

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabozantinib-L-malat (CABOMETYX™)

Ipsen Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.10.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	7
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Chemische Struktur von Cabozantinib	9
Abbildung 2: Wirkmechanismus der gegen VEGF (Bevacizumab) bzw. VEGFR (Sunitinib und Sorafenib) gerichteten Angiogenesehemmer.	10
Abbildung 3: Der MET Signalweg.	11
Abbildung 4: Der AXL Signalweg.....	12
Abbildung 5: Wirkmechanismus von Cabozantinib	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT	Synonym: Proteinkinase B
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AXL	Synonym für growth arrest specific 6-Rezeptor (Rezeptortyrosinkinase)
BAD	B-cell chronic lymphocytic leukemia/lymphoma 2-binding component
BCL	B-cell lymphoma
BCL-XL	B-cell lymphoma extra large
C1-TEN	Tensin 2
c-KIT	Stammzellfaktor-Rezeptor (Rezeptortyrosinkinase)
CSF	Koloniestimulierender Faktor
ERK	Extrazelluläre Rezeptorkinase
FKBP-12	FK506-binding protein 1A (cis-trans Prolyl-Isomerase die das Immunsuppressivum FK506 [Tacrolimus] bindet)
FLT-3	Fms-artige Tyrosinkinase 3
GAB1	Growth factor receptor-bound protein 2-associated binder-1
GAS 6	Growth arrest specific 6
GRB2	Growth factor receptor-bound protein 2
HGF	Hepatocyte growth factor (Hepatozyten-Wachstumsfaktor)
HSP	Heat shock protein
IFN-alpha	Interferon alpha
IL-2	Interleukin-2
I κ B-alpha	Nuclear factor kappa B inhibitor-alpha
IKK	Inhibitor of nuclear factor kappa B kinase
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
JNK	c-Jun N-terminal kinase
LCK	Lymphocyte-specific protein-tyrosine kinase
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MAPKAP	Mitogen-aktivierte Proteinkinase- aktiviertes Protein
MDM2	Murine double minute 2, ein p53-assoziiertes Onkogen
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase und extrazellulär Signal-regulierte

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	Kinase
MER	Synonym für eine Protoonkogen-Tyrosinkinase
MET	Mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein)
mRNA	Messenger ribonucleic acid
MTKI	Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor
mTOR	Mechanistic target of rapamycin
mTORC	Mechanistic target of rapamycin complex
NCK	Non-catalytic region of tyrosine kinase adaptor protein 1 adaptor protein
NK	Natural killer
NF-kB	Nuclear factor kappa B
PAK	p-21 aktivierte Kinase
PD	Programmed cell death protein
PD-L	Programmed cell death ligand
PDGFR	Platelet-derived growth factor-Rezeptoren
PI3K	Phosphoinositol-3-Kinase
PKB	Proteinkinase B
PLC	Phospholipase C
RAC	Synonym für Proteinkinase B
RAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma
RANBPM	Ran binding protein in microtubule organising centre
RAS	Rat sarcoma-Protoonkogen
RCC	Renal cell carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RET	Rearranged during transfection Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase
RHO	Rat sarcoma-Protoonkogen Homolog
ROS	Protoonkogen 1
RTK	Rezeptortyrosinkinase
S6K	S6 Kinase
SHC	Rous sarcoma virus tyrosine kinase homology 2 domain containin transforming protein 1
SOCS	Suppressor of cytokine signaling

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

SOS	Son of sevenless guanine nucleotide exchange factor
SRC	Rous sarcoma virus tyrosine kinase
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
TAM	TYRO3-, AXL-, MER-Rezeptortyrosinkinase-Familie
TIE	Angiopoietin-1-Rezeptor; Rezeptortyrosinkinase mit Immunglobulin- und EGFR-ähnlichen Domänen;
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNF	Tumor necrosis factor
TrkB	Tropomyosinrezeptorkinase B
TYRO3	Tyrosinproteinkinase-Rezeptor
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor
VHL	Von Hippel-Lindau Tumorsuppressorprotein
PZN	Pharmazentralnummer

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:	Cabozantinib-L-malat
Handelsname:	CABOMETRYX™
ATC-Code:	L01XE26

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
Nicht zutreffend*	EU/1/16/1136/001	20 mg	28 Filmtabletten
12358008	EU/1/16/1136/002	20 mg	30 Filmtabletten
Nicht zutreffend*	EU/1/16/1136/003	40 mg	28 Filmtabletten
12358020	EU/1/16/1136/004	40 mg	30 Filmtabletten
Nicht zutreffend*	EU/1/16/1136/005	60 mg	28 Filmtabletten
12358037	EU/1/16/1136/006	60 mg	30 Filmtabletten

*Für die Packungsgröße mit 28 Filmtabletten liegt keine Pharmazentralnummer vor, da diese nicht vermarktet wird

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.

Cabozantinib-L-malat, im folgenden Cabozantinib (CABOMETYX™) genannt, ist im vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) zugelassen (Ipsen Pharma GmbH, 2016).

Cabozantinib ist ein sogenanntes kleines Molekül (siehe Abbildung 1), das als Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor (MTKI) mehrere Rezeptortyrosinkinasen (RTK) hemmt, die an Tumorwachstum und Angiogenese, am pathologischen Knochenumbau sowie an der Entwicklung von Arzneimittel-Resistenzen und Metastasen beteiligt sind. Die inhibitorische Wirkung von Cabozantinib gegenüber RTK wurde am Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein (mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase, MET) und dem VEGF-Rezeptor (VEGFR)-2 (aber auch VEGFR-1 und VEGFR-3) gezeigt (Yakes et al., 2011a). Darüber hinaus hemmt Cabozantinib auch andere Tyrosinkinasen wie die rearranged during transfection Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase (RET), den growth arrest specific 6-Rezeptor (AXL), den Stammzellfaktor-Rezeptor (c-KIT), die Fms-artige Tyrosinkinase 3 (FLT-3), Protoonkogen 1 (ROS), die Protoonkogen-Tyrosinkinase (MER), den Tyrosinproteinkinase-Rezeptor (TYRO3), die Tropomyosinrezeptorkinase B (TrkB) und den Angiopietin-1-Rezeptor (TIE-2) (TMC Pharma Services Ltd, 2015).

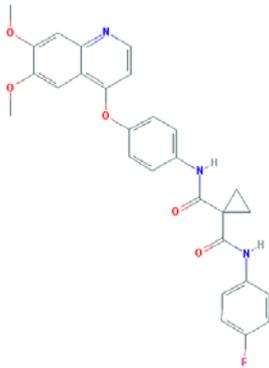


Abbildung 1: Chemische Struktur von Cabozantinib

[C₂₈H₂₄FN₃O₅; IUPAC-Name: N-(4-(((6,7-Dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide]

Quelle: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cabozantinib>

In entarteten Zellen werden RTKs häufig überexprimiert. Dies spielt eine zentrale Rolle beim Tumorwachstum, bei der Angiogenese sowie bei der Metastasierung vieler Krebserkrankungen, einschließlich dem Nierenzellkarzinom (Harshman und Choueiri, 2013; Graham et al., 2014; Choueiri et al., 2015; Zhou et al., 2015; Choueiri et al., 2016).

Im dominierenden histologischen Subtyp, dem klarzelligen Nierenzellkarzinom, kommt es zur Inaktivierung des von Hippel-Lindau Tumorsuppressorproteins (VHL) und der Hochregulierung von VEGFR, was die Angiogenese, die Proliferation, das Überleben und die Migration von Tumorzellen begünstigt (Choueiri et al., 2015; Choueiri et al., 2016). Die spezifische Hemmung von VEGF bzw. VEGFR ist somit ein bedeutender zielgerichteter Therapieansatz in der Behandlung des fortgeschrittenen RCC (siehe Abbildung 2).

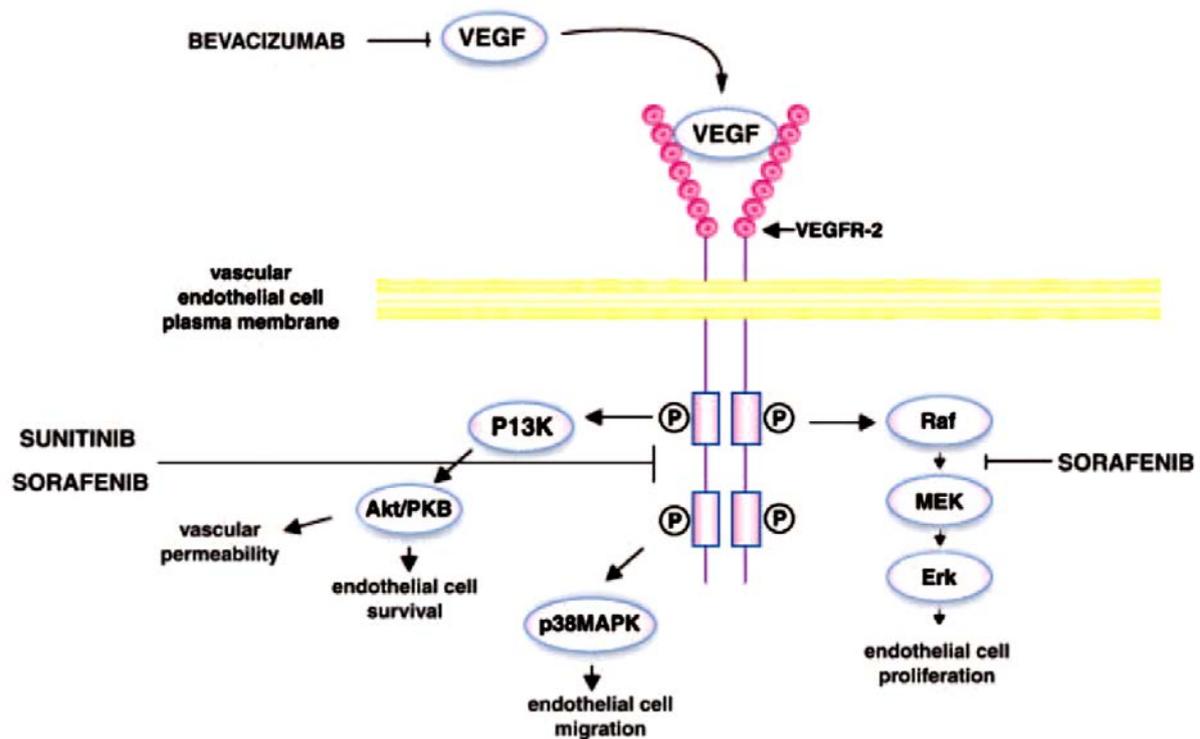


Abbildung 2: Wirkmechanismus der gegen VEGF (Bevacizumab) bzw. VEGFR (Sunitinib und Sorafenib) gerichteten Angiogenesehemmer.

Quelle: (Garcia und Rini, 2007)

Akt/PKB: Proteinkinase B; MEK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase und extrazellulär Signal-regulierte Kinase; Erk: Extrazelluläre Rezeptorkinase; PI3K: Phosphoinositol-3-Kinase; P: Phosphat; p38MAPK: p38 Mitogen-aktivierte Proteinkinase; Raf: Rapidly accelerated fibrosarcoma; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR-2: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2

Neben VEGFR nehmen MET und AXL nach bisherigen Erkenntnissen bei der Pathogenese des Nierenzellkarzinoms eine besondere Stellung ein. Die Hemmung von MET oder AXL in Nierenzellkarzinom-Zelllinien mit VHL-Mutation zeigen ein vermindertes Zellüberleben und eine geringere Invasivität (Bommi-Reddy et al., 2008; Rankin et al., 2014; Yu et al., 2015). Umgekehrt ist eine vermehrte Expression von MET oder AXL mit einer schlechteren Prognose sowie der Entstehung von Resistenzen gegenüber VEGFR-Inhibitoren bei Nierenzellkarzinom-Patienten assoziiert (Gustafsson et al., 2009; Gibney et al., 2013; Rankin et al., 2014).

Die sich nach anfänglichem Ansprechen auf die Behandlung entwickelnde Resistenz ist eine bekannte Limitation der Therapie des Nierenzellkarzinoms mittels VEGFR-Inhibitoren. Eine mögliche Erklärung dafür sind adaptive Mechanismen des Tumors, wie die Hochregulierung von alternativen Signalwegen zur Gefäßbildung bzw. die Herunterregulation angiostatischer Faktoren (Shojaei et al., 2010; Ebos und Kerbel, 2011; Sennino und McDonald, 2012). In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit VEGFR-Inhibitoren

zu verstärkter Invasivität und Metastasierung des Tumors sowie höherer MET Expression führt. MET Aktivierung durch den Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF) begünstigt das Überleben, Wachstum und die Invasion von Tumorzellen und somit das Metastasierungspotential (Yakes et al., 2011a) (siehe Abbildung 3). Im Xenograft-Nierenzellkarzinom-Modell, welches eine erworbene Resistenz gegenüber dem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Sunitinib aufwies, kam es durch die gleichzeitige Hemmung von VEGFR und MET zu einer signifikant besseren Wirksamkeit im Vergleich zu der alleinigen Hemmung von VEGFR (Ciamporcero et al., 2015).

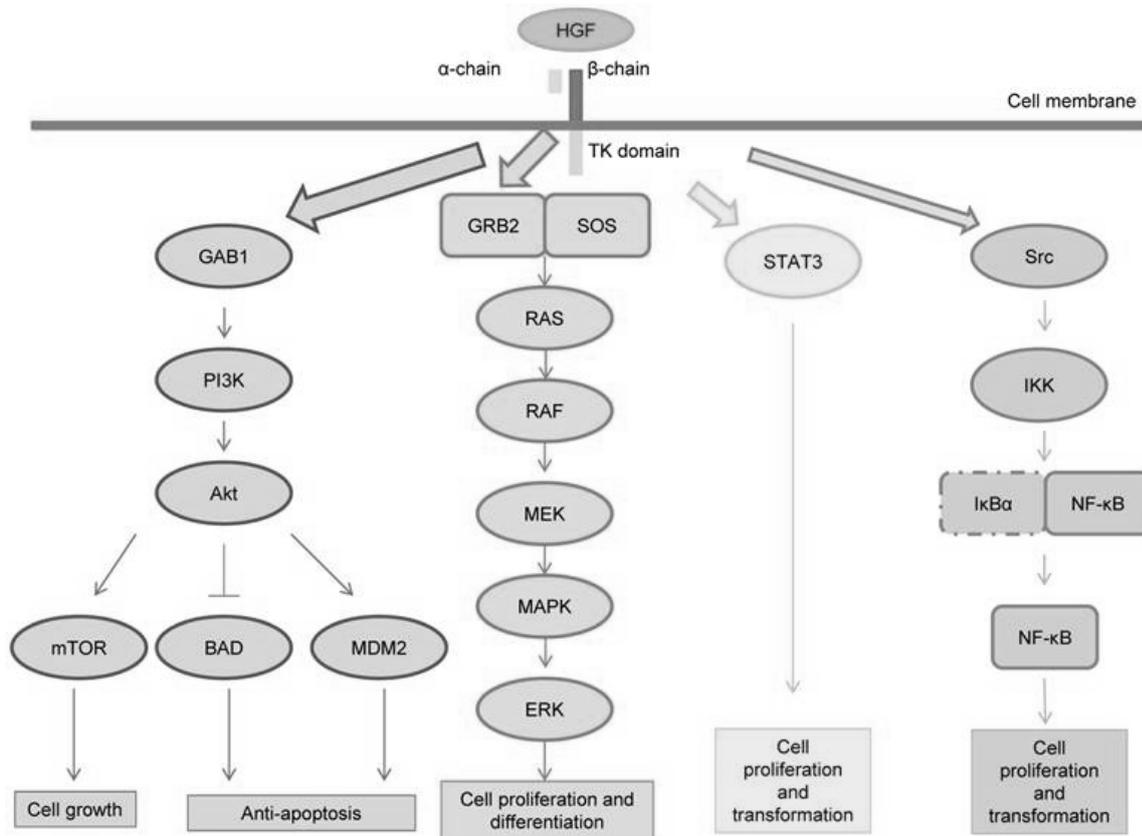


Abbildung 3: Der MET Signalweg.

MET Aktivierung durch HGF stimuliert 1.) die AKT/Proteinkinase B-Achse (Hemmung der Apoptose und Förderung des Zellüberlebens, der Proteinbiosynthese und des Zellwachstums), 2.) den RAS-MAPK Signalweg (Zellproliferation, Zellmotilität und Zellzyklus), 3.) den Signal transducer and activator of transcription 3 Signalweg (Zelltransformation, Tubulogenese und Invasion) und 4.) den IκB-alpha-NF-κB Komplex (Transkription von für die Zellproliferation und -transformation relevanten Genen). Der MET Signalweg spielt eine entscheidende Rolle bei der Angiogenese und fördert die Tumorentstehung.

Quelle: (Ariyawutyakorn et al., 2016)

AKT: Proteinkinase B; BAD: B-cell CLL/lymphoma 2-binding component; ERK: Extrazelluläre Rezeptorkinase; GAB1: GRB2-associated binder-1; GRB2: Growth factor receptor-bound protein 2; HGF: Hepatozyten-Wachstumsfaktor; IκB: Nuclear factor kappa B inhibitor; IKK: Nuclear factor kappa B inhibitor kinase; MAPK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase; MDM2: Murine double minute 2, a p53-associated oncogene; MEK-1: Mitogen-aktivierte Proteinkinase 1; mTOR: Mechanistic target of rapamycin; NF-κB: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; PI3K:

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Phosphatidylinositol 3-Kinase; RAF: Rapidly accelerated fibrosarcoma; RAS: Rat sarcoma-Protoonkogen; SOS: Son of sevenless guanine nucleotide exchange factor; SRC: Rous sarcoma virus tyrosine kinase; STAT3: Signal transducer and activator of transcription 3; TK: Tyrosinkinase; TNF alpha: Tumor necrosis factor alpha

Auch der AXL Signalweg scheint bei der erworbenen Resistenz des Nierenzellkarzinoms eine wichtige Rolle zu spielen (Zhou et al., 2015). AXL gehört zur TYRO3-, AXL-, MER- (TAM) RTK-Familie und bindet vorrangig am Vitamin K-abhängigen Liganden growth arrest specific 6 (GAS6). GAS6/AXL stimulieren verschiedene Signalwege (siehe Abbildung 4), die bei AXL-Überexpression unter anderem die Tumorzelladhäsion, -invasion und -migration begünstigen können (Linger et al., 2008; Ruan und Kazlauskas, 2012; Zhang et al., 2012). Bei RCC-Patienten wurden erhöhte Mengen an AXL messenger ribonucleic acid (mRNA) nachgewiesen (Chung et al., 2003). Eine erhöhte Expression von AXL ist mit Tumorprogression und verringertem Überleben assoziiert und wurde als wesentlicher Faktor bei der Resistenzentwicklung von Tumorzellen gegenüber TKIs beschrieben (Gustafsson et al., 2009). Auch bei Patienten, die zuvor mit Sunitinib behandelt worden waren, wurde eine erhöhte Expression an AXL Protein gemessen (Zhou et al., 2015). Dies beruht auf der Fähigkeit den MET- und den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-Signalweg zu beeinflussen.

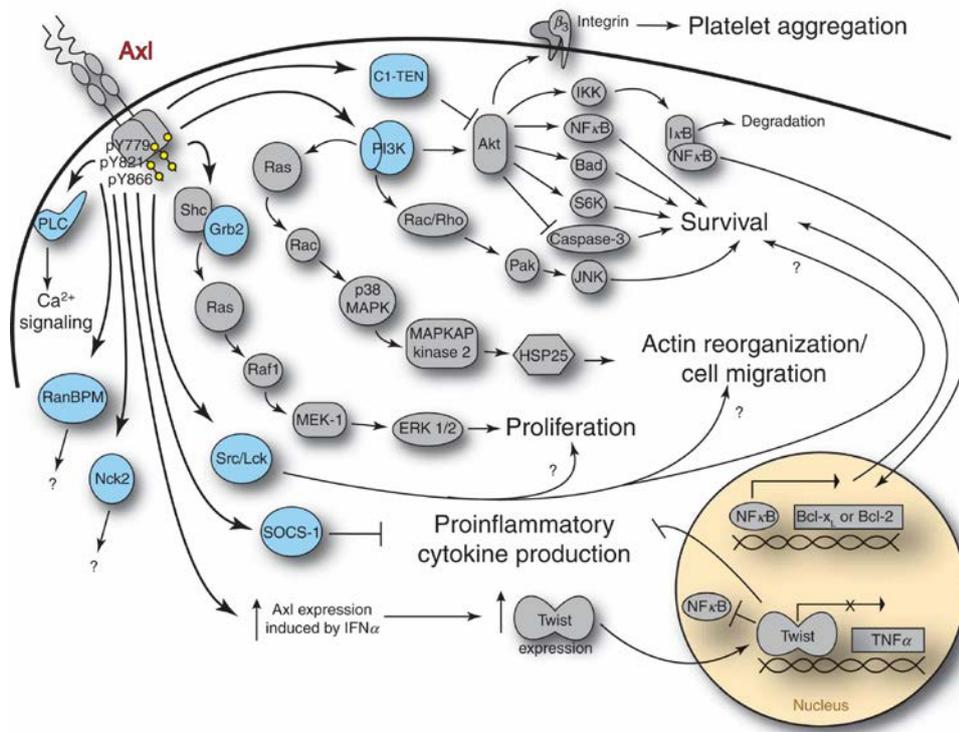


Abbildung 4: Der AXL Signalweg.

AXL begünstigt die Plättchenaggregation, die Zellproliferation und das Zellüberleben. Es reguliert die Produktion proinflammatorischer Zytokine und des Aktin-Zytoskeletts. Moleküle

in blau zeigen eine Assoziation mit AXL, entweder durch direkte oder indirekte Interaktion.
Quelle: (Linger et al., 2008)

AKT: Proteinkinase B; BAD: B-cell CLL/lymphoma 2-binding component; BCL-XL: B-cell lymphoma-extra large; C1-TEN: Tensin 2; ERK: Extrazelluläre Rezeptorkinase; GRB2: Growth factor receptor-bound protein 2; HSP25: Heat shock protein 25; IκB: Nuclear factor kappa B inhibitor; IKK: Nuclear factor kappa B inhibitor kinase; JNK: c-Jun N-terminal kinase; LCK: Lymphocyte-specific protein-tyrosine kinase; MAPK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase; MAPKAP 2: Mitogen-aktivierte Proteinkinase-aktiviertes Protein 2; MEK-1: Mitogen-aktivierte Kinase 1; NCK2: Non-catalytic region of tyrosine kinase adaptor protein 1 adaptor protein 2; NF-κB: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; PAK: p-21 aktivierte Kinase; PI3K: Phosphatidylinositol 3-Kinase; PLC: Phospholipase C; RAC: Proteinkinase B; RANBPM: Ran binding protein in microtubule organising centre; RAF: Rapidly accelerated fibrosarcoma; RAS: Rat sarcoma-Protoonkogen; RHO: Rat sarcoma-Protoonkogen Homolog; S6K: S6 Kinase; SOCS: Suppressor of cytokine signaling; SHC: Rous sarcoma virus tyrosin kinase homology 2 domain containing transforming protein 1; SRC: Rous sarcoma virus tyrosin kinase; TNF alpha: Tumor necrosis factor alpha

Cabozantinib ist ein MTKI mit einer hohen Affinität gegenüber AXL, MET und VEGFR-2, aber auch VEGFR-1 und VEGFR-3 (Yakes et al., 2011a). In präklinischen Untersuchungen kam es unter Cabozantinib zu einer dosisabhängigen Wachstumshemmung bei verschiedenen Tumormodellen, einer Unterbrechung der tumorösen Angiogenese und einer geringeren zellulären Invasivität. Cabozantinib zeigte anti-tumoröse und anti-angiogenetische Eigenschaften ohne dabei das Metastasierungspotential des Tumors zu erhöhen (Yakes et al., 2011a).

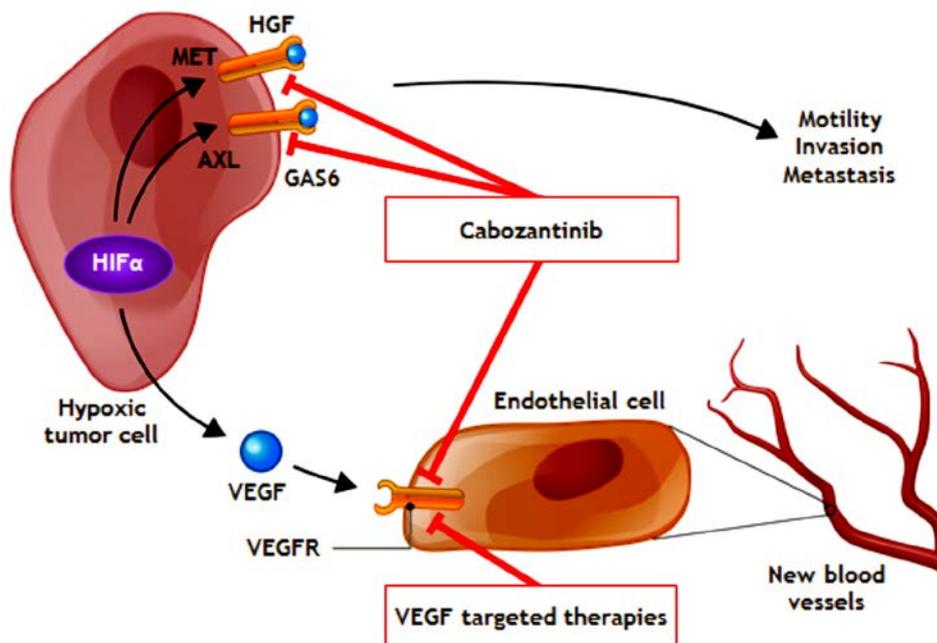


Abbildung 5: Wirkmechanismus von Cabozantinib

Quelle: erstellt nach (Yakes et al., 2011b)

AXL: Growth arrest specific 6-Rezeptor; GAS6: Growth arrest specific 6; HGF: Hepatozyten-Wachstumsfaktor; MET: Mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Andere derzeit in Deutschland zugelassene Therapieoptionen für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom nach mindestens einer Vorbehandlung gegen VEGF sind:

- TKI: Axitinib, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib
- Mechanistic target of rapamycin (mTOR)-Inhibitoren: Everolimus
- Immun-Checkpoint-Inhibitoren: Nivolumab
- Zytokine: Interleukin-2 (IL-2), Interferon-alpha (IFN-alpha)

Vor der Entwicklung zielgerichteter Therapien waren Zytokine wie IFN-alpha und IL-2 Standard bei der medikamentösen Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. IFN-alpha stimuliert natural killer (NK)-Zellen, steigert die Immunogenität von Tumorzellen, induziert Apoptose, wirkt antiangiogenetisch und ist aufgrund der Induktion Zyklin-abhängiger Kinase-Inhibitoren auch antiproliferativ (Roche Pharma AG, 2015). IL-2 stimuliert T-Lymphozyten sowie NK-Zellen und ist ein Kofaktor in der Aktivierung von Monozyten/Makrophagen und B-Lymphozyten (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), 2013; Novartis Pharma GmbH, 2014). Die Wirksamkeit der Zytokine ist gering und sie kommen in der klinischen Anwendung heute kaum noch zum Einsatz (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), 2013).

Die oral zu verabreichenden TKI Axitinib, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib sind VEGFR-zielgerichtete Therapien.

Sunitinib hemmt verschiedene RTK, die mit dem Tumorwachstum, der Angiogeneese und der Entwicklung von Metastasen bei Krebserkrankungen in Verbindung gebracht werden. Es ist ein Hemmer der platelet-derived growth factor-Rezeptoren (PDGFR) alpha und beta, des VEGFR-1 bis -3, des c-KIT, des FLT-3-Rezeptors, des koloniestimulierenden Faktors 1-Rezeptors (CSF1-Rezeptor) und des RET-Rezeptors (Pfizer Limited, 2016a).

Sorafenib ist ein Inhibitor mehrerer Tyrosinkinase wie c-KIT, FLT-3, VEGFR-2 und VEGFR-3 sowie PDGFR-beta. In der Signalübertragung blockt es auch Serin-Threonin-Kinasen der rapidly accelerated fibrosarcoma (RAF) Familie im MAPK-Weg. Sorafenib hemmt die Aktivität von vorhandenen Targets in der Tumorzelle und die Angiogeneese des Tumors (Bayer Pharma AG, 2014).

Pazopanib ist ein weiterer TKI und besitzt eine Affinität zu VEGFR-1 bis VEGFR-3, PDGFR alpha und beta, und dem c-KIT. *In vivo* hemmte Pazopanib die VEGF-induzierte VEGFR-2-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Autophosphorylierung in Mäuse-Lungen, die Angiogenese in verschiedenen Tiermodellen und das Wachstum vieler humaner Transplantationstumore bei Mäusen (Novartis Pharma GmbH, 2016a).

Axitinib ist ein TKI, der VEGFR-1, VEGFR-2 und VEGFR-3 blockiert. Diese Rezeptoren sind an der pathologischen Angiogenese, dem Tumorwachstum und dem metastatischen Fortschreiten der Krebserkrankung beteiligt. Für Axitinib wurde gezeigt, dass es ein Inhibitor der VEGF-vermittelten endothelialen Zellproliferation und des Zellüberlebens ist. (Pfizer Limited, 2016b).

Der selektive mTOR-Inhibitor Everolimus besitzt eine Schlüsselfunktion als Serin-Threoninkinase, deren Aktivität bei vielen humanen Tumoren hochreguliert ist. Everolimus bindet an das intrazelluläre FK506-binding protein 1A (FKBP-12). Dabei wird ein Komplex gebildet, der die Aktivität des mTOR-Komplex-1 (mTORC1) inhibiert. Die Inhibierung des mTORC1-Signalweges interferiert mit der Translation und Synthese von Proteinen, die an der Regulation des Zellzyklus, der Angiogenese und der Glykolyse beteiligt sind. Everolimus reduziert den Spiegel des VEGF und ist ein starker Wachstums- und Proliferationsinhibitor von Tumorzellen, Endothelzellen, Fibroblasten und blutgefäßassoziierten glatten Muskelzellen (Novartis Pharma GmbH, 2016b).

Immun-Checkpoint-Inhibitoren: Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4 monoklonaler Antikörper, der an den programmed cell death (PD)-1-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor wird auf aktivierten T-Zellen exprimiert und an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt. Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Antigen-präsentierenden sowie Tumorzellen exprimiert werden, führt zur Hemmung der T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Nivolumab potenziert die T-Zellreaktionen, einschließlich der Tumorabwehrreaktion, durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden. In genidentischen Mausmodellen führte eine Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2016).

Cabozantinib unterscheidet sich von den bereits zugelassenen Rezeptortyrosinkinase-Inhibitoren dadurch, dass es gleichzeitig VEGF, AXL und MET hemmt. Die erhöhte MET- sowie AXL-Expression können wichtige Faktoren bei der Tumorresistenzentwicklung und Metastasierung während der VEGFR-gerichteten Therapie mit TKI sein. Im Hinblick auf die evasive Resistenzentwicklung und das Fortschreiten des Tumors weist Cabozantinib somit einen entscheidenden Vorteil gegenüber der alleinigen Hemmung des VEGF Signalwegs auf.

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers 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
CABOMETRYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).	nein	09.September 2016	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 sind dem Wortlaut der Fachinformation von CABOMETRYX entnommen (Ipsen Pharma GmbH, 2016).

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
<p>kein weiteres Anwendungsgebiet.</p> <p>Cabozantinib ist in anderer Darreichungsform und Wirkstärke¹ und somit als Arzneimittel nicht austauschbar unter dem Handelsnamen COMETRIQ® am 21. März 2014 im zentralen Verfahren bei der EMA als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen worden (conditional approval). Die entsprechende Indikation lautet: „<i>Cometriq ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.</i>“</p>	
<p>EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)</p> <p>¹Im Fertigarzneimittel COMETRIQ® wird Cabozantinib (Cabozantinib [(2S)-2-hydroxybutandioat]) als Hartkapsel in den Wirkstärken 20 mg und 80 mg dargereicht, während CABOMETYX™ (Cabozantinib-L-malat) als Filmtablette in den Wirkstärken 20, 40 und 60 mg vermarktet wird. In der Studie XL184-010 konnte keine Bioäquivalenz zwischen Cabozantinib Tabletten (CABOMETYX) und Cabozantinib Kapseln (COMETRIQ) gezeigt werden. Aufgrund dieser Studienergebnisse kam man in Beratungsgesprächen mit der europäischen Zulassungsbehörde zu dem Schluss, dass für die Formulierungen als Kapsel bzw. als Tablette getrennte Zulassungsverfahren durchzuführen sind und diese auch unter verschiedenen Handelsnamen vermarktet werden sollen. (European Medicines Agency (EMA), 2014).</p>	

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 Angaben in Tabelle 2-4 sind dem Wortlaut der Fachinformation für COMETRIQ® entnommen (TMC Pharma Services Ltd, 2015).

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.

Für die Beschreibung der allgemeinen Angaben zum Arzneimittel Cabozantinib und weiterer im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel wurden relevante Quellen, Fachinformationen und Leitlinien per Freihandsuche identifiziert.

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] Ariyawutyakorn, W., Saichaemchan, S. & Varella-Garcia, M. 2016. Understanding and Targeting MET Signaling in Solid Tumors - Are We There Yet? *Journal of Cancer*, 7, 633-49.
- [2] Bayer Pharma AG. 2014. Fachinformation Sorafenib (Nexavar®). Stand: November 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [3] Bommi-Reddy, A., Almeciga, I., Sawyer, J., et al. 2008. Kinase requirements in human cells: III. Altered kinase requirements in VHL-/- cancer cells detected in a pilot synthetic lethal screen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105, 16484-9.
- [4] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. 2016. Fachinformation Nivolumab (Opdivo®). Stand: Mai 2016. . Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [5] Choueiri, T. K., Escudier, B., Powles, T., et al. 2015. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*, 373, 1814-23.
- [6] Choueiri, T. K., Escudier, B., Powles, T., et al. 2016. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 17, 917-27.
- [7] Chung, B. I., Malkowicz, S. B., Nguyen, T. B., et al. 2003. Expression of the proto-oncogene Axl in renal cell carcinoma. *DNA and cell biology*, 22, 533-40.
- [8] Ciamporcerio, E., Miles, K. M., Adelaiye, R., et al. 2015. Combination strategy targeting VEGF and HGF/c-met in human renal cell carcinoma models. *Molecular cancer therapeutics*, 14, 101-10.
- [9] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). 2013. Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) Leitlinie. Stand: Februar 2013. Verfügbar: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html> [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [10] Ebos, J. M. & Kerbel, R. S. 2011. Antiangiogenic therapy: impact on invasion, disease progression, and metastasis. *Nature reviews. Clinical oncology*, 8, 210-21.
- [11] European Medicines Agency (EMA). 2014. Follow-up Scientific Advice: Cabozantinib (XL184), dated 22 May 2014.
- [12] Garcia, J. A. & Rini, B. I. 2007. Recent progress in the management of advanced renal cell carcinoma. *CA: a cancer journal for clinicians*, 57, 112-25.
- [13] Gibney, G. T., Aziz, S. A., Camp, R. L., et al. 2013. c-Met is a prognostic marker and potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 24, 343-9.
- [14] Graham, T. J., Box, G., Tunariu, N., et al. 2014. Preclinical evaluation of imaging biomarkers for prostate cancer bone metastasis and response to cabozantinib. *Journal of the National Cancer Institute*, 106, dju033.
- [15] Gustafsson, A., Martuszewska, D., Johansson, M., et al. 2009. Differential expression of Axl and Gas6 in renal cell carcinoma reflecting tumor advancement and survival. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 15, 4742-9.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [16] Harshman, L. C. & Choueiri, T. K. 2013. Targeting the hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway in renal cell carcinoma. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 19, 316-23.
- [17] Ipsen Pharma GmbH. 2016. Fachinformation Cabozantinib (CABOMETYX™), Stand: September 2016
- [18] Linger, R. M., Keating, A. K., Earp, H. S., et al. 2008. TAM receptor tyrosine kinases: biologic functions, signaling, and potential therapeutic targeting in human cancer. *Advances in cancer research*, 100, 35-83.
- [19] Nguyen, L., Benrimoh, N., Xie, Y., et al. 2016. Pharmacokinetics of cabozantinib tablet and capsule formulations in healthy adults. *Anti-cancer drugs*, 27, 669-78.
- [20] Novartis Pharma GmbH. 2014. Fachinformation Interleukin-2 (Proleukin®S). Stand: September 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [21] Novartis Pharma GmbH. 2016a. Fachinformation Pazopanib (Votrient®). Stand: Februar 2016. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [22] Novartis Pharma GmbH. 2016b. Fachinformation Everolimus (Afinitor®). Stand: Mai 2016. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [23] Pfizer Limited. 2016a. Fachinformation Sunitinib (Sutent®). Stand: Februar 2016. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [24] Pfizer Limited. 2016b. Fachinformation Axitinib (Inlyta®) Stand: Mai 2016. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [25] Rankin, E. B., Fuh, K. C., Castellini, L., et al. 2014. Direct regulation of GAS6/AXL signaling by HIF promotes renal metastasis through SRC and MET. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111, 13373-8.
- [26] Roche Pharma AG. 2015. Fachinformation Interferon-Alpha (Roferon®-A). Stand: Juli 2015. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [27] Ruan, G. X. & Kazlauskas, A. 2012. Axl is essential for VEGF-A-dependent activation of PI3K/Akt. *The EMBO journal*, 31, 1692-703.
- [28] Sennino, B. & McDonald, D. M. 2012. Controlling escape from angiogenesis inhibitors. *Nature reviews. Cancer*, 12, 699-709.
- [29] Shojaei, F., Lee, J. H., Simmons, B. H., et al. 2010. HGF/c-Met acts as an alternative angiogenic pathway in sunitinib-resistant tumors. *Cancer research*, 70, 10090-100.
- [30] TMC Pharma Services Ltd. 2015. Fachinformation Cabozantinib (COMETRIQ®), Stand: Juni 2015. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [31] Yakes, F. M., Chen, J., Tan, J., et al. 2011a. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Molecular cancer therapeutics*, 10, 2298-308.
- [32] Yakes, F. M., Chen, J., Tan, J., et al. 2011b. SUPPLEMENT Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Molecular cancer therapeutics*, 10, 2298-308.
- [33] Yu, H., Liu, R., Ma, B., et al. 2015. Axl receptor tyrosine kinase is a potential therapeutic target in renal cell carcinoma. *British journal of cancer*, 113, 616-25.
- [34] Zhang, Z., Lee, J. C., Lin, L., et al. 2012. Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer. *Nature genetics*, 44, 852-60.
- [35] Zhou, L., Liu, X. D., Sun, M., et al. 2015. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene*.