

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lenvatinib (Lenvima[®])

Eisai GmbH

Modul 2

Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

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	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
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	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT	Kinase mit Pleckstrin-Homologie-Domäne
Asp	Asparaginsäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BRAF	Isoform der RAF-Kinase (rapidly accelerated fibrosarcoma)
c-KIT	Tyrosinkinase KIT
DFG	Asparaginsäure, Phenylalanin, Glycin
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (differentiated thyroid carcinoma)
ERK	Extracellular-signal Regulated Kinase
EU	Europäische Union
FGF	Fibroblasten Wachstumsfaktor (Fibroblast Growth Factor)
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktoren-Rezeptoren (Fibroblast Growth Factor Receptor)
Gly	Glycin
inkl.	inklusive
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MEK	Mitogen-aktivierte extrazelluläre signalregulierte Kinase(n) (Mitogen-activated protein kinase kinase)
mg	Milligramm
PDGF	Plättchen-Wachstumsfaktor (Platelet-derived Growth Factor)
PDGF-B	Platelet-derived Growth Factor Subunit B
PDGFR	Plättchen-Wachstumsfaktoren-Rezeptoren (Platelet-derived Growth Factor Receptor)
PDGFR β	Platelet derived Growth Factor Receptor beta
Phe	Phenylalanin
PI3K	Phosphatidyl Inositol-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
RAI	Radiojodtherapie
RAS	Rat sarcoma
RET	Rearranged during transfection tyrosine kinase

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
u.a.	unter anderem
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktoren-Rezeptoren (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)

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

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem (engl. Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification).

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

Abkürzungen: EU: Europäische Union; mg: Milligramm, PZN: Pharmazentralnummer.

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.

Tyrosinkinase sind Enzyme, die durch Phosphorylierung der Aminosäure Tyrosin Proteine in ihrer Aktivität verändern. Die phosphorylierten Tyrosinreste können Bestandteil eigener Proteinstrukturen (Autophosphorylierung) oder andere Proteinen sein. Damit kommt den Tyrosinkinase eine wichtige Bedeutung in der Signalweiterleitung zellulärer Prozesse zu. Tyrosinkinase finden sich entweder an der Zellmembran und sind dann Teil eines Rezeptors oder binden an diesen Rezeptor oder befinden sich im Zellplasma bzw. Zellkern (1).

Mindestens 90 Tyrosinkinase sind bisher bekannt, davon 58 Rezeptor-Tyrosinkinase und 32 Nicht-Rezeptor-Tyrosinkinase. Die Rezeptor-Tyrosinkinase 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 (2).

Rezeptor-Tyrosinkinase besitzen eine extrazelluläre Liganden-Bindungsstelle (2). Bei Bindung eines Liganden an die extrazelluläre Liganden-Bindungsstelle kommt es zur Konformationsänderung, die die intrazelluläre/zytoplasmatische Tyrosinkinase domäne aktiviert und eigene Tyrosinreste (reversibel) sowie die anderer Proteine phosphoryliert. Darüber hinaus kann es bei Bindung des Liganden zur Homodimerisierung zweier gleicher oder zur Heterodimerisierung zweier unterschiedlicher Rezeptorsubtypen kommen, welches zur reziproken Phosphorylierung von Tyrosinresten führt (1, 2). Durch die Aktivierung der Tyrosinkinase und die Phosphorylierung von Tyrosinresten entstehen Andockstellen für

weitere Proteine, wodurch eine Kaskade über signalweiterleitende Proteine in Gang gesetzt und das extrazelluläre Signal (Ligand) in intrazelluläre Signale transformiert wird (2, 3). Diese intrazellulären Signale induzieren via Genexpression zahlreiche biologische Prozesse, wie Zellproliferation, Zell-Zyklus-Progression, Apoptose, Angiogenese und Zellmigration (2-5).

Aufgrund der Beteiligung an der intrazellulären Signalübertragung sind Tyrosinkinase auch maßgeblich bei der Bildung maligner Tumoren und der Tumorprogression beteiligt (1-3). 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 Tumorangiogenese (1, 6, 7).

Daher stellt die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinase anhand von Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Lenvatinib eine wichtige therapeutische Möglichkeit zur Behandlung von Tumorerkrankungen dar (1, 3, 8).

Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren hemmen die Tyrosinkinase-Aktivität durch Bindung an die intrazelluläre ATP-Bindungsstelle der Rezeptor-Tyrosinkinase und unterbrechen so die intrazelluläre Signalübertragung (1, 3, 9). Die anti-tumorale Wirkung von Tyrosinkinase-Inhibitoren zeigt sich insbesondere durch zwei Funktionen: die anti-proliferative Funktion und die anti-angiogene Funktion der Tyrosinkinase-Inhibitoren (9). Diese beiden anti-tumoralen Funktionen werden im Folgenden für den Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvatinib beschrieben.

Anti-proliferative Funktion von Lenvatinib

Lenvatinib ist ein Wirkstoff der verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinase hemmt. Die anti-proliferative Funktion von Lenvatinib entsteht durch zwei Mechanismen. Zum einen kontrolliert Lenvatinib über die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinase RET, c-KIT und PDGFR die aberrante Tumorzell-Proliferation und zum anderen beeinflusst Lenvatinib durch die Hemmung von FGFR1-4 und PDGFR α/β die Mikroumgebung des Tumors (10). Die Funktionen der Rezeptor-Tyrosinkinase RET, Tyrosinkinase KIT (c-KIT) und PDGFR und FGFR und deren Beteiligung an proliferativen Prozessen werden nachfolgend erläutert.

RET ist die am besten untersuchte Rezeptor-Tyrosinkinase, die an der Tumorgenese des Schilddrüsenkarzinoms beteiligt ist (10, 11). RET führt zu einer aberranten Aktivierung verschiedener Signalkaskaden, darunter der Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK)- und der Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K)-AKT-Signalweg (3, 10, 12). Der MAPK-Signalweg ist an Prozessen wie der Zell-Differenzierung, Zell-Proliferation und der Hemmung der Apoptose beteiligt und führt so zur Initiierung und Progression von Krebs (11, 13). Die Aktivierung des PI3K-AKT-Signalwegs führt zu einer Phosphorylierungskaskade, die wiederum zum gesteigerten Zellwachstum und reduzierter Apoptose führt (13).

C-KIT ist eine Typ III-Rezeptor Tyrosinkinase, die eine wichtige Rolle bei der Hämatopoese, Melanogenese und Spermatogenese spielt (14, 15). Das Proto-Onkogen ist beteiligt an der

Wachstumskontrolle des Schilddrüsenepithels. Die Überexpression von c-KIT führt zu onkogenen Prozessen, wie Proliferation, verringerte Apoptose und Metastasierung, letztere durch Zellmigration, Zell-Adhäsion und Zell-Invasion (3). Bei der Transformation zu malignem Schilddrüsenepithel geht die Funktion des c-KIT-Rezeptors bei Schilddrüsenkarzinomen meist verloren (15, 16).

PDGF umfasst eine Gruppe von Wachstumsfaktoren (PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C, PDGF-D) die bei der Embryogenese, der Zellproliferation, Zellmigration, Wundheilung und Angiogenese eine Rolle spielen (17). **PDGFR** sind Rezeptor-Tyrosinkinase, 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 (17). Von besonderer klinischer Bedeutung ist PDGF-A, das insbesondere vom Herz, Skelettmuskel und Pankreas exprimiert wird. PDGF-A ist ein wichtiger chemotaktischer Faktor für die Bildung stromaler Fibroblasten der von Tumorzellen produziert wird. Durch Unterbrechung des parakrinen Signalweges durch PDGFR α kann das Tumorwachstum und die Angiogenese reduziert werden (17). Dabei wird kontrovers diskutiert, ob PDGF-A/PDGFR α einen antiangiogenetischen Effekt aufweist im Gegensatz zum proangiogenetischen Effekt von PDGF-B/PDGFR β (17). 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 proangiogenen 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 (17).

FGF sind Heparin-bindende Wachstumsfaktoren, die in Schilddrüsenkarzinomen exprimiert werden. Die Hauptfunktionen der FGF sind die Regulation des Zellwachstums, der Proliferation, der Differenzierung und der Hemmung der Apoptose (10). Komponenten des FGF-Systems sind potentielle Onko-Proteine und stellen einen Teil des autokrinen/parakrinen Regelkreises dar, in dem der Verlust der Regulation zu unkontrolliertem Zellwachstum führt. Derzeit sind 23 FGF-Wachstumsfaktoren bekannt, FGF1 bis FGF23 (18). Lenvatinib bindet an die Rezeptoren der Subtypen **FGFR1 bis 4**, die bekanntermaßen in Schilddrüsenkarzinomen exprimiert werden (10, 19). 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 Tumorangio-genese bekannte Kompensationsmechanismus blockiert (10).

FGFR-1 ist ein Rezeptor der vor allem in gut differenzierten Schilddrüsenkarzinomen exprimiert wird. **FGFR-2** findet sich dagegen überwiegend in gesundem Schilddrüsen-gewebe. In Schilddrüsenkarzinomen und Krebszelllinien zeigt sich eine verringerte Expression von FGFR-2, was auf die protektive Rolle von FGFR-2 hinweist. **FGFR-3** wird vor allem in papillären Schilddrüsenkarzinomen exprimiert und ist für das Wachstum von Krebszellen in Schilddrüsenkarzinomen verantwortlich. **FGFR-4** wird

vorwiegend in aggressiv wachsenden Tumortypen exprimiert, was auf die Förderung der Tumor-Progression hinweist (10, 18).

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

Anti-angiogene Funktion von Lenvatinib

Neben der anti-proliferativen Funktion greift Lenvatinib auch in die Tumorangiogenese ein, die essentiell für die Nähr- und Sauerstoffversorgung des Tumors ist. Darüber hinaus ist die Tumorangiogenese durch die lokale Invasion von Tumorzellen aus dem Schilddrüsengewebe in weitere Zielorgane im Zuge der Metastasierung ein wichtiger Faktor für die Aggressivität des Tumors (10, 17, 20, 21). Die Tumorangiogenese erfolgt dabei häufig desorganisiert und führt im Kern der Tumorzelle zur Hypoxie. Diese wiederum stellt einen starken Reiz zur Metastasierung dar, die über die Blut- oder Lymphgefäße erfolgt (22).

Die Tumorangiogenese verläuft in einem mehrstufigen Prozess, der von verschiedenen proangiogenen Faktoren und Inhibitoren gesteuert wird (17). Lenvatinib zielt auf die intrazellulären Kinasen der Rezeptoren VEGFR, PDGFR und FGFR ab, die an der Regulation der Angiogenese und Lymphangiogenese beteiligt sind (3, 8, 10, 17, 23).

VEGF ist ein zentraler Wachstumsfaktor, der die Bildung neuer Blutgefäße stimuliert und sicherstellt, dass die Blutgefäße eine normale Struktur und Funktion aufweisen (23). In Tumoren treibt VEGF die Tumor-Angiogenese an und ist daher ein wichtiger prognostischer Marker in soliden Tumoren (2, 17). Eine gesteigerte VEGF-Expression ist verbunden mit einer schlechteren Prognose (23). VEGF führt zu vaskulärer Permeabilität, Endothelzellen-Proliferation und Tubenbildung und dadurch zu gesteigertem Tumorwachstum, Progression und Invasivität des Tumors sowie in der Folge zu einer verringerten Dauer des rezidivfreien Überlebens (10, 24). Durch die Hemmung von VEGF bzw. der VEGF/VEGFR-Interaktion wird die Signalübertragung unterbrochen und führt demzufolge zu einer Normalisierung der vaskulären Permeabilität und zu reduziertem interstitiellen Druck (23). Folglich kommt es zu verringertem Tumorwachstum, Hemmung der Progression für einen längeren Zeitraum, verringerter Invasivität und längerem rezidivfreien Überleben (10).

Die **VEGF-Rezeptoren (VEGFR)** lassen sich nach drei Subtypen unterteilen: VEGFR-1, VEGFR-2 und VEGFR-3. An der Angiogenese sind insbesondere VEGFR-1 und VEGFR-2 beteiligt. VEGFR-3 wird überwiegend in lymphatischen endothelialen Zellen exprimiert und ist daher vor allem bei der Neubildung lymphatischer Gefäße, der Lymphangiogenese involviert (10, 23). Die genaue Funktion von VEGFR-1 ist noch nicht abschließend geklärt. Verschiedene Evidenz zeigt, dass VEGFR-1 sowohl positive als auch negative Einflüsse auf

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

die Angiogenese hat (23, 25). VEGFR-2 ist dagegen der wichtigste Mediator der Tumorangiogenese, der das Zellwachstum, die Differenzierung, die Migration und die Tubulogenese fördert (23).

Die gesteigerte Expression von VEGFR ist charakteristisch in differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (10). Bei papillären Schilddrüsenkarzinomen korreliert die VEGFR-Expression mit einem erhöhten Risiko von Metastasierung, Rezidiven, einem kürzerem krankheitsfreien Überleben und dem prognostisch ungünstigen BRAF Mutationsstatus (9).

PDGFR ist eine Rezeptor-Tyrosinkinase, die ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Angiogenese spielt. In vitro ist Lenvatinib in der Lage sowohl PDGFR α als auch PDGFR β zu inhibieren. Im Rahmen präklinischer Studien zeigte Lenvatinib eine inhibierende Wirkung sowohl auf PDGFR α als auch auf PDGFR β . 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 (26).

Wie oben dargestellt, sind insbesondere die Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGFR und PDGFR an zahlreichen angiogenetischen Prozessen beteiligt, die zu gesteigertem Tumorwachstum, Progression und Invasivität des Tumors führen. Zudem tragen PDGF und VEGF durch die Induktion der Angiogenese gemeinsam zur Aggressivität des Tumors bei (17). Die Hemmung dieser Rezeptor-Tyrosinkinasen durch Lenvatinib führt folglich zu gehemmtem Tumorwachstum, zu verringerter Tumorprogression sowie zu geringerer Invasivität und Aggressivität des Tumors.

Zusammenfassend zeigt sich die anti-tumorale Wirkung von Lenvatinib sowohl durch anti-proliferative als auch anti-angiogene Funktionsweisen.

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.

Lenvatinib ist in Deutschland zur Behandlung von erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/folikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, zugelassen (19). In dieser Indikation ist in Deutschland der Wirkstoff Sorafenib zugelassen (27).

Grundsätzlich können multiple Tyrosinkinase-Inhibitoren, wie Lenvatinib und Sorafenib verschiedene Signalwege gleichzeitig hemmen, indem sie auf mehrere Rezeptoren gleichzeitig einwirken (10). Die multiple Hemmung wichtiger Rezeptor-Tyrosinkinasen bietet zusätzlich die Option mögliche Kompensationsstrategien der Tumorzellen ebenfalls zu blockieren. Dies gelingt beispielsweise mit der durch Lenvatinib vermittelten Blockade des FGF/FGFR-Signalweges, der oftmals von Tumorzellen als Tumorangiogenese

Kompensationsmechanismus verwendet wird (3). Sorafenib als erster zugelassener multipler Tyrosinkinase-Inhibitor beim progressiven, radiojod-refraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinom blockiert den RAS- und BRAF/MEK/ERK-Signalweg, die RET/PTC Aktivierung sowie die Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGFR und PDGFR- β (28).

Lenvatinib hemmt im Unterschied zu Sorafenib zusätzlich die Wirkung auf FGFR1-4 und ist damit der erste Wirkstoff seiner Klasse, der sowohl VEGF- als auch FGF-Rezeptorsubtypen hemmt. Auf diese Weise kann die häufig beobachtete Entwicklung einer Resistenz gegen VEGF/VEGFR-Inhibitoren vermieden werden (3, 10).

Darüber hinaus ist zu beachten, dass es im aktiven Zentrum von Kinasen eine sogenannte Aktivierungsschleife („activation loop“) gibt, die eine offene oder geschlossene Konformation einnehmen kann. Die offene Konformation bezeichnet man als „DFG in“ und die inaktive als „DFG out“. DFG repräsentiert hierbei den N-terminalen Teil der VEGFR2-Aktivierungsschleife, genauer genommen die drei Aminosäuren (Asp-Phe-Gly).

Typ I Inhibitoren bilden einen Komplex mit der aktiven Form von Rezeptor-Tyrosinkinasen (VEGFR2), die durch die offene „DFG in“-Konformation der Aktivierungsschleife charakterisiert ist. Inhibitoren, die einen Komplex mit der inaktiven Form der Aktivierungsschleife eingehen („DFG out“) werden als Typ II Inhibitoren klassifiziert. Hierzu zählt u.a. auch Sorafenib. Typ I Inhibitoren zeigen eine schnellere Assoziations- und Dissoziations-Kinetik (Binden und Lösen vom Rezeptor), wohingegen Typ II Inhibitoren eine langsame Bindungskinetik aufweisen, was wiederum zu langen Bindungszeiten führt.

Kristallografische Analysen mit rekombinantem VEGFR2 haben gezeigt, dass Lenvatinib nicht nur an die ATP-Bindungsstelle der VEGFR2-Kinasedomäne bindet, sondern auch an benachbarte, nicht-konservierte allosterische Regionen mit einer „DFG-in“-Konformation. Die meisten Kinaseinhibitoren, bei denen bei Bindung eine „DFG-in“-Konformation vorliegt, binden nur an die ATP-Bindungsstelle. Kinaseinhibitoren, die einen Komplex mit DFG-out-Konformation eingehen, sind in der Lage, eine Bindung mit der ATP-Bindungsstelle sowie den allosterischen Bindungsstellen einzugehen.

Lenvatinib gehört zu einer Klasse an Kinase-Inhibitoren mit einem neuen Bindungsmechanismus (Typ V), da im Komplex mit VEGFR2 eine „DFG-in“-Konformation sowie die Bindung an die ATP und benachbarten allosterischen nicht-konservierten Bindungsstellen kristallografisch nachgewiesen werden konnten. Charakteristisch hierfür ist eine schnelle Assoziations- und langsame Dissoziations-Kinetik (29, 30).

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 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.	Ja	28.05.2015	A
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 Mai 2015 entnommen (19).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: 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 2-4](#) zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im [Abschnitt 2.1](#) und im [Abschnitt 2.2](#) genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Die Informationsbeschaffung zu [Abschnitt 2.2](#) – Zugelassene Anwendungsgebiete wurden der aktuellen deutschen Fachinformation von Lenvima[®] mit Stand Mai 2015 entnommen ([19](#)).

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. Müller-Tidow C, Krug U, Brunnberg U, Berdel WE, Serve H. Tyrosinkinase als Ziele neuer onkologischer Therapien. *Dtsch Arztebl.* 2007;19:1312-9.
2. Madhusudan S, Ganesan TS. Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Clinical biochemistry.* 2004;37(7):618-35.
3. Faivre S, Djelloul S, Raymond E. New paradigms in anticancer therapy: targeting multiple signaling pathways with kinase inhibitors. *Seminars in oncology.* 2006;33(4):407-20. Epub 2006/08/08.
4. Grande E, Díez JJ, Zafon C, Capdevila J. Thyroid cancer: molecular aspects and new therapeutic strategies. *Journal of thyroid research [Internet].* 2012; 2012:[10 p.].
5. Hunter T. 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.* 1998;353(1368):583-605. Epub 1998/05/29.
6. 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. *Molecular cancer therapeutics.* 2011;10(12):2298-308.
7. Bentzien F, Zuzow M, Heald N, Gibson A, Shi Y, Goon L, et al. In vitro and in vivo activity of cabozantinib (XL184), an inhibitor of RET, MET, and VEGFR2, in a model of medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2013;23(12):1569-77.
8. Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, Obaishi H, Miyazaki K, Nakamura K, et al. 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.* 2014;6(18):13.
9. Marotta V, Sciammarella C, Vitale M, Colao A, Faggiano A. The evolving field of kinase inhibitors in thyroid cancer. *Critical reviews in oncology/hematology.* 2015;93(1):60-73. Epub 2014/09/23.
10. Stjepanovic N, Capdevila J. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib. *Biologics: targets & therapy.* 2014;8:129.
11. Faam B, Ghaffari MA, Ghadiri A, Azizi F. Epigenetic modifications in human thyroid cancer. *Biomedical reports.* 2015;3(1):3-8. Epub 2014/12/04.
12. Kim JG. Molecular pathogenesis and targeted therapies in well-differentiated thyroid carcinoma. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea).* 2014;29(3):211-6. Epub 2014/10/14.

13. Benvenga S, Koch CA. Molecular pathways associated with aggressiveness of papillary thyroid cancer. *Current genomics*. 2014;15(3):162-70. Epub 2014/06/24.
14. Tanaka T, Umeki K, Yamamoto I, Kotani T, Sakamoto F, Noguchi S, et al. 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*. 1995;42(5):723-8. Epub 1995/10/01.
15. Tomei S, Mazzanti C, Marchetti I, Rossi L, Zavaglia K, Lessi F, et al. c-KIT receptor expression is strictly associated with the biological behaviour of thyroid nodules. *Journal of translational medicine*. 2012;10:7. Epub 2012/01/12.
16. Natali PG, Berlingieri MT, Nicotra MR, Fusco A, Santoro E, Bigotti A, et al. Transformation of thyroid epithelium is associated with loss of c-kit receptor. *Cancer research*. 1995;55(8):1787-91. Epub 1995/04/15.
17. Raica M, Cimpean AM. Platelet-derived growth factor (PDGF)/PDGF receptors (PDGFR) axis as target for antitumor and antiangiogenic therapy. *Pharmaceuticals*. 2010;3(3):572-99.
18. St Bernard R, Zheng L, Liu W, Winer D, Asa SL, Ezzat S. Fibroblast growth factor receptors as molecular targets in thyroid carcinoma. *Endocrinology*. 2005;146(3):1145-53. Epub 2004/11/27.
19. Eisai Europe Ltd. Fachinformation Lenvima®. Stand Mai 2015. 2015.
20. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *Journal of the National Cancer Institute*. 1990;82(1):4-7.
21. Bunone G, Vigneri P, Mariani L, Buto S, Collini P, Pilotti S, et al. Expression of angiogenesis stimulators and inhibitors in human thyroid tumors and correlation with clinical pathological features. *The American journal of pathology*. 1999;155(6):1967-76. Epub 1999/12/14.
22. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nature medicine*. 2001;7(9):987-9.
23. Ferrara N. VEGF as a therapeutic target in cancer. *Oncology*. 2005;69 Suppl 3:11-6. Epub 2005/11/23.
24. Fox SB, Gasparini G, Harris AL. Angiogenesis: pathological, prognostic, and growth-factor pathways and their link to trial design and anticancer drugs. *The Lancet Oncology*. 2001;2(5):278-89. Epub 2002/03/22.
25. Rahimi N. VEGFR-1 and VEGFR-2: two non-identical twins with a unique physiognomy. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 2006;11:818-29. Epub 2005/09/09.

26. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(7):621-30. Epub 2015/02/12.
27. Bayer Pharma AG. Fachinformation Nexavar®. Stand November 2014. 2014.
28. Brose MS, Nutting CM, Sherman SI, Shong YK, Smit JW, Reike G, et al. Rationale and design of DECISION: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer. *BMC cancer*. 2011;11:349. Epub 2011/08/13.
29. Okamoto K, Ikemori-Kawada M, Jestel A, von König K, Funahashi Y, Matsushima T, et al. Distinct Binding Mode of Multikinase Inhibitor Lenvatinib Revealed by Biochemical Characterization. *ACS medicinal chemistry letters*. 2014;6(1):89-94.
30. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP Assessment Report for Lenvima (lenvatinib) on similarity with Nexavar (sorafenib). 18 December 2014.