

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: 12.10.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
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 .....	18
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	18
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	19
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	20
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	20

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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 .....	18
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	19

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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 c-MET Signalweg. ....	11
Abbildung 4: Der AXL Signalweg.....	12
Abbildung 5: Wirkmechanismus von Cabozantinib .....	14

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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-XL	B-cell lymphoma extra large
C1-TEN	Tensin 2
c-KIT	Stammzellfaktor-Rezeptor (Rezeptortyrosinkinase)
c-MET	Mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein)
CSF	Koloniestimulierender Faktor
ERK	Extrazelluläre Rezeptorkinase
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor
FKBP-12	FK506-binding protein 1A (cis-trans Prolyl-Isomerase, die das Immunsuppressivum FK506 [Tacrolimus] bindet)
FLT	Fms-artige Tyrosinkinase
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
IκB-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
KDR	Kinase insert domain receptor (auch: vascular endothelial growth factor receptor 2 = VEGFR-2); eine Rezeptortyrosinkinase.
KIT	auch: CD117, c-Kit oder Stammzellfaktor-Rezeptor; eine

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	Rezeptortyrosinkinase
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 Kinase
MER	Synonym für eine Protoonkogen-Tyrosinkinase
MET	Mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor)
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
NF-kB	Nuclear factor kappa B
NK	Natural killer
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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

RTK	Rezeptortyrosinkinase
S6K	S6 Kinase
SHC	Rous sarcoma virus tyrosine kinase homology 2 domain containing transforming protein 1
SOCS	Suppressor of cytokine signaling
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-2	Angiopoietin-1-Rezeptor; Rezeptortyrosinkinase mit Immunglobulin- und EGFR-ähnlichen Domänen
TK	Tyrosinkinase
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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Cabozantinib-L-malat</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>CABOMETRYX™</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XE26</b>

*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
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, c-MET) und dem VEGF-Rezeptor (VEGFR)-2 gezeigt (Yakes et al., 2011b). 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 Angiopoietin-1-Rezeptor (TIE-2) (Ipsen Pharma GmbH., 2017).

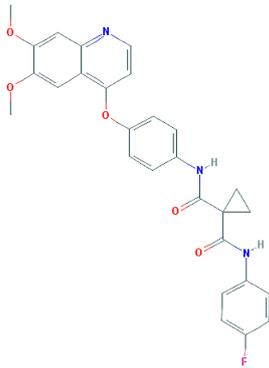


Abbildung 1: Chemische Struktur von Cabozantinib

[C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>; 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 RTK 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).

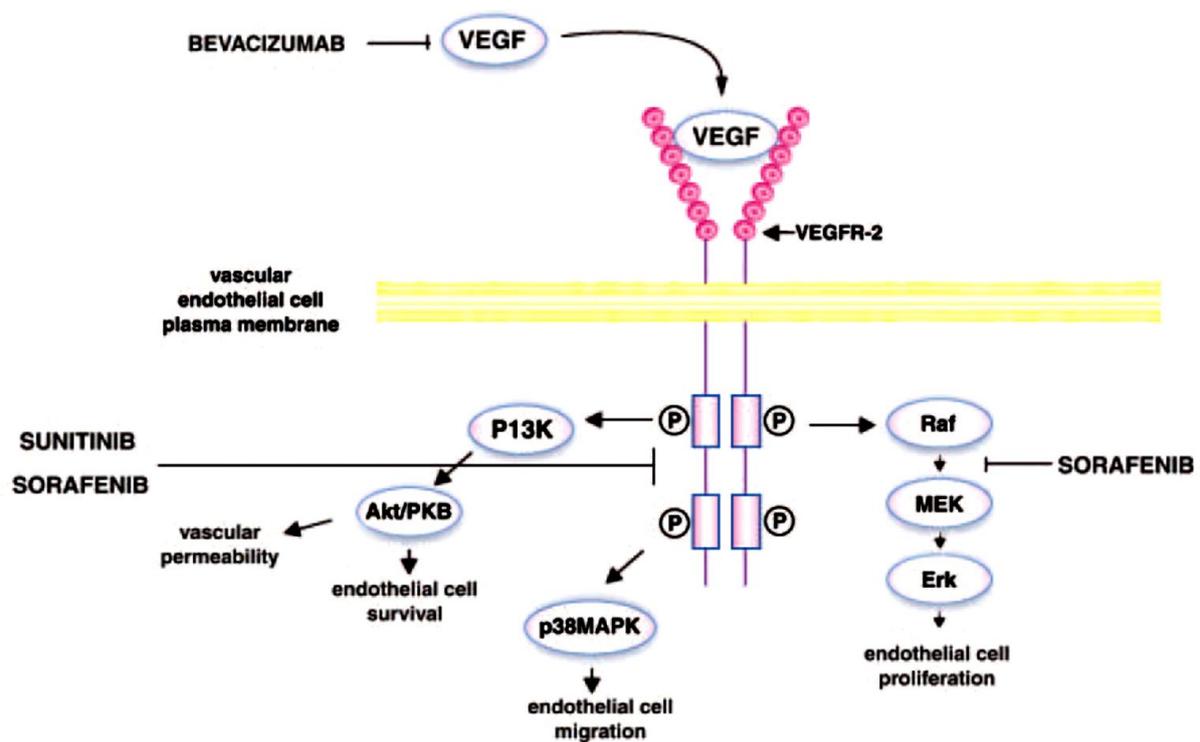


Abbildung 2: Wirkmechanismus der gegen VEGF (Bevacizumab) bzw. VEGFR (Sunitinib und Sorafenib) gerichteten Angiogenesehemmer.

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 c-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 c-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., 2012; 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 c-MET Expression führt. C-MET Aktivierung durch den Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF) begünstigt das Überleben, Wachstum und die Invasion von Tumorzellen und somit das Metastasierungspotential (Yakes et al., 2011b) (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 c-MET zu einer signifikant besseren Wirksamkeit im Vergleich zu der alleinigen Hemmung von VEGFR (Ciamporcero et al., 2015).

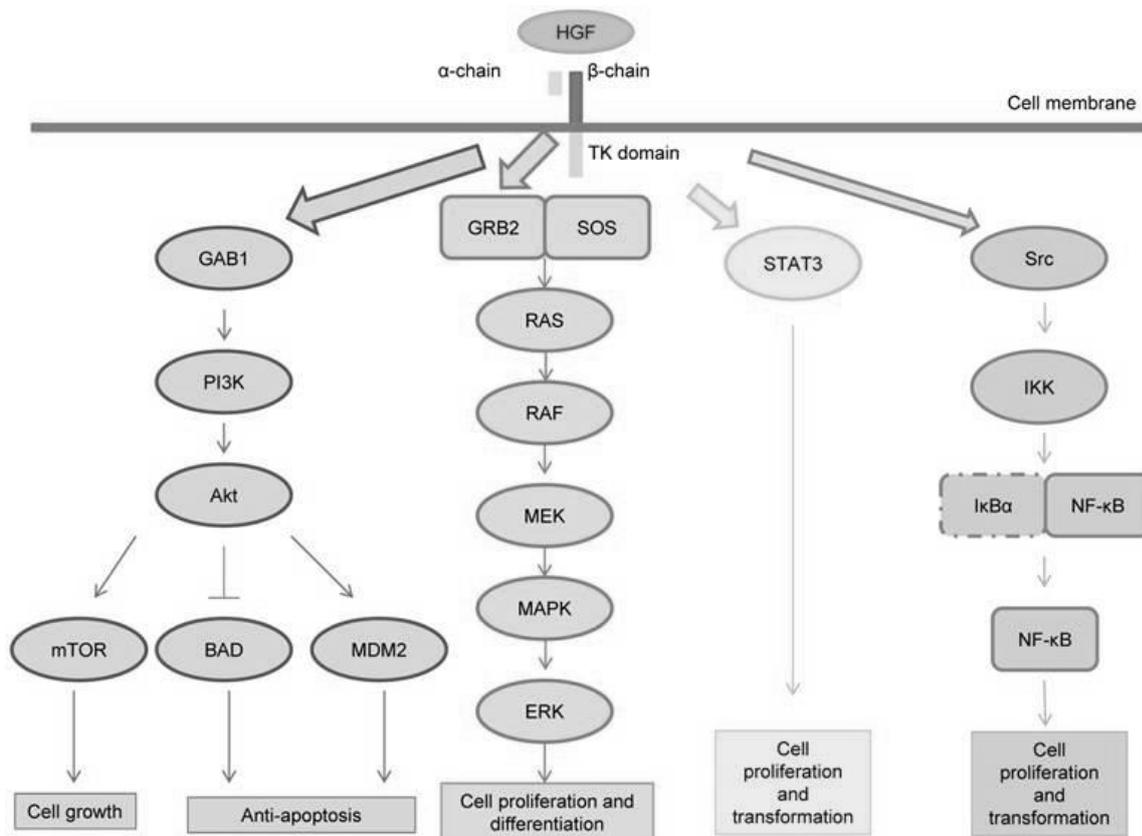


Abbildung 3: Der c-MET Signalweg.

C-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 Rat sarcoma-Protoonkogen (RAS)-Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK) Signalweg (Zellproliferation, Zellmotilität und Zellzyklus), 3.) den Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) Signalweg (Zelltransformation, Tubulogenese und Invasion) und 4.) den IκB-alpha-NF-κB Komplex (Transkription von für die Zellproliferation und -transformation relevanten Genen). Der c-MET Signalweg spielt eine entscheidende Rolle bei der Angiogenese und fördert die Tumorentstehung.

Quelle: (Ariyawutyakorn et al., 2016)

AKT: Proteinkinase B; BAD: B-cell chronic lymphocytic leukemia/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: Inhibitor of nuclear factor kappa B kinase; MAPK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase; MDM2: Murine double minute 2, ein p53-assoziiertes Onkogen; MEK-1: Mitogen-aktivierte



---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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- $\kappa$ B: 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; SHC: Rous sarcoma virus tyrosin kinase homology 2 domain containing transforming protein 1; SOCS: Suppressor of cytokine signaling; SRC: Rous sarcoma virus tyrosin kinase; TNF $\alpha$ : Tumor necrosis factor alpha

Die chronische pharmakologische Inhibition einzelner RTK kann auf nicht vollständig geklärte Weise nach einiger Zeit eine dauerhafte Hyperexpression der gehemmten und weiteren RTK bewirken. Dies wiederum kann zu einer verstärkten Metastasierung führen. So zeigte sich nach einer lange andauernden Behandlung mit dem VEGFR-TKI Sunitinib eine Überexpression von c-MET und AXL und eine Aktivierung ihrer nachfolgenden Signalketten in kultivierten Nierenzellkarzinom-Zellen (Zhou et al., 2016) Diese Überexpression hielt auch nach Absetzen von Sunitinib an und war mit einem verstärkten Übergang vom epithelialen zum mesenchymalen Zelltyp verbunden. Dieser auch epithelial-mesenchymale Transition genannte phänotypische Wandel des Zellwachstums resultiert in einer verstärkten Metastasierungsaktivität von Tumoren.

Auch im Tierversuch zeigte sich, dass Tumorzellen, welche über längere Zeit mit dem VEGFR-TKI Sunitinib vorbehandelt worden waren, nach Implantation in Mäuse zu verstärktem Tumorwachstum und -vaskularisierung führten. Dass diese Veränderungen tatsächlich c-MET und AXL abhängig sind, konnte durch eine gleichzeitige Hemmung von VEGFR sowie c-MET und AXL nachgewiesen werden (Zhou et al., 2016). Aus diesen Ergebnissen lässt sich als attraktive Strategie zur Beherrschung des Tumorwachstums und der Metastasierung sowie einer Verhinderung des „Tumor escapes“ eine gleichzeitige Hemmung mehrerer tumorassoziierter RTK ableiten.

Cabozantinib ist ein MTKI mit einer hohen Affinität gegenüber AXL, c-MET und VEGFR-2, aber auch VEGFR-1 und VEGFR-3 (Yakes et al., 2011b). Cabozantinib blockiert somit neben dem proangiogenen Signalweg der VEGF-Rezeptoren auch die Aktivität der „Escape Pathways“ der c-MET und AXL RTK. 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 antitumoröse und antiangiogenetische Eigenschaften ohne dabei das Metastisierungspotential des Tumors zu erhöhen (Yakes et al., 2011b).

Cabozantinib ist ein Wirkstoff, der die hemmende Wirkung unterschiedlicher TKI in sich vereint. Da er im Besonderen darauf hin optimiert wurde, dass er neben den VEGF-Rezeptoren auch weitere tumorassozierte RTK hemmt, ist zu erwarten, dass er unter anderem die VEGFR-TKI induzierte Resistenzentwicklung überwinden kann und der Entwicklung von Resistenzen von vornherein eine höhere Hürde entgegen stellt.

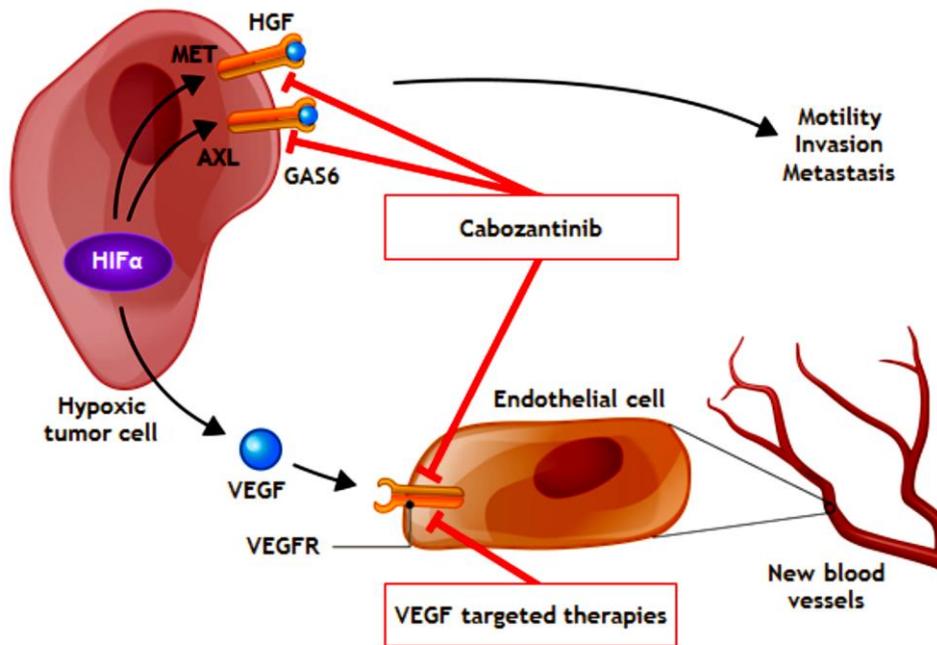


Abbildung 5: Wirkmechanismus von Cabozantinib

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

AXL: Growth arrest specific 6-Rezeptor; GAS6: Growth arrest specific 6; HGF: Hepatozyten-Wachstumsfaktor; c-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 sind:

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

Vor der Entwicklung zielgerichteter Therapien waren Zytokine wie IFN-alpha und IL-2 Standard bei der medikamentösen Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. IFN-alpha ist zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen. Es 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, 2016). Aldesleukin (rekombinat hergestelltes IL-2) ist indiziert zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Es 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, 2016a). 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). Auch in der aktuellen S3-Leitlinie werden diese Wirkstoffe nicht mehr als Behandlungsoption genannt (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2017).

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

Sunitinib ist zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen/metastasierten Nierenzellkarzioms. Es 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, 2017a). Sunitinib wird in der S3-Leitlinie nur in der Erstlinientherapie empfohlen und steht daher aufgrund der oben beschriebenen Resistenzentwicklung nicht mehr für die

Zweitlinientherapie zur Verfügung (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2017).

Sorafenib ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Patienten, bei denen eine vorherige INF-alpha oder IL-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind. 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 Angiogenese des Tumors (Bayer Pharma AG, 2017).

Pazopanib ist ein weiterer TKI zur Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom und zur Behandlung von Patienten, die vorher eine Therapie mit Zytokinen erhalten hatten. Es besitzt eine Affinität zu VEGFR-1 bis VEGFR-3, PDGFR-alpha und -beta, und dem c-KIT. *In vivo* hemmt Pazopanib die VEGF-induzierte VEGFR-2-Autophosphorylierung in Mäuse-Lungen, die Angiogenese in verschiedenen Tiermodellen und das Wachstum vieler humaner Transplantationstumore bei Mäusen (Novartis Pharma GmbH, 2016b). Laut evidenzbasierter Empfehlung der S3-Leitlinie kann in der Zweitlinie nach Zytokinversagen Sorafenib oder Pazopanib als Alternative zu Axitinib eingesetzt werden (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2017).

Axitinib ist zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin. Es blockiert die Rezeptoren VEGFR-1, VEGFR-2 und VEGFR-3, welche an der pathologischen Angiogenese, dem Tumorwachstum und dem metastatischen Fortschreiten der Krebserkrankung beteiligt sind. Für Axitinib wurde gezeigt, dass es ein Inhibitor der VEGF-vermittelten endothelialen Zellproliferation und des Zellüberlebens ist. (Pfizer Limited, 2017b).

Der mTOR-Inhibitor Everolimus ist indiziert bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt. 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, 2017). Sowohl Axitinib als auch Everolimus werden wegen des fehlenden Nachweises eines Überlebensvorteils nur noch als Therapieoptionen für den Einzelfall empfohlen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2017).

Lenvatinib, ein weiterer TKI, wurde im August 2016 in der Kombination mit Everolimus zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach einer vorhergehenden, gegen den VEGF gerichteten Behandlung, zugelassen (Eisai Europe Ltd., 2017). Lenvatinib hemmt selektiv die Kinaseaktivitäten der Rezeptoren VEGFR1 (FLT-1), VEGFR2 (KDR) und VEGFR3 (FLT-4). Zusätzlich inhibiert Lenvatinib andere, mit dem proangiogenen und onkogenen Signalweg in Zusammenhang stehende, RTK, einschließlich der Rezeptoren FGFR1, 2, 3 und 4 des Fibroblasten-Wachstumsfaktors (FGF) und des Rezeptors PDGFR alpha für den Blutplättchen-Wachstumsfaktor (PDGF), sowie die Rezeptoren KIT und RET. Die Kombination von Lenvatinib und Everolimus weist — laut Fachinformation — eine im Vergleich zu jedem der beiden Wirkstoffe allein erhöhte antiangiogene und Antitumor-Aktivität auf (Eisai Europe Ltd., 2017). Bei Lenvatinib in Kombination mit Everolimus konnte eine statistisch signifikante Verbesserung des Überlebens im Vergleich zu Everolimus allein gezeigt werden. Allerdings ist die Aussagekraft der bisher vorliegenden Daten wegen der nicht ausreichenden statistischen Power und des hohen Verzerrungspotentials der Studie begrenzt. Zudem zeigte die Kombinationstherapie neben der verbesserten Effektivität auch eine Zunahme der Toxizität, so dass daraus eine (im Vergleich zu Nivolumab und Cabozantinib) schwächere Empfehlung für den Einsatz der Kombination resultiert (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2017).

Der Immun-Checkpoint-Inhibitor Nivolumab ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie. Nivolumab ist ein humaner Immunoglobulin-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 ist 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, 2017). Die S3-Leitlinie sieht nach Versagen einer VEGF-basierten Therapie Nivolumab oder Cabozantinib als Substanzen der ersten Wahl an (Empfehlungsgrad A). Insbesondere der dokumentierte Überlebensvorteil ist die Basis der Empfehlung zum präferentiellen Einsatz dieser beiden neuen Substanzen beim vorbehandelten Nierenzellkarzinom. Im Falle einer Progression unter Cabozantinib bzw. Nivolumab soll auf das jeweils andere Präparat gewechselt werden (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2017). Unterschiede bezüglich der Effektivität ergeben sich beim progressionsfreien Überleben (PFS): Cabozantinib erreichte im Gegensatz zu Nivolumab gegenüber dem Komparator Everolimus eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS (mediane progressionsfreie Überlebensdauer 7,4 Monate unter Cabozantinib vs. 4,6 Monate unter Nivolumab) (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2017).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Cabozantinib hat als erster und einziger MTKI die Marktzulassung erhalten, der neben VEGF- auch wirksam c-MET- und AXL-assoziierte Signalkaskaden und damit verbundene “Escape Pathways“ blockiert. Im Unterschied zu den anderen RTK-Inhibitoren hat Cabozantinib dadurch einen entscheidenden Vorteil hinsichtlich der Resistenzentwicklung und des Fortschreitens des Tumors. Cabozantinib kann beim Nierenzellkarzinom Resistenzen gegen TKI der ersten Generation überwinden und bei Patienten, deren Tumor prinzipiell eine Sensibilität gegenüber TKI gezeigt hat, eine signifikante Ausdehnung der Wirksamkeit dieser Wirkstoffklasse erreichen.

Die bisher in Deutschland als orale Monotherapie zugelassenen zielgerichteten Therapieformen verlängern das mediane Gesamtüberleben nicht. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Progress unter TKI zeigt Cabozantinib als einziges Medikament sowohl beim Gesamtüberleben als auch beim progressionsfreien Überleben und dem klinischen Ansprechen eine signifikante Überlegenheit gegenüber der bisherigen Standardtherapie Everolimus. Von besonderer klinischer Bedeutung ist dabei die hohe Wirksamkeit auch bei Patienten mit schlechter Prognose (Choueiri et al., 2016) und bei Patienten mit Knochenmetastasen, die unter Everolimus geringere Erfolge aufweisen (Escudier et al., 2016).

## 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>orphan (ja / nein)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
CABOMETYX 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“.			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 sind dem Wortlaut der Fachinformation von CABOMETYX™ 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.*

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p><b>kein weiteres Anwendungsgebiet.</b></p> <p>Cabozantinib ist in anderer Darreichungsform und Wirkstärke<sup>1</sup> und somit anderer Bioverfügbarkeit 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: „Cometriq ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.“</p>	
<p>EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)</p> <p><sup>1</sup>Im 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, 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<sup>®</sup> entnommen (Ipsen Pharma GmbH., 2017).

### 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] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). 2017. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Stand: April 2017. Verfügbar: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-01701-1\\_S3\\_Nierenzellkarzinom\\_2017-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-01701-1_S3_Nierenzellkarzinom_2017-04.pdf) [Aufgerufen am 03.08.2017].
- [2] 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.
- [3] Bayer Pharma AG. 2017. Fachinformation Sorafenib (Nexavar<sup>®</sup>) 200 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2017. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 17.07.2017].
- [4] Bommi-Reddy, A., Almeciga, I., Sawyer, J., et al. 2008. Kinase requirements in human cells: III. Altered kinase requirements in VHL<sup>-/-</sup> 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.
- [5] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. 2017. Fachinformation Nivolumab (Opdivo<sup>®</sup>) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2017. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 17.07.2017].
- [6] 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.
- [7] 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.

- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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 17.07.2017].
- [11] Ebos, J. M. & Kerbel, R. S. 2011. Antiangiogenic therapy: impact on invasion, disease progression, and metastasis. *Nature reviews. Clinical oncology*, 8, 210-21.
- [12] Eisai Europe Ltd. 2017. Fachinformation Lenvatinib (Kispplx<sup>®</sup>) 4mg/10 mg Hartkapseln, Stand: Juni 2017. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 17.07.2017].
- [13] Escudier, B., Powles, T., Motzer, R. J., et al. 2016. ASCO P180 Abstract: 4558 Efficacy of cabozantinib vs everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma and bone metastases from the Phase 3 METEOR study.
- [14] European Medicines Agency. 2014. Follow-up Scientific Advice: Cabozantinib (XL184), dated 22 May 2014.
- [15] 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.
- [16] Gibney, G. T., Aziz, S. A., Camp, R. L., et al. 2012. 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.
- [17] 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.
- [18] Gustafsson, A., Martuszevska, 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.
- [19] 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.
- [20] Ipsen Pharma GmbH. 2016. Fachinformation Cabozantinib (CABOMETYX<sup>TM</sup>) 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten, Stand: September 2016 Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 31.07.2017].
- [21] Ipsen Pharma GmbH. 2017. Fachinformation Cabozantinib (COMETRIQ<sup>®</sup>) 20 mg/80 mg Hartkapseln, Stand: Januar 2017. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 31.07.2017].
- [22] 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.
- [23] Novartis Pharma GmbH. 2016a. Fachinformation Aldesleukin (Proleukin<sup>®</sup>S) 18 × 106 IE Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung. Stand: September 2016. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 18.07.2017].

- [24] Novartis Pharma GmbH. 2016b. Fachinformation Pazopanib (Votrient<sup>®</sup>) 200/400 mg Filmtabletten. Stand: November 2016. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 18.07.2017].
- [25] Novartis Pharma GmbH. 2017. Fachinformation Everolimus (Afinitor<sup>®</sup>) 2,5/5/10 mg Tabletten. Stand: Mai 2017. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 18.07.2017].
- [26] Pfizer Limited. 2017a. Fachinformation Sunitinib (Sutent<sup>®</sup>) 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln. Stand: April 2017. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 18.07.2017].
- [27] Pfizer Limited. 2017b. Fachinformation Axitinib (Inlyta<sup>®</sup>) 1,3,5,7 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2017. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 18.07.2017].
- [28] 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.
- [29] Roche Pharma AG. 2016. Fachinformation Interferon-Alpha (Roferon<sup>®</sup>-A) 3/4,5/6/9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung. Stand: Dezember 2016. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 18.07.2017].
- [30] Ruan, G. X. & Kazlauskas, A. 2012. Axl is essential for VEGF-A-dependent activation of PI3K/Akt. *The EMBO journal*, 31, 1692-703.
- [31] Sennino, B. & McDonald, D. M. 2012. Controlling escape from angiogenesis inhibitors. *Nature reviews. Cancer*, 12, 699-709.
- [32] 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.
- [33] Yakes, F. M., Chen, J., Tan, J., et al. 2011a. SUPPLEMENT Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Molecular cancer therapeutics*, 10, 2298-308.
- [34] Yakes, F. M., Chen, J., Tan, J., et al. 2011b. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Molecular cancer therapeutics*, 10, 2298-308.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Zhou, J., Luo, J., Wu, K., et al. 2016. Loss of DAB2IP in RCC cells enhances their growth and resistance to mTOR-targeted therapies. *Oncogene*, 35, 4663-74.
- [38] Zhou, L., Liu, X. D., Sun, M., et al. 2015. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene*.