

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: 14.08.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Arzneilich wirksame Bestandteile von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf [®]).....	8
Abbildung 2-2: Strukturelle Ähnlichkeit von Thymidin und Trifluridin.....	8
Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf [®]) (modifiziert nach (Lenz et al., 2015))	9
Abbildung 2-4: Gegenüberstellung der primären Wirkmechanismen von 5-FU und Trifluridin (modifiziert nach (Lenz et al., 2015)).....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF-V600E	V600E-Mutation des Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B V600E ist eine Mutation bei der Valin (V) an Aminosäure 600 durch Glutaminsäure (E) ersetzt ist.
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz (Deficient Mismatch Repair)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DPD	Dihydropyrimidindehydrogenase
dTTP	Desoxythymidintriphosphat
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EU	Europäische Union
F ₃ dTMP/-DP/-TP	Trifluorothymidinmonophosphat/-diphosphat/-triphosphat
FdUMP	5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat
FTD	Trifluridin (α,α,α -Trifluorothymidin)
FTTP	Trifluorothymidintriphosphat
FTY	5-Trifluoromethyluracil
KRK	Kolorektales Karzinom
mKRK	Metastasiertes kolorektales Karzinom
MSI-H	Hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität (Microsatellite Instability – High)
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
TP	Thymidin-Phosphorylase
TPase	Thymidin-Phosphorylase
TPI	Tipiracil
TS	Thymidilat-Synthase
VEGF-A	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (Vascular Endothelial Growth Factor A)
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)

Disclaimer zur Verwendung gendergerechter Sprache

Der Servier Deutschland GmbH sind Inklusion und Vielfalt wichtig. Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung hat die verkürzte Sprachform lediglich formale Gründe und beinhaltet keinerlei Wertung. Personenbezeichnungen und personenbezogene Hauptwörter in männlicher Form gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Personen.

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
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Die Angabe der Wirkstärke bezieht sich auf beide Wirkstoffe (Trifluridin/Tipiracil).
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 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 ist als Monotherapie seit 2016 zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRK) zugelassen, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind (siehe Tabelle 2-4). Im Jahr 2019 erfolgte die Zulassung für Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind (siehe Tabelle 2-4). Trifluridin/Tipiracil mit seinem einzigartigen Wirkmechanismus hat sich sowohl für mKRK als auch für das metastasierte Magenkarzinom als Behandlungsstandard in Deutschland etabliert (DGHO, 2022a; DGHO, 2022b; DGHO, 2023). Im Dossier des vorliegenden Anwendungsgebietes wird Lonsurf® in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK) angewendet, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen (siehe Tabelle 2-3) (Servier Deutschland GmbH, 2023a).

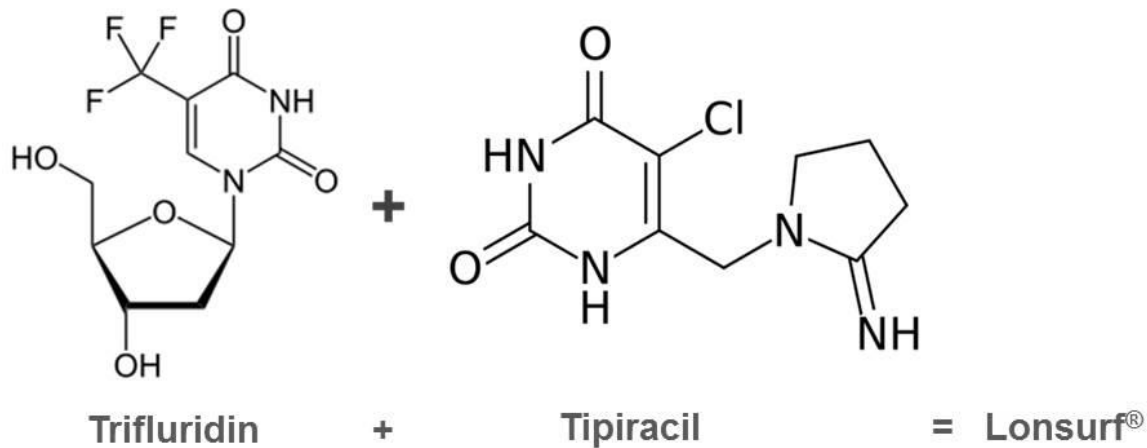


Abbildung 2-1: Arzneilich wirksame Bestandteile von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)

Eigenschaften der Wirkstoffkomponente Trifluridin

Bei Trifluridin handelt es sich um einen antineoplastischen Wirkstoff aus der Gruppe der Antimetabolite. Diese hemmen primär das Tumorstadium, 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 kommt es zu Strangbrüchen in der DNA und die weitere Zellvermehrung sowie das Tumorstadium werden gehemmt.

Trifluridin weist starke strukturelle Ähnlichkeit zu 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-Analogen umgewandelt.

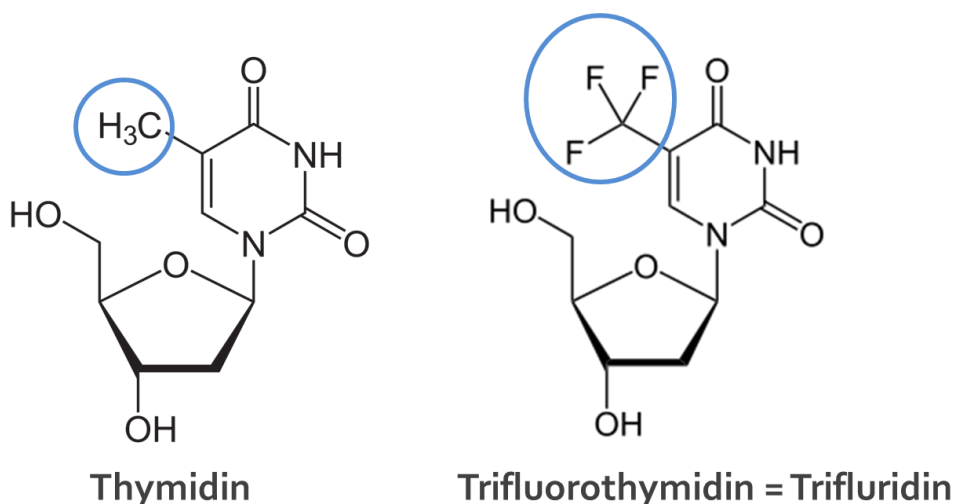


Abbildung 2-2: Strukturelle Ähnlichkeit von Thymidin und Trifluridin

Im Rahmen der Zellvermehrung wird dieses Trifluorothymidintriphosphat (FTTP) während der DNA-Replikation anstelle des natürlichen Bausteins Thymidin für die DNA-Synthese verwendet (Matsuoka et al., 2015). Zusätzlich wirkt Trifluridin reversibel hemmend auf die Thymidilat-Synthase (TS), welche maßgeblich an der Biosynthese des Nukleotids Desoxythymidintriphosphat (dTTP) beteiligt ist. Ersteres führt zum Festfahren der Replikationsgabel und letzteres zu einem Abfall der dTTP-Konzentration (Kataoka et al., 2020).

Als Konsequenz wird der p53-p21-Signalweg aktiviert. Tumorzellen mit Wildtyp p53 werden durch Trifluridin-Behandlung in die Seneszenz getrieben. In Tumorzellen mit p53-Mutation induziert Trifluridin massive Fehler bei der Trennung der Schwesterchromatiden, was zum Zelltod führt. Im Mausmodell wird das Tumorwachstum unabhängig vom p53-Status durch Trifluridin/Tipiracil inhibiert (Kataoka et al., 2020).

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 im Körper (siehe Abbildung 2-3) (Mayer et al., 2015; Servier Deutschland GmbH, 2023a).

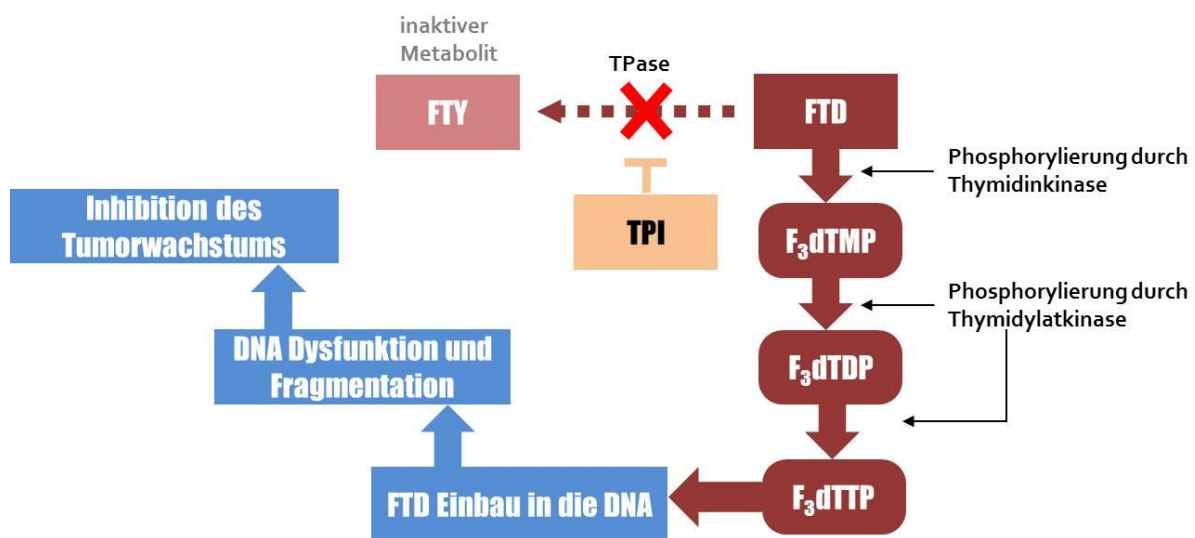


Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) (modifiziert nach (Lenz et al., 2015))

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 (siehe Abbildung 2-4) (Lenz et al., 2015). In präklinischen Studien zeigte Trifluridin/Tipiracil entsprechend antitumorale Wirkung gegen 5-FU-sensitive wie auch 5-FU-resistente Zelllinien (Lenz et al., 2015; Servier Deutschland GmbH, 2023a). Dies stellt eine Erklärung für die klinische Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil bei therapierefraktären Patienten (inklusive 5-FU-Vortherapie) dar.

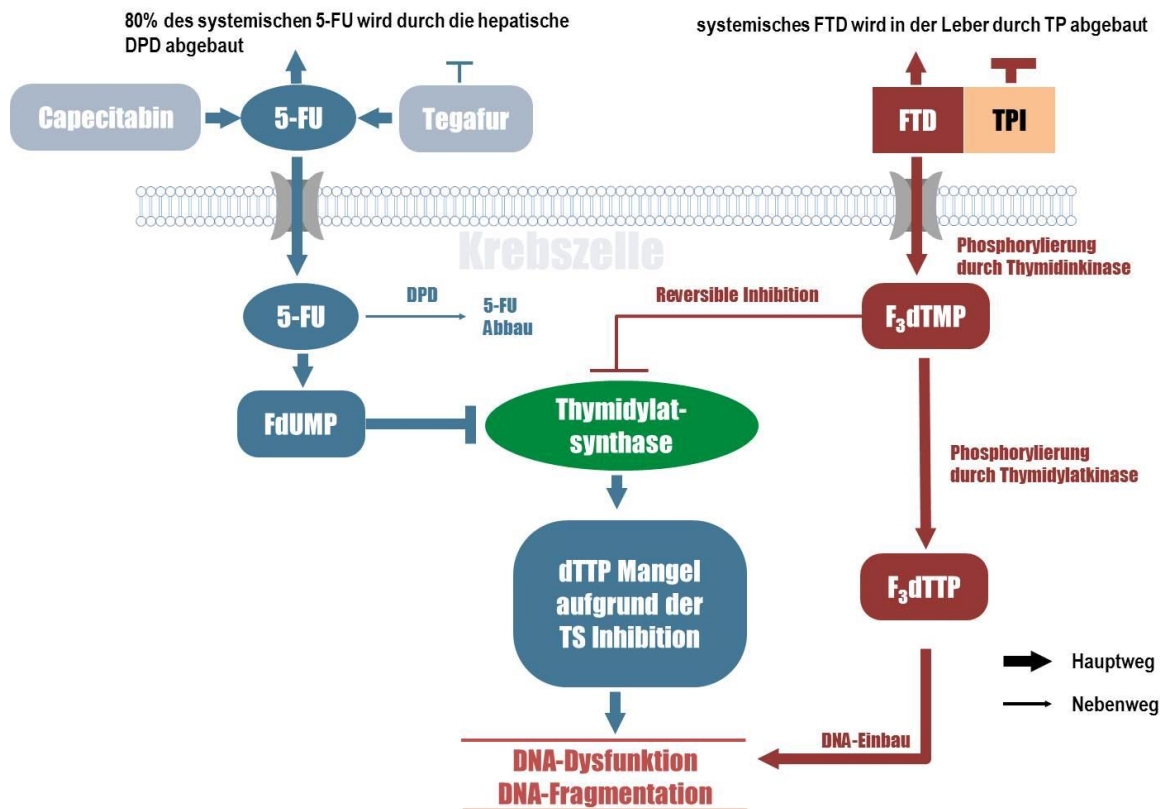


Abbildung 2-4: Gegenüberstellung der primären Wirkmechanismen von 5-FU und Trifluridin (modifiziert nach (Lenz et al., 2015))

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Pharmakologische Eigenschaften und Wirkmechanismus von Bevacizumab

Eines der Kennzeichen von Tumorerkrankungen ist eine erhöhte Angiogenese, also ein Wachstum von Blutgefäßen bzw. eine Neubildung von Blutgefäßen aus endothelialen Vorläuferzellen, welche auch als Vaskulogenese bezeichnet wird (Apte et al., 2019; Hanahan, 2022). Dies ist erforderlich, um den wachsenden Tumor ausreichend mit Nährstoffen und Sauerstoff zu versorgen (Patel et al., 2023). Hierzu sekretieren die Tumorzellen vermehrt lösliche angiogene Faktoren wie den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A). VEGF-A bindet an VEGF-Rezeptor 1 (VEGFR-1) und VEGF-Rezeptor 2 (VEGFR-2) auf der Oberfläche von Endothelzellen bestehender Gefäßsysteme bzw. von endothelialen Vorläuferzellen in der Blutbahn und stimuliert so deren Proliferation. Infolge dieser Stimulation

kommt es zur Sprossung und zum Wachstum der Gefäßsysteme in Richtung des Tumors (Zhao & Adjei, 2015; Apte et al., 2019; Patel et al., 2023).

Bevacizumab ist ein spezifisch gegen VEGF-A gerichteter monoklonaler Antikörper, der systemisch die Bindung von VEGF-A an VEGFR-1 und VEGFR-2 auf der Oberfläche von Endothelzellen hemmt (Zhao & Adjei, 2015; Apte et al., 2019; Patel et al., 2023). Dadurch wird die biologische Aktivität von VEGF-A bei der Vaskularisierung inhibiert. Dies normalisiert das vorhandene Tumorgefäßsystem und blockiert die Bildung neuer Tumorgefäßsysteme, wodurch das Tumorstadium gehemmt wird (Servier Deutschland GmbH, 2023b).

Kombination von Trifluridin/Tipiracil und Bevacizumab

Ein kombinierter Einsatz von Trifluridin/Tipiracil und Bevacizumab ist aufgrund der zum großen Teil komplementären Wirkmechanismen sinnvoll. Die unterschiedlichen Wirkmechanismen ermöglichen es, an verschiedenen Angriffspunkten gleichzeitig anzusetzen, und damit die Wirkung gegen die Tumorzellen zu verbessern.

Generell bieten Kombinationstherapien, welche über verschiedene Wirkmechanismen verfügen, einen Vorteil hinsichtlich der Minimierung von sogenannten Escape-Varianten der Krebserkrankung, reduzieren so Resistenzen gegenüber der Therapie und Krankheitsprogress (Bayat Mokhtari et al., 2017; Plana et al., 2022).

In-vivo-Daten aus der Maus zeigen, dass eine Bevacizumab-Monotherapie trotz der Normalisierung der Gefäßsysteme in der Tumorumgebung keinen direkten Einfluss auf das Tumorstadium hat. Die mit der Wirkung einhergehende Reduzierung des interstitiellen Drucks kann jedoch zu einer besseren Durchdringung des Tumors mit systemisch verabreichten Chemotherapeutika führen und so deren Wirksamkeit erhöhen (Dickson et al., 2007). Des Weiteren wird durch die antiangiogenetische Wirkung von Bevacizumab eine Gewebshypoxie induziert, wodurch Gene der homologen DNA-Rekombination herunterreguliert werden (Bindra et al., 2004; Bindra et al., 2005; Chan et al., 2008). Tumorzellen könnten dadurch gegenüber DNA-Schäden verursachenden Wirkstoffen wie Trifluridin sensibilisiert werden, da ihre DNA-Reparaturmechanismen nicht mehr funktionieren.

Initiale In-vivo-Daten im Mausmodell zeigten eine Überlegenheit der Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Trifluridin/Tipiracil-Monotherapie. Durch die Kombination erhöhte sich die Konzentration von phosphoryliertem Trifluridin in den Tumorzellen. Dies führte zu einer besseren Hemmung des Tumorstadiums gegenüber der Monotherapie (Tsukihara et al., 2015).

Die einarmige Phase-I/II-Studie C-TASK FORCE zeigte für die Kombinationstherapie erstmals eine vielversprechende Wirksamkeit bei Patienten mit mKRK (Kuboki et al., 2017). Eine spätere, offene randomisierte Phase-II-Studie ergab für die Kombinationstherapie mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab Hinweise für eine signifikante und klinisch relevante Überlegenheit gegenüber der Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil (Pfeiffer et al., 2020).

Die bisher vorliegenden klinischen Daten zeigen eindrücklich, dass die Wirkung von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) durch Bevacizumab unterstützt wird.

Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet

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- und/oder postoperative medikamentöse Tumorthherapie. Auch bei einem primär nicht-resektablen Zustand sollte bedacht werden, dass durch eine intensive Chemotherapie Metastasen deutlich verkleinert und diese dadurch doch wieder resektabel werden können. Allerdings kommt für die Mehrheit der Patienten im metastasierten Krankheitsstadium eine potenziell kurative Resektion nicht mehr in Frage, so dass hier die Therapie eine palliative Zielsetzung verfolgt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019; DGHO, 2022a; DGHO, 2022b; Cervantes et al., 2023). Die systemischen Therapiemöglichkeiten für Patienten mit mKRR haben sich in den frühen Therapielinien in den letzten Jahren stetig erweitert. Für Patienten mit hochfrequenter Mikrosatelliteninstabilität oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (MSI-H/dMMR) ist eine Immuntherapie mit Pembrolizumab als Option für die Erstlinientherapie verfügbar. Bei ausbleibendem Ansprechen oder Progress bzw. bei Patienten, die für Pembrolizumab nicht geeignet sind, stehen Substanzen für eine klassische, zytotoxische Chemotherapie zur Verfügung, welche mit Antikörper-basierten Therapeutika kombiniert werden können (DGHO, 2022a; DGHO, 2022b). 2020 erhielt Encorafenib in Kombination mit Cetuximab die Zulassung durch die Europäische Kommission für Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem mKRR, die bereits eine systemische Vortherapie erhalten hatten. Seit 2021 steht für vorbehandelte Patienten mit mKRR mit MSI-H/dMMR die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Verfügung.

Gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie e. V. stehen für Patienten mit entsprechend vorbehandeltem mKRR seit 2016 Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib als zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung (DGHO, 2022a; DGHO, 2022b; Bayer AG, 2023; Servier Deutschland GmbH, 2023a). Seit der Marktrücknahme von Regorafenib im Jahr 2016 (DGHO, 2016), ist Trifluridin/Tipiracil daher in Deutschland als Standardtherapie in dieser Behandlungssituation zu betrachten. Durch die Zulassungserweiterung von Trifluridin/Tipiracil als Kombinationstherapie mit Bevacizumab werden die Behandlungsoptionen dieser Patienten erweitert und verbessert (Servier Deutschland GmbH, 2023a).

Durch die Kombination aus dem antineoplastisch wirksamen Kombinationspräparat Trifluridin/Tipiracil und dem antiangiogenen Wirkstoff Bevacizumab ergibt sich die Möglichkeit eines aufeinander aufbauenden und sich im Wirkmechanismus gegenseitig unterstützenden Angriffs auf das Tumorgeschehen. Die Wirkmechanismen der Kombinationspartner greifen gleichzeitig und komplementär die für Tumorzellen charakteristische unregulierte Proliferation sowie die Angiogenese an. Die Wirkung von Trifluridin/Tipiracil auf das Tumorgeschehen wird durch den Zusatz von Bevacizumab somit in unterstützender Weise erhöht.

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 in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.	nein	26.07.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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, 2023a) 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 kolorektalem Karzinom, 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
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
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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, 2023a) 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 den Fachinformationen zu Lonsurf[®] und Bevacizumab sowie aus firmeninternen Angaben des pharmazeutischen Unternehmers und aus der Fachliteratur.

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. Apte, R. S., Chen, D. S. & Ferrara, N. 2019. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*, 176(6), 1248-64.
2. Bayat Mokhtari, R., Homayouni, T. S., Baluch, N., Morgatskaya, E., Kumar, S., Das, B., et al 2017. Combination therapy in combating cancer. *Oncotarget*, 8(23), 38022-43.
3. Bayer AG. 2023. Fachinformation Stivarga[®], Stand März 2023.
4. Bindra, R. S., Schaffer, P. J., Meng, A., Woo, J., Maseide, K., Roth, M. E., et al 2004. Down-regulation of Rad51 and decreased homologous recombination in hypoxic cancer cells. *Mol Cell Biol*, 24(19), 8504-18.
5. Bindra, R. S., Gibson, S. L., Meng, A., Westermarck, U., Jasin, M., Pierce, A. J., et al 2005. Hypoxia-induced down-regulation of BRCA1 expression by E2Fs. *Cancer Res*, 65(24), 11597-604.
6. Cervantes, A., Adam, R., Rosello, S., Arnold, D., Normanno, N., Taieb, J., et al 2023. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 34(1), 10-32.
7. Chan, N., Koritzinsky, M., Zhao, H., Bindra, R., Glazer, P. M., Powell, S., et al 2008. Chronic hypoxia decreases synthesis of homologous recombination proteins to offset chemoresistance and radioresistance. *Cancer Res*, 68(2), 605-14.
8. DGHO. 2016. Politischer Streit auf dem Rücken der Krebspatienten – Marktrücknahme von Regorafenib. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/aktuelles/presse/pressearchiv/2016/politischer-streit-auf-dem-ruecken-der-krebspatienten-2013-marktruecknahme-von-regorafenib/@@download/pdfupload> [Zugriff am: 21.06.2023]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

9. DGHO. 2022a. Kolonkarzinom – Leitlinie – Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juli 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 19.06.2023]
10. DGHO. 2022b. Rektumkarzinom – Leitlinie – Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 19.06.2023]
11. DGHO. 2023. Magenkarzinom – Leitlinie – Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Mai 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 23.05.2023]
12. Dickson, P. V., Hamner, J. B., Sims, T. L., Fraga, C. H., Ng, C. Y., Rajasekeran, S., et al 2007. Bevacizumab-induced transient remodeling of the vasculature in neuroblastoma xenografts results in improved delivery and efficacy of systemically administered chemotherapy. *Clin Cancer Res*, 13(13), 3942-50.
13. 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.
14. Hanahan, D. 2022. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*, 12(1), 31-46.
15. Kataoka, Y., Iimori, M., Fujisawa, R., Morikawa-Ichinose, T., Niimi, S., Wakasa, T., et al 2020. DNA Replication Stress Induced by Trifluridine Determines Tumor Cell Fate According to p53 Status. *Mol Cancer Res*, 18(9), 1354-66.
16. Kuboki, Y., Nishina, T., Shinozaki, E., Yamazaki, K., Shitara, K., Okamoto, W., et al 2017. TAS-102 plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (C-TASK FORCE): an investigator-initiated, open-label, single-arm, multicentre, phase 1/2 study. *Lancet Oncol*, 18(9), 1172-81.
17. 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: 19.06.2023]
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Patel, S. A., Nilsson, M. B., Le, X., Cascone, T., Jain, R. K. & Heymach, J. V. 2023. Molecular Mechanisms and Future Implications of VEGF/VEGFR in Cancer Therapy. *Clin Cancer Res*, 29(1), 30-9.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

22. Pfeiffer, P., Yilmaz, M., Moller, S., Zitnjak, D., Krogh, M., Petersen, L. N., et al 2020. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 21(3), 412-20.
23. Plana, D., Palmer, A. C. & Sorger, P. K. 2022. Independent Drug Action in Combination Therapy: Implications for Precision Oncology. *Cancer Discov*, 12(3), 606-24.
24. Servier Deutschland GmbH. 2023a. Fachinformation Lonsurf[®], Stand Juli 2023.
25. Servier Deutschland GmbH. 2023b. Fachinformation Alymsys[®], Stand April 2023.
26. Tsukihara, H., Nakagawa, F., Sakamoto, K., Ishida, K., Tanaka, N., Okabe, H., et al 2015. Efficacy of combination chemotherapy using a novel oral chemotherapeutic agent, TAS-102, together with bevacizumab, cetuximab, or panitumumab on human colorectal cancer xenografts. *Oncol Rep*, 33(5), 2135-42.
27. Zhao, Y. & Adjei, A. A. 2015. Targeting Angiogenesis in Cancer Therapy: Moving Beyond Vascular Endothelial Growth Factor. *Oncologist*, 20(6), 660-73.