

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)

Servier Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 02.10.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
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	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
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: Wirkstoffe mit Zulassung für das metastasierte Magenkarzinom	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Arzneilich wirksame Bestandteile von FTD/TPI (Lonsurf®)	6
Abbildung 2-2: Strukturelle Ähnlichkeit von Thymidin und FTD	7
Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von FTD/TPI (Lonsurf®) (modifiziert nach (Lenz et al., 2015)).....	8
Abbildung 2-4: Algorithmus für die Therapie im Stadium IV (DGHO, 2018)	9
Abbildung 2-5: Gegenüberstellung der primären Wirkmechanismen von 5-FU und FTD (nach (Lenz et al., 2015))	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
F ₃ dTMP/-DP/-TP	Trifluorothymidin-monophosphat/ -diphosphat/ - triphosphat
5-FU	5-Fluorouracil
ADCC	Antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DPD	Dihydropyrimidindehydrogenase
dTMP	Desoxythymidinmonophosphat
dTTP	Desoxythymiditriphosphat
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor (epidermal growth factor)-Rezeptor
FdUMP	5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat
FTD	Trifluridin (α,α,α -Trifluorothymidin)
FTTP	Trifluorothymidin-Triphosphat
FTY	5-Trifluoromethyluracil
FUTP	5-Fluorouridintriphosphat
HER2	Menschlicher epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2
KRK	Kolorektales Karzinom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
TPase	Thymidin-Phosphorylase
TPI	Tipiracil
TS	Thymidilat-Synthase
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)

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

Wirkstoff:	Trifluridin und Tipiracil (als Tipiracil-Hydrochlorid)
Handelsname:	Lonsurf®
ATC-Code:	L01BC59

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.

Wirkmechanismus von Lonsurf® (Trifluridin/Tipiracil)

Lonsurf® ist eine oral anzuwendende Kombination aus dem Wirkstoff Trifluridin (FTD) und zusätzlich Tipiracil (TPI), das Patienten mit Magenkarzinom eine effektive Therapiemöglichkeit bietet. FTD ist als Antimetabolit der zytotoxische Bestandteil von Lonsurf. TPI hemmt den Abbau von FTD und sorgt dadurch für einen konstanten Wirkspiegel. FTD und TPI liegen in Lonsurf® im molaren Verhältnis von 1:0,5 vor (siehe Abbildung 2-1).

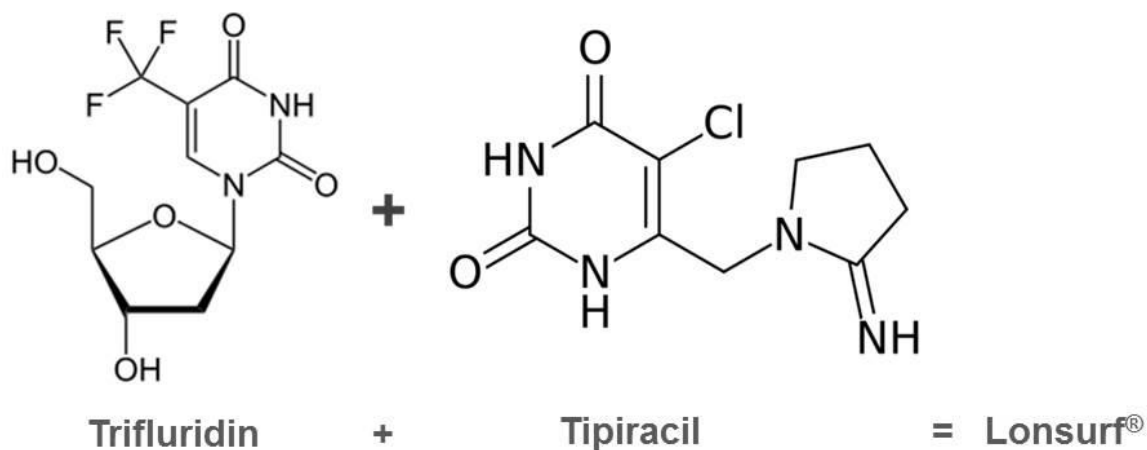


Abbildung 2-1: Arzneilich wirksame Bestandteile von FTD/TPI (Lonsurf®)

Eigenschaften der Wirkstoffkomponente Trifluridin

Bei FTD handelt es sich um einen antineoplastischen Wirkstoff aus der Gruppe der Antimetabolite. Diese hemmen primär das Tumorstwachstum, indem sie inhibierend auf sich schnell teilende Zellen wirken. Antimetabolite werden im Rahmen der Zellteilung bei der Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Replikation anstelle natürlicher Bausteine in die Erbsubstanz

DNA eingebaut. Durch diesen Fehleinbau werden die weitere Zellvermehrung und das Tumorwachstum gehemmt.

FTD weist starke strukturelle Ähnlichkeit mit dem Nukleosid Thymidin, einem natürlichen Baustein der DNA, auf (siehe Abbildung 2-2). Nach Aufnahme in die Zelle wird FTD durch Kinasen phosphoryliert und dadurch zu einem Nukleotid-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 Gap-Phase 2 des Zellzyklus angehalten (Emura et al., 2004; Matsuoka et al., 2015). Auf diese Weise wird die weitere Zellproliferation und das Tumorwachstum verhindert, was die primäre antitumorale Aktivität von Lonsurf® in vivo bedingt.

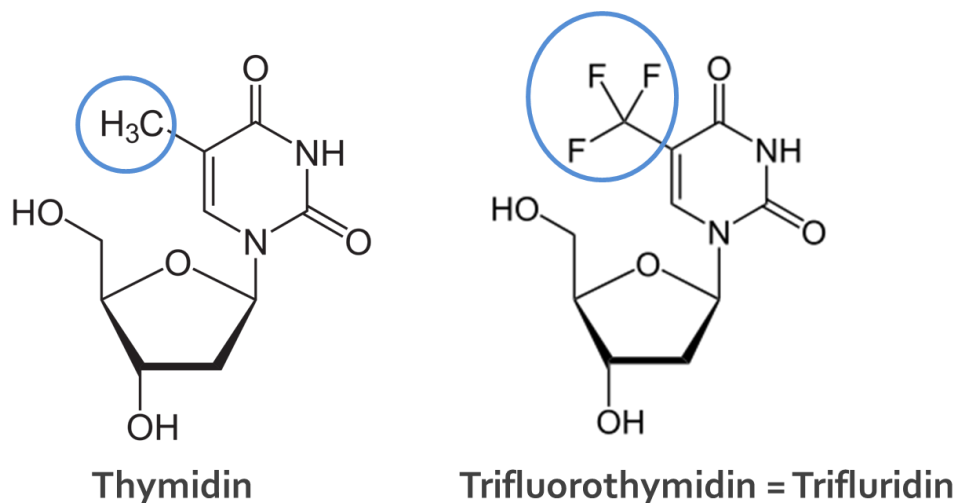


Abbildung 2-2: Strukturelle Ähnlichkeit von Thymidin und FTD

Zusätzlich wirkt FTD hemmend auf die Thymidilat-Synthase (TS). Diese ist maßgeblich an der Biosynthese des Nukleotids Desoxythymidinmonophosphat (dTMP) 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.

Eigenschaften der Wirkstoffkomponente Tipiracil

FTD unterliegt nach oraler Gabe einem hohen First-Pass-Effekt und wird rasch durch das Enzym Thymidin-Phosphorylase (TPase) abgebaut. TPI ist ein starker, spezifischer, kompetitiver Inhibitor der TPase. Die Kombination von FTD mit TPI-Hydrochlorid wirkt dem Abbau von FTD entgegen und erhöht die Bioverfügbarkeit und somit die wirksame Konzentration von FTD (Mayer et al., 2015; Servier Deutschland GmbH, 2019) (siehe Abbildung 2-3).

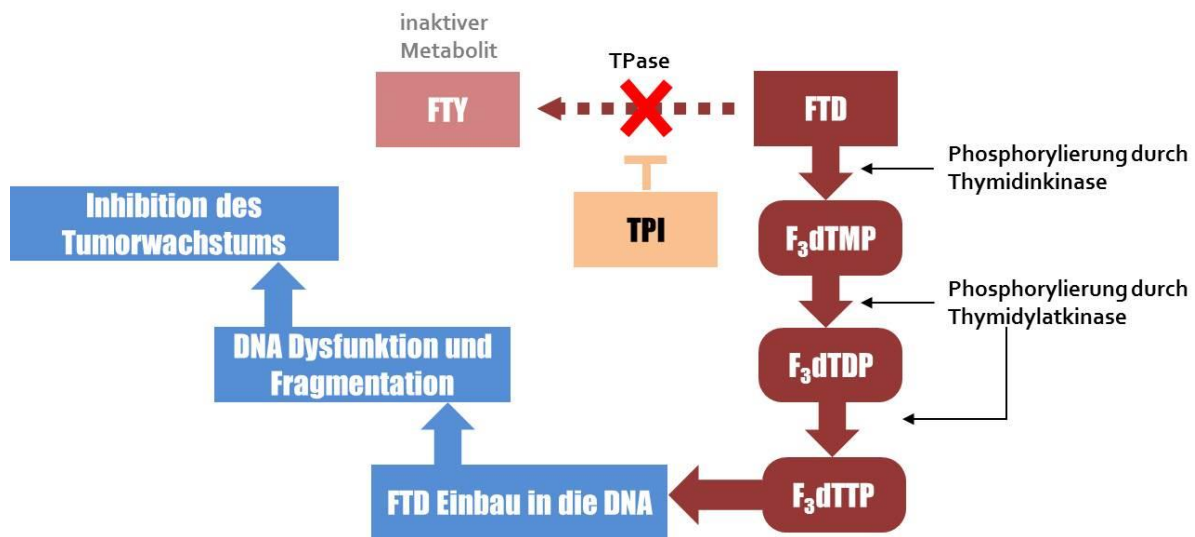


Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von FTD/TPI (Lonsurf®) (modifiziert nach (Lenz et al., 2015).

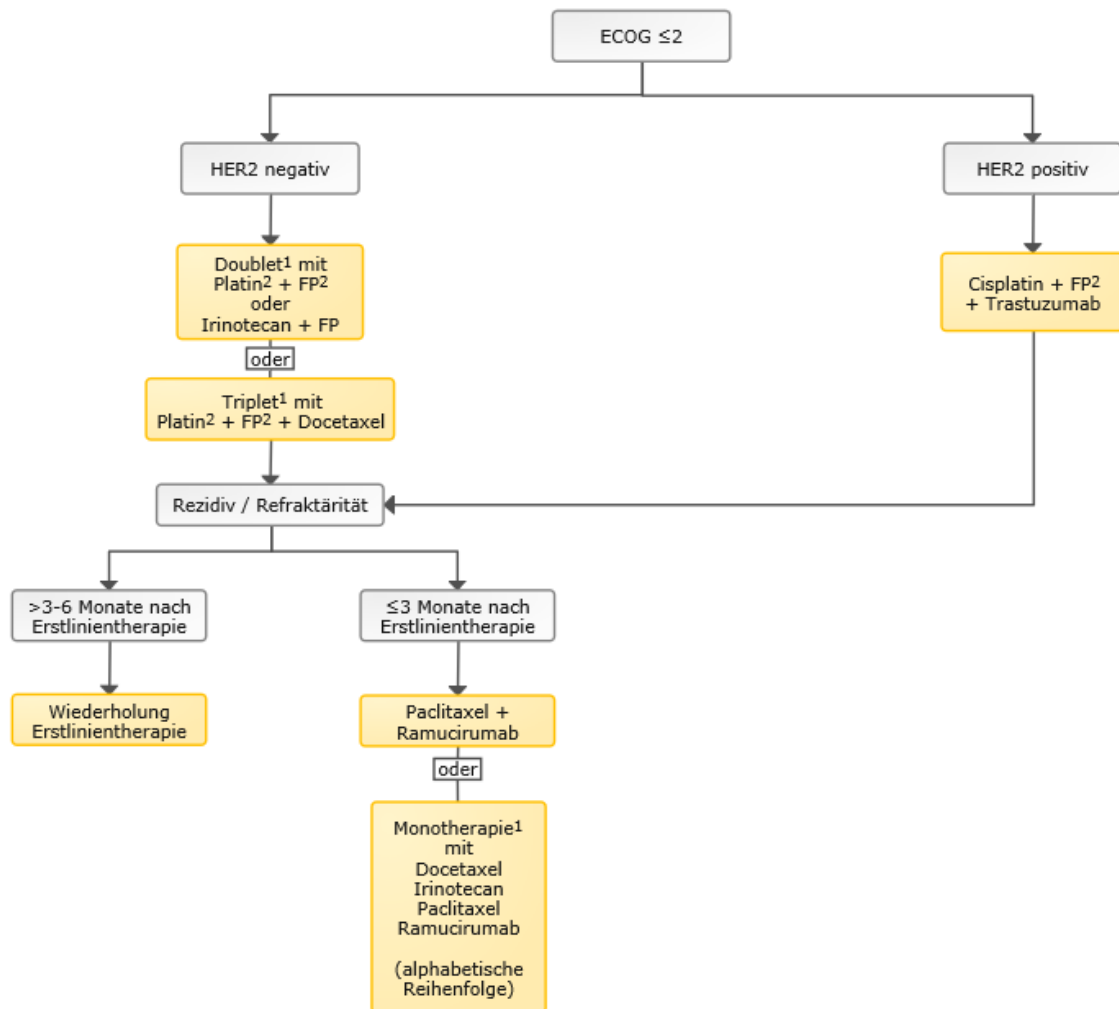
DNA: Desoxyribonukleinsäure; F₃dTMP/-DP/-TP: Trifluorothymidin-monophosphat/ -diphosphat/ -triphosphat; FTD: Trifluridin; FTY: 5-Trifluoromethyluracil; TPase: Thymidin-Phosphorylase; TPI: Tipiracil

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 metastasierten Magenkarzinoms in Deutschland

Die medikamentöse Behandlung des metastasierten Magenkarzinoms verfolgt das ausschließlich palliative Ziel, das Überleben zu verlängern und die Lebensqualität der Patienten zu erhalten (Smyth et al., 2016; Van Cutsem et al., 2016; DGHO, 2018). In Abbildung 2-4 ist der empfohlene Therapiealgorithmus der Guideline der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) für das metastasierte Magenkarzinom dargestellt. Die Empfehlungen der Leitlinien beziehen sich auf die ersten beiden Therapieregime. Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Lonsurf®, "als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind", existieren derzeit keine expliziten Empfehlungen (Smyth et al., 2016; Ter Veer et al., 2016; Van Cutsem et al., 2016; DGHO, 2018; NICE, 2018).

In Abbildung 2-4 ist der empfohlene Therapiealgorithmus für das metastasierte Magenkarzinom dargestellt.



Legende:

— palliative Therapie;

¹ Monotherapie - ein antineoplastisches Arzneimittel, Doublet - Kombination aus 2 antineoplastischen Arzneimitteln, Triplet - Kombination von 3 antineoplastischen Arzneimitteln; ²FP - Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil + Folinsäure, Capecitabin, S-1); Platin - Platinderivat (Cisplatin, Oxaliplatin);

Abbildung 2-4: Algorithmus für die Therapie im Stadium IV (DGHO, 2018)

In Deutschland sind eine Reihe von Wirkstoffen für die Therapie des metastasierten Magenkarzinoms zugelassen. Diese sind zum Teil auf bestimmte Therapielinien beschränkt. So sind Capecitabin, Docetaxel und Trastuzumab ausschließlich für die Erstlinientherapie zugelassen (onkovis GmbH, 2018; Roche Pharma AG, 2019a; TEVA GmbH, 2019a), Ramucirumab für Therapien nach der Erstlinie (Lilly Deutschland GmbH, 2019). Darüber hinaus gibt es Wirkstoffe, deren Einsatz beim metastasierten Magenkarzinom im Anwendungsgebiet nicht genau spezifiziert ist (siehe Tabelle 2-3). Einige dieser Wirkstoffe wurden bereits in den 1960er Jahren entwickelt und in den Markt eingeführt. Für das Anwendungsgebiet von Lonsurf[®] gibt es für diese Substanzen keine Evidenz.

Die folgende Tabelle 2-3 gibt einen Überblick über die Substanzen mit einer Zulassung für das metastasierte Magenkarzinom in Deutschland sowie deren Indikationen:

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Wirkstoffe mit Zulassung für das metastasierte Magenkarzinom

Substanz (Handelsname; Pharmakotherapeutische Gruppe)	Indikation bei Magenkrebs (nach Abschnitt 4.1 der jeweiligen Fachinformation)
5-Fluorouracil (Fluorouracil-GRY®; Antineoplastische Substanzen, Antimetabolite, Pyrimidinanaloga)	Fortgeschrittenes Magenkarzinom (TEVA GmbH, 2019b).
Capecitabin (Xeloda®; Pyrimidin- Analoga, Antineo- plastische Mittel)	First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms in Kombination mit einem platinhaltigen Anwendungsschema (Roche Pharma AG, 2019b).
Carmustin (Carmubris®; antineoplastische Mittel, zytozid)	Maligne Tumoren im Gastrointestinalbereich: nur bei fortgeschrittener Erkrankung, wenn andere das Zellwachstum hemmende Mittel versagt haben (Tillomed Pharma GmbH, 2018).
Docetaxel (Docetaxel-ratiopharm®; Taxane)	Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin und 5-FU angezeigt zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens, einschließlich Adenokarzinom der gastroösophagealen Übergangszone, die keine vorherige Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben (TEVA GmbH, 2019a).
Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Bendalis; zytostatisch wirksames Antibiotikum der Anthrazylingruppe)	Fortgeschrittenes Magenkarzinom (Bendalis GmbH, 2014)
Epirubicin (Epirubicin onkovis; zytostatisch wirksames Antibiotikum der Anthrazylingruppe)	Fortgeschrittenes Magenkarzinom (onkovis GmbH, 2014).
Mitomycin (Mitomycin medac; andere zytotoxische Antibiotika)	Fortgeschrittenes Magenkarzinom (medac GmbH, 2016)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Substanz (Handelsname; Pharmakotherapeutische Gruppe)	Indikation bei Magenkrebs (nach Abschnitt 4.1 der jeweiligen Fachinformation)
Ramucirumab (Cyamza®; andere antineo-plastische Mittel, monoklonale Antikörper)	Cyamza® ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie. Cyamza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind. (Lilly Deutschland GmbH, 2019)
Tegafur/Gimeracil/Oteracil (Teysuno®; antineoplastische Mittel, Antimetabolite)	Teysuno® ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin (Nordic Pharma GmbH, 2018).
Trastuzumab (Herceptin®; Antineoplastische Substanzen, monoklonale Antikörper)	Herceptin® ist in Kombination mit Capecitabin oder 5-Fluorouracil und Cisplatin indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom anzuwenden, deren Tumore eine HER2-Überexpression aufweisen. Hierfür sollten genaue und validierte Untersuchungsmethoden angewendet werden (Roche Pharma AG, 2019a).
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®; antineoplastische Mittel, Antimetaboliten)	Lonsurf® wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind (Servier Deutschland GmbH, 2019).
5-FU: 5-Fluorouracil; HER2: Menschlicher epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2	

Wirkmechanismen der für das metastasierte Magenkarzinom zugelassenen Wirkstoffe

5-Fluorouracil ist ein synthetisches fluoriertes Pyrimidinderivat. Die Hemmung der Zellteilung erfolgt nach Metabolisierung durch die aktiven Metabolite 5-Fluorouridintriphosphat (FUTP) und 5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat (FdUMP). Bekannte Wirkmechanismen sind die Blockade der DNA-Synthese (Hemmung der Thymidilat-Synthase durch FdUMP), die Hemmung der Ribonukleinsäure (RNA)-Synthese (Bildung fehlerhaft strukturierter RNA durch Einbau von FUTP) und 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 (5-FU) aufnehmen (TEVA GmbH, 2019b).

Capecitabin ist ein nicht zytotoxisches Fluoropyrimidincarbat, das als eine oral eingenommene Vorstufe der zytotoxischen Substanz (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, 2019b).

Carmustin ist ein Nitrosoharnstoff. Es wirkt als Alkylanz und macht DNA, RNA und Proteine durch Alkylierung für den Zellstoffwechsel unbrauchbar. Die unter Alkylanzien häufig beobachteten Reparaturmechanismen an der DNA werden durch Carmustin bzw. seine Metaboliten gehemmt. Carmustin wirkt Zellzyklusphasen-unspezifisch und auch auf ruhende Zellen zytozid (Tillomed Pharma GmbH, 2018).

Docetaxel ist eine antineoplastisch wirksame Substanz, deren Wirkung auf einer gesteigerten Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli beruht. Gleichzeitig wird die Depolymerisation gehemmt, was zu einer deutlichen Abnahme an freiem Tubulin führt. Die Anlagerung von Docetaxel an die Mikrotubuli ändert nichts an der Zahl ihrer Protofilamente. Untersuchungen zeigen, dass Docetaxel das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen zerstört, welches für lebenswichtige Zellfunktionen der In-vitro-Mitose- und Interphasen essenziell ist (TEVA GmbH, 2019a).

Doxorubicin und **Epirubicin** sind Anthrazyklinantibiotika mit antineoplastischen Eigenschaften. Sie bedürfen keiner metabolischen Aktivierung, um zytostatisch wirksam zu sein. Der genaue Wirkmechanismus ist unklar. Diskutiert werden folgende Effekte (Bendalis GmbH, 2014; onkovis GmbH, 2014): (a) Interkalation zwischen Basenpaaren, was zu einer sterischen Hinderung der DNA- und RNA-Synthese führt; (b) Bildung freier Radikale; (c) direkte Membranwirkung; (d) Hemmung der Topoisomerase-II-Aktivität.

Das Antibiotikum **Mitomycin** ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der alkylierenden Wirkstoffe. Die Aktivierung zu einem trifunktionellen Alkylans erfolgt rasch. Die drei alkylierenden Radikale stammen je von einer Chinon-, einer Aziridin- und einer Urethangruppe. Der Wirkmechanismus beruht überwiegend auf einer Alkylierung der DNA (weniger der RNA) mit entsprechender Hemmung der DNA-Synthese. Wie bei anderen

Alkylanzien werden proliferierende Zellen stärker geschädigt als solche, die sich in der Ruhephase des Zellzyklus befinden. Zusätzlich werden, insbesondere bei Anwendung höherer Dosen, freie Peroxidradikale freigesetzt, die zu DNA-Brüchen führen. Die Freisetzung von Peroxidradikalen wird mit dem organspezifischen Muster der Nebenwirkungen in Verbindung gebracht (medac GmbH, 2016).

Ramucirumab ist ein humaner Antikörper, der spezifisch an den Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (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. Das Wachstum neuer Blutgefäße ist somit gestört und die Versorgung des Tumors mit Nährstoffen wird unterbunden. (Lilly Deutschland GmbH, 2019).

Tegafur/Gimeracil/Oteracil ist ein orales Fluoropyrimidin-Arzneimittel. Es handelt sich um ein Kombinationspräparat aus drei Wirkstoffen: Tegafur, das nach Absorption in 5-FU umgewandelt wird, Gimeracil, ein Dihydropyrimidindehydrogenase-(DPD)-Inhibitor, der den Abbau von 5-FU hemmt, und Oteracil, ein Orotatphosphoribosyltransferase-Hemmer, der die Aktivität von 5-FU in der normalen Magen-Darm-Mukosa herabsetzt (Nordic Pharma GmbH, 2018).

Trastuzumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an die Subdomäne IV, eine Juxta-membranregion in der extrazellulären Domäne des menschlichen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors 2 (HER2). Die Bindung von Trastuzumab an HER2 inhibiert das Liganden-unabhängige HER2-Signal. Die Proliferation menschlicher Tumorzellen, die HER2 überexprimieren, wird so durch Trastuzumab gehemmt. Darüber hinaus ist Trastuzumab ein hochwirksamer Mediator für Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC). In vitro wurde belegt, dass im Vergleich zu Krebszellen ohne HER2-Überexpression eine Trastuzumab-vermittelte ADCC vorzugsweise an HER2-überexprimierenden Krebszellen wirksam wird (Roche Pharma AG, 2019a).

Gegenüberstellung des Wirkmechanismus von Trifluridin/Tipiracil und anderer zugelassener Therapien

FTD/TPI (Lonsurf[®]) ist eine Kombination zweier niedermolekularer Wirkstoffe, FTD und TPI-Hydrochlorid. Der antineoplastisch wirksame Bestandteil FTD wird zu einem Nukleotid-Analogon 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.

Der Wirkmechanismus von FTD/TPI (Lonsurf[®]) unterscheidet sich somit deutlich von den meisten anderen zugelassenen Wirkstoffen, die durch Alkylierung von Nukleinsäuren und Proteinen (Carmustin, Mitomycin), Polymerisation von Tubulin (Docetaxel), Interkalation zwischen Basenpaaren (Doxorubicin, Epirubicin), Blockierung des VEGF-Rezeptors-2 (Ramucirumab) oder Inhibition des HER2-Signalwegs (Trastuzumab) wirken.

5-FU und seine Vorstufen Capecitabin und Tegafur wirken ebenso wie FTD als Antimetabolite. Dabei unterscheidet sich die primäre antineoplastische Wirkung von FTD/TPI (Lonsurf[®]) jedoch 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 FTD 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 FTD im Vergleich zu 5-FU in der DNA kultivierter Zellen. Die Hemmung der TS mit FTD ist reversibel (Lenz et al., 2015). Eine irreversible Hemmung der TS wie z. B. mit 5-FU zeigt 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 FTD primär unabhängig von der TS wirkt, kann eine Erklärung für die klinische Wirksamkeit von FTD/TPI (Lonsurf[®]) bei therapierefraktären Patienten (inklusive 5-FU-Vortherapie) sein. Durch den unterschiedlichen primären Wirkmechanismus kann FTD/TPI (Lonsurf[®]) potenziell Resistenzen gegenüber konventionellen Fluoropyrimidinen überwinden. In nicht-klinischen Studien zeigte FTD/TPI entsprechend antitumorale Wirkung gegen 5-FU-sensitive wie auch 5-FU-resistente Zelllinien (Lenz et al., 2015; Servier Deutschland GmbH, 2019).

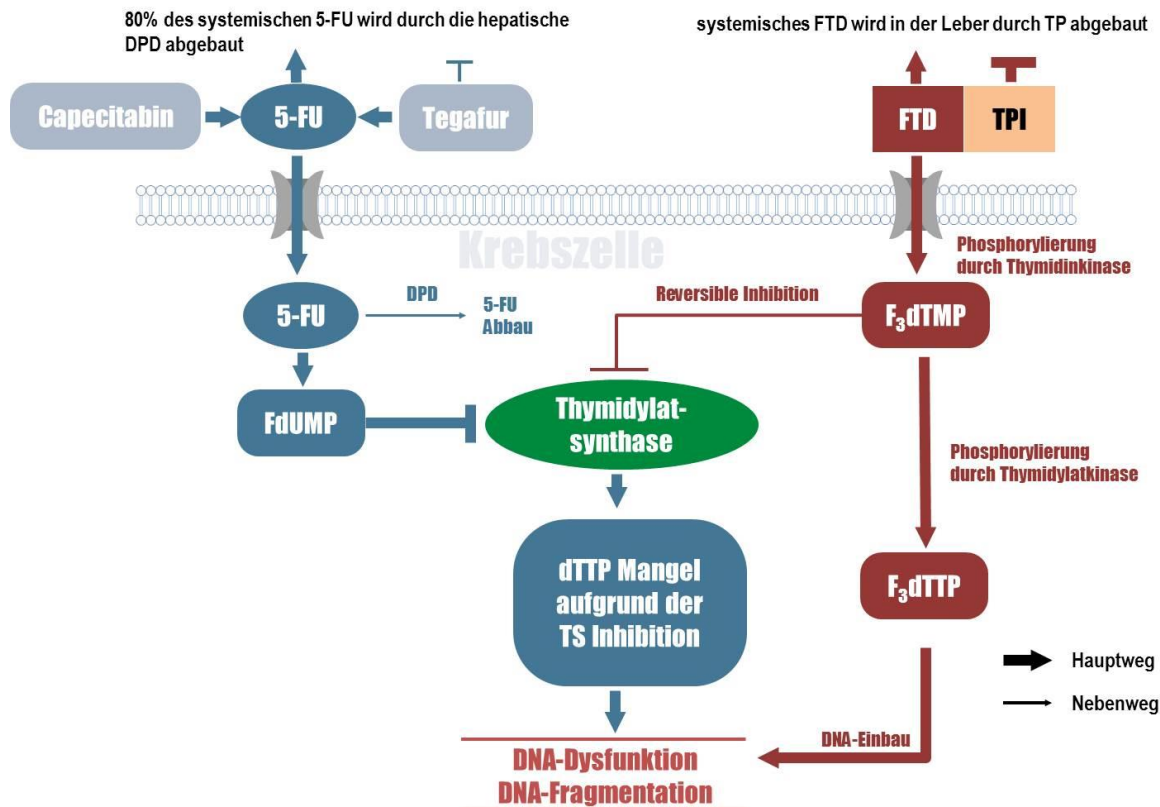


Abbildung 2-5: Gegenüberstellung der primären Wirkmechanismen von 5-FU und FTD (nach (Lenz et al., 2015))

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

Für die genannten Therapien ist die zugrundeliegende Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet, d. h. jenseits der Zweitlinie, sehr limitiert. Daher lässt sich eine Standardtherapie, die regelhaft gegenüber anderen Therapien zu präferieren wäre, nicht ableiten (G-BA, 2019). Dementsprechend existieren in den Leitlinien für diese Therapiesituation keine Empfehlungen (Smyth et al., 2016; DGHO, 2018; NICE, 2018). Für erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom stand nach Ausschöpfung der Therapieoptionen der Zweitlinie regelhaft bisher keine aktive Standardtherapie, sondern lediglich Best Supportive Care, zur Verfügung. 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.

FTD/TPI (Lonsurf[®]) stellt daher eine wichtige Behandlungsoption für Patienten mit refraktärem metastasiertem Magenkarzinom dar, die in einer randomisierten kontrollierten Studie einen Vorteil beim Gesamtüberleben jenseits der Zweitlinie gezeigt hat (Shitara et al., 2018).

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 ^a
Lonsurf wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind.	nein	03.09.2019	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[®] (Servier Deutschland GmbH, 2019) 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 neuen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
Lonsurf wird angewendet als Monotherapie 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.	25.04.2016

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.

Die Angaben sind der Fachinformation von Lonsurf[®] (Servier Deutschland GmbH, 2019) entnommen.

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[®] sowie aus firmeninternen Angaben des pharmazeutischen Unternehmers.

Die Beschreibung der Wirkmechanismen beruht auf den jeweiligen Fachinformationen (Quelle: 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[®] 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. Bendalis GmbH. 2014. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Bendalis, Stand Mai 2014. Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriff am: 09.08.2019]
2. DGHO. 2018. Magenkarzinom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@view/pdf/index.pdf> [Zugriff am: 18.06.2019]
3. Emura, T., Suzuki, N., Yamaguchi, M., Ohshimo, H. & Fukushima, M. 2004. A novel combination antimetabolite, TAS-102, exhibits antitumor activity in FU-resistant human cancer cells through a mechanism involving FTD incorporation in DNA. *Int J Oncol*, 25(3), 571-8.
4. G-BA. 2019. Niederschrift zum Beratungsgespräch am 09.01.2019 (Vorgangsnummer 2018-B-234).
5. Lenz, H. J., Stintzing, S. & Loupakis, F. 2015. TAS-102, a novel antitumor agent: A review of the mechanism of action. *Cancer Treat Rev*, 41(9), 777-83.
6. Lilly Deutschland GmbH. 2019. Fachinformation Cyramza, Stand August 2019. Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriff am: 09.08.2019]
7. Matsuoka, K., Iimori, M., Niimi, S., Tsukihara, H., Watanabe, S., Kiyonari, S., et al 2015. Trifluridine Induces p53-Dependent Sustained G2 Phase Arrest with Its Massive Misincorporation into DNA and Few DNA Strand Breaks. *Mol Cancer Ther*, 14(4), 1004-13.
8. Mayer, R. J., Van Cutsem, E., Falcone, A., Yoshino, T., Garcia-Carbonero, R., Mizunuma, N., et al 2015. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 372(20), 1909-19.
9. medac GmbH. 2016. Fachinformation Mitomycin medac, Stand Mai 2016. Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriff am: 09.08.2019]
10. NICE. 2018. Oesophago-gastric cancer. Assessment and management in adults. NICE Guideline NG83. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/resources/oesophagogastric-cancer-assessment-and-management-in-adults-pdf-1837693014469> [Zugriff am: 18.06.2019]
11. Nordic Pharma GmbH. 2018. Fachinformation Teysuno, Stand März 2018. Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriff am: 09.08.2019]
12. onkovis GmbH. 2014. Fachinformation Epirubicin onkovis, Stand Mai 2014. Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriff am: 09.08.2019]
13. onkovis GmbH. 2018. Fachinformation Capecitabin onkovis, Stand Januar 2018. Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriff am: 09.08.2019]
14. Roche Pharma AG. 2019a. Fachinformation Herceptin, Stand Juli 2019. Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriff am: 09.08.2019]
15. Roche Pharma AG. 2019b. Fachinformation Xeloda[®], Stand März 2019. Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriff am: 09.08.2019]
16. Servier Deutschland GmbH. 2019. Fachinformation Lonsurf[®], Stand September 2019. Verfügbar unter: www.fachinfo.de

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

17. Shitara, K., Doi, T., Dvorkin, M., Mansoor, W., Arkenau, H. T., Prokharau, A., et al 2018. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 19(11), 1437-48.
18. Smyth, E. C., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D., Cervantes, A., Arnold, D., et al 2016. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 27(suppl 5), v38-v49.
19. Ter Veer, E., Haj Mohammad, N., van Valkenhoef, G., Ngai, L. L., Mali, R. M., van Oijen, M. G., et al 2016. Second- and third-line systemic therapy in patients with advanced esophagogastric cancer: a systematic review of the literature. *Cancer Metastasis Rev*, 35(3), 439-56.
20. TEVA GmbH. 2019a. Fachinformation Docetaxel-ratiopharm, Stand März 2019. Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriff am: 09.08.2019]
21. TEVA GmbH. 2019b. Fachinformation Fluorouracil-GRY®, Stand Mai 2019. Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriff am: 09.08.2019]
22. Tillomed Pharma GmbH. 2018. Fachinformation Carmubris, Stand April 2018.
23. Van Cutsem, E., Sagaert, X., Topal, B., Haustermans, K. & Prenen, H. 2016. Gastric cancer. *Lancet*, 388(10060), 2654-64.