

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lenvatinib (Kisplyx[®])

Eisai GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.09.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Eigene Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	7
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	18
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	18
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	19
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	19
2.4 Referenzliste für Modul 2	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	18
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	19

Eigene Tabellen

Seite

Tabelle 2-A: In Deutschland zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet..... 13

Tabelle 2-B: Multiple TKI und ihre Ziel-Rezeptor-Tyrosinkinasen..... 17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Inhibierung der Rezeptor-Tyrosinkinasen- und mTOR-Signalwege durch Lenvatinib und Everolimus.	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Akt	Kinase mit Pleckstrin-Homologie-Domäne
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
bzw.	beziehungsweise
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma; Isoform B
c-KIT	Tyrosinkinase KIT
c-RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma; Isoform C
CSF1R	Colony Stimulating Factor 1 Receptor
DFG	Asparaginsäure, Phenylalanin, Glycin
ERK	Extracellular-signal Regulated Kinase
EU	Europäische Union
FGF	Fibroblast Growth Factor
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FKBP-12	FK506-Binding Protein
FLT3R	Fms-Like Tyrosine kinase 3 Receptor
Gly	Glycin
HIF	Hypoxia-Inducible Factor
inkl.	inklusive
MAPK	Mitogen-Aktivated Protein Kinase
mg	Milligramm
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin (früher: Mammalian Target of Rapamycin)
mTORC1	Mechanistic target of Rapamycin Complex 1
PD-1	Programmed Death 1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Death-Ligand 2
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PDGF-A	Platelet-Derived Growth Factor Subunit A
PDGF-B	Platelet-Derived Growth Factor Subunit B
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
PDGFR α	Platelet-Derived Growth Factor Receptor alpha
PDGFR β	Platelet-Derived Growth Factor Receptor beta
PI3K	Phosphatidyl Inositol-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RET	Rearranged during transfection tyrosine kinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
u.a.	unter anderem
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VHL	E3 Ligase von-Hippel-Lindau
V600E	Mutationsstatus V600E der BRAF Kinase (Austausch Valin gegen Glutaminsäure)

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:	Lenvatinib
Handelsname:	Kispplx[®]
ATC-Code:	L01XE29

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
12448125	EU/1/16/1128/0001	4 mg	30 Hartkapseln
12448131	EU/1/16/1128/0002	10 mg	30 Hartkapseln

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.

Tyrosinkinasen sind Enzyme, die durch Phosphorylierung der Aminosäure Tyrosin Proteine in ihrer Aktivität verändern. Die phosphorylierten Tyrosinreste können Bestandteil eigener Proteinstrukturen (Autophosphorylierung) oder andere Proteine sein. Damit kommt den Tyrosinkinasen eine wichtige Bedeutung in der Signalweiterleitung zellulärer Prozesse zu. Tyrosinkinasen finden sich entweder an der Zellmembran und sind dann Teil eines Rezeptors oder binden an diesen Rezeptor oder befinden sich im Zellplasma bzw. Zellkern (Müller-Tidow 2007).

Mindestens 90 Tyrosinkinasen sind bisher bekannt, davon 58 Rezeptor-Tyrosinkinasen und 32 Nicht-Rezeptor-Tyrosinkinasen. Die Rezeptor-Tyrosinkinasen lassen sich in weitere Subgruppen unterteilen, wie beispielsweise die Familie der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR), die Familie der Plättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptoren (Platelet-derived Growth Factor Receptor, PDGFR), die Familie der Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptoren (Fibroblast Growth Factor Receptor, FGFR) und die Familie der „Rearranged during transfection tyrosine kinase“ (RET)-Rezeptoren (Madhusudan 2004).

Rezeptor-Tyrosinkinasen besitzen eine extrazelluläre Liganden-Bindungsstelle (Madhusudan 2004). Bei Bindung eines Liganden an die extrazelluläre Liganden-Bindungsstelle kommt es zur Konformationsänderung, die die intrazelluläre/zytoplasmatische Tyrosinkinasendomäne aktiviert und eigene Tyrosinreste (reversibel) sowie die anderer Proteine phosphoryliert. Darüber hinaus kann es bei Bindung des Liganden zur Homodimerisierung zweier gleicher oder zur Heterodimerisierung zweier unterschiedlicher Rezeptorsubtypen kommen, welches zur reziproken Phosphorylierung von Tyrosinresten führt (Madhusudan 2004; Müller-Tidow 2007). Durch die Aktivierung der Tyrosinkinasen und die Phosphorylierung von Tyrosinresten entstehen Andockstellen für weitere Proteine, wodurch eine Kaskade über signalweiterleitende Proteine in Gang gesetzt und das extrazelluläre Signal (Ligand) in intrazelluläre Signale transformiert wird (Faivre 2006; Madhusudan 2004). Diese intrazellulären Signale induzieren via Genexpression zahlreiche biologische Prozesse, wie Zellproliferation, Zell-Zyklus-Progression, Apoptose, Angiogenese und Zellmigration (Faivre 2006; Hunter 1998; Madhusudan 2004; Müller-Tidow 2007).

Fehlregulierte Tyrosinkinasen sind maßgeblich an der Bildung maligner Tumoren und der Tumorprogression beteiligt (Faivre 2006; Madhusudan 2004; Müller-Tidow 2007). Durch Mutationen oder auch Überexpressionen von Rezeptor-Tyrosinkinasen kann es zu einer unkontrollierten und Liganden-unabhängigen Dauer-Signalübertragung kommen und in deren Folge zur Proliferation, Metastasierung und Tumor-Angiogenese (Banumathy 2010; Müller-Tidow 2007; Yakes 2011).

Die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinasen durch Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) wie Lenvatinib stellt eine wichtige therapeutische Möglichkeit zur Behandlung von Tumorerkrankungen dar (Faivre 2006; Müller-Tidow 2007; Yamamoto 2014).

TKI hemmen die Tyrosinkinase-Aktivität durch Bindung an die intrazelluläre Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungsstelle der Rezeptor-Tyrosinkinase und unterbrechen so die intrazelluläre Signalübertragung (Faivre 2006; Müller-Tidow 2007). Die anti-tumorale Wirkung von TKI zeigt sich insbesondere durch zwei Funktionen: die anti-angiogene und die anti-proliferative Funktion der TKI (Banumathy 2010). Diese beiden anti-tumoralen Funktionen werden im Folgenden für den TKI Lenvatinib beschrieben.

Anti-angiogene Funktion von Lenvatinib

Aufgrund des hohen Vaskularisierungs-Grades von Nierenzellkarzinomen (RCC) spielt die anti-angiogene Behandlung dieser Tumoren eine besonders große Rolle (Banumathy 2010). Lenvatinib ist ein Wirkstoff der verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen hemmt. In die Tumor-Angiogenese greift Lenvatinib vor allem durch die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGFR und FGFR, aber auch durch die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinasen PDGFR und c-KIT ein (Banumathy 2010; Marech 2014). Die Funktionen der Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGFR, FGFR, PDGFR und c-KIT sowie deren Beteiligung an angiogenen Prozessen werden nachfolgend erläutert.

Hypoxie (Sauerstoff-Mangelversorgung) und eine dadurch ausgelöste kompensatorische Hyperaktivierung der Angiogenese spielen eine Schlüsselrolle in der Entwicklung des RCC (Banumathy 2010). Besonders das klarzellige RCC ist durch starke Vaskularisation charakterisiert (Sonpavde 2014). Die Tumor-Angiogenese verläuft in einem mehrstufigen Prozess, der von verschiedenen pro-angiogenen Faktoren und Inhibitoren gesteuert wird (Raica 2010). Viele Wachstumsfaktoren, wie VEGF, FGF-2 oder PDGF sind maßgeblich an der Induktion und Progression der Angiogenese beteiligt (Raica 2010). Lenvatinib inhibiert die intrazellulären Kinasen der Rezeptoren VEGFR, FGFR, PDGFR und c-KIT, die an der Regulation der Angiogenese und Lymphangiogenese beteiligt sind (Faivre 2006; Ferrara 2005; Marech 2014; Raica 2010; Yamamoto 2014).

In allen familiären und mindestens zwei Drittel der sporadischen Formen des RCC konnte eine Inaktivierung des von-Hippel-Lindau-Gens (VHL-Gens), einem Regulator der hypoxischen Reaktion, nachgewiesen werden (Banumathy 2010). In normalem Gewebe führt eine Hypoxie zur transienten Aktivierung einer speziellen Gruppe von Transkriptionsfaktoren, den sogenannten Hypoxia-Inducible Factors (HIF). Diese wiederum regulieren unter anderem die Transkription von angiogenen Proteinen, wie z.B. VEGF, FGF und PDGF (Banumathy

2010; Sonpavde 2014). Nach Normalisierung der Sauerstoffversorgung wird die α -Untereinheit des HIF von VHL gebunden und dadurch der Abbau im Proteasom induziert. In Tumorzellen mit inaktiviertem VHL-Gen kommt es zu konstitutiv aktivem HIF und somit zu einer dauerhaften Expression von VEGF und anderen HIF-Zielproteinen (Banumathy 2010).

VEGF wird in den meisten klarzelligen RCC überexprimiert (Banumathy 2010). VEGF ist ein zentraler Wachstumsfaktor, der vor allem über Aktivierung des Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK)- und des Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K)-Akt-Signalweges die Bildung neuer Blutgefäße mit normaler Struktur und Funktion stimuliert (Abbildung 1) (Ferrara 2005). In Tumoren treibt VEGF die Tumor-Angiogenese an und ist daher ein wichtiger prognostischer Marker in soliden Tumoren (Madhusudan 2004; Raica 2010). Eine gesteigerte Expression von VEGF ist sowohl in RCC als auch in anderen Tumoren mit einer schlechten Prognose verbunden (Ferrara 2005; Posadas 2013). VEGF führt zu vaskulärer Permeabilität, Endothelzell-Proliferation und -Migration sowie Tubenbildung und ist damit ein Schlüsselregulator des Tumorwachstums und der Metastasierung (Fox 2001; Schöffski 2006; Yamamoto 2014). Blutgefäße in Tumoren, die unter dem Einfluss von VEGF gebildet wurden, sind in der Regel desorganisiert, entartet sowie undicht und weisen zudem einen hohen interstitiellen Druck auf. Die Zufuhr von Sauerstoff sowie von Medikamenten durch die Blutgefäße ist wesentlich schlechter als in normalem Gewebe. Dies trägt zu einer positiven Selektion von Krebszellen und Entwicklung von Resistenzen gegenüber Medikamenten und Bestrahlung bei (Ferrara 2005; Fox 2001). Die Hemmung von VEGF bzw. der VEGF / VEGFR-Interaktion unterbricht die Signalübertragung und führt demzufolge zu einer Normalisierung der vaskulären Permeabilität und zu reduziertem interstitiellen Druck (Ferrara 2005). Folglich kommt es zu verringertem Tumorwachstum, Hemmung der Progression für einen längeren Zeitraum und verringerter Invasivität (Stjepanovic 2014).

VEGF-Rezeptoren (VEGFR) lassen sich in drei Subtypen unterteilen: VEGFR-1, VEGFR-2 und VEGFR-3. An der Angiogenese sind insbesondere VEGFR-1 und VEGFR-2 beteiligt. VEGFR-3 wird überwiegend in lymphatischen endothelialen Zellen exprimiert und ist daher vor allem in die Neubildung lymphatischer Gefäße, die Lymphangiogenese involviert (Ferrara 2005; Stjepanovic 2014). Die genaue Funktion von VEGFR-1 ist noch nicht abschließend geklärt. Verschiedene Evidenz zeigt, dass VEGFR-1 sowohl positive als auch negative Einflüsse auf die Angiogenese hat (Ferrara 2005; Rahimi 2006). VEGFR-2 ist dagegen der wichtigste Mediator der Tumor-Angiogenese, der das Zellwachstum, die Differenzierung, die Migration und die Tubulogenese fördert (Ferrara 2005; Glen 2011).

Viele RCC-Patienten, die mit gegen VEGF bzw. VEGFR gerichteten Therapien behandelt werden, entwickeln im Laufe der Zeit eine Resistenz gegen die Behandlung (Sonpavde 2014). Der FGF / FGFR-Signalweg stellt häufig eine Alternative für Tumorzellen dar, wenn der Signalweg über VEGF / VEGFR blockiert ist. Durch die Hemmung des FGF / FGFR-Signalweges durch Lenvatinib wird auch der für die Tumorangiogenese bekannte Kompensationsmechanismus blockiert (Stjepanovic 2014).

FGF sind Heparin-bindende Wachstumsfaktoren. Derzeit sind 23 FGF-Wachstumsfaktoren, FGF1 bis FGF23, und vier Rezeptor Subtypen, FGFR1 bis FGFR4 bekannt (St. Bernard 2005). Lenvatinib bindet an die Rezeptoren der Subtypen FGFR1 bis 4 (Eisai Europe Ltd. 2016). Die Komponenten des **FGF / FGFR**-Signalweges werden in vielen Geweben exprimiert und sind in eine Vielzahl biologischer Prozesse involviert (Sonpavde 2014). FGF-Wachstumsfaktoren stimulieren außerdem alle Phasen der Angiogenese und schaffen somit eine für das Tumorwachstum geeignete Umgebung. So stimuliert z.B. FGF2 unter anderem die Endothelzell-Proliferation und -Migration. FGF2 wird in 75 % bis 80 % der RCC exprimiert. Die FGF2-Expression ist mit einer schlechten Prognose assoziiert (Sonpavde 2014).

PDGF umfasst eine Gruppe von Wachstumsfaktoren (PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C, PDGF-D) die bei Embryogenese, Zellproliferation, Zellmigration, Wundheilung und Angiogenese eine Rolle spielen (Raica 2010). **PDGFR** sind Rezeptor-Tyrosinkinasen, die sich als Bindungsstelle für PDGF an der Zelloberfläche befinden. In Tumoren führt die PDGF / PDGFR-Wechselwirkung durch autokrine und zell-autonome Prozesse zur Stimulation der Angiogenese und zur Kontrolle des interstitiellen Tumordrucks und dadurch zu Tumorentwicklung und Tumorprogression (Raica 2010). Von besonderer klinischer Bedeutung ist PDGF-A, ein wichtiger chemotaktischer Faktor für die Bildung stromaler Fibroblasten, der physiologisch insbesondere von Herz-, Skelettmuskelzellen und Pankreas exprimiert wird. Pathologisch wird PDGF-A auch von Tumorzellen produziert. Durch Unterbrechung des parakrinen Signalweges durch PDGFR α können das Tumorwachstum und die Angiogenese reduziert werden (Raica 2010). Dabei wird kontrovers diskutiert, ob PDGF-A / PDGFR α einen antiangiogenen Effekt aufweist im Gegensatz zum proangiogenen Effekt von PDGF-B / PDGFR β (Raica 2010). PDGF-B und der dazugehörige Rezeptor PDGFR β sind essentiell an der Entwicklung des kardiovaskulären Systems beteiligt, sowohl bei normalen als auch bei pathologischen Prozessen. PDGF-B führt gemeinsam mit anderen pro-angiogenen Faktoren zu Wachstum und Formation sowie zur Stabilisation neuer Blutgefäße. Die tumorbezogene Angiogenese wird von PDGF-B durch autokrine und / oder parakrine Mechanismen sowie durch Migration während der Tumordinvasion gefördert (Raica 2010).

In vitro zeigt Lenvatinib eine Inhibition sowohl von PDGFR α als auch PDGFR β (Matsui 2008). In präklinischen Studien konnte die inhibierende Wirkung auf PDGFR α und PDGFR β bestätigt werden. Klinisch zeigt sich für PDGFR β eine im Vergleich zu anderen Rezeptor-Tyrosinkinasen schwächere Inhibition, so dass sich das klinische Inhibitionsprofil von Lenvatinib betreffend PDGFR auf PDGFR α bezieht (Schlumberger 2015).

C-KIT ist eine Typ III-Rezeptor-Tyrosinkinase, die eine wichtige Rolle bei der Hämatopoese, Melanogenese und Spermatogenese spielt (Tanaka 1995). Eine Überexpression von c-KIT führt zu onkogenen Prozessen, wie Proliferation, verringerte Apoptose und Metastasierung, letztere durch Zellmigration, Zell-Adhäsion und Zell-Invasion (Faivre 2006). C-KIT wird in RCC auf der Zelloberfläche von Mast-, Endothel- und Tumorzellen exprimiert (March 2014). Eine Aktivierung von c-KIT führt zur Induktion verschiedener Signalwege, wie z.B.

dem MAPK-Signalweg und dem PI3K-Akt-Signalweg. Die erhöhte Aktivierung dieser Signalwege führt wiederum zu einer Aktivierung von Mastzellen, welche pro-angiogene Faktoren, wie VEGF, PDGF β und FGF, sezernieren und somit eine Verstärkung der Angiogenese bewirken (Marech 2014).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Lenvatinib durch die gleichzeitige, effektive Hemmung der dargestellten angiogenen Signalwege die Tumorangiogenese und somit die Tumorprogression des RCC wirksam und für einen längeren Zeitraum inhibiert (Motzer 2015b; Sonpavde 2014).

Anti-proliferative Funktion von Lenvatinib

Die anti-proliferative Funktion von Lenvatinib entsteht durch zwei Mechanismen. Zum einen kontrolliert Lenvatinib über die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinasen RET, c-KIT und PDGFR die aberrante Tumorzell-Proliferation. Zum anderen beeinflusst Lenvatinib durch die Hemmung von FGFR1 bis 4 und PDGFR α/β die Mikroumgebung des Tumors (Matsui 2008; Stjepanovic 2014). Die Funktionen der Rezeptor-Tyrosinkinasen RET, c-KIT, PDGFR und FGFR und deren Beteiligung an proliferativen Prozessen werden nachfolgend erläutert.

Die Rezeptor-Tyrosinkinase **RET** ist an der Aktivierung verschiedener Signalkaskaden, wie z.B. dem MAPK-Signalweg und dem PI3K-Akt-Signalweg, beteiligt (Stjepanovic 2014). Der MAPK-Signalweg und der PI3-Akt-Signalweg steuern die zellulären Prozesse der Differenzierung, Proliferation und Hemmung der Apoptose (Benvenga 2014). Eine aberrante Aktivierung dieser Signalwege kann so zur Initiierung und Progression von Krebs führen (Benvenga 2014).

Die Überexpression der Rezeptor-Tyrosinkinase **c-KIT** führt zu onkogenen Prozessen, wie Proliferation, verringerte Apoptose und Metastasierung, letztere durch Zellmigration, Zell-Adhäsion und Zell-Invasion (Faivre 2006).

Die Beteiligung des **PDGF / PDGFR**-Signalweges und des **FGF / FGFR**-Signalweges an der Tumorzell-Proliferation und somit dem Tumorwachstum konnte in verschiedenen Tumorarten gezeigt werden (Raica 2010; St. Bernard 2005).

Wie zuvor erläutert sind die Rezeptor-Tyrosinkinasen RET, c-KIT, PDGFR und FGFR an zahlreichen proliferativen Prozessen beteiligt, die zur Tumorentwicklung und Tumorprogression führen. Die multiple Hemmung aberrant aktivierter Rezeptor-Tyrosinkinasen durch Lenvatinib ist in der Lage, die Tumorprogression bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen für einen längeren Zeitraum zu hemmen.

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Kispplx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung. In dieser Indikation sind in Deutschland folgende weitere Wirkstoffe zugelassen (Tabelle 2-A):

Tabelle 2-A: In Deutschland zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoffklasse	Wirkstoff/ Handelsname	Anwendungsgebiet
Zytokin (unspezifische Immuntherapie)	Interleukin-2 / PROLEUKIN® S (Novartis Pharma 2014)	Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms
	Interferon-alfa 2a / Roferon®-A (Roche 2015)	Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom
mTOR-Inhibitor (zielgerichtete Therapie)	Everolimus / Afinitor® (Novartis Pharma 2016a)	Nierenzellkarzinom Afinitor ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom indiziert, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt
	Temsirolimus / Torisel® (Pfizer 2016c)	Nierenzellkarzinom Torisel ist angezeigt zur first-line – Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, Nierenzellkarzinomen) bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren aufweisen
VEGF-Inhibitor (zielgerichtete Therapie)	Bevacizumab / Avastin® (Roche 2016)	Bevacizumab wird in Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line- Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom angewendet

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffklasse	Wirkstoff/ Handelsname	Anwendungsgebiet
Tyrosin-Kinase-Inhibitor (zielgerichtete Therapie)	Pazopanib / Votrient® (Novartis Pharma 2016b)	Nierenzellkarzinom (Nierenzellkarzinomen) Votrient ist angezeigt zur Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und zur Behandlung von Patienten, die vorher eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten
	Sunitinib / SUTENT® (Pfizer 2016b)	Metastasierte Nierenzellkarzinome (mRCC) SUTENT wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt
	Sorafenib / Nexavar® (Bayer 2014)	Nierenzellkarzinom Nexavar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon- alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind
	Axitinib / Inlyta® (Pfizer 2016a)	Inlyta ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell cancer, Nierenzellkarzinomen) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin
	Cabozantinib / CABOMETYX™ (Ipsen Pharma 2016)	CABOMETYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
PD-1 Checkpoint-Inhibitoren (Krebsimmuntherapie)	Nivolumab / Opvido® (B-MS 2016)	OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert

Unspezifische Immuntherapie

Die Zytokine Interleukin-2 und Interferon- α aktivieren das Immunsystem. Interleukin-2 spielt eine Rolle in der Immuntoleranz und der Immunaktivierung durch Aktivierung von CD4+ regulatorischen T-Zellen und zytotoxischen Effektor Lymphozyten (Boyman 2015). Bei den Interferonen handelt es sich um pleiotrope Zytokine, die zusätzlich zu ihrer antiviralen Wirkung immunregulatorische und antiproliferative Eigenschaften aufweisen (Pfeffer 1998). Die unspezifische Aktivierung des Immunsystems durch Interleukin-2 oder Interferon- α kann zu einer antiproliferativen Wirkung gegenüber Tumoren führen. Die Wirkungsmechanismen sind noch nicht vollständig aufgeklärt.

Die Wirkmechanismen von Lenvatinib und den Zytokinen unterscheiden sich jedoch grundlegend, da Lenvatinib spezifisch Rezeptor-Tyrosinkinase-abhängige Signalwege inhibiert, die Tumor-Angiogenese und Zellproliferation regulieren, während die Zytokine über eine unspezifische Aktivierung des Immunsystems eine Inhibition der Zellproliferation bewirken können.

Immunonkologie (Krebsimmuntherapie)

Der monoklonale Antikörper Nivolumab ist ein immunstimulierender Wirkstoff, der an den PD-1-Rezeptor auf T-Zellen bindet und dadurch die Interaktion mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 auf Krebszellen hemmt. Das stimulierte Immunsystem kann dadurch antitumoral wirksam werden (Motzer 2015a).

Der Wirkmechanismus von Lenvatinib als multipler TKI unterscheidet sich somit grundlegend von der immunstimulierenden Wirkung von Nivolumab.

Zielgerichtete Therapie

mTOR-Inhibitoren

Everolimus und Temsirolimus sind selektive Inhibitoren der Serin-Threoninkinase mechanistic Target of Rapamycin (mTOR). mTOR agiert am Ende des PI3K-Akt-Signalweges und ist ein Regulator der Proteinbiosynthese (Abbildung 1) (Novartis Pharma 2016a; Pfizer 2016c). Everolimus bzw. Temsirolimus bilden mit dem intrazellulären Protein FK506-Binding Protein (FKBP-12) einen Komplex, der die Aktivität des mTOR-Komplex-1 (mTORC1) inhibiert. Die Hemmung des mTORC1-Signalweges interferiert mit der Translation und Synthese von Proteinen, die an der Regulation des Zellzyklus, der Angiogenese und der Glykolyse beteiligt sind. Dies führt zu einer Inhibition des Wachstums und der Proliferation von Tumorzellen, Endothelzellen, Fibroblasten und blutgefäßassoziierten glatten Muskelzellen (Novartis Pharma 2016a; Pfizer 2016c). Außerdem inhibieren Everolimus und Temsirolimus die Expression der HIF Transkriptionsfaktoren, was zu einer reduzierten Expression von VEGF führt (Pfizer 2016c; Sonpavde 2014).

Während Lenvatinib den PI3K-Akt-mTOR-Signalweg und den MAPK-Signalweg inhibiert, inhibieren Everolimus und Temsirolimus nur den PI3K-Akt-mTOR-Signalweg (Abbildung 1). Zudem findet die Inhibition durch Lenvatinib zu Beginn der Signalübertragung auf die

beiden Signalwege statt, während Everolimus und Temsirolimus die Signalübertragung am Ende des PI3K-Akt-Signalwegst inhibieren (Abbildung 1) (Randall 2014; Stjepanovic 2014).

Da Lenvatinib und Everolimus die Signaltransduktion des PI3K-Akt-mTOR-Signalweges an unterschiedlichen Stellen unterbrechen, eignet sich eine Kombinationstherapie beider Wirkstoffe, um die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Resistenzmechanismen zu minimieren und die Wirksamkeit zu erhöhen.

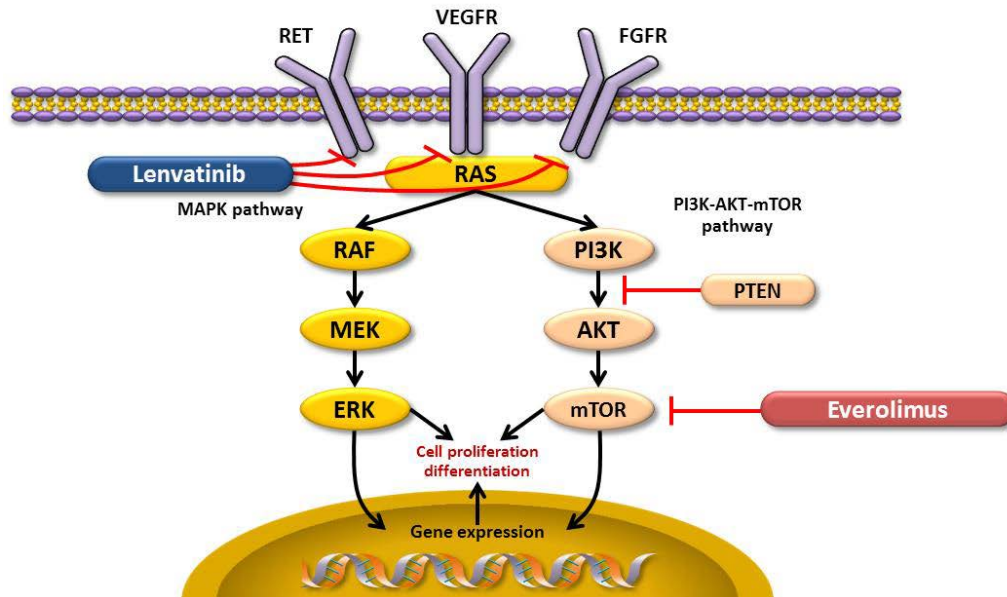


Abbildung 1: Inhibition der Rezeptor-Tyrosinkinasen- und mTOR-Signalwege durch Lenvatinib und Everolimus.

Quelle: modifiziert nach (Stjepanovic 2014).

VEGF-Inhibitor

Der VEGF-Inhibitor Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch an VEGF bindet und dadurch die VEGF / VEGFR-Interaktion hemmt (Roche 2016). Die Wirkmechanismen von Bevacizumab und Lenvatinib auf den VEGF / VEGFR-Signalweg unterscheiden sich darin, dass Bevacizumab die Ligand-Rezeptor-Bindung hemmt, während Lenvatinib die Signalweiterleitung durch den Ligand-gebundenen Rezeptor inhibiert. Lenvatinib hemmt im Vergleich zu Bevacizumab zusätzlich zum VEGF / VEGFR-Signalweg auch den FGF / FGFR-Signalweg sowie die Rezeptortyrosinkinasen PDGFR und c-KIT und wirkt dadurch der Entwicklung einer Resistenz gegen VEGF / VEGFR-Inhibitoren entgegen (Matsui 2008; Sonpavde 2014; Stjepanovic 2014).

Multiple TKI

Tabelle 2-B: Multiple TKI und ihre Ziel-Rezeptor-Tyrosinkinasen

	Lenvatinib (Eisai Europe Ltd. 2016; Matsui 2008)	Pazopanib (Novartis Pharma 2016b)	Sunitinib (Pfizer 2016b)	Sorafenib (Bayer 2014)	Axitinib (Grünwald 2012; Pfizer 2016a)
VEGFR1	x	x	x		x
VEGFR2	x	x	x	x	x
VEGFR3	x	x	x	x	x
FGFR1	x				
FGFR2	x	x			
FGFR3	x				
FGFR4	x				
PDGFR α	x	x	x		
PDGFR β	x	x	x	x	x
c-KIT	x	x	x	x	x
RET	x		x		
FLT3R			x	x	
CSF1R			x		
c-RAF				x	
BRAF				x	
V600E				x	

Grundsätzlich können multiple TKI, wie Lenvatinib, Pazopanib, Sunitinib, Sorafenib und Axitinib verschiedene Signalwege gleichzeitig hemmen, indem sie auf mehrere Rezeptoren wirken (Tabelle 2-B) (Stjepanovic 2014). Die multiple Hemmung wichtiger Rezeptor-Tyrosinkinasen bietet zusätzlich die Option, mögliche Kompensationsstrategien der Tumorzellen ebenfalls zu blockieren (Sonpavde 2014).

Lenvatinib ist ein multipler TKI der zusätzlich zu VEGFR-Subtypen auch FGFR 1 bis 4 hemmt (Tabelle 2-B) (Sonpavde 2014; St. Bernard 2005; Stjepanovic 2014). Auf diese Weise kann die häufig beobachtete Entwicklung einer Resistenz gegen VEGF/VEGFR-Inhibitoren umgangen werden. Außerdem gehört Lenvatinib zu einer Klasse von TKI mit einem neuen Bindungsmechanismus. Alle bisher zugelassenen VEGFR2 TKI binden an die ATP-Bindungsstelle von VEGFR2 (Okamoto 2015). Hierbei können die Inhibitoren entweder die aktive Form von VEGFR2, die sogenannte DFG-in Konformation (benannt nach der Orientierung der konservierten Aminosäure-Triade Asparaginsäure (D), Phenylalanin (F) und Glycin (G) am N-Terminus der Aktivierungsschleife), oder die inaktive Form von VEGFR2, die sogenannte DFG-out Konformation binden. Typ-I Inhibitoren, wie z.B. Sunitinib, binden die DFG-in Konformation und zeigen dadurch eine schnelle Assoziations- und Dissoziationskinetik, d.h. eine kurze Bindungsdauer bei meist geringer Selektivität. Typ-II Inhibitoren, wie z.B. Sorafenib, binden die inaktive Form von VEGFR2, die sogenannte

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

DFG-out Konformation, und zusätzlich die benachbarte nichtkonservierte allosterische Region. Diese Art der Bindung bedingt eine langsame Assoziations- und Dissoziationskinetik, d.h. eine lange Bindungsdauer, bei meist hoher Selektivität.

Lenvatinib hingegen zeigt einen neuartigen Bindungsmechanismus, indem es die DFG-in Konformation und zusätzlich die benachbarte nichtkonservierte allosterische Region bindet (Okamoto 2015). Dies resultiert in einer schnellen Assoziationskinetik und einer verlängerten Bindungsdauer und damit in einer mehr als zehnfach besseren Wirksamkeit gegen VEGFR2 im Vergleich zu Sunitinib und Sorafenib. Zudem bedingt die zusätzliche Bindung an die benachbarte Region eine mit Sorafenib vergleichbare Selektivität.

Zusammenfassend unterscheidet sich der Wirkmechanismus von Lenvatinib grundlegend sowohl vom Wirkmechanismus der Zytokine als auch vom Wirkmechanismus von Nivolumab. Von den anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen zielgerichteten Therapeutika hebt sich Lenvatinib durch die Blockade möglicher Kompensationsstrategien der Tumorzellen, und damit der Resistenzentwicklung gegen die alleinige VEGF/VEGFR Inhibition, sowie durch seine effektive Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinasen durch ein neuartiges Bindungsprinzip entscheidend ab.

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 Zulassungs erteilung	Kodierung im Dossier ^a
„Kispalyx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung“	nein	25.08.2016	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Die Beschreibung des zugelassenen Anwendungsgebiets, auf das sich das Dossier bezieht, ist der deutschen Fachinformation von Kisplyx[®] mit Stand August 2016 entnommen (Eisai Europe Ltd. 2016).

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
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.

Zur Informationsbeschaffung von Abschnitt 2.1.2 – Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels erfolgte eine orientierende Literaturrecherche unter der Verwendung von relevanten Schlagwörtern in den Datenbanken MEDLINE, Cochrane Library und PubMed sowie in online Suchmaschinen.

Die Informationsbeschaffung zu Abschnitt 2.2 – Zugelassene Anwendungsgebiete wurden der aktuellen deutschen Fachinformation von Kisplyx[®] mit Stand August 2016 entnommen (Eisai Europe Ltd. 2016).

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. Banumathy G. und Cairns P. 2010. *Signaling pathways in renal cell carcinoma*. *Cancer Biology & Therapy* 10 (7), S. 658–664.
2. Bayer 2014. *Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten: Stand November 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 08.08.2016.
3. Benvenga S. und Koch C. A. 2014. *Molecular pathways associated with aggressiveness of papillary thyroid cancer*. *Current Genomics* 15 (3), S. 162–170.
4. Boyman O., Kolios A. G. A. und Raeber M. E. 2015. *Modulation of T cell responses by IL-2 and IL-2 complexes*. *Clinical and Experimental Rheumatology* 33 (4 Suppl 92), S. S54-7.
5. Bristol-Myers Squibb (B-MS) 2016. *Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml: Stand Mai 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 08.08.2016.
6. Eisai Europe Ltd. 2016. *Fachinformation Kisplyx® 4/10 mg Hartkapseln: Stand August 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 19.09.2016.
7. Faivre S., Djelloul S. und Raymond E. 2006. *New paradigms in anticancer therapy: targeting multiple signaling pathways with kinase inhibitors*. *Seminars in Oncology* 33 (4), S. 407–420.
8. Ferrara N. 2005. *VEGF as a therapeutic target in cancer*. *Oncology* 69 Suppl 3, S. 11–16.
9. Fox S. B., Gasparini G. und Harris A. L. 2001. *Angiogenesis: pathological, prognostic, and growth-factor pathways and their link to trial design and anticancer drugs*. *Lancet Oncology* 2 (5), S. 278–289.
10. Glen H., Mason S., Patel H. et al. 2011. *E7080, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor suppresses tumor cell migration and invasion*. *BMC Cancer* 11, S. 309.
11. Grünwald V. und Merseburger A. S. 2012. *Axitinib for the treatment of patients with advanced metastatic renal cell carcinoma (mRCC) after failure of prior systemic treatment*. *OncoTargets and Therapy* 5, S. 111–117.
12. Hunter T. 1998. *THE CROONIAN LECTURE 1997. The phosphorylation of proteins on tyrosine: its role in cell growth and disease*. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 353 (1368), S. 583–605.
13. Ipsen Pharma 2016. *Fachinformation CABOMETYX 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten: Stand September 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 20.09.2016.
14. Madhusudan S. und Ganesan T. S. 2004. *Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy*. *Clinical Biochemistry* 37 (7), S. 618–635.

15. Marech I., Gadaleta C. D. und Ranieri G. 2014. *Possible prognostic and therapeutic significance of c-Kit expression, mast cell count and microvessel density in renal cell carcinoma*. International Journal of Molecular Sciences 15 (7), S. 13060–13076.
16. Matsui J., Funahashi Y., Uenaka T. et al. 2008. *Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase*. Clinical Cancer Research 14 (17), S. 5459–5465.
17. Motzer R. J., Escudier B. J., McDermott D. F. et al. 2015a. *Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. The New England Journal of Medicine 373 (19), S. 1803–1813.
18. Motzer R. J., Hutson T. E., Glen H. et al. 2015b. *Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial*. Lancet Oncology 16 (15), S. 1473–1482.
19. Müller-Tidow C., Krug U., Brunnberg U. et al. 2007. *Tyrosinkinase als Ziele neuer onkologischer Therapien: Aussichten und Probleme*. Deutsches Ärzteblatt 104 (19), S. 1312–1319.
20. Novartis Pharma 2014. *Fachinformation PROLEUKIN® S 18 × 106 IE Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung: Stand September 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 08.08.2016.
21. Novartis Pharma 2016a. *Fachinformation Afinitor® 2,5/5/10 mg Tabletten: Stand Mai 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 08.08.2016.
22. Novartis Pharma 2016b. *Fachinformation Votrient® 200/ 400 mg Filmtabletten: Stand Februar 2016*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 08.08.2016.
23. Okamoto K., Ikemori-Kawada M., Jestel A. et al. 2015. *Distinct binding mode of multikinase inhibitor lenvatinib revealed by biochemical characterization*. ACS Medicinal Chemistry Letters 6 (1), S. 89–94.
24. Pfeffer L. M., Dinarello C. A., Herberman R. B. et al. 1998. *Biological properties of recombinant alpha-interferons: 40th anniversary of the discovery of interferons*. Cancer Research 58 (12), S. 2489–2499.
25. Pfizer 2016a. *Fachinformation Inlyta® 1/3/5/7 mg Filmtabletten: Stand Mai 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 08.08.2016.
26. Pfizer 2016b. *Fachinformation SUTENT® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln: Stand Februar 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 08.08.2016.
27. Pfizer 2016c. *Fachinformation Torisel® 30 mg Konzentrat und Verdünnungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Januar 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 08.08.2016.
28. Posadas E. M., Limvorasak S., Sharma S. et al. 2013. *Targeting angiogenesis in renal cell carcinoma*. Expert Opinion on Pharmacotherapy 14 (16), S. 2221–2236.

29. Rahimi N. 2006. *VEGFR-1 and VEGFR-2: two non-identical twins with a unique physiognomy*. *Frontiers in Bioscience* 11, S. 818–829.
30. Raica M. und Cimpean A. M. 2010. *Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)/PDGF Receptors (PDGFR) Axis as Target for Antitumor and Antiangiogenic Therapy*. *Pharmaceuticals* 2010 (3), S. 572–599.
31. Randall J. M., Millard F. und Kurzrock R. 2014. *Molecular aberrations, targeted therapy, and renal cell carcinoma: current state-of-the-art*. *Cancer Metastasis Reviews* 33 (4), S. 1109–1124.
32. Roche 2015. *Fachinformation Roferon®-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung: Stand Juli 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 08.08.2016.
33. Roche 2016. *Fachinformation Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Juni 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 08.08.2016.
34. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L. J. et al. 2015. *Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer*. *The New England Journal of Medicine* 372 (7), S. 621–630.
35. Schöffski P., Dumez H., Clement P. et al. 2006. *Emerging role of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced renal cell cancer: a review*. *Annals of Oncology* 17 (8), S. 1185–1196.
36. Sonpavde G., Willey C. D. und Sudarshan S. 2014. *Fibroblast growth factor receptors as therapeutic targets in clear-cell renal cell carcinoma*. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 23 (3), S. 305–315.
37. St. Bernard R., Zheng L., Liu W. et al. 2005. *Fibroblast growth factor receptors as molecular targets in thyroid carcinoma*. *Endocrinology* 146 (3), S. 1145–1153.
38. Stjepanovic N. und Capdevila J. 2014. *Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib*. *Biologics: Targets and Therapy* 8, S. 129–139.
39. Tanaka T., Umeki K., Yamamoto I. et al. 1995. *c-Kit proto-oncogene is more likely to lose expression in differentiated thyroid carcinoma than three thyroid-specific genes: thyroid peroxidase, thyroglobulin, and thyroid stimulating hormone receptor*. *Endocrine Journal* 42 (5), S. 723–728.
40. Yakes F. M., Chen J., Tan J. et al. 2011. *Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth*. *Molecular Cancer Therapeutics* 10 (12), S. 2298–2308.
41. Yamamoto Y., Matsui J., Matsushima T. et al. 2014. *Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage*. *Vascular Cell* 6 (1), S. 1–13.