

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)

Servier Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.03.2020

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	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Arzneilich wirksame Bestandteile von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf [®]).....	6
Abbildung 2-2: Strukturelle Ähnlichkeit von Thymidin und Trifluridin.....	7
Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf [®]) (modifiziert nach (Lenz et al., 2015)).	8
Abbildung 2-4: Gegenüberstellung der primären Wirkmechanismen von 5-FU und Trifluridin (modifiziert nach (Lenz et al., 2015)).....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DPD	Dihydropyrimidindehydrogenase
dTMP	Desoxythymidinmonophosphat
dTTP	Desoxythymidintriphosphat
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
EU	Europäische Union
F ₃ dTMP/-DP/-TP	Trifluorothymidin-monophosphat/-diphosphat/-triphosphat
FdUMP	5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat
FTD	Trifluridin, Trifluorothymidin
FTTP	Trifluorothymidin-Triphosphat
FTY	5-Trifluoromethyluracil
G ₂ -Phase	Gap-Phase 2 des Zellzyklus
Ig	Immunglobulin
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
KRK	Kolorektales Karzinom
mKRK	Metastasiertes kolorektales Karzinom
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
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.

Pharmakologische Eigenschaften von Lonsurf® (Trifluridin/Tipiracil) und Wirkmechanismus

Lonsurf® ist eine oral anzuwendende Kombination aus dem Wirkstoff Trifluridin und Tipiracil im molaren Verhältnis von 1:0,5. Trifluridin ist die eigentlich antineoplastisch wirksame Substanz, während Tipiracil den Abbau von Trifluridin hemmt und damit die therapeutisch wirksame Konzentration von Trifluridin aufrechterhält (siehe Abbildung 2-1). Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) als Monotherapie wird dabei angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRC), 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, 2019).

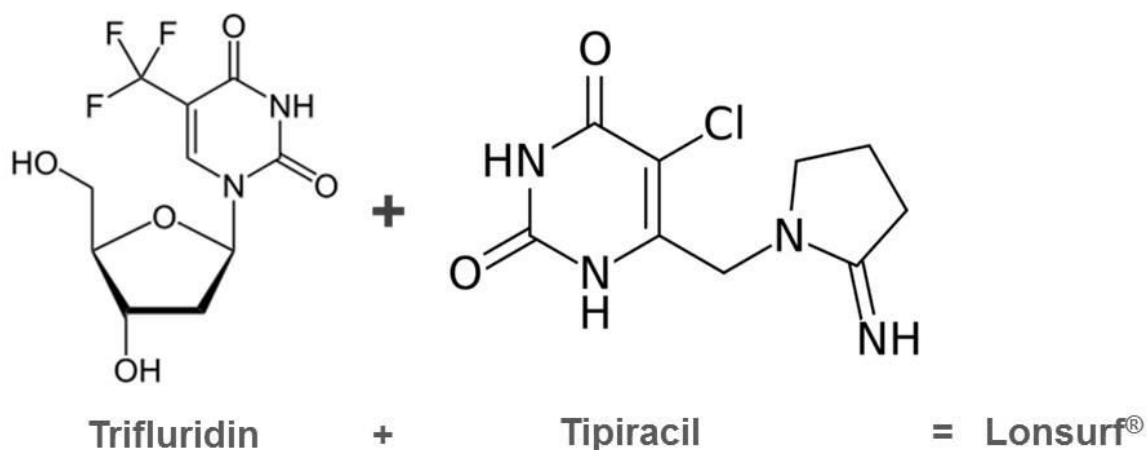


Abbildung 2-1: Arzneilich wirksame Bestandteile von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)

Eigenschaften der Wirkstoffkomponente Trifluridin

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 sowie das Tumorwachstum werden gehemmt.

Trifluridin weist starke strukturelle Ähnlichkeit zu dem Nukleosid 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 Nukleotid-Analogen 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 Tumorwachstum verhindert, was die primäre antitumorale Aktivität von Lonsurf® in vivo bedingt.

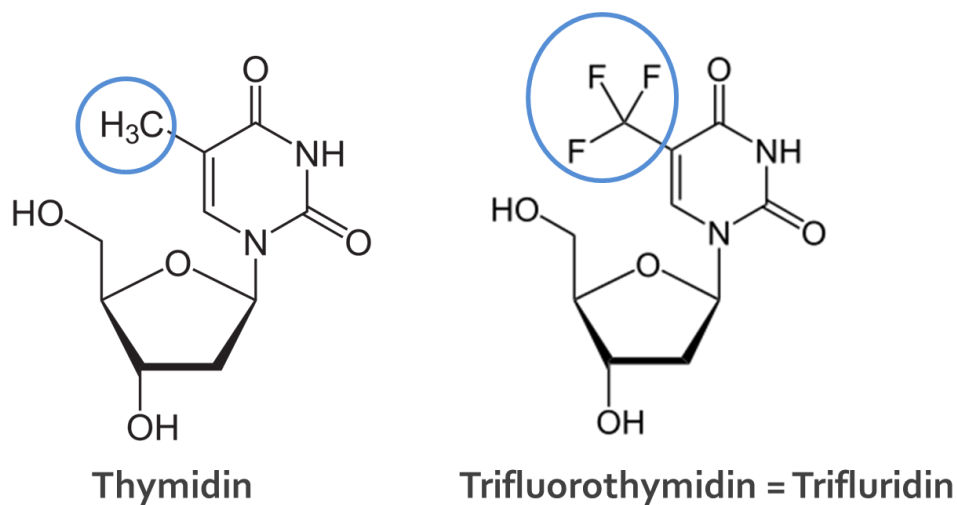


Abbildung 2-2: Strukturelle Ähnlichkeit von Thymidin und Trifluridin

Zusätzlich wirkt Trifluridin reversibel 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

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

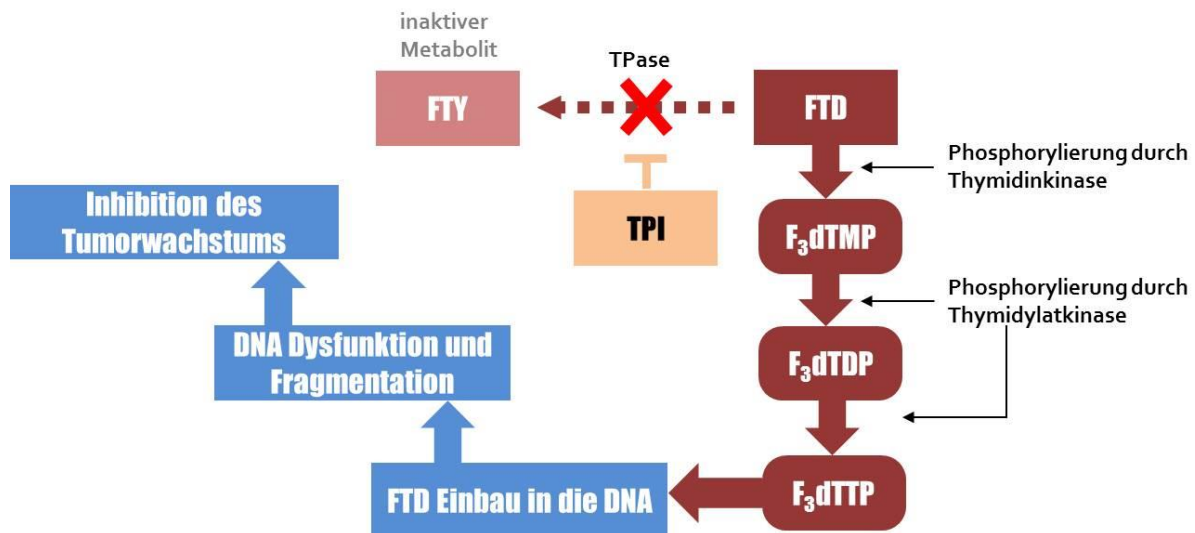


Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) (modifiziert nach (Lenz et al., 2015)).

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

Der Wirkmechanismus von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) unterscheidet sich damit von konventionellen Uracil-basierten Fluoropyrimidinen. Während diese hauptsächlich über eine Hemmung der TS wirken (Blockade der DNA-Synthese), wirkt Trifluridin primär über den Einbau in die DNA (Emura et al., 2004). Messungen ergaben eine etwa 300-fach höhere Konzentration von Trifluridin im Vergleich zu 5-Fluorouracil (5-FU) in der DNA kultivierter Zellen (Lenz et al., 2015). Dadurch wird die DNA-Funktion gestört und die Zellproliferation verhindert (siehe Abbildung 2-4). In nicht-klinischen Studien zeigte Trifluridin/Tipiracil entsprechend antitumorale Wirkung gegen 5-FU-sensitive wie auch 5-FU-resistente Zelllinien (Lenz et al., 2015; Servier Deutschland GmbH, 2019). Dies stellt eine Erklärung für die klinische Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil bei therapierefraktären Patienten (inklusive 5-FU-Vortherapie) dar.

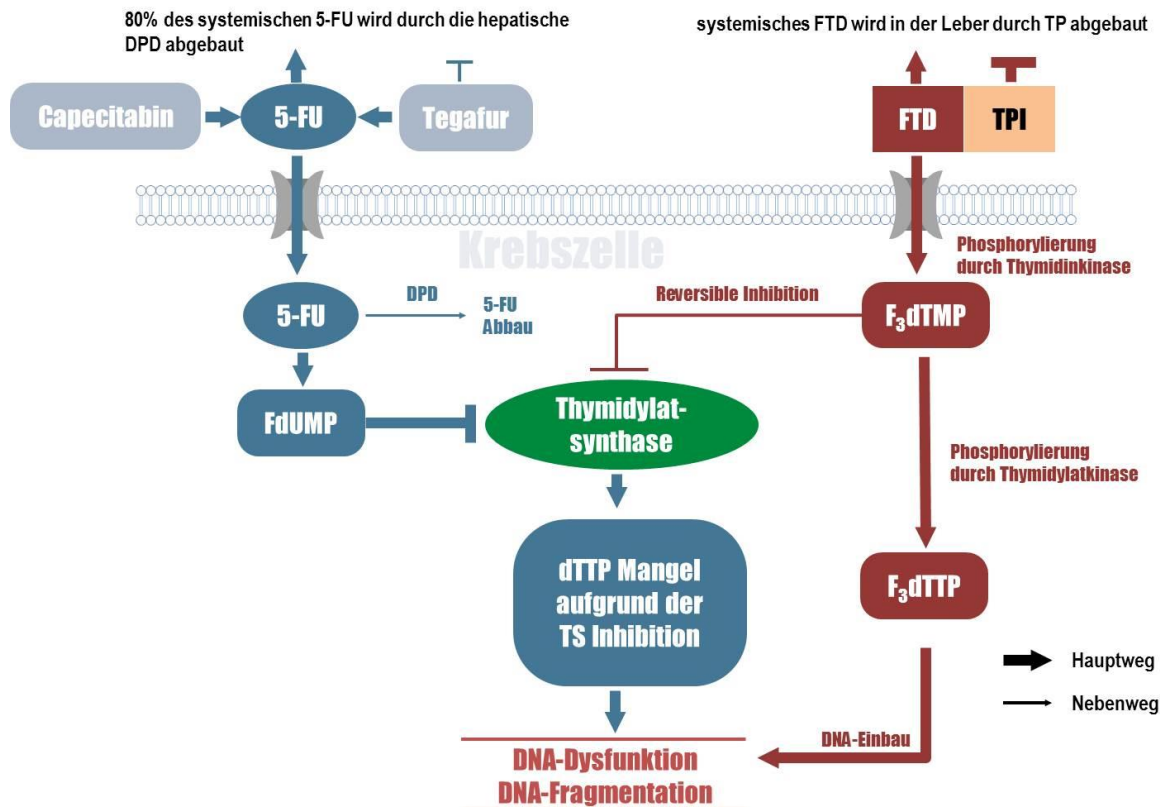


Abbildung 2-4: Gegenüberstellung der primären Wirkmechanismen von 5-FU und Trifluridin (modifiziert nach (Lenz et al., 2015))

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

Für die Behandlung des mKRR stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. 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 (Van Cutsem et al., 2016; DGHO, 2018a; DGHO, 2018b; Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Die systemischen Therapiemöglichkeiten für Patienten mit mKRR 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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, standen vor der Einführung von Trifluridin/Tipiracil lediglich noch die Teilnahme an klinischen Studien oder Best Supportive Care zur Verfügung. Seit der Marktrücknahme von Regorafenib stellt Trifluridin/Tipiracil daher in Deutschland eine wichtige Behandlungsoption für Patienten mit refraktärem mKRK dar (Bayer Pharma AG, 2019; Servier Deutschland GmbH, 2019).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: 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 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“. EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; KRK: Kolorektales Karzinom; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen in Tabelle 2-3 entstammen der Fachinformation von Lonsurf[®] (Servier Deutschland GmbH, 2019) sowie Angaben des pharmazeutischen Unternehmers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 2-4 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 Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: 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 Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind.	03.09.2019

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 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 Informationen in Tabelle 2-4 entstammen der Fachinformation von Lonsurf® (Servier Deutschland GmbH, 2019) sowie Angaben des pharmazeutischen Unternehmers.

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 stammen aus der Fachinformation zu Lonsurf® sowie aus firmeninternen Angaben des pharmazeutischen Unternehmers.

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. Bayer Pharma AG. 2019. Fachinformation Stivarga[®], Stand September 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff am: 03.02.2020]
2. DGHO. 2018a. Kolonkarzinom – Leitlinie – Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 01.08.2019]
3. DGHO. 2018b. Rektumkarzinom – Leitlinie – Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 01.08.2019]
4. 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.
5. Leitlinienprogramm Onkologie. 2019. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1. Stand: Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL1_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf [Zugriff am: 05.03.2020]
6. 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.
7. Matsuoka, K., Imori, 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. Servier Deutschland GmbH. 2019. Fachinformation Lonsurf[®]. Stand September 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff am: 03.02.2020]
10. Van Cutsem, E., Cervantes, A., Adam, R., Sobrero, A., Van Krieken, J. H., Aderka, D., et al 2016. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*.