

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lenvatinib (Lenvima[®])

Eisai GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 18.09.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Eigene Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

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

Eigene Tabellen

Tabelle 2-A: In Deutschland zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet..... 12

Tabelle 2-B: Multiple TKI und ihre Ziel-Rezeptor-Tyrosinkinasen 12

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma; Isoform B
c-KIT	Tyrosinkinase KIT
c-RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma; Isoform C
DFG	Asparaginsäure, Phenylalanin, Glycin
DTC	Schilddrüsenkarzinom
FGF	Fibroblast Growth Factor
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FLT3R	Fms-Like Tyrosine kinase 3 Receptor
HCC	Hepatocellular carcinoma
MAPK	Mitogen-Aktivated Protein Kinase
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PDGF-A	Platelet-Derived Growth Factor Subunit A
PDGF-B	Platelet-Derived Growth Factor Subunit B
PDGF-C	Platelet-Derived Growth Factor Subunit C
PDGF-D	Platelet-Derived Growth Factor Subunit D
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PDGFR α	Platelet-Derived Growth Factor Receptor alpha
PDGFR β	Platelet-Derived Growth Factor Receptor beta
PI3K	Phosphatidyl Inositol-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
RAI	Radiojodtherapie
RET	Rearranged during transfection tyrosine kinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
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:	Lenvima®
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
11010711	EU/1/15/1002/001	4 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält Lenvatinibmesilat, das 4 mg Lenvatinib entspricht	4 mg Hartkapseln: Packung mit 30 Tabletten à 4 mg
11010728	EU/1/15/1002/002	10 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält Lenvatinibmesilat, das 10 mg Lenvatinib entspricht	10 mg Hartkapseln: Packung mit 30 Tabletten à 10 mg

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. Durch die Steuerung der Aktivität von Proteinen kommt den Tyrosinkinasen eine wichtige Bedeutung in der Signalweiterleitung zellulärer Prozesse zu. Tyrosinkinasen lassen sich in verschiedene Gruppen einteilen: Sie können Teil eines an der Zellmembran gebundenen Rezeptors sein (Rezeptor-Tyrosinkinasen), wobei die Tyrosinkinase dann ein Teil der intrazellulären Domäne ist. Alternativ sind die Tyrosinkinasen nicht direkt Teil des membrangebundenen Rezeptors, sondern binden an diesen Rezeptor und stellen damit die Gruppe der nicht membrangebundenen Tyrosinkinasen dar (Nicht-Rezeptor-Tyrosinkinasen) (Paul und Mukhopadhyay 2004).

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 (engl. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR), die Familie der Plättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptoren (engl. Platelet-derived Growth Factor Receptor, PDGFR), die Familie der Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptoren (engl. Fibroblast Growth Factor Receptor, FGFR) und die Familie der „Rearranged during transfection tyrosine kinase“ (RET)-Rezeptoren (Madhusudan und Ganesan 2004).

Bei Bindung eines Liganden an die extrazelluläre Liganden-Bindungsstelle der Rezeptor-Tyrosinkinase kommt es zu einer Konformationsänderung, wodurch die intrazelluläre Tyrosinkinasendomäne aktiviert und daraufhin eigene (reversibel) sowie die Tyrosinreste anderer Proteine phosphoryliert werden. Diese Konformationsänderung geht entweder auf die

Homodimerisierung zweier gleicher oder auf die Heterodimerisierung zweier unterschiedlicher Rezeptorsubtypen zurück (Madhusudan und Ganesan 2004; Müller-Tidow et al. 2007). Durch die Aktivierung der Tyrosinkinase und die anschließende Phosphorylierung von Tyrosinresten wird eine Kaskade über signalweiterleitende Proteine in Gang gesetzt, wodurch das extrazelluläre Signal (d.h. der Ligand) in intrazelluläre Signale transformiert wird (Faivre et al. 2006; Madhusudan und Ganesan 2004). Diese intrazellulären Signale induzieren via Genexpression zahlreiche biologische Prozesse wie Zellproliferation, Zell-Zyklus-Progression, Apoptose, Angiogenese und Zellmigration (Faivre et al. 2006; Hunter 1998; Madhusudan und Ganesan 2004; Müller-Tidow et al. 2007).

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

Die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinase durch Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), zu denen auch Lenvatinib zählt, stellt eine wichtige therapeutische Möglichkeit zur Behandlung von Tumorerkrankungen dar (Faivre et al. 2006; Müller-Tidow et al. 2007; Yamamoto et al. 2014). Die Mehrzahl der TKI hemmen die Tyrosinkinase-Aktivität durch Bindung an die intrazelluläre Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungsstelle der Rezeptor-Tyrosinkinase, wodurch die Phosphorylierung verhindert und so die intrazelluläre Signalübertragung unterbrochen wird (Faivre et al. 2006; Müller-Tidow et al. 2007). Die anti-tumorale Wirkung von TKI zeigt sich insbesondere durch zwei Funktionen: die anti-angiogene und die anti-proliferative Funktion (Sunnie und Ghassan 2014). Diese beiden anti-tumoralen Funktionen werden im Folgenden für den TKI Lenvatinib beschrieben.

Anti-angiogene Funktion von Lenvatinib

Aufgrund des hohen Vaskularisierungs-Grades von Leberzellkarzinomen (engl. hepatocellular carcinoma, HCC) spielt die Hemmung der Angiogenese bei der Behandlung dieser Tumore eine besonders große Rolle (Sunnie und Ghassan 2014). Hierbei kommen der Hypoxie (Sauerstoff-Mangelversorgung) und der dadurch ausgelösten kompensatorischen Hyperaktivierung der Angiogenese eine Schlüsselrolle in der Entwicklung des HCC zu (Wu X. et al. 2007).

Lenvatinib hemmt verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinase, die eine Rolle in der Tumor-Angiogenese spielen. Die anti-angiogenen Eigenschaften von Lenvatinib ergeben sich vor allem durch die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinase VEGFR und FGFR, aber auch durch die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinase PDGFR und KIT (c-KIT) (Banumathy und Cairns 2010; Sunnie und Ghassan 2014). Die Funktionen der Rezeptor-Tyrosinkinase VEGFR, FGFR, PDGFR und c-KIT sowie deren Beteiligung an angiogenen Prozessen werden nachfolgend erläutert.

Die Tumor-Angiogenese verläuft in einem mehrstufigen Prozess, der von verschiedenen pro-angiogenen Faktoren und Inhibitoren gesteuert wird (Raica und Cimpean 2010). Viele

Wachstumsfaktoren, wie VEGF, FGF-2 oder PDGF, sind maßgeblich an der Induktion und Progression der Angiogenese beteiligt (Raica und Cimpian 2010).

VEGF sind zentrale Wachstumsfaktoren, die vor allem über Aktivierung des Mitogen-aktivierten Proteinkinase (engl. Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK)- und des Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K)-Akt-Signalweges die Bildung neuer Blutgefäße mit normaler (d.h. nicht krankhafter) Struktur und Funktion stimulieren (Ferrara 2005). In Tumoren treibt VEGF die Tumor-Angiogenese an und ist daher ein wichtiger prognostischer Marker in soliden Tumoren (Madhusudan und Ganesan 2004; Raica und Cimpian 2010). Eine gesteigerte Expression von VEGF ist sowohl beim HCC als auch in anderen Tumoren mit einer schlechten Prognose verbunden (Ferrara 2005). VEGF führt zu vaskulärer Permeabilität, Endothelzell-Proliferation und -Migration sowie Tubenbildung und ist damit ein Schlüsselregulator des Tumorwachstums und der Metastasierung (Fox et al. 2001; Schöffski et al. 2006; Yamamoto et al. 2014). Blutgefäße in Tumoren, die unter dem Einfluss von VEGF gebildet wurden, sind in der Regel desorganisiert, entartet sowie undicht und weisen einen hohen interstitiellen Druck auf. Die Zufuhr von Sauerstoff sowie von Medikamenten durch die Blutgefäße ist daher wesentlich schlechter als in normalem Gewebe. Dies trägt zu einer positiven Selektion von Krebszellen und der Entwicklung von Resistenzen gegenüber Medikamenten und Bestrahlung bei (Ferrara 2005; Fox et al. 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, einer Hemmung der Progression für einen längeren Zeitraum und verringerter Invasivität (Stjepanovic und Capdevila 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. Die genaue Funktion von VEGFR-1 ist noch nicht abschließend geklärt. Verschiedene Evidenz zeigt aber, dass VEGFR-1 sowohl positive als auch negative Einflüsse auf die Angiogenese hat (Ferrara 2005; Rahimi 2006). Während der frühen embryonalen Angiogenese ist VEGFR-1 ein wichtiger Gegenspieler und Kontrollmechanismus von VEGFR-2, im Gegensatz dazu jedoch auch unerlässlich für Tumorwachstum und Metastasierung entarteter Zellen (Shibuya 2013). VEGFR-2 ist dagegen der wichtigste Mediator der Tumor-Angiogenese, der das Zellwachstum, die Differenzierung, die Migration und die Tubulogenese fördert (Ferrara 2005; Glen et al. 2011). 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 und Capdevila 2014). Viele HCC-Patienten, die mit gegen VEGF bzw. VEGFR gerichteten Therapien behandelt werden, entwickeln im Laufe der Zeit eine Resistenz gegen die Behandlung (Sunnii und Ghassan 2014). Dieser als erworbene Resistenz bezeichnete Mechanismus wurde neben der primären Resistenz unter der Therapie mit dem TKI Sorafenib in verschiedenen Studien beschrieben (Zhu et al. 2017). Der FGF / FGFR-Signalweg stellt häufig eine Alternative für Tumorzellen dar, wenn der Signalweg über VEGF / VEGFR blockiert ist. Infolge der Hemmung des FGF / FGFR-Signalweges durch Lenvatinib wird auch der für die Tumorangiogenese bekannte Kompensationsmechanismus blockiert (Stjepanovic und Capdevila 2014).

FGF sind Heparin-bindende Wachstumsfaktoren. Derzeit sind 23 FGF-Wachstumsfaktoren, FGF-1 bis FGF-23, und vier Rezeptor Subtypen, FGFR1 bis FGFR4, bekannt (St Bernard et al. 2005). Lenvatinib bindet an die Rezeptoren der Subtypen FGFR1 bis 4 (Eisai 2018). Die Komponenten des **FGF / FGFR**-Signalweges werden in vielen Geweben exprimiert und sind in eine Vielzahl biologischer Prozesse, beispielsweise der Organogenese, involviert (Turner und Grose 2010). In Tumoren spielt der FGF / FGFR Signalweg eine entscheidende Rolle für die Zellproliferation, die Resistenz gegenüber Chemotherapie durch anti-apoptotische Effekte und die Zellmigration (Turner und Grose 2010). FGF-Wachstumsfaktoren stimulieren außerdem alle Phasen der Angiogenese und schaffen somit eine für das Tumorwachstum geeignete Umgebung (Zheng et al. 2016).

PDGF umfasst eine Gruppe von Wachstumsfaktoren (PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C, PDGF-D), die bei der Embryogenese, Zellproliferation, Zellmigration, Wundheilung und Angiogenese eine Rolle spielen (Raica und Cimpean 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 und Cimpean 2010). Von besonderer klinischer Bedeutung ist PDGF-A, ein wichtiger chemotaktischer Faktor für die Bildung stromaler Fibroblasten, der physiologisch insbesondere von Herz- und Skelettmuskelzellen sowie im Pankreas exprimiert wird. Pathologisch wird PDGF-A auch von Tumorzellen produziert. Durch Unterbrechung des parakrinen Signalweges durch PDGFR α , dem Rezeptor für PDGF-A, können das Tumorwachstum und die Angiogenese reduziert werden (Raica und Cimpean 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 und Cimpean 2010).

In vitro zeigt Lenvatinib eine Inhibition sowohl von PDGFR α als auch PDGFR β (Matsui et al. 2008). 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 et al. 2015).

C-KIT ist eine Rezeptor-Tyrosinkinase, die eine wichtige Rolle bei der Hämatopoese, Melanogenese und Spermatogenese spielt (Tanaka et al. 1995). Eine Überexpression von c-KIT führt zu onkogenen Prozessen, wie Proliferation, verringerter Apoptose und Metastasierung, letztere durch Zellmigration, Zell-Adhäsion und Zell-Invasion (Faivre et al. 2006). 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 et al. 2014).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Lenvatinib durch die gleichzeitige, effektive Hemmung der dargestellten angiogenen Signalwege die Tumorangio-genese und somit die Tumorprogression des HCC wirksam und für einen längeren Zeitraum inhibiert (Cheng et al. 2017; Ikeda et al. 2017).

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 et al. 2008; Stjepanovic und Capdevila 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 und Capdevila 2014). Der MAPK-Signalweg und der PI3-Akt-Signalweg steuern die zellulären Prozesse der Differenzierung, Proliferation und Hemmung der Apoptose (Benvenega und Koch 2014). Eine aberrante Aktivierung dieser Signalwege kann so zur Initiierung und Progression von Krebs führen (Benvenega und Koch 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 et al. 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 und Cimpean 2010; St Bernard et al. 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 ermöglicht es, die Tumorprogression bei Patienten mit Leberzellkarzinomen für einen längeren Zeitraum zu hemmen oder bei einzelnen Patienten eine Komplettremission herbeizuführen (Cheng et al. 2017; Ikeda et al. 2017).

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.

Lenvima[®] ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

haben. 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
Tyrosin-Kinase-Inhibitor (zielgerichtete Therapie)	Sorafenib / Nexavar® (Bayer Pharma AG 2018)	Behandlung des Leberzellkarzinoms

Zielgerichtete Therapie**Multiple TKI**

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

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

	Lenvatinib (Eisai 2018; Matsui et al. 2008)	Sorafenib (Bayer Pharma AG 2018)
VEGFR1	x	
VEGFR2	x	x
VEGFR3	x	x
FGFR1	x	
FGFR2	x	
FGFR3	x	
FGFR4	x	
PDGFR α	x	
PDGFR β	x	x
c-KIT	x	x
RET	x	
FLT3R		x
c-RAF		x
BRAF		x
V600E		x
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma; Isoform B; c-KIT: Tyrosinkinase KIT; c-RAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma; Isoform C; FGFR: Fibroblast Growth Factor Receptor; FLT3R: Fms-Like Tyrosine kinase 3 Receptor; PDGFR: Platelet-Derived Growth Factor Receptor; RET: Rearranged during transfection tyrosine kinase; V600E: Mutationsstatus V600E der BRAF Kinase (Austausch Valin gegen Glutaminsäure)VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor		

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Lenvatinib ist ein multipler TKI mit einem im Vergleich zu Sorafenib anderen Inhibitionsprofil, da Lenvatinib zusätzlich zu den VEGFR-Subtypen auch FGFR 1 bis 4 hemmt (Tabelle 2-B) (Sonpavde et al. 2014; St Bernard et al. 2005; Stjepanovic und Capdevila 2014). Durch die FGFR-Inhibition kann bei Lenvatinib die häufig beobachtete Entwicklung einer Resistenz gegen VEGF / VEGFR-Inhibitoren umgangen werden.

Lenvatinib gehört zudem zu einer Klasse von TKI mit einem neuen Bindungsmechanismus. Alle vor Lenvatinib zugelassenen VEGFR2 TKI binden an die ATP-Bindungsstelle von VEGFR-2 (Okamoto et al. 2015). Hierbei können die Inhibitoren entweder die aktive Form von VEGFR-2, 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 VEGFR-2, die sogenannte DFG-out Konformation binden. Typ-II Inhibitoren, wie z.B. Sorafenib, binden die inaktive Form von VEGFR-2, die sogenannte 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 als Typ-I-Inhibitor einen neuartigen Bindungsmechanismus, indem es die DFG-in Konformation und zusätzlich die benachbarte nichtkonservierte allosterische Region bindet (Okamoto et al. 2015). Dies resultiert in einer schnellen Assoziationskinetik und einer verlängerten Bindungsdauer und damit in einer mehr als zehnfach besseren Wirksamkeit gegen VEGFR-2 im Vergleich zu Sorafenib. Zudem bedingt die zusätzliche Bindung an die benachbarte Region eine mit Sorafenib vergleichbare Selektivität.

Zusammenfassend hebt sich Lenvatinib von dem im Anwendungsgebiet zugelassenen zielgerichteten Therapeutikum Sorafenib durch die Blockade möglicher Kompensationsstrategien der Tumorzellen, und damit der Resistenzentwicklung gegen die alleinige VEGF / VEGFR Inhibition, sowie durch seine effektive Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinase über 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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
„Lenvima ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1)“	nein	20.08.2018	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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 Lenvima[®] mit Stand August 2018 entnommen (Eisai 2018). 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
LENVIMA ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem/ Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat (Eisai 2018).	Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Mai 2015

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Informationen sind der Fachinformation mit Stand August 2018 entnommen (Eisai 2018).

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 Lenvima[®] mit Stand August 2018 entnommen (Eisai 2018).

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 Pharma AG 2018. *Fachinformation Nexavar[®] 200 mg Filmtabletten; Wirkstoff: Sorafenib*. Stand Juni 2018.
3. Benvenega S. und Koch C. A. 2014. *Molecular pathways associated with aggressiveness of papillary thyroid cancer*. Current genomics 15 (3), S. 162–170.
4. Cheng A. L. et al. 2017. *Phase III trial of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC)*. Journal of Clinical Oncology 35 (15), S. 4001.
5. Eisai Europe Ltd. (Eisai) 2018. *Fachinformation Lenvima[®] 4 mg/10 mg Hartkapseln; Wirkstoff: Lenvatinib*. Stand August 2018.
6. Faivre S. et al. 2006. *New paradigms in anticancer therapy: targeting multiple signaling pathways with kinase inhibitors*. Seminars in oncology 33 (4), S. 407–420.
7. Ferrara N. 2005. *VEGF as a therapeutic target in cancer*. Oncology 69 Suppl 3, S. 11–16.
8. Fox S. B. et al. 2001. *Angiogenesis: pathological, prognostic, and growth-factor pathways and their link to trial design and anticancer drugs*. The Lancet. Oncology 2 (5), S. 278–289.
9. Glen H. et al. 2011. *E7080, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor suppresses tumor cell migration and invasion*. BMC cancer 11, S. 309.

10. 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 B: Biological Sciences 353 (1368), S. 583–605.
11. Ikeda K. et al. 2017. *Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma*. Journal of Gastroenterology 52 (4), S. 512–519.
12. Madhusudan S. und Ganesan T. S. 2004. *Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy*. Clinical biochemistry 37 (7), S. 618–635.
13. Marech I. et al. 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.
14. Matsui J. 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: an official journal of the American Association for Cancer Research 14 (17), S. 5459–5465.
15. Müller-Tidow C. et al. 2007. *Tyrosinkinase als Ziele neuer onkologischer Therapien*. Deutsches Ärzteblatt 19 (104), S. A 1312-9.
16. Okamoto K. et al. 2015. *Distinct binding mode of multikinase inhibitor lenvatinib revealed by biochemical characterization*. ACS medicinal chemistry letters 6 (1), S. 89–94.
17. Paul M.P. und Mukhopadhyay A. K. 2004. *Tyrosine kinase – Role and significance in Cancer*. International Journal of Medical Science 1 (2), S. 101–115.
18. Rahimi N. 2006. *VEGFR-1 and VEGFR-2: two non-identical twins with a unique physiognomy*. Frontiers in bioscience: a journal and virtual library 11, S. 818–829.
19. Raica M. und Cimpean A. M. 2010. *Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)/PDGF Receptors (PDGFR) Axis as Target for Antitumor and Antiangiogenic Therapy*. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland) 3 (3), S. 572–599.
20. Schlumberger M. et al. 2015. *Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer*. The New England journal of medicine 372 (7), S. 621–630.
21. Schöffski P. et al. 2006. *Emerging role of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced renal cell cancer: a review*. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology 17 (8), S. 1185–1196.
22. Shibuya M. 2013. *Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases*. Journal of biochemistry 153 (1), S. 13–19.
23. Sonpavde G. et al. 2014. *Fibroblast growth factor receptors as therapeutic targets in clear-cell renal cell carcinoma*. Expert opinion on investigational drugs 23 (3), S. 305–315.

24. St Bernard R. et al. 2005. *Fibroblast growth factor receptors as molecular targets in thyroid carcinoma*. *Endocrinology* 146 (3), S. 1145–1153.
25. Stjepanovic N. und Capdevila J. 2014. *Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib*. *Biologics: targets & therapy* 8, S. 129–139.
26. Sunnie K. und Ghassan K. A. 2014. *The Role of Tyrosine Kinase Inhibitors in Hepatocellular Carcinoma*. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 12 (1), S. 36–41.
27. Tanaka T. 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.
28. Turner N. und Grose R. 2010. *Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer*. *Nature Reviews Cancer* 10 (2), S. 116–129.
29. Wu X. et al. 2007. *Hypoxia and hepatocellular carcinoma: The therapeutic target for hepatocellular carcinoma*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 22 (8), S. 1178–1182.
30. Yakes F. M. 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.
31. Yamamoto Y. 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, S. 18.
32. Zheng N. et al. 2016. *Emerging roles of FGF signaling in hepatocellular carcinoma*. *Translational Cancer Research* 5 (1), S. 1–6.
33. Zhu Y. J. et al. 2017. *New knowledge of the mechanisms of sorafenib resistance in liver cancer*. *Acta pharmacologica Sinica* 38 (5), S. 614–622.