

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lenvatinib (Kispplx[®])

Eisai GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 16.12.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Inhibierung der Rezeptor-Tyrosinkinase- und mTOR-Signalwege durch Lenvatinib und Everolimus	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Akt	Kinase mit Pleckstrin-Homologie-Domäne
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
c-KIT	Tyrosinkinase KIT
EU	Europäische Union
FGF	Fibroblast Growth Factor
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FKBP-12	FK506-Binding Protein
HIF	Hypoxia-Inducible Factor
MAPK	Mitogen-Aktivated Protein Kinase
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin (früher: Mammalian Target of Rapamycin)
mTORC1	Mechanistic target of Rapamycin Complex 1
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PDGFA	Platelet-Derived Growth Factor Subunit A
PDGFB	Platelet-Derived Growth Factor Subunit B
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
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RET	Rearranged during transfection tyrosine kinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VHL	von-Hippel-Lindau

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lenvatinib
Handelsname:	Kispplx®
ATC-Code:	L01XE29

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12448125	EU/1/16/1128/001	4 mg	30 Hartkapseln
12448131	EU/1/16/1128/002	10 mg	30 Hartkapseln

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinasen durch 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

Aufgrund des hohen Vaskularisierungsgrads von Nierenzellkarzinomen (renal cell carcinoma, RCC) spielt die anti-angiogene Behandlung dieser Tumore eine besonders große Rolle (Banumathy 2010). Lenvatinib hemmt verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen, die eine Rolle in der Tumor-Angiogenese spielen. Die anti-angiogenen Eigenschaften von Lenvatinib ergeben sich vor allem durch die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGFR und FGFR, aber auch durch die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinasen PDGFR und c-KIT (Banumathy 2010; Marech 2014). Die Funktionen der Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGFR, FGFR, PDGFR und c-KIT sowie deren Beteiligung an angiogenen Prozessen werden nachfolgend erläutert.

Hypoxie (Sauerstoff-Mangelversorgung) und eine dadurch ausgelöste kompensatorische Hyperaktivierung der Angiogenese spielen eine Schlüsselrolle in der Entwicklung des RCC (Banumathy 2010). Besonders das klarzellige RCC ist durch starke Vaskularisation charakterisiert (Sonpavde 2014). Die Tumor-Angiogenese verläuft in einem mehrstufigen Prozess, der von verschiedenen pro-angiogenen Faktoren und Inhibitoren gesteuert wird (Raica 2010). Viele Wachstumsfaktoren wie VEGF, FGF2 oder PDGF sind maßgeblich an der Induktion und Progression der Angiogenese beteiligt (Raica 2010). Lenvatinib inhibiert die intrazellulären Kinasen der Rezeptoren VEGFR, FGFR, PDGFR und c-KIT, die an der Regulation der Angiogenese und Lymphangiogenese beteiligt sind (Faivre 2006; Ferrara 2005; Marech 2014; Raica 2010; Yamamoto 2014).

In allen familiären und mindestens zwei Drittel der sporadischen Formen des RCC konnte eine Inaktivierung des von-Hippel-Lindau (VHL)-Gens, einem Regulator der hypoxischen Reaktion, nachgewiesen werden (Banumathy 2010). In normalem Gewebe führt eine Hypoxie

zur transienten Aktivierung einer speziellen Gruppe von Transkriptionsfaktoren, den sogenannten Hypoxia-Inducible Factors (HIF). Diese wiederum regulieren unter anderem die Transkription von angiogenen Proteinen, wie z. B. VEGF, FGF und PDGF (Banumathy 2010; Sonpavde 2014). Nach Normalisierung der Sauerstoffversorgung wird die α -Untereinheit des HIF von VHL gebunden und dadurch der Abbau im Proteasom induziert. In Tumorzellen mit inaktiviertem VHL-Gen kommt es zu konstitutiv aktivem HIF und somit zu einer dauerhaften Expression von VEGF und anderen HIF-Zielproteinen (Banumathy 2010).

VEGF wird in den meisten klarzelligen RCC überexprimiert (Banumathy 2010). VEGF sind zentrale Wachstumsfaktoren, die vor allem über Aktivierung des Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK)- und des Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K)-Akt-Signalweges die Bildung neuer Blutgefäße mit normaler (d.h. nicht krankhafter) Struktur und Funktion stimulieren (Abbildung 2-1) (Ferrara 2005). In Tumoren treibt VEGF die Tumor-Angiogenese an und ist daher ein wichtiger prognostischer Marker in soliden Tumoren (Madhusudan 2004; Raica 2010). Eine gesteigerte Expression von VEGF ist sowohl beim RCC als auch in anderen Tumoren mit einer schlechten Prognose verbunden (Ferrara 2005; Posadas 2013). VEGF führt zu vaskulärer Permeabilität, Endothelzell-Proliferation und -Migration sowie Tubenbildung und ist damit ein Schlüsselregulator des Tumorwachstums und der Metastasierung (Fox 2001; Schöffski 2006; Yamamoto 2014). Blutgefäße in Tumoren, die unter dem Einfluss von VEGF gebildet wurden, sind in der Regel desorganisiert, entartet sowie undicht und weisen 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 / VEGFR-Interaktion unterbricht die Signalübertragung und führt demzufolge zu einer Normalisierung der vaskulären Permeabilität und zu reduziertem interstitiellen Druck (Ferrara 2005). Folglich kommt es zu verringertem Tumorwachstum, Hemmung der Progression für einen längeren Zeitraum und verringerter Invasivität (Stjepanovic 2014).

VEGF-Rezeptoren (VEGFR) lassen sich in drei Subtypen unterteilen: 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).

Viele RCC-Patienten, die mit gegen VEGF bzw. VEGFR gerichteten Therapien behandelt werden, entwickeln im Laufe der Zeit eine Resistenz gegen die Behandlung (Sonpavde 2014).

Der FGF / FGFR-Signalweg stellt häufig eine Alternative für Tumorzellen dar, wenn der Signalweg über VEGF / VEGFR blockiert ist. Durch die Hemmung des FGF / FGFR-Signalweges durch Lenvatinib wird auch der für die Tumorangiogenese bekannte Kompensationsmechanismus blockiert (Stjepanovic 2014).

FGF sind Heparin-bindende Wachstumsfaktoren. Derzeit sind 23 FGF-Wachstumsfaktoren, 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 2020). Die Komponenten des **FGF / FGFR**-Signalweges werden in vielen Geweben exprimiert und sind in eine Vielzahl biologischer Prozesse involviert (Sonpavde 2014). FGF-Wachstumsfaktoren stimulieren außerdem alle Phasen der Angiogenese und schaffen somit eine für das Tumorwachstum geeignete Umgebung. So stimuliert z. B. FGF2 unter anderem die Endothelzell-Proliferation und -Migration. FGF2 wird in 75 % bis 80 % der RCC exprimiert. Die FGF2-Expression ist dabei mit einer schlechten Prognose assoziiert (Sonpavde 2014).

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-, Skelettmuskelzellen und 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).

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). c-KIT wird im RCC auf der Zelloberfläche von Mast-, Endothel- und Tumorzellen exprimiert (Marech 2014). Eine

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

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

Anti-proliferative Funktion von Lenvatinib

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

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

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

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

Wie zuvor erläutert sind die Rezeptor-Tyrosinkinasen RET, c-KIT, PDGFR und FGFR an zahlreichen proliferativen Prozessen beteiligt, die zur Tumorentwicklung und Tumorprogression führen. Lenvatinib ist in der Lage, durch multiple Hemmung aberrant aktivierter Rezeptor-Tyrosinkinasen, die Tumorprogression bei Patienten mit RCC für einen längeren Zeitraum zu unterbinden (Motzer 2015).

Lenvatinib (Kispplx[®]) ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung (Eisai GmbH 2020).

Everolimus (Afinitor®) ist ein selektiver Inhibitor der Serin-Threoninkinase mechanistic Target of Rapamycin (mTOR). mTOR agiert am Ende des PI3K-Akt-Signalweges und ist ein Regulator der Proteinbiosynthese (Abbildung 2-1) (Novartis 2020; Pfizer 2019). Everolimus bildet mit dem intrazellulären Protein FK506-Binding Protein (FKBP-12) einen Komplex, der die Aktivität des mTOR-Komplex-1 (mTORC1) inhibiert. Die Hemmung des mTORC1-Signalweges interferiert mit der Synthese von Proteinen, die an der Regulation des Zellzyklus, der Angiogenese und der Glykolyse beteiligt sind. Dies führt zu einer Inhibition des Wachstums und der Proliferation von Tumorzellen, Endothelzellen, Fibroblasten und blutgefäßassoziierten glatten Muskelzellen (Novartis 2020; Pfizer 2019). Außerdem inhibiert Everolimus die Expression der HIF Transkriptionsfaktoren, was zu einer reduzierten Expression von VEGF führt (Pfizer 2019; Sonpavde 2014).

Während Lenvatinib den PI3K-Akt-mTOR-Signalweg und den MAPK-Signalweg inhibiert, inhibiert Everolimus nur den PI3K-Akt-mTOR-Signalweg (Abbildung 2-1). Zudem findet die Inhibition durch Lenvatinib zu Beginn der Signalübertragung auf die beiden Signalwege statt, während Everolimus die Signalübertragung am Ende des PI3K-Akt-Signalwegs inhibiert (Abbildung 2-1) (Randall 2014; Stjepanovic 2014).

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

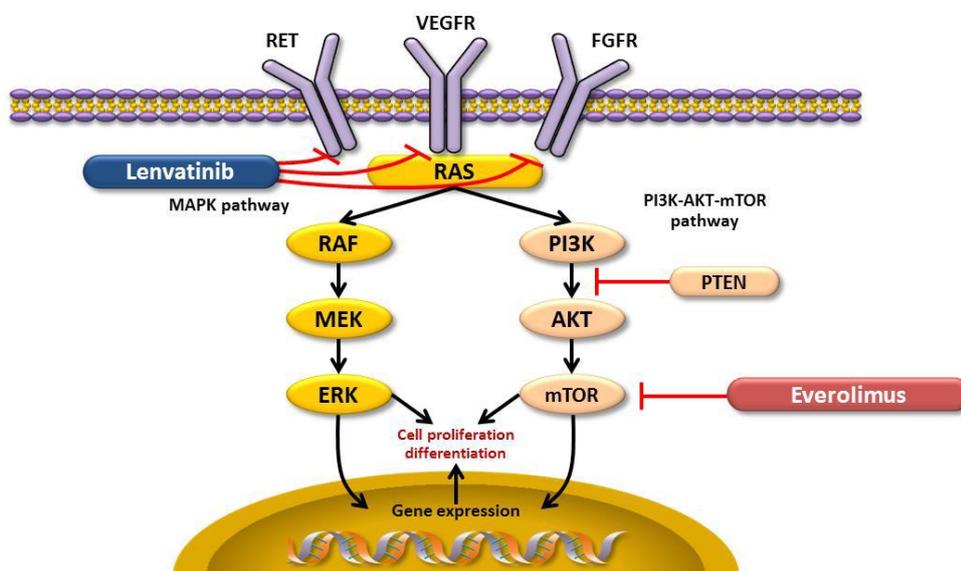


Abbildung 2-1: Inhibition der Rezeptor-Tyrosinkinase- und mTOR-Signalwege durch Lenvatinib und Everolimus

Quelle: modifiziert nach (Stjepanovic 2014).

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
„Kispplx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung“	nein	25.08.2016	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. RCC: Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom); VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor			

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 Kispplx[®] mit Stand November 2020 entnommen (Eisai GmbH 2020).

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend für Kispplx®	

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

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

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

Die Informationsbeschaffung zu Abschnitt 2.2 – Zugelassene Anwendungsgebiete wurden der aktuellen deutschen Fachinformation von Kispplx® mit Stand November 2020 entnommen (Eisai GmbH 2020).

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. Benvenga S. und Koch C. A. 2014. *Molecular pathways associated with aggressiveness of papillary thyroid cancer*. *Current Genomics* 15 (3), S. 162–170.
3. Eisai GmbH 2020. *Fachinformation Kisplyx® 4 mg/10 mg Hartkapseln: Stand November 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 09.12.2020.
4. 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.
5. Ferrara N. 2005. *VEGF as a therapeutic target in cancer*. *Oncology* 69 Suppl 3, S. 11–16.
6. Fox S. B., Gasparini G. und Harris A. L. 2001. *Angiogenesis: pathological, prognostic, and growth-factor pathways and their link to trial design and anticancer drugs*. *Lancet Oncology* 2 (5), S. 278–289.
7. Glen H., Mason S., Patel H. et al. 2011. *E7080, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor suppresses tumor cell migration and invasion*. *BMC Cancer* 11, S. 309.
8. Hunter T. 1998. *THE CROONIAN LECTURE 1997. The phosphorylation of proteins on tyrosine: its role in cell growth and disease*. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 353 (1368), S. 583–605.
9. Madhusudan S. und Ganesan T. S. 2004. *Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy*. *Clinical Biochemistry* 37 (7), S. 618–635.
10. 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.
11. Matsui J., Funahashi Y., Uenaka T. et al. 2008. *Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase*. *Clinical Cancer Research* 14 (17), S. 5459–5465.
12. Motzer R. J., Hutson T. E., Glen H. et al. 2015. *Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial*. *Lancet Oncology* 16 (15), S. 1473–1482.
13. 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.

14. Novartis Pharma GmbH (Novartis) 2020. *Fachinformation Afinitor® 2,5/5/10 mg Tabletten: Stand Juni 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 10.12.2020.
15. Paul M. K. und Mukhopadhyay A. K. 2004. *Tyrosine kinase–role and significance in cancer*. International journal of medical sciences 1 (2), S. 101.
16. Pfizer Pharma GmbH (Pfizer) 2019. *Fachinformation für Torisel® 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Januar 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 10.12.2020.
17. Posadas E. M., Limvorasak S., Sharma S. et al. 2013. *Targeting angiogenesis in renal cell carcinoma*. Expert Opinion on Pharmacotherapy 14 (16), S. 2221–2236.
18. Rahimi N. 2006. *VEGFR-1 and VEGFR-2: two non-identical twins with a unique physiognomy*. Frontiers in Bioscience 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 2010 (3), S. 572–599.
20. Randall J. M., Millard F. und Kurzrock R. 2014. *Molecular aberrations, targeted therapy, and renal cell carcinoma: current state-of-the-art*. Cancer Metastasis Reviews 33 (4), S. 1109–1124.
21. 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.
22. Schöffski P., Dumez H., Clement P. et al. 2006. *Emerging role of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced renal cell cancer: a review*. Annals of Oncology 17 (8), S. 1185–1196.
23. Shibuya M. 2013. *Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases*. The Journal of Biochemistry 153 (1), S. 13–19.
24. 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.
25. 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.
26. Stjepanovic N. und Capdevila J. 2014. *Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib*. Biologics: Targets and Therapy 8 (N.A.), S. 129–139.
27. 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.

28. 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.
29. Yamamoto Y., Matsui J., Matsushima T. et al. 2014. *Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage*. *Vascular Cell* 6 (1), S. 1–13.