analoga, Antineoplastische Mittel)	Capecitabin ist ein nicht zytotoxisches Fluoropyrimidincarbat, das als eine oral eingenommene Vorstufe der zytotoxischen Substanz 5-Fluorouracil (5-FU) seine Wirkung entfaltet. Die Umwandlung geschieht über mehrere enzymatische Schritte. Das Enzym, das die abschließende Umwandlung zu 5-FU katalysiert (die Thymidin-Phosphorylase), kommt in Tumorgewebe und gesundem Gewebe vor (in letzterem jedoch üblicherweise in geringerer Konzentration). (Roche Pharma AG, 2015)
Irinotecan (Andere antineoplastische Wirkstoffe)	Irinotecan ist ein halbsynthetisches Derivat von Camptothecin. Es handelt sich um einen antineoplastischen Wirkstoff, der als spezifischer Inhibitor der DNA Topoisomerase I agiert. In den meisten Geweben wird Irinotecan durch die Carboxylesterase zu SN-38 metabolisiert, welches sich in gereinigter Topoisomerase I als aktiver als Irinotecan und für mehrere Tumorzelllinien von Mäusen und Menschen als zytotoxischer als Irinotecan erwies. Die Hemmung der DNA-Topoisomerase I durch Irinotecan oder SN-38 verursacht Einzelstrang-DNA-Läsionen, die die Replikationsgabel der DNA blockieren und für die Zytotoxizität verantwortlich sind. Die zytotoxische Wirkung erwies sich als zeitabhängig und war spezifisch für die S-Phase. (onkovis GmbH, 2013)

<b>Substanz (Pharmakotherapeutische Gruppe)</b>	<b>Wirkmechanismus (nach Abschnitt 5.2 der jeweiligen Fachinformation)</b>
Mitomycin (Andere zytotoxische Antibiotika)	Das Antibiotikum Mitomycin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylantien. Mitomycin entfaltet seine zytostatischen Eigenschaften nach Metabolisierung. Nach Reduktion des vorliegenden Chinons zu einem Hydrochinon wird die Methoxygruppe abgespalten, der Aziridinring geöffnet und die Urethanseitenkette abgespalten. Es entsteht dabei ein bifunktionelles Alkylans, das auch in der Lage ist, die komplementären DNS-Stränge quer zu vernetzen. Eine weitere alkylierende Gruppe kann an der Aminogruppe des Hydrochinonringes entstehen. Mitomycin wirkt in der späten G1-, in der S- und in der G2-Phase des Zellzyklus. (TEVA GmbH, 2016a)
Oxaliplatin (Andere antineoplastische Mittel, platinhaltige Verbindungen)	<p>Oxaliplatin ist eine antineoplastische Substanz und gehört zu einer neuen Klasse von Platinderivaten, bei denen das Platinatom mit 1,2-Diaminocyclohexan („DACH“) und einer Oxalatgruppe komplexiert ist.</p> <p>Oxaliplatin zeigt in verschiedenen Tumormodellsystemen, einschließlich humaner kolorektaler Krebsmodelle, ein breites Spektrum zytotoxischer Aktivitäten (in vitro) und antitumorale Wirkungen (in vivo). Oxaliplatin wies auch in vitro und in vivo Aktivität in verschiedenen Cisplatin-resistenten Modellen auf.</p> <p>Eine synergistische zytotoxische Wirkung in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) wurde sowohl in vitro als auch in vivo beobachtet.</p> <p>Aus Studien zum Wirkmechanismus von Oxaliplatin, obwohl dieser noch nicht restlos geklärt ist, geht hervor, dass Aqua-Derivate, die im Rahmen der Biotransformation von Oxaliplatin entstehen, mit DNA interagieren und Inter- und Intrastrang-Quervernetzungen bilden, die einen Abbruch der DNA-Synthese bewirken, was zu Zytotoxizität und antitumorale Wirkung führt. (TEVA GmbH, 2016b)</p>
<b>Zielgerichtete Therapeutika - Blockade des EGF-vermittelten Signalwegs</b>	
Cetuximab (Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper)	<p>Cetuximab ist ein chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) gerichtet ist. EGFR-Signalwege sind an der Steuerung der Überlebensfähigkeit von Zellen, des Ablaufs des Zellzyklus, der Angiogenese, Zellmigration sowie der zellulären Invasion bzw. Metastasierung beteiligt.</p> <p>Cetuximab blockiert die Bindung endogener EGFR-Liganden und hemmt dadurch die Funktion des Rezeptors. Es induziert die Internalisierung des EGFR und kann somit zu dessen Downregulierung führen. Außerdem kann Cetuximab gezielt zytotoxische Effektorzellen des Immunsystems auf die EGFR-</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Substanz (Pharmakotherapeutische Gruppe)</b>	<b>Wirkmechanismus (nach Abschnitt 5.2 der jeweiligen Fachinformation)</b>
	exprimierenden Tumorzellen lenken und auf diese Weise die Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) vermitteln. (Merck KGaA, 2014)
Panitumumab (Antineoplastische Wirkstoffe, monoklonale Antikörper)	Panitumumab ist ein rekombinanter, vollständig humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Klasse IgG2. Er bindet mit hoher Affinität und Spezifität an den humanen EGF-Rezeptor (epidermal growth factor). Panitumumab bindet an die Liganden-bindende Domäne des EGFR und hemmt kompetitiv die Rezeptor-Autophosphorylierung, die von allen bekannten EGFR-Liganden induziert wird. Die Bindung von Panitumumab an den EGFR führt zur Verlagerung des Rezeptors ins Innere der Zelle, Hemmung des Zellwachstums, Induktion der Apoptose und Verminderung der Produktion von Interleukin 8 sowie vaskulärem endothelialelem Wachstumsfaktor. (AMGEN GmbH, 2015)
<b>Zielgerichtete Therapeutika - Blockade des VEGF-vermittelten Signalwegs</b>	
Aflibercept (Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel)	Aflibercept, in der wissenschaftlichen Literatur auch als VEGF-Trap bekannt, ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das aus VEGF-bindenden Teilen aus den extra-zellulären Domänen der humanen VEGF Rezeptoren 1 und 2 besteht, fusioniert mit dem Fc-Teil des humanen IgG1.  Aflibercept agiert als löslicher Rezeptor, der an VEGF-A bindet, und zwar mit höherer Affinität als dessen native Rezeptoren, aber auch an die Liganden PlGF und VEGF-B. Indem es so als „Ligandenfalle“ wirkt, hindert Aflibercept endogene Liganden daran, an ihre verwandten Rezeptoren zu binden, und blockiert dadurch die rezeptorvermittelte Signalübertragung.  Aflibercept blockiert die Aktivierung von VEGF-Rezeptoren und die Proliferation von Endothelzellen und hemmt dadurch das Wachstum von neuen Gefäßen, die Tumoren mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen. (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2016)
Bevacizumab (Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper)	Bevacizumab bindet an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor), den Schlüsselfaktor der Vaskulogenese und Angiogenese, und hemmt dadurch die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren, Flt-1 (VEGFR-1) und KDR (VEGFR-2) auf der Oberfläche von Endothelzellen. Die Neutralisierung der biologischen Aktivität von VEGF reduziert die Vaskularisierung von Tumoren, normalisiert das vorhandene Tumorgefäßsystem und hemmt die Bildung neuer Tumorgefäßsysteme, wodurch das Tumorwachstum gehemmt wird. (Roche Pharma AG, 2016)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Substanz (Pharmakotherapeutische Gruppe)</b>	<b>Wirkmechanismus (nach Abschnitt 5.2 der jeweiligen Fachinformation)</b>
Ramucirumab (Andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper)	Cyramza (Ramucirumab) ist ein humaner Antikörper, der spezifisch an den VEGF Rezeptor-2 bindet, und die Bindung von VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D blockiert. Dadurch verhindert Ramucirumab die Liganden-stimulierte Aktivierung des VEGF Rezeptor-2 und der nachgeordneten Signalkaskaden, einschließlich der p44/p42 Mitogen-aktivierten Proteinkinasen, wodurch die Liganden-induzierte Proliferation und Migration der humanen Endothelzellen neutralisiert wird.
Regorafenib <sup>1</sup> (Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitor)	Regorafenib ist ein oraler Tumordeaktivator, der multiple Proteinkinasen wirksam blockiert, einschließlich Kinasen, die an der Tumorangio-genese (VEGFR1, -2, -3, Tie2), Onkogenese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) und Tumor-Mikroumgebung (PDGFR, FGFR) beteiligt sind. (Bayer Pharma AG, 2015)
<p>1 Regorafenib wurde im April 2016 von der Bayer Pharma AG vom deutschen Markt genommen.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; ADCC: Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity); BRAF: Proto-Onkogen (rapidly accelerated fibrosarcoma Isoform B); BRAFV600E: Genmutation, durch die die Aminosäure Valin an Position 600 durch Glutamat ersetzt wird; DNA: Desoxyribonukleinsäure; EGF: epidermaler Wachstumsfaktor (epidermal growth factor); EGFR: EGF-Rezeptor; Fc: Fragment crystallizable (Teil des Immunglobulins); FdUMP: 5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (fibroblast growth factor receptor); FUTP: 5-Fluorouridintriphosphat; Ig: Immunglobulin; PDGFR: Platelet-derived Growth Factor-Rezeptor; PlGF: plazentaler Wachstumsfaktor (placental growth factor); RAF: Proto-Onkogen (rapidly accelerated fibrosarcoma); RET: Proto-Onkogen (rearranged during transfection); RNA: Ribonukleinsäure; S-Phase: Synthese-Phase Zellteilung; Tie2: Tunica interna endothelial cell kinase 2; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor); VEGFR: VEGF-Rezeptor</p>	

In den Leitlinien wird als Erstlinientherapie eine fluoropyrimidinbasierte Chemotherapie aus 5-Fluorouracil (5-FU) bzw. Capecitabin und Folinsäure empfohlen, gegebenenfalls ergänzt durch Oxaliplatin (sogenanntes FOLFOX-Behandlungsschema) oder Irinotecan (FOLFIRI). Die Kombination von klassischer Chemotherapie mit größtenteils biotechnologisch hergestellten zielgerichteten Therapeutika verbessert das Therapieansprechen weiter, allerdings sind Kombinationstherapien mit stärkeren Nebenwirkungen behaftet. An zielgerichteten Therapeutika stehen monoklonale Antikörper (Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab, Ramucirumab) und ein rekombinantes Fusionsprotein (Aflibercept) auf dem deutschen Markt zur Verfügung. Bei Fortschreiten der Erkrankung nach einer Erstlinientherapie soll eine individualisierte Zweit- oder Drittlinientherapie erfolgen, die von der Vortherapie, dem Therapieziel und dem KRAS-Status bestimmt wird (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014; DGHO, 2016a; DGHO, 2016b; Van Cutsem et al., 2016).

***Klassische Chemotherapeutika***

Klassische Chemotherapeutika schränken das Tumorwachstum ein, indem sie die Zellteilung hemmen. Dieser Effekt ist per se nicht selektiv, wirkt sich aber hauptsächlich auf sich besonders schnell teilende Zellen, z. B. Tumorzellen aus, wohingegen ausdifferenzierte Körperzellen in geringerem Maße betroffen sind.

5-FU (intravenös verabreicht) bzw. seine oral eingenommene Vorläufersubstanz Capecitabin werden in der Zelle zu den aktiven Metaboliten 5-Fluorouridintriphosphat (FUTP) und 5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat (FdUMP) verstoffwechselt. Diese hemmen die Zellteilung, indem sie die DNA-Synthese (mittels Hemmung der TS durch FdUMP) sowie die RNA-Synthese blockieren und DNA-Strangbrüche nach Einbau von phosphoryliertem FdUMP in die DNA verursachen. 5-FU wird mit Folinsäure kombiniert, um die zytotoxische Wirkung zu verstärken (TEVA GmbH, 2014; Roche Pharma AG, 2015).

Oxaliplatin (intravenös verabreicht) ist ein Platinderivat, welches durch einen noch nicht restlos geklärten Mechanismus in der Zelle zur Bildung von Quervernetzungen der DNA führt, was die DNA-Synthese inhibiert und zytotoxisch und antitumoral wirkt (TEVA GmbH, 2016b).

Irinotecan (intravenös verabreicht) hemmt die DNA-Topoisomerase I. Dies verursacht Einzelstrang-DNA-Läsionen, die die Replikationsgabel der DNA blockieren und somit zytotoxisch wirken (onkovis GmbH, 2013).

Mitomycin (intravenös verabreicht) ist ein Antibiotikum, welches DNA (und in geringerem Maße RNA) alkyliert, auf diese Weise die DNA-Synthese hemmt und somit zytotoxisch wirkt. Zusätzlich können freie Peroxidradikale freigesetzt werden, die DNA-Brüche hervorrufen (TEVA GmbH, 2016a).

***Zielgerichtete Substanzen***

Die neueren, zielgerichteten Substanzen schränken das Tumorwachstum ein, indem sie die Angiogenese durch Hemmung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (vascular endothelial growth factor, VEGF) unterbinden oder die Signalkaskade des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (epidermal growth factor receptor, EGFR) unterbrechen.

***VEGF-Inhibitoren***

Die Bildung neuer Blutgefäße (Angiogenese) ist ein physiologischer, für normales Wachstum nötiger Vorgang und wird auch von Tumorzellen induziert, um eine ausreichende Versorgung des Tumors mit Nährstoffen und Sauerstoff sicherzustellen und Tumorwachstum zu ermöglichen. Die Angiogenese ist ein komplexer, streng regulierter Prozess, der über verschiedene Signalmoleküle und deren Bindung an die zugehörigen Rezeptoren gesteuert wird. Eine wichtige Rolle spielt hierbei die Familie der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (vascular endothelial growth factors, VEGF) mit ihren Subtypen VEGF A-E sowie dem plazentalen Wachstumsfaktor (PlGF) (Marques et al., 2013).

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>; intravenös verabreicht) ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der an VEGF-A (auch VEGF genannt) bindet und damit die Aktivierung der entsprechenden Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 auf der Oberfläche von Endothelzellen verhindert. Das Tumorwachstum wird auf diese Weise eingeschränkt (Roche Pharma AG, 2016).

Aflibercept (Zaltrap<sup>®</sup>; intravenös verabreicht) ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus den VEGF-bindenden Teilen der humanen VEGF-Rezeptoren 1 und 2 und dem Fc-Teil des humanen Immunglobulins (Ig)G1. Dieser lösliche Antikörper bindet nicht nur an VEGF-A, sondern auch an VEGF-B und PlGF, fängt diese ab und blockiert so die rezeptorvermittelte Signalübertragung (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2016).

Ramucirumab (Cyramza<sup>®</sup>; intravenös verabreicht) ist ein humaner Antikörper, der spezifisch an den VEGF-Rezeptor-2 bindet, und die Bindung von VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D blockiert. Dadurch wird die Liganden-stimulierte Aktivierung des VEGF-Rezeptor-2 und der nachgeordneten Signalkaskaden verhindert, wodurch die Liganden-induzierte Proliferation und Migration der humanen Endothelzellen neutralisiert wird (Lilly Deutschland GmbH, 2016).

Regorafenib (Stivarga<sup>®</sup>; oral verabreicht) inhibiert eine Vielzahl von Proteinkinasen und blockiert unter anderem Rezeptorkinasen, die an der Tumorangio-genese beteiligt sind (VEGFR-1, -2, -3, Tie2). Darüber hinaus beeinflusst Regorafenib noch weitere Signalwege, wie z. B. über BRAF (rapidly accelerated fibrosarcoma Isoform B) oder PDGFR (Platelet-derived Growth Factor Receptor) vermittelte Signalkaskaden, und das Tumorwachstum wird durch die antiangiogene und antiproliferative Wirkung gehemmt (Bayer Pharma AG, 2015). Regorafenib wurde im April 2016 vom deutschen Markt genommen.

### *EGFR-Inhibitoren*

EGFR-Signalwege sind im gesunden Organismus beteiligt an der Steuerung des Zellüberlebens, des Zellzyklus, der Angiogenese und der Zellmigration. EGFR gehört zur Unterfamilie der Typ-I-Rezeptor-Tyrosinkinasen und wird auch auf diversen Tumorzelllinien exprimiert. Die Aktivierung der EGFR-Signalkaskade stimuliert das Tumorzellwachstum und Angiogenese und ist an zellulärer Invasion bzw. Metastasierung beteiligt. Anti-EGFR-Therapeutika sind nur bei Tumoren mit Wildtyp-RAS-Status wirksam, in denen das KRAS-Onkogen (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) nicht mutiert ist (Merck KGaA, 2014; AMGEN GmbH, 2015).

Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>; intravenös verabreicht) ist ein chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch gegen EGFR gerichtet ist, die Bindung endogener Liganden verhindert und somit die EGFR-Signalkaskade hemmt. Cetuximab induziert die Internalisierung des Rezeptors und kann somit die Rezeptordichte verringern (Merck KGaA, 2014).

Panitumumab (Vectibix<sup>®</sup>; intravenös verabreicht) ist ein rekombinanter, vollständig humaner monoklonaler IgG2-Antikörper. Er bindet an EGFR, hemmt kompetitiv die durch



Ligandenbindung induzierte Autophosphorylierung des Rezeptors, induziert dessen Internalisierung und hemmt die EGFR-Signalkaskade (AMGEN GmbH, 2015).

### **Gegenüberstellung des Wirkmechanismus von TAS-102**

TAS-102 (Lonsurf<sup>®</sup>) ist eine Kombination zweier niedermolekularer Wirkstoffe, Trifluridin und Tipiracil-Hydrochlorid. Der antineoplastisch wirksame Bestandteil Trifluridin wird zu einem Nukleotid-Analogen metabolisiert und in die DNA eingebaut, wodurch die DNA-Funktion gestört und die Zellproliferation verhindert wird. Dies wirkt sich insbesondere schädigend auf sich schnell teilende Zellen, wie z. B. Tumorzellen, aus.

Damit unterscheidet sich die primäre antineoplastische Wirkung von TAS-102 (Lonsurf<sup>®</sup>) gegenüber dem Effekt des klassischen Chemotherapeutikums 5-FU. Während die konventionellen Uracil-basierten Fluoropyrimidine hauptsächlich über eine Hemmung der TS wirken (Blockade der DNA-Synthese), wirkt Trifluridin primär über den Einbau in die DNA (siehe Abbildung 2-5) (Emura et al., 2004). Dabei wird es deutlich stärker in die DNA inkorporiert als andere Nukleotid-Analoga; Messungen ergaben eine etwa 300-fach höhere Konzentration von Trifluridin im Vergleich zu 5-FU in der DNA kultivierter Zellen (Lenz et al., 2015).

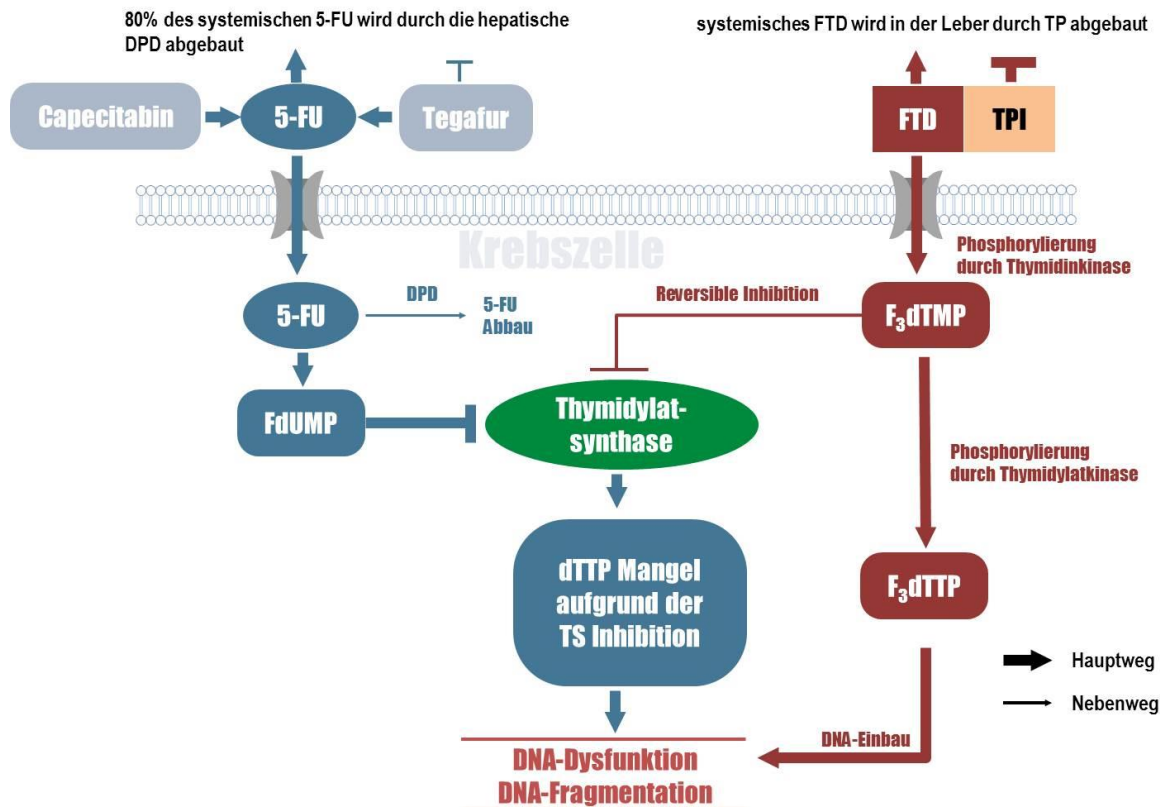


Abbildung 2-5: Gegenüberstellung der primären Wirkmechanismen von 5-FU und Trifluridin (nach Lenz et al. 2015)

5-FU: 5-Fluorouracil; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DPD: Dihydropyrimidinehydrogenase; dTTP: Desoxythymiditriphosphat; F3dTMP/-TP: Trifluorothymidin-monophosphat/-triphosphat; FdUMP: Fluorodesoxyuridinmonophosphat; FTD: Trifluridin; TP: Thymidin-Phosphorylase; TS: Thymidylat-Synthase; TPI: Tipiracil

Patienten, die mit 5-FU behandelt worden sind, zeigen bei erneuter Behandlung oft eine verringerte Empfindlichkeit oder Resistenz, was sich eventuell durch eine Überexpression von Enzymen wie der TS in malignen Zellen erklären lässt (Lenz et al., 2015).

Die Tatsache, dass Trifluridin primär unabhängig von der TS wirkt, kann eine Erklärung für die klinische Wirksamkeit von TAS-102 (Lonsurf<sup>®</sup>) bei therapierefraktären Patienten (inklusive 5-FU-Vortherapie) sein. Durch den unterschiedlichen primären Wirkmechanismus kann TAS-102 (Lonsurf<sup>®</sup>) potentiell Resistenzen gegenüber konventionellen Fluoropyrimidinen überwinden. In nicht-klinischen Studien zeigte TAS-102 entsprechend antitumorale Wirkung gegen 5-FU-sensitive wie auch 5-FU-resistente Zelllinien (Lenz et al., 2015; Servier Deutschland GmbH, 2016).

Für Patienten mit mKRK, welche alle initialen Therapiemöglichkeiten (Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, Irinotecan, anti-VEGF-Therapeutika und, für Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren, anti-EGFR-Therapeutika) bereits ausgeschöpft hatten, stand bisher lediglich noch BSC zur Verfügung. TAS-102 stellt daher eine weitere wichtige Behandlungsoption für Patienten mit refraktärem mKRK dar (Bayer Pharma AG, 2015; Servier Deutschland GmbH, 2016).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), 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.	nein	25.04.2016	A

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen in Tabelle 2-4 entstammen der Fachinformation von Lonsurf<sup>®</sup> (Servier Deutschland GmbH, 2016) sowie Angaben des pharmazeutischen Unternehmers.

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

#### Informationsbeschaffung für Abschnitt 2.1

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel in Abschnitt 2.1.1 stammen aus der Fachinformation zu Lonsurf<sup>®</sup> sowie aus firmeninternen Angaben des pharmazeutischen Unternehmers.

Die Beschreibung der Wirkmechanismen beruht auf den jeweiligen Fachinformationen (Quelle: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)) und in einer ergänzenden Handsuche identifizierten Originalartikeln. Alle verwendeten Quellen sind jeweils zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

#### Informationsbeschaffung für Abschnitt 2.2

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, wurden der Fachinformation von Lonsurf<sup>®</sup> entnommen.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] AMGEN GmbH. 2015. Fachinformation Vectibix<sup>®</sup>, Stand März 2015. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 17.06.2016].
- [2] Bayer Pharma AG. 2015. Fachinformation Stivarga<sup>®</sup>, Stand Dezember 2015. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 17.06.2016].
- [3] DGHO. 2016a. Kolonkarzinom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@view/html/index.html> [Aufgerufen am 08.07.2016].
- [4] DGHO. 2016b. Rektumkarzinom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@view/html/index.html> [Aufgerufen am 08.07.2016].
- [5] Emura, T., Suzuki, N., Yamaguchi, M., et al. 2004. A novel combination antimetabolite, TAS-102, exhibits antitumor activity in FU-resistant human cancer cells through a mechanism involving FTD incorporation in DNA. *International journal of oncology*, 25, 571-8.
- [6] Leitlinienprogramm Onkologie. 2014. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1. Verfügbar: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-007OLI\\_S3\\_KRK\\_2014-08.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_KRK_2014-08.pdf) [Aufgerufen am 31.07.2015].
- [7] Lenz, H. J., Stintzing, S. & Loupakis, F. 2015. TAS-102, a novel antitumor agent: A review of the mechanism of action. *Cancer treatment reviews*, 41, 777-83.
- [8] Lilly Deutschland GmbH. 2016. Fachinformation Cyramza<sup>®</sup>, Stand Januar 2016. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 17.06.2016].
- [9] Marques, I., Araujo, A. & de Mello, R. A. 2013. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer: current and future perspectives. *World journal of gastroenterology*, 19, 7955-71.
- [10] Matsuoka, K., Iimori, M., Niimi, S., et al. 2015. Trifluridine Induces p53-Dependent Sustained G2 Phase Arrest with Its Massive Misincorporation into DNA and Few DNA Strand Breaks. *Molecular cancer therapeutics*, 14, 1004-13.
- [11] Mayer, R. J., Van Cutsem, E., Falcone, A., et al. 2015. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine*, 372, 1909-19.
- [12] Merck KGaA. 2014. Fachinformation Erbitux<sup>®</sup>, Stand Juni 2014. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 04.11.2015].
- [13] onkovis GmbH. 2013. Fachinformation Irinotecan onkovis. Stand November 2013. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 17.06.2016].
- [14] Roche Pharma AG. 2015. Fachinformation Xeloda<sup>®</sup>, Stand September 2015. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 17.06.2016].
- [15] Roche Pharma AG. 2016. Fachinformation Avastin<sup>®</sup>, Stand Juni 2016. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 17.06.2016].
- [16] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2016. Fachinformation Zaltrap<sup>®</sup>, Stand Mai 2016. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 17.06.2016].
- [17] Servier Deutschland GmbH. 2016. Fachinformation Lonsurf<sup>®</sup>, Stand April 2016.
- [18] TEVA GmbH. 2014. Fachinformation Fluorouracil-GRY<sup>®</sup>, Stand Februar 2014. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 17.06.2016].

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [19] TEVA GmbH. 2016a. Fachinformation Mitomycin-Teva<sup>®</sup>, Stand Februar 2016. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 17.06.2016].
- [20] TEVA GmbH. 2016b. Fachinformation Oxaliplatin-GRY<sup>®</sup>, Stand März 2016. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 17.06.2016].
- [21] Van Cutsem, E., Cervantes, A., Adam, R., et al. 2016. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*.