

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fruquintinib (FRUZAQLA®)

Takeda GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.06.2024

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	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

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: Sprossende Angiogenese	7
Abbildung 2-2: Inhibition der VEGF/VEGFR-Signaltransduktion durch Fruquintinib	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Akt	Proteinkinase B
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ERK	Extracellular signal-regulated kinase (extrazellulär-regulierte Kinase)
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog
MAPK/MEK	Mitogen-activated protein kinase (Mitogen-aktivierte Proteinkinase)
NFκB	Nuclear Factor kappa B
NRP	Neuropilin
PIGF/PGF	Phosphatidylinositol Glycan F/ Placenta growth factor (Placenta-Wachstumsfaktor)
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase (Phosphoinositid-3-Kinase)
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Rapidly growing fibrosarcoma
RAS	Rat sarcoma
VEGF	Vascular endothelial growth factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-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

Wirkstoff:	Fruquintinib
Handelsname:	FRUZAQLA®
ATC-Code:	L01EK04

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
19346043	EU/1/24/1827/001	1 mg	21 Kapseln
19346066	EU/1/24/1827/002	5 mg	21 Kapseln

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.

Fruquintinib (FRUZAQLA®) ist ein hochwirksamer und hochselektiver, oraler Inhibitor der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF)-Rezeptoren (VEGFR)-1, VEGFR-2 und VEGFR-3. Durch die Blockade dieser Rezeptoren unterbindet Fruquintinib die entsprechenden VEGF/VEGFR-Signalwege, die eine wichtige Rolle in der Angiogenese und Lymphangiogenese von Tumoren spielen (1). Die zugrundeliegenden molekularen Prozesse werden nachfolgend beschrieben.

Angiogenese und Lymphangiogenese

Tumore sind ab einer Größe von etwa 1 bis 2 mm³ auf die Bildung neuer Blutgefäße angewiesen, um ihren Bedarf an Sauerstoff und Nährstoffen decken zu können (2). Diese Gefäßneubildung wird als Angiogenese bezeichnet und ist für das Wachstum sowie die Metastasierung von Tumoren von zentraler Bedeutung (3). Auf molekularer Ebene wird die Angiogenese durch eine Vielzahl an pro- und anti-angiogenen Faktoren gesteuert, die sich im gesunden, adulten Organismus zumeist in einem Gleichgewicht zugunsten der Anti-Angiogenese befinden. Demgegenüber kommt es in teilungsaktiven und stark expandierenden Tumoren durch den vorherrschenden Sauerstoffmangel, Entzündungsprozesse, aktivierte Proto-Onkogene und inaktivierte Tumorsuppressorgene zu einer Expression pro-angiogener Faktoren (4-7). Durch diesen angiogenen Switch verschiebt sich das Gleichgewicht zugunsten der Angiogenese (8).

Der Prozess der Gefäßneubildung ist sehr komplex und erfordert die Wechselwirkung zwischen Tumorzellen, Endothelzellen, und extrazellulären Matrixkomponenten (9, 10). Die häufigste Form der Angiogenese ist die sprossende Angiogenese („sprouting angiogenesis“), bei der endotheliale Filopodien-tragende Leitzellen (Tip-Zellen) nach einem pro-angiogenen Stimulus aus vorhandenen Blutgefäßen in Richtung eines pro-angiogenen Gradienten aussprossen und die Bildung neuer Kapillaren ermöglichen. Die Gefäßneubildung wird durch teilungsaktive Endothelzellen (Stiel- oder Stalk-Zellen), die den Tip-Zellen nachfolgen, vorangetrieben (Abbildung 2-1).

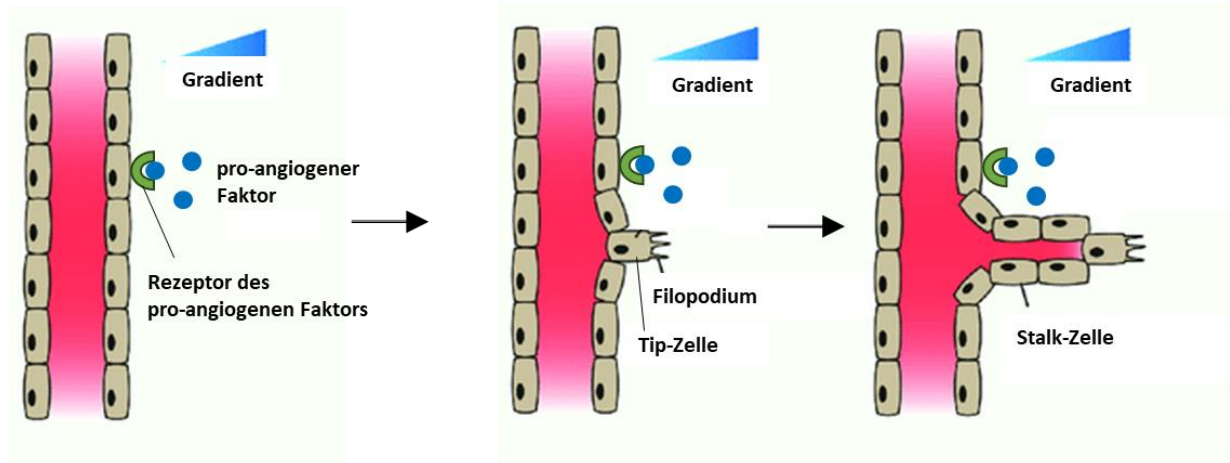


Abbildung 2-1: Sprossende Angiogenese

Referenz: modifiziert nach (11)

Im Gegensatz zur sprossenden Angiogenese liegt der intussuszeptiven Angiogenese die Zweiteilung eines bestehenden Gefäßes zugrunde. Weitere zelluläre Mechanismen der Neovaskularisation sind die Inkorporation endothelialer Vorläuferzellen in ein bestehendes Blutgefäß, die vaskuläre Mimikry (gefäßähnliche Strukturen bestehend aus Tumorzellen) sowie die Trans-Differenzierung von Krebs- zu Krebsstammzellen mit nachfolgender Inkorporation in ein vorhandenes Gefäß (10). Tumore haben zudem die Möglichkeit, Blutgefäße in einer sogenannten Kooptation für die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung mitzunutzen (12).

Für das Wachstum und die Metastasierung maligner Tumore spielt neben der Angiogenese häufig auch die Bildung neuer Lymphgefäße, die Lymphangiogenese, eine wichtige Rolle (13-15). Ähnlich der sprossenden Angiogenese bilden Lymphkapillaren Filopodien aus lymphatischen Endothelzellen, die aussprossen und neue Lymphgefäße bilden können. Dieser Prozess wird durch lymphangiogene Faktoren stimuliert (15).

VEGF/VEGFR-Signaltransduktion

Zu den potentesten angiogenen und lymphangiogenen Faktoren zählt das Glykoprotein VEGF, das durch Tumorzellen und umgebende Stromazellen produziert und freigesetzt wird (16). VEGF existiert in den Formen VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D (auch C-fos-induced growth factor oder FIGF genannt), VEGF-E und Placenta-Wachstumsfaktor (PlGF oder PGF)-1 und -2. Zudem werden durch alternatives Spleißen zahlreiche VEGF-Isoformen unterschieden (17). Die VEGF-Varianten entfalten ihre biologische Wirkung, indem sie mit unterschiedlicher Spezifität an die Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGFR-1, VEGFR-2 und VEGFR-3 sowie die VEGFR-Co-Rezeptoren Neuropilin-1 (NRP-1) und NRP-2 binden

. Diese kommen hauptsächlich auf vaskulären Endothelzellen vor (16, 18, 19). Die Bindung von VEGF an VEGFR/NRP bewirkt eine Dimerisierung und Phosphorylierung des entsprechenden Rezeptors. Dadurch wird eine intrazelluläre Signalkaskade in Gang gesetzt, welche die Neubildung von Blut- und Lymphgefäßen induziert (20-25).

Die VEGF-Formen VEGF-A, VEGF-B und PlGF binden an VEGFR-1 und NRP-1, der vorwiegend in vaskulären Endothelzellen, aber auch in Monozyten, Makrophagen, hämatopoetischen Stammzellen und einigen Tumorzellen exprimiert wird (26). Die PlGF/VEGFR-1- und VEGF-A/VEGFR-1-Signalwege induzieren über PI3K, Akt und NFκB die pathologische Angiogenese bei Krebserkrankungen einschließlich Darmkrebs und fördern somit die Progression und Metastasierung des Tumors (27, 28). Über VEGFR-1 wird zudem die Infiltration von Monozyten und Makrophagen gesteuert, die Wachstum, Invasivität und Metastasierung des Tumors begünstigen (27).

VEGFR-2 wird in vaskulären Endothelzellen, Megakaryozyten und endothelialen Vorläuferzellen exprimiert und durch VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D und VEGF-E aktiviert. Dies erfolgt analog zum VEGF/VEGFR-1-Signalweg über den Co-Rezeptor NRP-1. VEGFR-2 steuert den RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg an, der die Teilung und das Überleben von Endothelzellen induziert. Der Tumor kann dadurch neue Blutgefäße ausbilden und in andere Organe metastasieren (28-30).

VEGFR-3 kommt fast ausschließlich in lymphatischen Endothelzellen vor und wird durch die Liganden VEGF-C und VEGF-D unter Mitwirkung von NRP-2 aktiviert. Der VEGF/VEGFR-3-Signalweg induziert über PI3K/Akt und MEK/ERK die Proliferation, Migration und das Überleben der lymphatischen Endothelzellen und fördert dadurch die Tumor-Lymphangiogenese und die Dissemination von Tumorzellen in regionäre Lymphknoten (18, 31-33) (Abbildung 2-2).

Fruquintinib

Aufgrund seiner großen Bedeutung für die tumorale Angio- und Lymphangiogenese sind die VEGF/VEGFR-Signalwege wichtige therapeutische Targets in der Behandlung des Kolorektalkarzinoms. Hierfür stehen bisher die Angiogenese-Hemmer Bevacizumab (bindet VEGF-A), Aflibercept (bindet VEGF-A, VEGF-B und PlGF), Ramucirumab (bindet VEGFR-2) und Regorafenib (Multikinase-Inhibitor) zur Verfügung (34-37).

Fruquintinib ist ein niedermolekularer, neuartiger Tyrosinkinase-Hemmer aus der Klasse der Quinazoline, der erstmalig hochselektiv an VEGFR-1, VEGFR-2 und VEGFR-3 bindet und die entsprechenden VEGF/VEGFR-Signalwege blockiert (1). Die für das Tumorwachstum entscheidende Angio- und Lymphangiogenese kann durch Fruquintinib somit effektiv unterbunden werden (Abbildung 2-2).

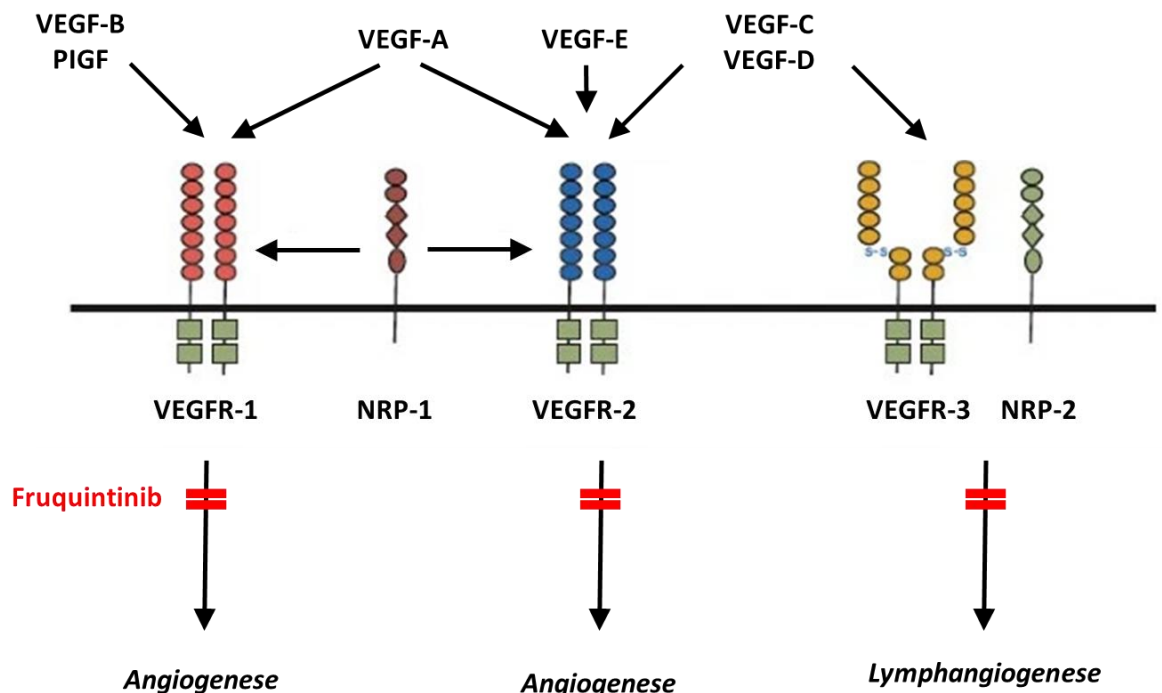


Abbildung 2-2: Inhibition der VEGF/VEGFR-Signaltransduktion durch Fruquintinib

Referenz: modifiziert nach (38)

Die Wirksamkeit von Fruquintinib wurde in Tiermodellen sowie offenen und doppelblinden klinischen Studien mit stark vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung unter Beweis gestellt (1). Die Zulassung von Fruquintinib in der vorliegenden Indikation („Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom, die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen“) basiert auf der globalen, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie FRESCO-2. Fruquintinib führte zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens. Durch die gute Verträglichkeit konnte unter Fruquintinib darüber hinaus die Lebensqualität der Patienten erhalten werden (39, 40)

Bereits im Jahr 2018 wurde Fruquintinib basierend auf den Ergebnissen der doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie FRESCO zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mindestens zwei Chemotherapie-Linien erhalten haben, in China zugelassen (41). Im Jahr 2023 wurde Fruquintinib die Zulassung der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom erteilt, die zuvor eine Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und, bei RAS-Wildtyp und medizinischer Indikation, eine Anti-EGFR-Therapie, erhalten haben. Grundlage der FDA-Zulassung waren die Studien FRESCO und FRESCO-2 (39, 42).

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 Dokuments 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
Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen	nein	20.06.2024	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Der Wortlaut des zugelassenen Anwendungsgebiets für FRUZAQLA® wurde der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit Stand Juni 2024 entnommen (43).

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

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 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	

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.

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.

Angaben zum Wirkmechanismus von Fruquintinib und administrative Informationen wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu FRUZAQLA® mit Stand Juni 2024 sowie ausgewählter Literatur entnommen (siehe Referenzliste in Abschnitt 2.4). Die in Tabelle 2-2 aufgeführten Pharmazentralnummern (PZN) wurden über die Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH beantragt.

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. Sun Q, Zhou J, Zhang Z, Guo M, Liang J, Zhou F, et al. Discovery of fruquintinib, a potent and highly selective small molecule inhibitor of VEGFR 1, 2, 3 tyrosine kinases for cancer therapy. *Cancer Biol Ther.* 2014;15(12):1635-45.
2. Hillen F, Griffioen AW. Tumour vascularization: sprouting angiogenesis and beyond. *Cancer Metastasis Rev.* 2007;26(3-4):489-502.
3. Guo Y, Guo Y, Chen C, Fan D, Wu X, Zhao L, et al. Circ3823 contributes to growth, metastasis and angiogenesis of colorectal cancer: involvement of miR-30c-5p/TCF7 axis. *Molecular Cancer.* 2021;20(1):93.

4. Geindreau M, Bruchard M, Vegran F. Role of Cytokines and Chemokines in Angiogenesis in a Tumor Context. *Cancers (Basel)*. 2022;14(10).
5. Krock BL, Skuli N, Simon MC. Hypoxia-induced angiogenesis: good and evil. *Genes Cancer*. 2011;2(12):1117-33.
6. Rak J, Yu JL, Klement G, Kerbel RS. Oncogenes and angiogenesis: signaling three-dimensional tumor growth. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2000;5(1):24-33.
7. Tonini T, Rossi F, Claudio PP. Molecular basis of angiogenesis and cancer. *Oncogene*. 2003;22(42):6549-56.
8. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*. 1996;86(3):353-64.
9. Kannan P, Schain M, Lane DP. An Automated Quantification Tool for Angiogenic Sprouting From Endothelial Spheroids. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13.
10. Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(9):1745-70.
11. Hendriks M, Ramasamy SK. Blood Vessels and Vascular Niches in Bone Development and Physiological Remodeling. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:602278.
12. Pezzella F, Di Bacco A, Andreola S, Nicholson AG, Pastorino U, Harris AL. Angiogenesis in primary lung cancer and lung secondaries. *Eur J Cancer*. 1996;32a(14):2494-500.
13. Paduch R. The role of lymphangiogenesis and angiogenesis in tumor metastasis. *Cell Oncol (Dordr)*. 2016;39(5):397-410.
14. Stacker SA, Achen MG, Jussila L, Baldwin ME, Alitalo K. Lymphangiogenesis and cancer metastasis. *Nature Reviews Cancer*. 2002;2(8):573-83.
15. Stacker SA, Williams SP, Karnezis T, Shayan R, Fox SB, Achen MG. Lymphangiogenesis and lymphatic vessel remodelling in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(3):159-72.
16. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*. 2005;23(5):1011-27.
17. Mamer SB, Wittenkeller A, Imoukhuede PI. VEGF-A splice variants bind VEGFRs with differential affinities. *Scientific Reports*. 2020;10(1):14413.
18. Benwell CJ, Johnson RT, Taylor JAGE, Price CA, Robinson SD. Endothelial VEGFR Coreceptors Neuropilin-1 and Neuropilin-2 Are Essential for Tumor Angiogenesis. *Cancer Research Communications*. 2022;2(12):1626-40.
19. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8(8):579-91.
20. Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Biochem Soc Trans*. 2003;31(Pt 1):20-4.
21. Karkkainen MJ, Petrova TV. Vascular endothelial growth factor receptors in the regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Oncogene*. 2000;19(49):5598-605.
22. Lawson ND, Mugford JW, Diamond BA, Weinstein BM. phospholipase C gamma-1 is required downstream of vascular endothelial growth factor during arterial development. *Genes Dev*. 2003;17(11):1346-51.
23. Sakurai Y, Ohgimoto K, Kataoka Y, Yoshida N, Shibuya M. Essential role of Flk-1 (VEGF receptor 2) tyrosine residue 1173 in vasculogenesis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(4):1076-81.
24. Takahashi T, Yamaguchi S, Chida K, Shibuya M. A single autophosphorylation site on KDR/Flk-1 is essential for VEGF-A-dependent activation of PLC-gamma and DNA synthesis in vascular endothelial cells. *Embo j*. 2001;20(11):2768-78.

25. Zachary I. VEGF signalling: integration and multi-tasking in endothelial cell biology. *Biochem Soc Trans.* 2003;31(Pt 6):1171-7.
26. Yao J, Wu X, Zhuang G, Kasman IM, Vogt T, Phan V, et al. Expression of a functional VEGFR-1 in tumor cells is a major determinant of anti-PlGF antibodies efficacy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(28):11590-5.
27. Ceci C, Atzori MG, Lacial PM, Graziani G. Role of VEGFs/VEGFR-1 Signaling and its Inhibition in Modulating Tumor Invasion: Experimental Evidence in Different Metastatic Cancer Models. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4).
28. Lopez A, Harada K, Vasilakopoulou M, Shanbhag N, Ajani JA. Targeting Angiogenesis in Colorectal Carcinoma. *Drugs.* 2019;79(1):63-74.
29. Lang SA, Schachtschneider P, Moser C, Mori A, Hackl C, Gaumann A, et al. Dual targeting of Raf and VEGF receptor 2 reduces growth and metastasis of pancreatic cancer through direct effects on tumor cells, endothelial cells, and pericytes. *Molecular Cancer Therapeutics.* 2008;7(11):3509-18.
30. Simons M, Gordon E, Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2016;17(10):611-25.
31. Cuypers A, Truong A-CK, Becker LM, Saavedra-García P, Carmeliet P. Tumor vessel co-option: The past & the future. *Frontiers in Oncology.* 2022;12.
32. Hsu M-C, Pan M-R, Hung W-C. Two Birds, One Stone: Double Hits on Tumor Growth and Lymphangiogenesis by Targeting Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3. *Cells.* 2019;8(3):270.
33. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature.* 1997;386(6626):671-4.
34. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Stivarga® 40 mg Filmtabletten. Stand: März 2023. 2023.
35. Lilly. Fachinformation Cyramza® 10 mg/ml. Stand: März 2024. 2024.
36. Roche. Fachinformation Avastin®. Stand: Dezember 2022. 2022.
37. Sanofi. Fachinformation ZALTRAP® 25 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Oktober 2023. 2023.
38. Katzel JA, Fanucchi MP, Li Z. Recent advances of novel targeted therapy in non-small cell lung cancer. *Journal of Hematology & Oncology.* 2009;2(1):2.
39. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez E, Yoshino T, Sobrero A, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2023;402(10395):41-53.
40. Takeda GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Fruquintinib (FRUZAQLA®). 2024.
41. Hutchison China MediTech Limited. Announcements & Press Releases, Oncology / Immunology; <https://www.hutch-med.com/approval-fruquintinib-colorectal-cancer-china/>; 05.09.2018; letzter Zugriff am 05.09.2023. 2018.
42. Takeda Pharmaceuticals America. FRUZAQLA™ (fruquintinib) Prescribing Information. Published Nov 2023. 2023.
43. European Medicines Agency (EMA). FRUZAQLA® SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Stand: Juni 2024. 2024.