

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tivozanib (Fotivda[®])

EUSA Pharma GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers EUSA Pharma Ltd.

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.10.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
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	20
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	20
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	21
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	22
2.4 Referenzliste für Modul 2	23

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: In Deutschland zugelassene Arzneimittel zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.....	10
Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der in Deutschland zugelassenen TKIs zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms. Alle genannten Medikamente gehören der pharmakotherapeutischen Gruppe „Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren“ an.	11
Tabelle 2-5: Wirkmechanismen der in Deutschland zugelassenen Proteinkinaseinhibitoren Everolimus und Temozolomid zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms. Beide Wirkstoffe gehören zur pharmakotherapeutischen Gruppe der antineoplastischen Mittel und Proteinkinase-Inhibitoren.	13
Tabelle 2-6: Wirkmechanismen der in Deutschland zugelassenen monoklonalen Antikörper zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms.	15
Tabelle 2-7: Wirkmechanismen der in Deutschland zugelassenen Zytokine zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms.	16
Tabelle 2-8: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	21
Tabelle 2-9: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	22

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Tivozanib. A) Regulation der Angiogenese unter physiologischen Bedingungen. B) Ungehinderte Angiogenese beim unbehandelten Nierenzellkarzinom. C) Die Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit Tivozanib führt zu einer Verminderung der Angiogenese durch spezifische Inhibition der Tyrosinkinase-Aktivität des VEGF-Rezeptors.....	8
Abbildung 2-2: Strukturformel von Tivozanib.	9
Abbildung 2-3: Höhere Potenz von Tivozanib für VEGFR 1–3 im Vergleich zu Axitinib, Sunitinib, Pazopanib und Sorafenib.	19
Abbildung 2-4: Vielfach höhere Selektivität von Tivozanib im Vergleich zu Axitinib, Sunitinib, Pazopanib und Sorafenib.	19
Abbildung 2-5: Längere Serumhalbwertszeit von Tivozanib im Vergleich zu Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib und Axitinib.	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
4EBP-1	Elongationsfaktor-4E-Bindeprotein 1
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CSF	Colony-stimulating factor 1
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EU	Europäische Union
FGF	Fibroblast growth factor (Fibroblastenwachstumsfaktor)
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
mTOR	Mammalian target of rapamycin (Zielstruktur von Rapamycin in Säugetierzellen)
mTORC1	mTOR-Komplex 1
NZK	Nierenzellkarzinom
PDGF	Platelet-derived growth factor
PD(-L1, -L2)	Programmed cell death (-ligand 1, 2)
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Renal Cell Carcinoma
RNA	Ribonukleinsäure
S6K1	Kinase 1 des ribosomalen Proteins S6
TK	Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TRKB	Tropomyosin-Rezeptor-Kinase B
VEGF	Vascular endothelial growth factor (vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VHL	von Hippel-Lindau

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:	Tivozanib
Handelsname:	Fotivda®
ATC-Code:	L01XE34

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
12668157	EU/1/17/1215/001	890 µg	21 Hartkapseln
12668163	EU/1/17/1215/002	1.340 µg	21 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.

Tivozanib ist ein Inhibitor des VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)-Signalwegs und ist zugelassen zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) sowie als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Zytokin-Therapie für fortgeschrittenes NZK zur Krankheitsprogression kam (1).

VEGF und VEGFR

VEGF ist ein zentraler Wachstumsfaktor, der die Angiogenese – die Entstehung neuer Blutgefäße aus vorbestehenden Blutgefäßen – stimuliert. In Tumoren treibt VEGF die Tumor-Angiogenese an. Da die Angiogenese das Wachstum des Tumors ermöglicht, ist VEGF ein wichtiger prognostischer Marker in soliden Tumoren (2). Die zelluläre Antwort auf VEGF wird durch die Bindung von VEGF an entsprechende Rezeptoren (VEGFRs) auf der Oberfläche von Endothelzellen vermittelt. VEGFRs lassen sich in 3 Subtypen unterteilen: VEGFR-1, VEGFR-2 und VEGFR-3. An der Angiogenese sind besonders VEGFR-1 und -2 beteiligt, wobei letzterer der wichtigste Mediator der Tumor-Angiogenese ist und das Zellwachstum, die Differenzierung, die Migration und die Tubulogenese von Tumorzellen fördert. VEGFR-3 ist vor allem in die Neubildung lymphatischer Gefäße involviert (3, 4). Die VEGFRs sind Tyrosinkinase (TK)-Rezeptoren: Als molekulare Antwort auf die Bindung von VEGF wird ein Tyrosin im zytoplasmatischen Teil des Rezeptors phosphoryliert, wodurch eine intrazelluläre Signaltransduktion ausgelöst wird, die in den angiogenetischen Effekten resultiert.

VHL und HIF

Bei der Mehrheit der Patienten mit Nierenzellkarzinom liegt eine Dysfunktion im von-Hippel-Lindau (VHL)-Gen vor, das bei der Regulation der Angiogenese eine wichtige Rolle spielt. VHL reguliert den Hypoxie-induzierten Faktor (HIF) 1 α , einen Transkriptionsfaktor, der die zelluläre Reaktion auf niedrigen Sauerstoffgehalt (Hypoxie) überprüft sowie die Expression von VEGF und anderen für die Angiogenese verantwortlichen Faktoren reguliert. Dazu

gehören der Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), der Fibroblastenwachstumsfaktor (FGF) und weitere Faktoren (5).

Unter physiologischen Sauerstoffbedingungen (Normoxie) bildet das VHL-Protein Komplexe mit anderen Proteinen, wodurch HIF abgebaut wird. Die Angiogenese wird in diesem Fall nicht aktiv verstärkt, weil VEGF nicht verstärkt exprimiert wird (Abbildung 2-1 A) (5, 6).

Unter Sauerstoffmangelbedingungen (Hypoxie) kommt es zu einer Akkumulation von konstitutiv aktivem HIF und somit zu einer dauerhaften Expression von VEGF (und anderen HIF-Zielproteinen wie PDGF und FGF mit ähnlicher proangiogenetischer Funktion). Die dauerhafte Expression von Wachstumsfaktoren wie VEGF begünstigt die Angiogenese (Abbildung 2-1 A) (5, 6).

Bei Patienten mit unbehandeltem Nierenzellkarzinom liegt oft eine Mutation oder eine Inaktivierung von VHL vor, sodass die Zelle nicht in der Lage ist, HIF effektiv abzubauen. Dies führt zu einer konstitutiven Expression von VEGF und damit zu einem dauerhaften proangiogenetischen Signal (Abbildung 2-1 B) (5, 6).

Wirkmechanismus von Tivozanib

Tivozanib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) und blockiert wirksam und besonders selektiv die Tyrosinkinase-Aktivität aller drei Formen des VEGF-Rezeptors (VEGFR-1, -2 und -3). Somit unterdrückt Tivozanib die intrazelluläre Signalweiterleitung, die durch die Bindung von VEGF an den Rezeptor vermittelt wird – auch bei VEGF-Überexpression beim Nierenzellkarzinom (Abbildung 2-1 C). Entsprechend blockiert Tivozanib die durch VEGF vermittelte biochemische und biologische Antwort, wodurch die Angiogenese trotz VEGF-Überexpression unterbleibt und die vaskuläre Permeabilität verhindert wird. So wird das Tumorwachstum beschränkt (1).

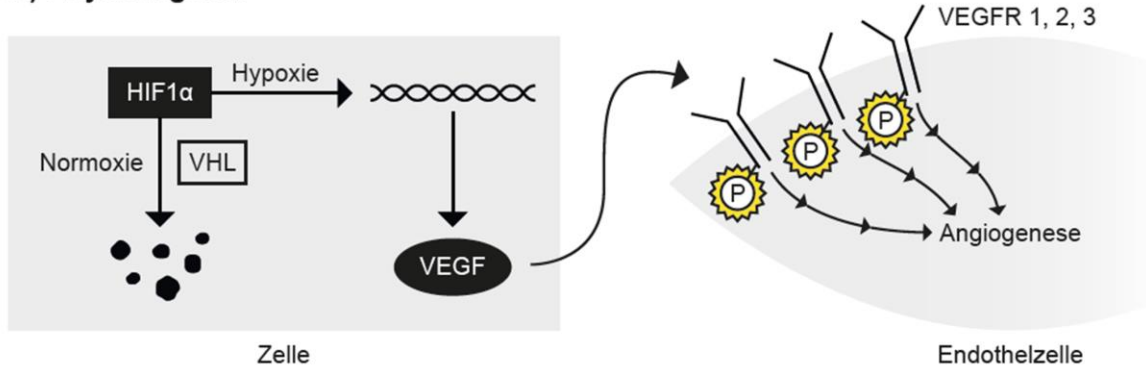
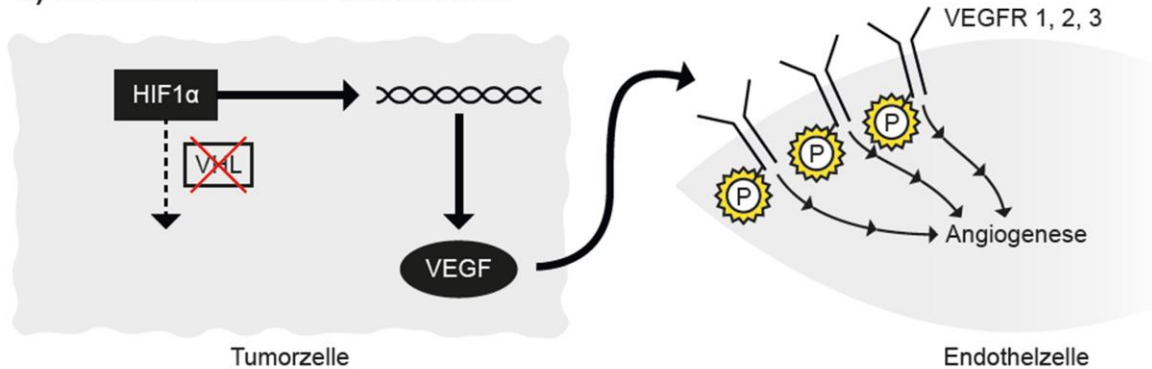
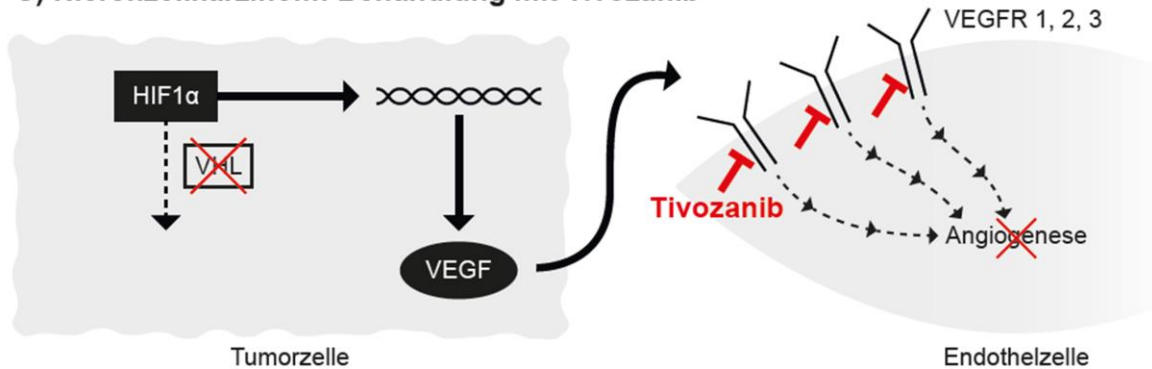
A) Physiologisch**B) Nierenzellkarzinom: unbehandelt****C) Nierenzellkarzinom: Behandlung mit Tivozanib**

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Tivozanib. A) Regulation der Angiogenese unter physiologischen Bedingungen. B) Ungehinderte Angiogenese beim unbehandelten Nierenzellkarzinom. C) Die Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit Tivozanib führt zu einer Verminderung der Angiogenese durch spezifische Inhibition der Tyrosinkinase-Aktivität des VEGF-Rezeptors.

HIF: Hypoxie-induzierter Faktor, VHL: von-Hippel-Lindau-Protein, VEGF: Vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor, VEGFR: VEGF-Rezeptor. Quelle: eigene Darstellung.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Summenformel von Tivozanib lautet $C_{22}H_{19}ClN_4O_5$ und der chemische Name 1-(2-Chloro-4-[(6,7-dimethoxyquinolin-4-yloxy)phenyl]-3-(5-methylisoxazol-3-yl)urea. Tivozanib hat ein Molekulargewicht von 454,87 g/mol (7). Die Strukturformel ist in Abbildung 2-2 dargestellt.

Die Fotivda[®]-Hartkapseln enthalten Tivozanib als Tivozanib-Hydrochlorid-Monohydrat (1).

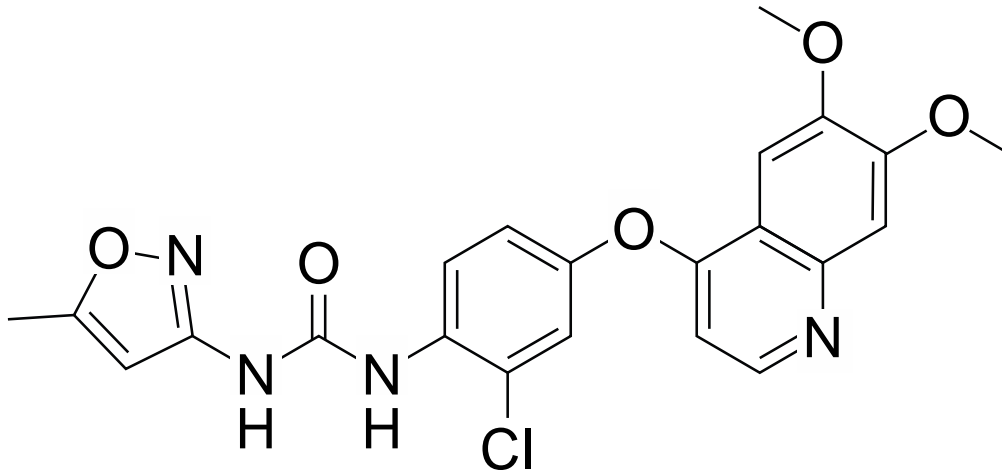


Abbildung 2-2: Strukturformel von Tivozanib.

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.

Die Behandlung des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Nierenzellkarzinoms wurde mit der Zulassung zielgerichteter Therapeutika (Sorafenib und Sunitinib, Zulassung in Europa im Jahr 2006) revolutioniert. Seither tritt die bis dahin standardmäßig eingesetzte klassische Immuntherapie mit Zytokinen wie Interleukin-2 und Interferon-alfa-2a in der Klinik zunehmend in den Hintergrund (8, 9). Die Chemotherapie und Chemoimmuntherapie spielen bei der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms klinisch keine Rolle.

Die zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassenen zielgerichteten Therapeutika setzen an unterschiedlichen Angriffspunkten an:

- Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinasen durch Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib, Pazopanib, Sorafenib und Sunitinib

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Hemmung des VEGF-Signalwegs durch den monoklonalen Antikörper Bevacizumab
- Hemmung des mTOR (*mammalian target of rapamycin*)-Signalwegs durch Everolimus und Temsirolimus
- Hemmung des PD (*Programmed Cell Death Protein*)-1-Immun-Checkpoint-Signalwegs durch Nivolumab

In Tabelle 2-3 sind die Arzneimittel aufgeführt, die in Deutschland für die systemische Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen sind.

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Arzneimittel zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Wirkstoff (Handelsname)	Zugelassenes Anwendungsgebiet laut Fachinformation
Zielgerichtete Therapeutika: Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI)	
Axitinib (Inlyta [®])	Zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell cancer, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin (10)
Cabozantinib (Cabometyx [®])	Für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) (11)
Lenvatinib (Kisplyx [®])	In Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung (12)
Pazopanib (Votrient [®])	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 (13)
Sorafenib (Nexavar [®])	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind (14)
Sunitinib (Sutent [®])	Bei Erwachsenen zur Behandlung

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome (15)
Zielgerichtete Therapeutika: Monoklonale Antikörper zur Hemmung des VEGF-Signalwegs	
Bevacizumab (Avastin®)	In Kombination mit Interferon alfa-2a zur <i>First-Line</i> -Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (16)
Zielgerichtete Therapeutika: Inhibitoren des mTOR-Signalwegs	
Everolimus (Afinitor®)	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt (17)
Temsirolimus (Torisel®)	Zur First-line-Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren aufweisen (18)
Zielgerichtete Therapeutika: Monoklonale Antikörper zur Hemmung des PD-1-Signalwegs	
Nivolumab (Opdivo®)	Als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie (19)
Unspezifische Immunstimulanzien (Zytokine); nach VEGF-Versagen	
Interleukin-2 (Aldesleukin, Proleukin S®)	Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms (20)
Interferon-alfa-2a (Roferon®-A)	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom (21)

Wirkmechanismus der in Deutschland zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassenen Therapeutika

In Tabelle 2-4 sind die Wirkmechanismen der Tyrosinkinase-Inhibitoren Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib, Pazopanib, Sorafenib und Sunitinib zusammenfassend dargestellt. Diese Inhibitoren wirken alle auf die proangiogenetische Signaltransduktion und unterscheiden sich insbesondere im Spektrum der inhibierten Zielstrukturen.

Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der in Deutschland zugelassenen TKIs zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms. Alle genannten Medikamente gehören der pharmakotherapeutischen Gruppe „Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren“ an.

Wirkstoff (Handelsname)	Wirkmechanismus
Axitinib (Inlyta®)	Axitinib ist ein potenter und selektiver TKI des VEGFR-1, -2 und -3. Axitinib ist ein potenter Inhibitor der VEGF-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	vermittelten endothelialen Zellproliferation und des Zellüberlebens (10).
Cabozantinib (Cabometyx®)	Cabozantinib hemmt mehrere Rezeptortyrosinkinasen, die an Tumorwachstum und Angiogenese, am pathologischen Knochenumbau, an Arzneimittelresistenz und der Entwicklung von Metastasen bei der Krebserkrankung beteiligt sind. Cabozantinib wurde als Inhibitor von MET (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein) und VEGFR identifiziert. Darüber hinaus hemmt Cabozantinib die Tyrosinkinasen GAS6-Rezeptor (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, den Stammzellefektor-Rezeptor (KIT), TRKB, Fms-artige Tyrosinkinase-3 (FLT3) und TIE-2 (11).
Lenvatinib (Kisplyx®)	Lenvatinib ist ein Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor, der selektiv die Kinaseaktivitäten der Rezeptoren VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) und VEGFR3 (FLT4) des VEGF hemmt, sowie andere, mit dem proangiogenen und onkogenen Signalweg in Zusammenhang stehende RTK, einschließlich der Rezeptoren FGF-Rezeptoren FGFR1, 2, 3 und 4 sowie der Rezeptoren PDGFR α , KIT und RET. Die Kombination von Lenvatinib und Everolimus wies im Vergleich zu jedem der beiden Wirkstoffe allein eine erhöhte antiangiogene und Antitumor-Aktivität auf (12).
Pazopanib (Votrient®)	Pazopanib ist ein potenter Multi-TKI der VEGF-Rezeptoren 1, 2 und 3, der PDGFR α und β und des Stammzellrezeptors c-KIT. In präklinischen Untersuchungen hemmte Pazopanib dosisabhängig die ligandeninduzierte Autophosphorylierung der VEGFR-2, c-KIT- und PDGF- β -Rezeptoren in Zellkultur. <i>In vivo</i> hemmte Pazopanib die VEGF-induzierte VEGFR-2-Autophosphorylierung in der Mäuselunge, die Angiogenese in verschiedenen Tiermodellen und das Wachstum vieler humaner Transplantationstumore bei Mäusen (13).
Sorafenib (Nexavar®)	Sorafenib ist ein Multi-Kinase-Inhibitor, der <i>in vitro</i> und <i>in vivo</i> sowohl anti-proliferative als auch anti-angiogenetische Eigenschaften zeigt. Sorafenib hemmt die Aktivität von Zielstrukturen in Tumorzellen (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT und FLT-3) und in der Tumor-Gefäßversorgung (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 und PDGFR- β). RAF-Kinasen sind Serin-/Threonin-Kinasen, während c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	und PDGFR- β Rezeptor-Tyrosin-Kinasen sind (14).
Sunitinib (Sutent [®])	Sunitinib hemmt verschiedene Rezeptor-Tyrosin-Kinasen, die mit dem Tumorwachstum, der Antiangiogenese und der Entwicklung von Metastasen bei Krebserkrankungen in Verbindung gebracht werden. Sunitinib ist ein Inhibitor von PDGFR α und β , von VEGFR 1–3, des KIT-Rezeptors, des FLT-3-Rezeptors, des CSF1-Rezeptors und des RET-Rezeptors. Der primäre Metabolit entwickelte in biochemischen und zellulären Untersuchungssystemen eine mit Sunitinib vergleichbare Wirkstärke (15).

In Tabelle 2-5 sind die Wirkmechanismen der Proteinkinase-Inhibitoren Everolimus und Temsirolimus zusammenfassend dargestellt. Diese hemmen den mTOR-Signalweg.

Tabelle 2-5: Wirkmechanismen der in Deutschland zugelassenen Proteinkinaseinhibitoren Everolimus und Temsirolimus zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms. Beide Wirkstoffe gehören zur pharmakotherapeutischen Gruppe der antineoplastischen Mittel und Proteinkinase-Inhibitoren.

Wirkstoff (Handelsname)	Wirkmechanismus
Everolimus (Afinitor [®])	Everolimus ist ein selektiver mTOR-Inhibitor. mTOR besitzt eine Schlüsselfunktion als Serin-/Threoninkinase, deren Aktivität bekanntermaßen bei etlichen humanen Tumoren hochreguliert ist. Everolimus bindet an das intrazelluläre Protein FKBP-12. Dabei wird ein Komplex gebildet, der die Aktivität des mTOR-Komplex-1 (mTORC1) inhibiert. Die Inhibierung des mTORC1-Signalweges durch Everolimus wirkt der Translation/Proteinbiosynthese entgegen, insbesondere im Hinblick auf die Regulation des Zellzyklus, der Angiogenese und der Glykolyse. Everolimus ist ein starker Wachstums- und Proliferationsinhibitor für Tumorzellen, Endothelzellen, Fibroblasten und blutgefäßassoziierte glatte Muskelzellen. Es wurde gezeigt, dass Everolimus <i>in vitro</i> und <i>in vivo</i> die Glykolyse in soliden Tumoren vermindert. Inhibition von mTORC1 durch Everolimus reduziert die Aktivität der Kinase des ribosomalen Proteins S6 (S6K1) und des eukaryotischen Elongationsfaktor-4E-Bindungsproteins (4EBP-1). Man nimmt an, dass S6K1 die Domäne 1 des Östrogenrezeptors phosphoryliert, der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	für die ligandenunabhängige Rezeptoraktivierung verantwortlich ist. Everolimus reduziert außerdem den Spiegel des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), der den Prozess der Tumorangio-genese fördert (17).
Temsirolimus (Torisel®)	Temsirolimus ist ein selektiver Inhibitor des Zellwachstums-Regulators mTOR. Temsirolimus bildet einen Komplex mit dem intrazellulären Protein FKBP-12, der die Aktivität von mTOR hemmt. <i>In vitro</i> kann Temsirolimus in hohen Konzentrationen (10 bis 20 µM) auch in Abwesenheit von FKBP-12 an mTOR binden und dieses hemmen. Es wurde eine biphasische Dosisantwort der Hemmung des Zellwachstums beobachtet. Hohe Konzentrationen führten <i>in vitro</i> zu einer vollständigen Hemmung des Zellwachstums, wohingegen eine Hemmung nur durch den FKBP-12/Temsirolimus-Komplex zu einer etwa 50%igen Abnahme der Zellproliferation führte. Bei Tumorzellen führt die Hemmung der mTOR-Aktivität bei nanomolaren Konzentrationen zu einer Wachstumsverzögerung und bei mikromolaren Konzentrationen zu einer Wachstumshemmung in der G1-Phase, bedingt durch die selektive Unterbrechung der Translation von Proteinen, die den Zellzyklus regulieren (Cykline des D-Typs, c-myc und Ornithin-Decarboxylase). Eine Hemmung der mTOR-Aktivität blockiert generell die Phosphorylierung und damit Aktivität von Translationsfaktoren, die unter anderem die Expression von Zellproliferations-Faktoren kontrollieren (4E-BP1 und S6K). Zusätzlich zur Regulation der Zellzyklus-Proteine kann mTOR die Translation von Faktoren regulieren, die durch Hypoxie induziert werden (HIF-1 und HIF-2). Diese Transkriptionsfaktoren regulieren die Fähigkeit des Tumors, sich an hypoxische Mikroumgebungen anzupassen und den angiogenen Faktor VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) zu produzieren. Der Antitumoreffekt von Temsirolimus kann daher auch zum Teil von seiner Fähigkeit herrühren, die Spiegel von HIF und VEGF im Tumor oder der Tumormikroumgebung zu erniedrigen, wodurch die Entwicklung von Blutgefäßen beeinträchtigt wird (18).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

In Tabelle 2-6 sind die Wirkmechanismen der monoklonalen Antikörper Bevacizumab und Nivolumab zusammenfassend dargestellt. Während Bevacizumab ein Inhibitor des VEGF-Signalwegs ist, hemmt Nivolumab den PD-1-Immun-Checkpoint-Signalweg.

Tabelle 2-6: Wirkmechanismen der in Deutschland zugelassenen monoklonalen Antikörper zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms.

Wirkstoff (Handelsname)	Wirkmechanismus
Bevacizumab (Avastin®)	<p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper</p> <p>Bevacizumab bindet an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF, den Schlüsselfaktor der Vaskulogenese und Angiogenese, und hemmt dadurch die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren, Flt-1 (VEGFR-1) und KDR (VEGFR-2) auf der Oberfläche von Endothelzellen. Die Neutralisierung der biologischen Aktivität von VEGF reduziert die Vaskularisierung von Tumoren, normalisiert das vorhandene Tumorgefäßsystem und hemmt die Bildung neuer Tumorgefäßsysteme, wodurch das Tumorstromawachstum gehemmt wird (16).</p>
Nivolumab (Opdivo®)	<p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper</p> <p>Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (HuMAb) der Klasse Immunglobulin-G4 (IgG4), der an den „Programmed Death“-1 (PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität und ist erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zell-Reaktionen beteiligt: Die Bindung von PD-L1/-L2 an den PD-1-Rezeptor führt zur Hemmung der T-Zell-Proliferation und Zytokinausschüttung. Die Liganden PD-L1 und PD-L2 werden normalerweise von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert und können darüber hinaus von Tumoren oder anderen Zellen aus dem Tumor-Mikromilieu exprimiert werden.</p> <p>Nivolumab potenziert die T-Zellreaktionen, einschließlich der Tumorabwehrreaktion, durch Blockade der Bindung</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	von PD-1 an die PD-L1 und PD-L2-Liganden. In genidentischen Mausmodellen führte eine Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums (19).
--	---

In Tabelle 2-7 sind die Wirkmechanismen der Zytokine Interleukin-2 und Interferon-alfa-2a zusammenfassend dargestellt, die ihre Wirkung unspezifisch vermitteln.

Tabelle 2-7: Wirkmechanismen der in Deutschland zugelassenen Zytokine zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms.

Wirkstoff (Handelsname)	Wirkmechanismus
Interleukin-2 (Aldesleukin, Proleukin S [®])	<p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytokine und Immunmodulatoren, Interleukine, Aldesleukin</p> <p>Proleukin S wirkt immunregulatorisch. Die biologischen Aktivitäten von Aldesleukin und nativem humanen IL-2, einem natürlich vorkommenden Lymphokin, sind vergleichbar. Die In-vivo-Gabe von Proleukin S verursacht bei Tieren und Menschen dosisabhängig vielfältige immunologische Effekte. Es ist erwiesen, dass Aldesleukin in Maustumormodellen sowohl Wachstum als auch Ausbreitung von Tumoren inhibieren kann. Es ist aber noch nicht genau geklärt, über welchen Mechanismus die Aldesleukin-vermittelte Immunstimulation zur antitumoralen Aktivität führt (20).</p>
Interferon-alfa-2a (Roferon [®] -A)	<p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Interferone</p> <p>Nachgewiesenermaßen besitzt Interferon alfa-2a viele der Eigenschaften der natürlichen humanen Alpha-Interferone. So zeigen HT-29-Zellen eine signifikante Reduktion der DNA-, RNA- und Proteinsynthese. Es konnte gezeigt werden, dass Interferon alfa-2a <i>in vitro</i> eine antiproliferative Wirkung auf eine Vielzahl menschlicher Tumoren ausübt und das Wachstum einiger in Nacktmäuse transplantierte menschlicher Tumoren hemmt. Eine begrenzte Zahl menschlicher Tumorzelllinien, die <i>in vivo</i> in Nacktmäusen gewachsen sind, sind auf die Interferon-alfa-2a-Ansprechbarkeit getestet worden. <i>In vivo</i> ist der wachstumshemmende</p>

	Effekt von Interferon alfa-2a auf einige Tumore, einschließlich Mammakarzinom, Adenokarzinom des Dickdarms, Kolonkarzinom und Prostatakarzinom, untersucht worden. Das Ausmaß der antiproliferativen Aktivität ist unterschiedlich stark ausgeprägt (21).
--	---

Gegenüberstellung der Wirkmechanismen

Im Folgenden werden die Wirkmechanismen der oben genannten Substanzen dem Wirkmechanismus von Tivozanib gegenübergestellt.

Vergleich der Wirkmechanismen von Tivozanib und Zytokinen

Die Zytokine Interleukin-2 und Interferon-alpha stimulieren das Immunsystem. Diese Aktivierung kann in einer antiproliferativen Wirkung gegenüber Tumoren resultieren. Der Wirkmechanismus dieser Zytokine unterscheidet sich grundlegend von Tivozanib: Zytokine führen durch unspezifische Aktivierung des Immunsystems zu einer Inhibition der Zellproliferation, wohingegen der zielgerichtete Wirkstoff Tivozanib spezifisch Rezeptor-Tyrosinkinase-abhängige Signalwege inhibiert und so die Angiogenese und Proliferation des Tumors blockiert.

Vergleich der Wirkmechanismen von Tivozanib und den monoklonalen Antikörpern Bevacizumab und Nivolumab

Bevacizumab wirkt wie Tivozanib auf den VEGF-Signalweg. Bevacizumab bindet an VEGF, fängt dadurch den Wachstumsfaktor ab und wirkt so der Ligand-Rezeptor-Bindung entgegen. Im Gegensatz dazu wirkt Tivozanib auf den Rezeptor für VEGF und behindert dessen Tyrosinkinase-Aktivität und somit die intrazelluläre Signalweiterleitung. Tivozanib unterdrückt somit die durch VEGF ausgelöste Signaltransduktion – unabhängig vom VEGF-Spiegel.

Nivolumab ist ein Immuntherapeutikum, das nach Bindung an PD-1 auf T-Zellen das Immunsystem moduliert, indem es die Interaktion des PD-1-Rezeptors mit seinen natürlichen Liganden PD-L1 und PD-L2 auf Krebszellen hemmt. Auf diese Weise kann eine antitumorale Wirkung erreicht werden. Die Wirkmechanismen von Nivolumab und Tivozanib unterscheiden sich grundlegend voneinander. Tivozanib ist direkt gegen die proangiogenetische Signaltransduktion gerichtet, indem es die Tyrosinkinase-Aktivität von VEGFR hemmt, wohingegen Nivolumab indirekt die gegen den Tumor gerichtete Immunantwort stimuliert.

Vergleich der Wirkmechanismen von Tivozanib und den Proteinkinaseinhibitoren Everolimus und Temsirolimus

Everolimus und Temsirolimus sind Inhibitoren von mTOR, einer Kinase zur Steuerung der Proteinbiosynthese. mTOR wird vornehmlich über den Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K)-Akt-Signalweg aktiviert, einen Signalweg zur Förderung des zellulären Wachstums. mTOR (in Komplex mTORC1) aktiviert die Translation, insbesondere von Faktoren zur Regulation des Zellzyklus, der Angiogenese und der Glykolyse. Eine Inhibition von mTOR über Everolimus und Temsirolimus wirkt somit der Aktivierung der Translation entgegen und inhibiert so das Wachstum und die Proliferation von Tumorzellen, Endothelzellen, Fibroblasten und blutgefäßassoziierten glatten Muskelzellen. Everolimus und Temsirolimus hemmen auch über die Wirkung auf mTOR die Expression der HIF-Transkriptionsfaktoren, was zu einer reduzierten Expression von VEGF führt.

Tivozanib nutzt einen anderen Angriffspunkt als Everolimus und Temsirolimus und blockiert somit einen anderen Signalweg in der Zelle. Die mTOR-Inhibitoren wirken auf mTOR (am Ende des zellwachstumsfördernden PI3K-Akt-Signalwegs), wohingegen Tivozanib den VEGF-Signalweg hemmt (durch Inhibition der Tyrosinkinase-Aktivität von VEGFR, am Anfang des proangiogenetischen Signalwegs).

Vergleich der Wirkmechanismen von Tivozanib und den anderen zugelassenen TKIs

Weil der VEGF-Signalweg für die Pathogenese des Nierenzellkarzinoms von besonderer Bedeutung ist, setzt die Mehrzahl der in der Therapie des Nierenzellkarzinoms verwendeten Medikamente genau dort an.

Im Gegensatz zu anderen VEGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) wirkt Tivozanib gegen alle drei Formen von VEGFR gleichermaßen und ist zudem von allen VEGFR-TKI der potenteste (Abbildung 2-3) (22-24). Dies gewährleistet die Wirksamkeit von Tivozanib als Hemmstoff der VEGF-Signaltransduktion.

Darüber hinaus besitzt Tivozanib von allen VEGFR-TKIs die höchste Selektivität gegenüber der eigentlichen Zielstruktur. Tivozanib zeigt somit weniger unspezifische Hemmeffekte (*off-target*-Effekte) als andere VEGFR-TKIs (Abbildung 2-4) (22). Off-Target-Effekte können unerwünschte Arzneimittelwirkungen zur Folge haben.

Im Vergleich zu anderen VEGFR-TKIs weist Tivozanib mit 4,5–5,1 Tagen eine besonders lange Serum-Halbwertszeit auf (Abbildung 2-5). Diese Eigenschaft gewährleistet, dass der Serumspiegel von Tivozanib für längere Zeit nach Einnahme hoch genug bleibt, um den VEGF-Signalweg wirksam zu inhibieren (1, 10-15).

Zusammengenommen wirken sich die beschriebenen pharmakologischen Eigenschaften von Tivozanib im Vergleich zu anderen Wirkstoffen der Klasse der VEGFR-TKI positiv auf Wirksamkeit und Verträglichkeit aus.

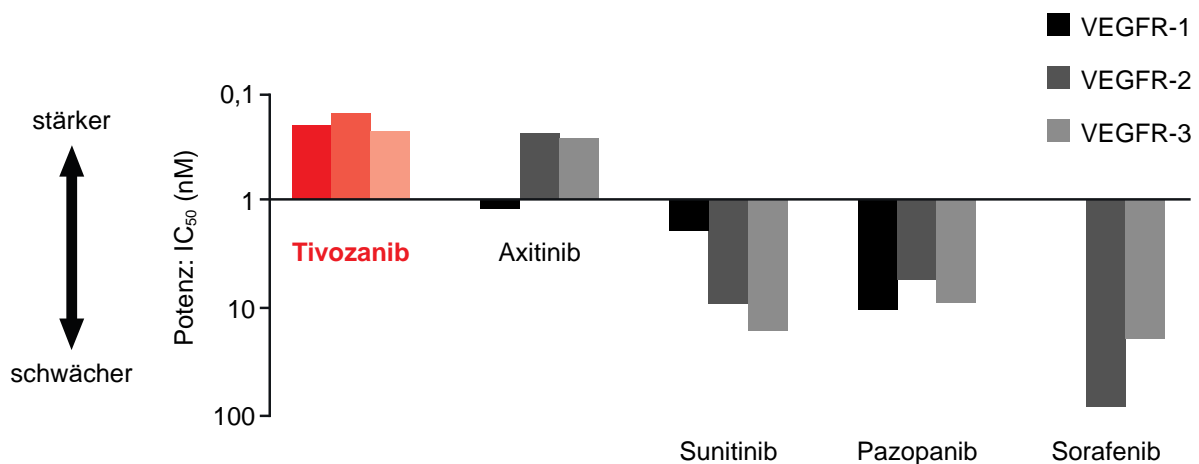


Abbildung 2-3: Höhere Potenz von Tivozanib für VEGFR 1–3 im Vergleich zu Axitinib, Sunitinib, Pazopanib und Sorafenib.

IC₅₀: halbmaximale inhibitorische Konzentration (in nmol/L), VEGFR: Rezeptor für den vaskulär-endothelialen Wachstumsfaktor VEGF. Quelle: modifiziert nach (22)

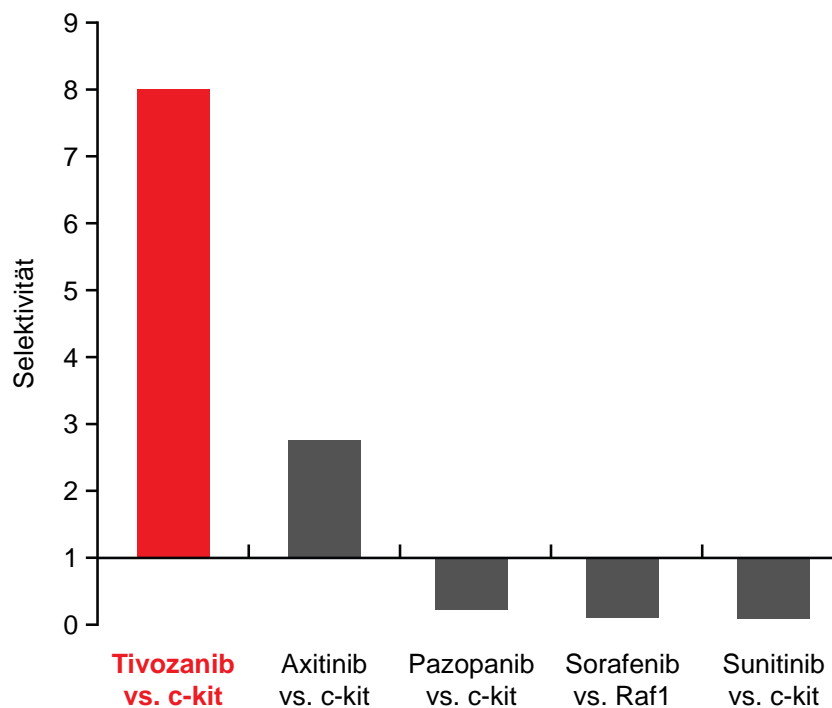


Abbildung 2-4: Vielfach höhere Selektivität von Tivozanib im Vergleich zu Axitinib, Sunitinib, Pazopanib und Sorafenib.

Die Selektivität wurde berechnet als Verhältnis aus der durchschnittlichen Potenz gegenüber VEGFR-1, -2 und -3 und der Potenz gegenüber der jeweils angegebenen *Off-Target*-Kinase, gegen die der jeweilige Wirkstoff die nächst höchste Potenz besitzt. Quelle: modifiziert nach (22)

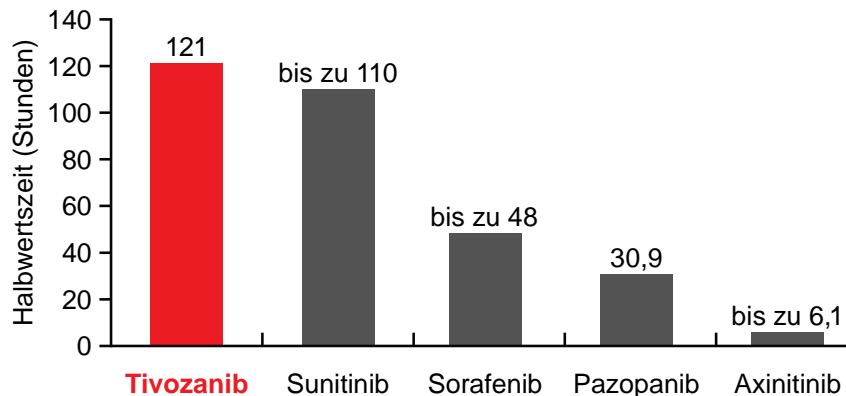


Abbildung 2-5: Längere Serumhalbwertszeit von Tivozanib im Vergleich zu Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib und Axitinib.

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-8 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 2-8: 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
Fotivda dient als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) sowie als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Cytokin-Therapie für fortgeschrittene NZK zur Krankheitsprogression kam.	Nein	28.08.2017	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-8 zugrunde gelegten Quellen.

Als Quelle für die Angaben in Tabelle 2-8 diente die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ von Tivozanib (Fotivda[®]) (1).

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 2-9 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-9: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-9 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.

Abschnitt 2.1

In Abschnitt 2.1.1 ist der von der Weltgesundheitsorganisation zugewiesene Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Code angegeben. Tabelle 2-2 führt die Zulassungsnummern und die von der Informationsstelle für Arzneispezialitäten vergebenen Pharmazentralnummern auf.

Die Angaben in Abschnitt 2.1.2 entstammen den Fachinformationen der jeweiligen Substanzen sowie Publikationen, die in einer Literaturrecherche identifiziert wurden. Alle verwendeten Quellen sind an entsprechender Stelle zitiert und in der Referenzliste von Modul 2 aufgeführt.

Abschnitt 2.2

Als Quelle zur Darstellung des Anwendungsgebietes (Abschnitt 2.2.1) und weiterer in Deutschland zugelassener Anwendungsgebiete (Abschnitt 2.2.2) diente die Fachinformation von Tivozanib.

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. EUSA Pharma (UK) Limited. Fachinformation Fotivda®. Stand September 2017.
2. Madhusudan S, Ganesan TS. Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. Clin Biochem. 2004;37(7):618–35.
3. Ferrara N. VEGF as a therapeutic target in cancer. Oncology. 2005;69 Suppl 3:11–6.
4. Rahimi N. VEGFR-1 and VEGFR-2: two non-identical twins with a unique physiognomy. Front Biosci. 2006;11:818–29.
5. Cowey CL. Profile of tivozanib and its potential for the treatment of advanced renal cell carcinoma. Drug Des Devel Ther. 2013;7:519-27.
6. Mulders P. Vascular endothelial growth factor and mTOR pathways in renal cell carcinoma: differences and synergies of two targeted mechanisms. BJU Int. 2009;104(11):1585–9.
7. PubChem Open Chemistry Database. Compound summary: Tivozanib. Verfügbar unter <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9911830> [Zugriffsdatum: 13. September 2017].
8. Motzer RJ, Bukowski RM. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2006;24(35):5601–8.
9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. [Zugriffsdatum: 01.08.2017] Verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/>. 2017.
10. Pfizer Limited. Fachinformation Inlyta® 1/3/5/7 mg Filmtabletten. Stand Mai 2017. [Zugriffsdatum: 10.08.2017] Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
11. Ipsen Pharma. Fachinformation CABOMETYX™ 20 mg/40 mg/ 60 mg Filmtabletten. Stand September 2016 [Zugriffsdatum: 04.08.2017]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
12. EISAI Europe Ltd. Fachinformation Kisplyx® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Stand Juni 2017. [Zugriffsdatum: 04.08.2017] Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
13. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Votrient® 200 mg Filmtabletten, Votrient® 400 mg Filmtabletten. Stand November 2016. [Zugriffsdatum: 04.08.2017] Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
14. Bayer AG. Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten. Stand Juli 2017. [Zugriffsdatum: 04.08.2017] Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
15. Pfizer Limited. Fachinformation SUTENT® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln. Stand April 2017. [Zugriffsdatum: 04.08.2017] Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
16. Roche Registration Limited. Fachinformation Avastin®. Stand Juni 2017. [Zugriffsdatum: 04.08.2017] Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
17. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Afinitor®. Stand Mai 2017. [Zugriffsdatum: 10.08.2017] Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
18. Pfizer Limited. Fachinformation Torisel® 30 mg Konzentrat und Verdünnungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Dezember 2016. [Zugriffsdatum: 04.08.2017] Verfügbar unter: www.fachinfo.de.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

19. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Juni 2017. [Zugriffsdatum: 10.08.2017] Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
20. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation PROLEUKIN[®] S. Stand September 2016. [Zugriffsdatum: 10.08.2017] Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
21. Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon[®]-A. Stand Dezember 2016. [Zugriffsdatum: 10.08.2017] Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
22. Bhargava P, Robinson MO. Development of second-generation VEGFR tyrosine kinase inhibitors: current status. *Curr Oncol Rep.* 2011;13(2):103–11.
23. Cabanillas ME, Habra MA. Lenvatinib: Role in thyroid cancer and other solid tumors. *Cancer Treat Rev.* 2016;42:47–55.
24. Yakes FM, Chen J, Tan J, Yamaguchi K, Shi Y, Yu P, et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther.* 2011;10(12):2298–308.