

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lenvatinib (Lenvima[®])

Eisai GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 07.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

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	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus der Kombinationstherapie Lenvatinib und Pembrolizumab.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Akt	Kinase mit Pleckstrin-Homologie-Domäne
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
AWG	Anwendungsgebiet
c-KIT	Tyrosinkinase KIT
DTC	Differentiated Thyroid Carcinoma (Schilddrüsenkarzinom)
EC	Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom)
EU	Europäische Union
FGF	Fibroblast Growth Factor
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FGFR1	Fibroblast Growth Factor Receptor 1
FGFR2	Fibroblast Growth Factor Receptor 2
FGFR4	Fibroblast Growth Factor Receptor 4
GzmB	Granzym B
HCC	Hepatocellular Carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
HIF	Hypoxia-Inducible Factor
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitor
IFN	Interferon
IFN γ	Interferon gamma
IL-10	Interleukin-10
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MDSC	Myeloid-Derived Suppressor Cell
mg	Milligramm
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death Ligand 2
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PDGFA	Platelet-Derived Growth Factor Subunit A
PDGFB	Platelet-Derived Growth Factor Subunit B
PDGFC	Platelet-Derived Growth Factor Subunit C

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

PDGFD	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
TAM	Tumorassoziierter Makrophage
TGF β	Transforming Growth Factor beta
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
Treg	Regulatorische T-Zelle
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VEGFR 1	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1
VEGFR 2	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2
VEGFR 3	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3
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:	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	30 Hartkapseln
11010728	EU/1/15/1002/002	10 mg	30 Hartkapseln
EU: Europäische Union; mg: Milligramm			

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.

Lenvatinib gehört zur Klasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Als multipler TKI hemmt Lenvatinib gleichzeitig verschiedene Signalwege, indem es auf mehrere Ziel-Rezeptor-Tyrosinkinasen wirkt (Sonpavde 2014; Stjepanovic 2014).

Tyrosinkinasen sind Enzyme, die durch Phosphorylierung der Aminosäure Tyrosin Proteine in ihrer Aktivität verändern. Die phosphorylierten Tyrosinreste können Bestandteil eigener Proteinstrukturen (Autophosphorylierung) oder anderer Proteine sein. Durch die Steuerung der Aktivität von Proteinen kommt den Tyrosinkinasen eine wichtige Bedeutung in der Signalweiterleitung zellulärer Prozesse zu. Tyrosinkinasen sind entweder ein intrazellulärer Teil von an der Zellmembran gebundenen Rezeptoren (Rezeptor-Tyrosinkinasen) oder sie sind nicht direkt Teil des membrangebundenen Rezeptors, sondern binden an diesen Rezeptor und stellen damit die Gruppe der nicht membrangebundenen Tyrosinkinasen dar (Nicht-Rezeptor-Tyrosinkinasen) (Müller-Tidow 2007; Paul 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 (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).

Bei Bindung eines Liganden an die extrazelluläre Liganden-Bindungsstelle der Rezeptor-Tyrosinkinase kommt es zu einer Konformationsänderung, wodurch die intrazelluläre Tyrosinkinasedomäne aktiviert und daraufhin (reversibel) eigene, 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 2004; Müller-Tidow 2007). Durch die Aktivierung der Tyrosinkinasen und die anschließende Phosphorylierung von Tyrosinresten wird eine Kaskade über signalweiterleitende Proteine in Gang gesetzt, wodurch 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 Tyrosinkinase 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-Tyrosinkinase 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-Tyrosinkinase durch TKI wie Lenvatinib stellt eine wichtige therapeutische Möglichkeit zur Behandlung von Tumorerkrankungen dar (Faivre 2006; Müller-Tidow 2007; Yamamoto 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 2006; Müller-Tidow 2007). Die anti-tumorale Wirkung von TKI zeigt sich insbesondere durch zwei Funktionen: die anti-angiogene und die anti-proliferative Funktion (Banumathy 2010). Diese beiden anti-tumoralen Funktionen werden im Folgenden für den TKI Lenvatinib beschrieben.

Anti-angiogene Funktion von Lenvatinib

Hypoxie (Sauerstoff-Mangelversorgung) und eine dadurch ausgelöste kompensatorische Hyperaktivierung der Angiogenese spielen eine Schlüsselrolle in der Entwicklung und Ausbreitung des Endometriumkarzinoms (endometrial carcinoma, EC) (Holland 2003; Horrée 2007; Żyła 2014). In diesem Zusammenhang ist die Mikrogefäßdichte ein wichtiger unabhängiger prognostischer Indikator, sowohl für die Progression als auch das Gesamtüberleben von Patientinnen mit EC (Kaku 1997). Aufgrund des hohen Vaskularisierungsgrads ist die anti-angiogene Behandlung von großer Bedeutung (Alcázar 2004).

Die Tumor-Angiogenese verläuft in einem mehrstufigen Prozess, der von verschiedenen pro-angiogenen Faktoren und Inhibitoren gesteuert wird (Raica 2010). Viele Wachstumsfaktoren wie VEGF, FGF2 oder PDGF sind maßgeblich an der Induktion und Progression der Angiogenese beteiligt (Raica 2010). 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 Tyrosinkinase KIT (c-KIT), die allesamt an der Regulation der Angiogenese und Lymphangiogenese beteiligt sind (Banumathy 2010; Faivre 2006; Ferrara 2005; Marech 2014; Raica 2010; Yamamoto 2014). Die Funktionen der Rezeptor-Tyrosinkinase sowie deren Beteiligung an angiogenen Prozessen werden nachfolgend erläutert.

Beim EC konnte eine verminderte Expression des von-Hippel-Lindau (VHL)-Gens, einem Regulator der hypoxischen Reaktion, nachgewiesen werden (Xu 2011). 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 (Xu 2011). Nach Normalisierung der Sauerstoffversorgung wird die α -Untereinheit des HIF von VHL gebunden und dadurch der Abbau im Proteasom induziert. Durch eine verminderte Expression des VHL-Gens kommt es in Tumorzellen zu einem konstitutiv aktiven HIF und somit zu einer dauerhaften Expression von VEGF und anderen HIF-Zielproteinen (Xu 2011).

VEGF, insbesondere VEGF-A, wird beim EC überexprimiert und mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium und einem hohen Tumorgrad assoziiert (Dobrzycka 2010; Holland 2003; Mahecha 2017; Papa 2015; Wang 2014; Winterhoff 2017). VEGF sind zentrale Wachstumsfaktoren, die vor allem über Aktivierung des Mitogen-aktivierten Proteinkinase (mitogen-activated protein kinase, MAPK)- und des Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K)-Akt (Akt: Kinase mit Pleckstrin-Homologie-Domäne)-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 2004; Raica 2010). Eine gesteigerte Expression von VEGF ist sowohl beim EC als auch in anderen Tumoren mit einer schlechten Prognose verbunden (Ferrara 2005; Mahecha 2017; Papa 2015). VEGF führt zu vaskulärer Permeabilität, Endothelzell-Proliferation und -Migration sowie Tubenbildung und ist damit ein Schlüsselregulator des Tumorwachstums, der Tumorinvasion und der Metastasierung (Fox 2001; Mahecha 2017; Papa 2015; Yamamoto 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 2001). Die Hemmung von VEGF bzw. der VEGF / VEGF-Rezeptor (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).

VEGFR lassen sich in drei Subtypen unterteilen: VEGFR1, VEGFR2 und VEGFR3. An der Angiogenese sind insbesondere VEGFR1 und VEGFR2 beteiligt. Die genaue Funktion von VEGFR1 ist noch nicht abschließend geklärt. Verschiedene Evidenz zeigt, dass VEGFR1 sowohl positive als auch negative Einflüsse auf die Angiogenese hat (Ferrara 2005; Rahimi 2006). Während der frühen embryonalen Angiogenese ist VEGFR1 ein wichtiger Gegenspieler und Kontrollmechanismus von VEGFR2, jedoch auch unerlässlich für Tumorwachstum und Metastasierung entarteter Zellen (Shibuya 2013). VEGFR2 ist dagegen der wichtigste Mediator der Tumor-Angiogenese, der das Zellwachstum, die Differenzierung, die Migration und die Tubulogenese fördert (Ferrara 2005; Glen 2011). VEGFR3 wird überwiegend in lymphatischen endothelialen Zellen exprimiert und ist daher vor allem in die Neubildung lymphatischer Gefäße, die Lymphangiogenese involviert (Ferrara 2005; Stjepanovic 2014; Żyła 2014). Beim

EC besteht eine Korrelation zwischen der Expression von VEGFR3 und dem Tumorstadium sowie einem schlechteren krankheitsfreien Überleben (Wang 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, FGF-1 bis FGF-23, und vier Rezeptor-Subtypen, FGFR1 bis FGFR4 bekannt (St Bernard 2005). Lenvatinib bindet an die Rezeptoren der Subtypen FGFR1 bis 4 (Eisai GmbH 2021). 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. Beim EC konnte neben FGFR-Aberrationen, wie beispielsweise aktivierenden Mutationen im FGFR2-Gen, auch eine abnorme FGF-Expression nachgewiesen werden. Die FGF2-Expression ist in hyperplastischem und malignem Endometriumgewebe im Vergleich zu normalem Endometriumgewebe signifikant höher und nimmt mit Fortschreiten der Erkrankung zu. Ebenso wurde ein Zusammenhang zwischen der FGF1-Expression und dem Grad, dem Stadium und der Myometriuminvasion des Tumors beobachtet (Winterhoff 2017).

PDGF umfasst eine Gruppe von Wachstumsfaktoren (PDGFA, PDGFB, PDGFC, PDGFD), 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 PDGFA, ein wichtiger chemotaktischer Faktor für die Bildung stromaler Fibroblasten, der physiologisch insbesondere von Herz- und Skelettmuskelzellen sowie Pankreas exprimiert wird. Pathologisch wird PDGFA auch von Tumorzellen produziert. Durch Unterbrechung des parakrinen Signalweges durch PDGFR α , dem Rezeptor für PDGFA, können das Tumorwachstum und die Angiogenese reduziert werden (Raica 2010). PDGFB und der dazugehörige Rezeptor PDGFR β sind essenziell an der Entwicklung des kardiovaskulären Systems beteiligt, sowohl bei normalen als auch bei pathologischen Prozessen. PDGFB führt gemeinsam mit anderen pro-angiogenen Faktoren zu Wachstum und Formation sowie zur Stabilisation neuer Blutgefäße. Die tumorbezogene Angiogenese wird von PDGFB 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). 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). Dies ist von hoher Relevanz, da sich eine

stark erhöhte Expression und Aktivität von PDGFR α im Gewebe von Gebärmuttertumoren nachweisen lässt (Roh 2014).

c-KIT ist eine 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). Eine Aktivierung von cKIT 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). Die Expression von c-KIT ist beim EC ein potenziell ungünstiger prognostischer Faktor (Kafshdooz 2015).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Lenvatinib durch die gleichzeitige, effektive Hemmung der dargestellten angiogenen Signalwege die Tumorangiogenese und somit die Tumorprogression des EC wirksam und für einen längeren Zeitraum inhibiert (Makker 2020; Vergote 2020; Yamamoto 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 (Kato 2017; Okamoto 2013; Stjepanovic 2014). Der MAPK-Signalweg und der PI3K-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; Kato 2017; Okamoto 2013).

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; Wang 2014; Winterhoff 2017).

Wie zuvor erläutert sind die Rezeptor-Tyrosinkinasen RET, c-KIT, PDGFR und FGFR an zahlreichen proliferativen Prozessen beteiligt, die zur Tumorentwicklung und Tumorprogression führen. Lenvatinib ist in der Lage, durch multiple Hemmung aberrant

aktivierter Rezeptor-Tyrosinkinase und nachgeschalteter Signalwege, die Tumorprogression bei Patientinnen mit EC für einen längeren Zeitraum zu unterbinden (Makker 2020; Vergote 2020).

Immunmodulatorische Funktion von Lenvatinib

Neben den beschriebenen anti-angiogenen und anti-proliferativen Effekten kann durch Lenvatinib auch die Mikroumgebung des Tumors beeinflusst werden. Die immunmodulatorische Funktion von Lenvatinib wird insbesondere auf die Hemmung der VEGF-induzierten Immunsuppression zurückgeführt, einhergehend mit einer reduzierten Anzahl von regulatorischen Immunzellen und einer erhöhten Anzahl von CD8⁺ T-Zellen (siehe Abbildung 2-1) (Grünwald 2019; Kato 2019; Ott 2015; Zhao 2020). In syngenischen Mausmodellen bewirkte die Kombination von Lenvatinib mit monoklonalen Antikörpern gegen den „Programmed cell death 1“ (PD-1)-Rezeptor eine höhere Anti-Tumor-Aktivität als jeder der Wirkstoffe allein und wurde von einer verstärkten, vermutlich durch CD8⁺ T-Zellen vermittelten Immunantwort begleitet (Grünwald 2019; Kimura 2018). Die verbesserte Anti-Tumor-Aktivität der Kombinationstherapie beruht unter anderem auf einer reduzierten Anzahl an tumorassoziierten Makrophagen (TAM), was wiederum die PD-1-Signalhemmung verstärkt. Darüber hinaus kommt es zur Aktivierung des Interferon (IFN)-Signalweges (siehe Abbildung 2-1) (Grünwald 2019; Kato 2019; Zhao 2020).

Kombinationstherapie Lenvatinib und Pembrolizumab

Lenvima ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt. (Eisai GmbH 2021).

Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden „programmed cell death ligand 1“ (PD-L1) und „programmed cell death ligand 2“ (PD-L2) blockiert. Pembrolizumab zählt zur Gruppe der Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) und ist bereits in verschiedenen Indikationen zugelassen (MSD SHARP & DOHME GMBH 2021). Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, der nachweislich an der Kontrolle der T-Zell-Immunreaktion beteiligt ist. Pembrolizumab verstärkt die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor durch Hemmung der Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2, die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können (Bardhan 2016; MSD SHARP & DOHME GMBH 2021; Pardoll 2012).

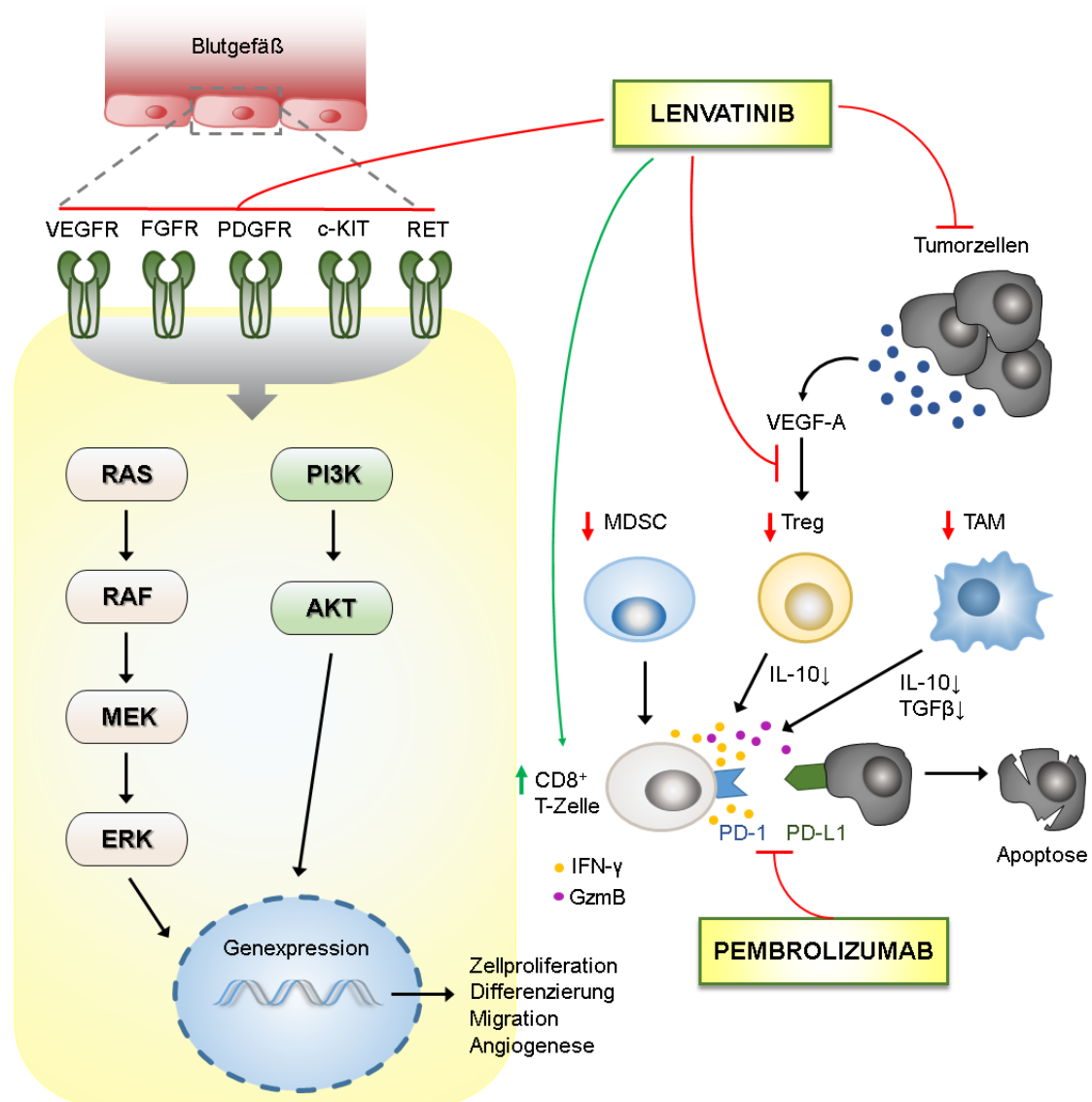


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus der Kombinationstherapie Lenvatinib und Pembrolizumab

Linke Seite: Die anti-angiogene und anti-proliferative Funktion von Lenvatinib beruht auf der Hemmung verschiedener Rezeptor-Tyrosinkinasen (VEGFR, FGFR, PDGFR, RET und c-KIT) und der nachgeschalteten Signalwege.

Rechte Seite: Darüber hinaus wirkt die VEGF-gerichtete Behandlung mit Lenvatinib auch immunmodulatorisch durch die Reduktion der VEGF-vermittelten Immunsuppression. Die gleichzeitige Behandlung mit Pembrolizumab hat eine synergistische Wirkung in der Tumorbehandlung.

c-KIT: Tyrosinkinase KIT; FGFR: Fibroblast Growth Factor Receptor; GzmB: Granzym B; IFN γ : Interferon gamma; IL-10: Interleukin-10; MDSC: Myeloid-Derived Suppressor Cell; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; PDGFR: Platelet-Derived Growth Factor Receptor, RET: Rearranged During Transfection; TAM: Tumorassoziiierter Makrophage; TGF β : Transforming Growth Factor beta; Treg: Regulatorische T-Zelle; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor; VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

Quelle: In Anlehnung an Zhao et al. (Zhao 2020).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Durch die unterschiedlichen molekularen Ansatzpunkte von Lenvatinib und Pembrolizumab (siehe Abbildung 2-1) eignet sich eine Kombinationstherapie aus den beiden Wirkstoffen, um die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Resistenzmechanismen zu minimieren. Gleichzeitig zeigt die Kombination eine vielversprechende anti-tumorale Aktivität bei einer Reihe von soliden Tumorentitäten (Taylor 2016; Taylor 2021). Durch die synergistische Wirkweise kann die Empfindlichkeit von Tumoren gegenüber beiden Therapieformen verstärkt und die Wirksamkeit erhöht werden. Dies wurde bereits eindrücklich für das EC gezeigt (Makker 2019; Makker 2020).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
„Lenvima ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.“	nein	26.11.2021	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Beschreibung des zugelassenen Anwendungsgebiets (AWG), auf das sich das Dossier bezieht, ist der deutschen Fachinformation von Lenvima[®] mit Stand November 2021 entnommen (Eisai GmbH 2021).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
„Lenvima als Monotherapie 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.“	28.05.2015
„Lenvima als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.“	20.08.2018
DTC: Differentiated Thyroid Carcinoma; HCC: Hepatocellular Carcinoma	

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 von Lenvima[®] mit Stand November 2021 entnommen (Eisai GmbH 2021).

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 AWG wurden der aktuellen deutschen Fachinformation von Lenvima[®] mit Stand November 2021 entnommen (Eisai GmbH 2021).

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. Alcázar J. L., García-Manero M., Castillo G. et al. 2004. *Vascularization in endometrial hyperplasia and carcinoma as assessed by transvaginal 3D power-Doppler sonography: 14th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Oral communication abstract OC108.* Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 24 (n.a.), S. 217–268.
2. Banumathy G. und Cairns P. 2010. *Signaling pathways in renal cell carcinoma.* Cancer biology & therapy 10 (7), S. 658–664.
3. Bardhan K., Anagnostou T. und Boussiotis V. A. 2016. *The PD1:PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation.* Frontiers in immunology 7 (550), S. 1–17.
4. Benvenga S. und Koch C. A. 2014. *Molecular pathways associated with aggressiveness of papillary thyroid cancer.* Current genomics 15 (3), S. 162–170.
5. Dobrzycka B., Terlikowski S. J., Kwiatkowski M. et al. 2010. *Prognostic significance of VEGF and its receptors in endometrioid endometrial cancer.* Ginekologia polska 81 (6), S. 422–425.
6. Eisai GmbH 2021. *Fachinformation Lenvima[®] 4 mg/10 mg Hartkapseln. Lenvatinib. Stand November 2021.* Data on file.
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.* The 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 (309), S. 1–10.
11. Grünwald V., Powles T., Choueiri T. K. et al. 2019. *Lenvatinib plus everolimus or pembrolizumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: study design and rationale*. Future oncology (London, England) 15 (9), S. 929–941.
12. Holland C. M., Day K., Evans A. et al. 2003. *Expression of the VEGF and angiopoietin genes in endometrial atypical hyperplasia and endometrial cancer*. British journal of cancer 89 (5), S. 891–898.
13. Horr e N., van Diest P. J., van der Groep P. et al. 2007. *Hypoxia and angiogenesis in endometrioid endometrial carcinogenesis*. Cellular oncology: the official journal of the International Society for Cellular Oncology 29 (3), S. 219–227.
14. 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. Series B, Biological sciences 353 (1368), S. 583–605.
15. Kafshdooz T., Mohaddes Ardabili S. M., Kafshdooz L. et al. 2015. *C-kit Mutations in Endometrial Cancer: Correlation with Tumor Histologic Type*. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP 16 (17), S. 7449–7452.
16. Kaku T., Kamura T., Kinukawa N. et al. 1997. *Angiogenesis in endometrial carcinoma*. Cancer 80 (4), S. 741–747.
17. Kato S., Subbiah V., Marchlik E. et al. 2017. *RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients*. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research 23 (8), S. 1988–1997.
18. Kato Y., Tabata K., Kimura T. et al. 2019. *Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8+ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway*. PloS one 14 (2), S. 1-18.
19. Kimura T., Kato Y., Ozawa Y. et al. 2018. *Immunomodulatory activity of lenvatinib contributes to antitumor activity in the Hepal-6 hepatocellular carcinoma model*. Cancer science 109 (12), S. 3993–4002.
20. Madhusudan S. und Ganesan T. S. 2004. *Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy*. Clinical biochemistry 37 (7), S. 618–635.
21. Mahecha A. M. und Wang H. 2017. *The influence of vascular endothelial growth factor-A and matrix metalloproteinase-2 and -9 in angiogenesis, metastasis, and prognosis of endometrial cancer*. OncoTargets and therapy 10 (n.a.), S. 4617–4624.
22. Makker V., Casado Herraez A., Aghajanian C. et al. 2019. *A phase 3 trial evaluating efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 37 (15_suppl), S. TPS5607.

23. Makker V., Taylor M. H., Aghajanian C. et al. 2020. *Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer*. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 38 (26), S. 2981–2992.
24. 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.
25. 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: an official journal of the American Association for Cancer Research* 14 (17), S. 5459–5465.
26. MSD SHARP & DOHME GMBH 2021. *Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand November 2021*. Pembrolizumab. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 26.11.2021.
27. 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.
28. Okamoto K., Kodama K., Takase K. et al. 2013. *Antitumor activities of the targeted multi-tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) against RET gene fusion-driven tumor models*. *Cancer letters* 340 (1), S. 97–103.
29. Ott P. A., Hodi F. S. und Buchbinder E. I. 2015. *Inhibition of Immune Checkpoints and Vascular Endothelial Growth Factor as Combination Therapy for Metastatic Melanoma: An Overview of Rationale, Preclinical Evidence, and Initial Clinical Data*. *Frontiers in oncology* 5 (202), S. 1–7.
30. Papa A., Zaccarelli E., Caruso D. et al. 2015. *Targeting angiogenesis in endometrial cancer - novel agents for tailored treatments*. *Expert opinion on investigational drugs* 25 (1), S. n.a.
31. Pardoll D. M. 2012. *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy*. *Nature reviews. Cancer* 12 (4), S. 252–264.
32. Paul M. K. und Mukhopadhyay A. K. 2004. *Tyrosine kinase - Role and significance in Cancer*. *International journal of medical sciences* 1 (2), S. 101–115.
33. 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 (n.a.), S. 818–829.
34. 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.
35. Roh J.-W., Huang J., Hu W. et al. 2014. *Biologic effects of platelet-derived growth factor receptor α blockade in uterine cancer*. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 20 (10), S. 2740–2750.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Stjepanovic N. und Capdevila J. 2014. *Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib*. Biologics: targets & therapy 8 (n.a.), S. 129–139.
41. 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.
42. Taylor M., Dutcus C. E., Schmidt E. et al. 2016. *A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients with selected solid tumors: Abstract 1779*. Annals of Oncology 27 (6), S. 266–295.
43. Taylor M. H., Schmidt E. V., Dutcus C. et al. 2021. *The LEAP program: lenvatinib plus pembrolizumab for the treatment of advanced solid tumors*. Future oncology (London, England) 17 (6), S. 637–647.
44. Vergote I., Powell M. A., Teneriello M. G. et al. 2020. *Second-line lenvatinib in patients with recurrent endometrial cancer*. Gynecologic oncology 156 (3), S. 575–582.
45. Wang J., Taylor A., Showeil R. et al. 2014. *Expression profiling and significance of VEGF-A, VEGFR2, VEGFR3 and related proteins in endometrial carcinoma*. Cytokine 68 (2), S. 94–100.
46. Winterhoff B. und Konecny G. E. 2017. *Targeting fibroblast growth factor pathways in endometrial cancer*. Current problems in cancer 41 (1), S. 37–47.
47. Xu J.-Y., Zhu W.-J., Cao X.-Z. et al. 2011. *Aberrant expression of the von Hippel-Lindau gene in human endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma*. International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society 21 (3), S. 430–434.
48. 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.
49. 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 (18), S. 1–13.

50. Zhao Y., Zhang Y.-N., Wang K.-T. et al. 2020. *Lenvatinib for hepatocellular carcinoma: From preclinical mechanisms to anti-cancer therapy. Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer 1874 (1), S. 1-9.*
51. Żyła M. M., Kostrzewa M., Litwińska E. et al. 2014. *The role of angiogenic factors in endometrial cancer. Przegląd menopauzalny = Menopause review 18 (2), S. 122–126.*