

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabozantinib-L-malat (CABOMETYX®)

Ipsen Pharma GmbH

Modul 2

*Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms
bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem
oder hohem Risiko*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 04.06.2018

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	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

	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	18
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	19

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 c-MET Signalweg.	11
Abbildung 4: Der AXL Signalweg.....	12
Abbildung 5: Wirkmechanismus von Cabozantinib	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT	Synonym für 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 Prolylisomerase, die das Immunosuppressivum 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
IkB-alpha	Nuclear factor kappa B inhibitor alpha
IKK	Inhibitor of nuclear factor kappa B kinase
IL-2	Interleukin-2
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 Rezeptortyrosinkinase
LCK	Lymphocyte-specific protein-tyrosine kinase
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
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
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
PDGFR	Platelet-derived growth factor-Rezeptoren
PD-L	Programmed cell death ligand
PI3K	Phosphoinositol-3-Kinase
PKB	Proteinkinase B
PLC	Phospholipase C
PZN	Pharmazentralnummer
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 containing transforming protein 1
SOCS	Suppressor of cytokine signaling

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
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

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:	CABOMETYX®
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.

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 (CABOMETYX®), im folgenden Cabozantinib genannt, ist im vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko zugelassen (Ipsen Pharma GmbH, 2018).

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 (Ipsen Pharma GmbH, 2018). So wurde die inhibitorische Wirkung von Cabozantinib gegenüber RTK unter anderem am Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein (mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase, c-MET), dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) und dem growth arrest specific 6-Rezeptor (AXL) gezeigt (Yakes et al., 2011a).

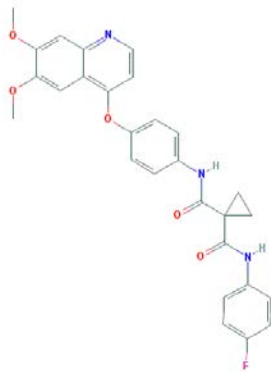


Abbildung 1: Chemische Struktur von Cabozantinib

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

Quelle: Pubchem – Open Chemistry Database, 2017

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 (Choueiri et al., 2015; Choueiri et al., 2016; Graham et al., 2014; Harshman und Choueiri, 2013).

Im dominierenden histologischen Subtyp, dem klarzelligen Nierenzellkarzinom, kommt es zur Inaktivierung des von Hippel-Lindau Tumorsuppressorproteins (VHL) und der Hochregulierung von vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor, VEGF) Rezeptoren (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). Cabozantinib zeigt inhibitorische Wirkung am VEGF-Rezeptor (Yakes et al., 2011a).

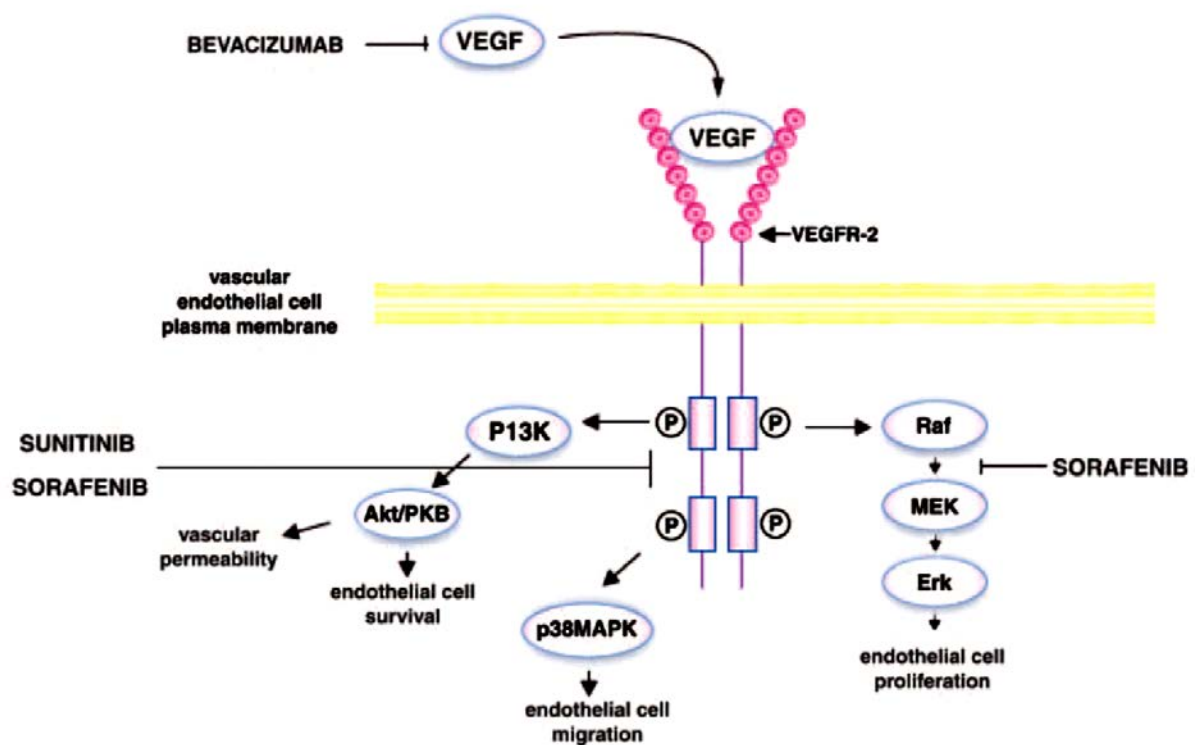


Abbildung 2: Wirkmechanismus der gegen VEGF (Bevacizumab) bzw. VEGFR (Sunitinib und Sorafenib) gerichteten Angiogenesehemmer.

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 das Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein (mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase, c-MET) und der growth arrest specific 6-Rezeptor (AXL) nach bisherigen Erkenntnissen bei der Pathogenese des Nierenzellkarzinoms eine besondere Stellung ein. Die Hemmung von c-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 (Gibney et al., 2013; Gustafsson et al., 2009; Rankin et al., 2014). Cabozantinib zeigt sowohl am c-MET als auch am AXL eine hemmende Wirkung (Ipsen Pharma GmbH, 2018; Yakes et al., 2011a).

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 (Ebos und Kerbel, 2011; Sennino und McDonald, 2012; Shojaei et al., 2010). 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., 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 c-MET zu einer signifikant besseren Wirksamkeit im Vergleich zu der alleinigen Hemmung von VEGFR (Ciamporcerio et al., 2015).

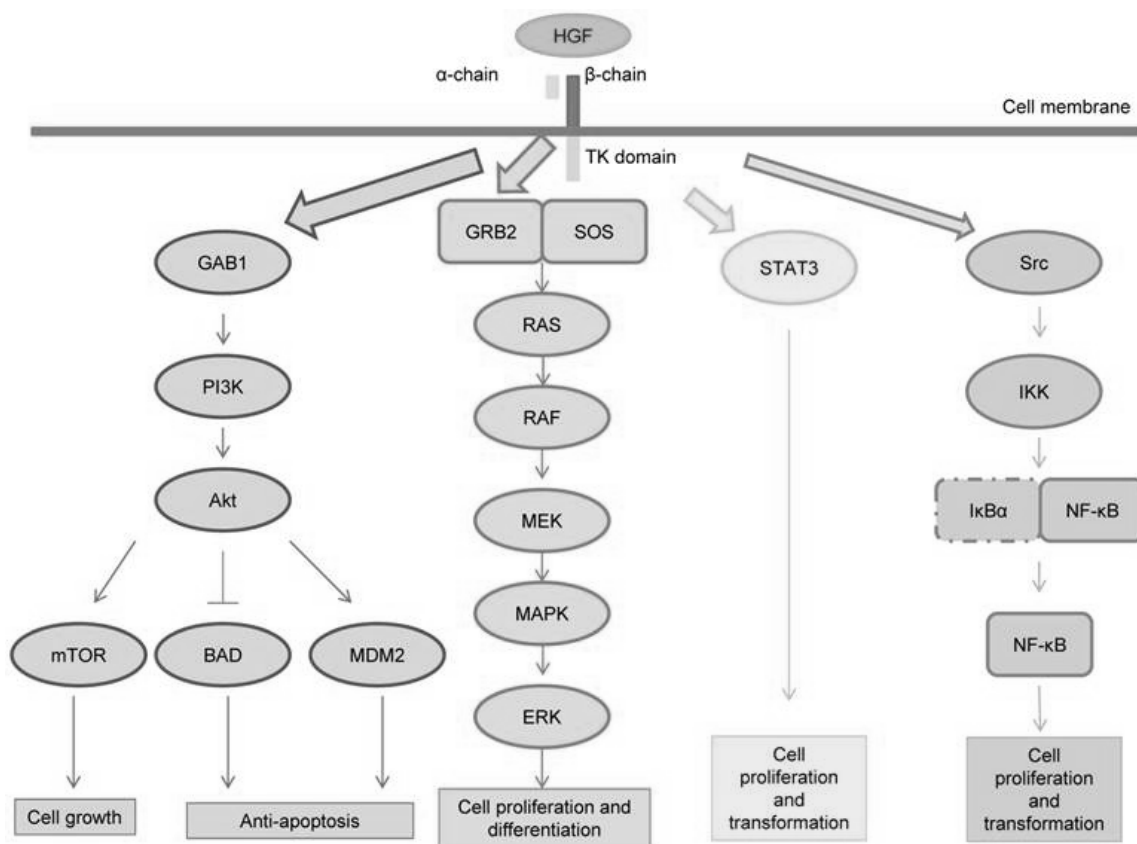


Abbildung 3: Der c-MET Signalweg.

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 Tumorentwicklung, Invasion und Angiogenese.

Quelle: Ariyawutyakorn et al., 2016

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 Proteinkinase 1; mTOR: Mechanistic target of rapamycin; NF-κB: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; PI3K: 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., 2016b). Des Weiteren ist der AXL-Signalweg bei nicht resistenten Tumoren für Invasion und Metastasierung verantwortlich. 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 TKI beschrieben (Gustafsson et al., 2009).

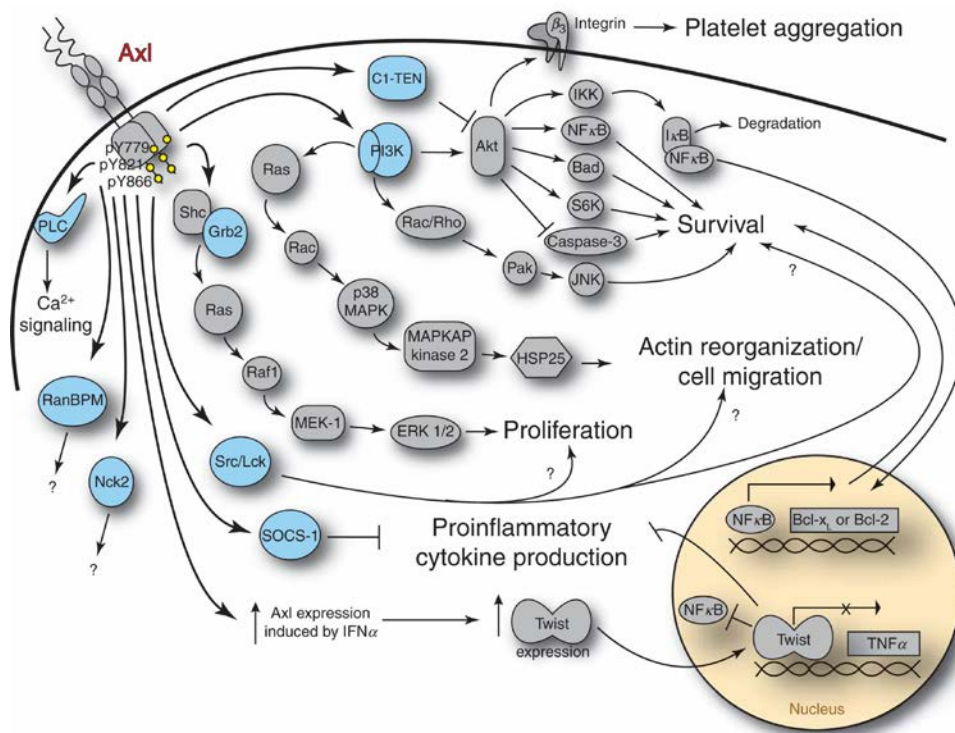


Abbildung 4: Der AXL Signalweg.

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

AKT: Proteinkinase B; BAD: B-cell chronic lymphocytic leukemia/lymphoma 2-binding component; BCL-XL: B-cell lymphoma-extra large; C1-TEN: Tensin 2; ERK: Extrazelluläre Rezeptor kinase; GRB2: Growth factor receptor-bound protein 2; HSP25: Heat shock protein 25; IκB: Nuclear factor kappa B inhibitor; IKK: Inhibitor of nuclear factor kappa B 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; SHC: Rous sarcoma virus tyrosin kinase homology 2 domain containing transforming protein 1; SOCS: Suppressor of cytokine signaling; SRC: Rous sarcoma virus tyrosin kinase; TNFα: 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., 2016a). 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-Tyrosinkinase-Inhibitor 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., 2016a). 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 (Yakes et al., 2011a). Cabozantinib blockiert somit neben dem proangiogenen Signalweg der VEGF-Rezeptoren auch die Aktivität der c-MET und AXL RTKs, welche u.a. für Invasion, Metastasierung und Entstehung von Resistenzen gegenüber herkömmlichen TKIs, verantwortlich sind. 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).

Cabozantinib ist ein Wirkstoff, der die hemmende Wirkung unterschiedlicher Tyrosinkinase-Inhibitoren 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-Tyrosinkinase-Inhibitor induzierte Resistenzentwicklung überwinden kann und der Entwicklung von Resistenzen von vornherein eine höhere Hürde entgegengesetzt.

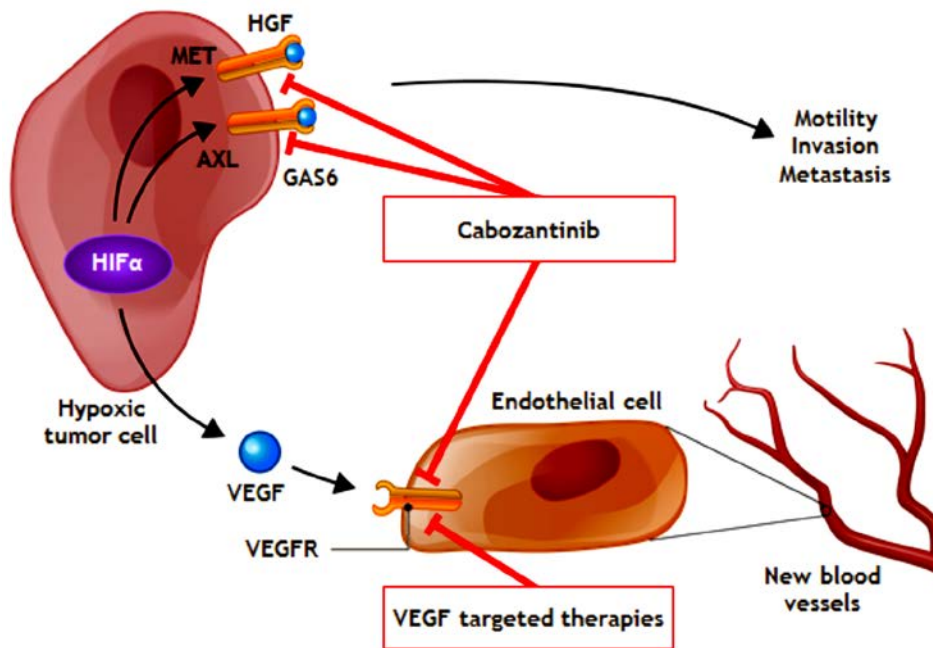


Abbildung 5: Wirkmechanismus von Cabozantinib

Quelle: erstellt nach Yakes et al., 2011b

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

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 Optionen für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom sind:

- Zytokine: Interferon alpha (IFN-alpha) (Roche Pharma AG, 2016), Interleukin-2 (IL-2) (Novartis Pharma, 2017b)
- Tyrosinkinase-Inhibitoren: Axitinib (nicht für die Erstlinientherapie) (Pfizer Pharma GmbH, 2017), Lenvatinib (in Kombination mit Everolimus nicht für die Erstlinientherapie) (Eisai Europe Ltd., 2017), Pazopanib (Novartis Pharma, 2018), Sorafenib (nur eingeschränkt für die Erstlinientherapie) (Bayer AG, 2017), Sunitinib (Pfizer Pharma GmbH, 2018a), Tivozanib (Europäische Kommission, 2017)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Anti-VEGF-Antikörper: Bevacizumab (Roche Pharma AG, 2017) (in Kombination mit Interferon-alpha)
- Mechanistic target of rapamycin (mTOR)-Inhibitoren: Everolimus (nicht für die Erstlinientherapie) (Novartis Pharma, 2017a), Temsirolimus (Pfizer Pharma GmbH, 2018b)
- Immun-Checkpoint-Inhibitoren: Nivolumab (nicht für die Erstlinientherapie) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2018)

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 (Novartis Pharma, 2017b). Die Wirksamkeit der Zytokine ist gering und sie kommen in der klinischen Anwendung heute kaum noch zum Einsatz (DGHO, 2018). Auch in der aktuellen S3-Leitlinie werden diese Wirkstoffe nicht mehr als Behandlungsoption genannt (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2017).

Die oral zu verabreichenden Tyrosinkinase-Inhibitoren Sunitinib, Pazopanib, Tivozanib, Sorafenib, Axitinib und Lenvantinib sind zielgerichtete Therapien, die die Signalweiterleitung durch den VEGF-Rezeptor inhibieren.

Sunitinib wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome eingesetzt. Es hemmt verschiedene RTK, die mit dem Tumorwachstum, der Angiogenese 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-1–3, des c-KIT, des FLT-3-Rezeptors, des koloniestimulierenden Faktors 1-Rezeptors (CSF1-Rezeptor) und des RET-Rezeptors (Pfizer Pharma GmbH, 2018a). Sunitinib wird in allen Leitlinien in der Erstlinientherapie empfohlen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2017; Escudier et al., 2016; Ljungberg et al., 2018; Motzer et al., 2017).

Pazopanib ist ein weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor 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-1–3, PDGFR-alpha und -beta, und dem c-KIT (Novartis Pharma, 2018). Pazopanib wird gleichrangig mit Sunitinib in relevanten Leitlinien in der Erstlinientherapie empfohlen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2017; Escudier et al., 2016; Ljungberg et al., 2018; Motzer et al., 2017).

Tivozanib ist ein seit 28. August 2017 in der Europäischen Union (EU) zugelassener Tyrosinkinase-Inhibitor zur Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Weiter ist er zugelassen für die Therapie von erwachsenen Patienten, bei denen es nach einer vorherigen Zytokin-Therapie für fortgeschrittene Nierenzellkarzinome zur Krankheitsprogression kam. Tivozanib inhibiert selektiv alle drei VEGFR (Europäische Kommission, 2017). In der Leitlinie der EAU wird Tivozanib für die Erstlinientherapie nicht empfohlen (Ljungberg et al., 2018).

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 (Bayer AG, 2017). Sorafenib ist damit nur sehr eingeschränkt für die Erstlinienbehandlung zugelassen. Sorafenib ist ein Inhibitor mehrerer Tyrosinkinase wie c-KIT, FLT-3, VEGFR-2 und VEGFR-3 sowie PDGFR-beta und Kinasen des MAPK-Weges. Sorafenib hemmt die Aktivität von vorhandenen Targets in der Tumorzelle und die Angiogenese des Tumors (Bayer AG, 2017). Während die ESMO-Leitlinie Sorafenib als nachrangige Therapieoption bei der Erstlinienbehandlung aufzeigt, gilt Sorafenib in der Leitlinie der AWMF lediglich als Alternative zu Axitinib in der Zweitlinienbehandlung nach vorangegangener VEGF-Therapie, während es in der Leitlinie der EAU weder für die Erstlinien- noch für die Zweitlinientherapie empfohlen wird (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2017; Escudier et al., 2016; Ljungberg et al., 2018).

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-1–3. Für Axitinib wurde gezeigt, dass es ein Inhibitor der VEGF-vermittelten endothelialen Zellproliferation und des Zellüberlebens ist (Pfizer Pharma GmbH, 2017).

Lenvatinib, ein weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor, 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 aller drei VEGFR. In Kombination mit Everolimus zeigt sich eine erhöhte Effektivität, jedoch auch eine Zunahme der Toxizität (Eisai Europe Ltd., 2017); (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2017).

Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der in Kombination mit Interferon alfa-2a zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom angewendet wird. Es bindet an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF und hemmt dadurch die Bindung von VEGF an entsprechende Rezeptoren (Roche Pharma AG, 2017). In relevanten Leitlinien wird Bevacizumab in Kombination mit Interferon (-alfa) als Erstlinientherapie für fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom empfohlen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2017; Escudier et al., 2016; Motzer et al., 2017). In der Leitlinie der EAU wird die Verwendung von Bevacizumab + Interferon alfa-2a nicht empfohlen (Ljungberg et al., 2018).

Temsirolimus ist indiziert zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren¹ aufweisen (Pfizer Pharma GmbH, 2018b). Temsirolimus ist ein selektiver Inhibitor von mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) (Pfizer Pharma GmbH, 2018b). Temsirolimus wird in aktuellen Leitlinien zur Erstlinien-Behandlung bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil empfohlen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2017; Escudier et al., 2016; Motzer et al., 2017). In der Leitlinie der EAU wird die Verwendung von Temsirolimus nicht empfohlen (Ljungberg et al., 2018)(Ljungberg et al., 2018).

Everolimus ist indiziert bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt und agiert als mTOR Inhibitor (Novartis Pharma, 2017a). 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., 2017).

Der Immun-Checkpoint-Inhibitor Nivolumab ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie. 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. Dadurch wird die T-Zellreaktionen einschließlich der Tumorabwehrreaktion potenziert (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2018). 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. 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., 2017).

Cabozantinib ist der erste und einzige MTKI mit Marktzulassung, der neben einer hohen Affinität gegenüber VEGF-Rezeptoren auch eine hohe Affinität gegenüber c-MET und AXL aufweist. Die mittlere inhibitorische Konzentration (IC₅₀) von Cabozantinib liegt bei IC₅₀ = 0,025 nmol/l für VEGFR-2, IC₅₀ = 1,3 nmol/l für c-MET und IC₅₀ = 5 nmol/l für AXL

¹ Die betreffenden Risikofaktoren sind:

1. weniger als 1 Jahr von der ersten Diagnose eines RCC bis zur Randomisierung,
2. Karnofsky-Performance-Status 60 oder 70,
3. Hämoglobin weniger als die untere Grenze des Normwertes,
4. korrigierter Calciumwert von mehr als 10 mg/dl,
5. Lactatdehydrogenase mehr als das 1,5-Fache der oberen Grenze des Normwertes,
6. mehr als 1 von Metastasen befallenes Organ

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

(Yakes et al., 2011a). Cabozantinib blockiert somit neben dem proangiogenen Signalweg der VEGF-Rezeptoren auch die Aktivität der „Escape Pathways“ der c-MET und AXL RTK, die daneben auch eine Rolle bei der Primärentwicklung des Tumors spielen. Im Unterschied zu anderen RTK-Inhibitoren hat Cabozantinib dadurch einen entscheidenden Vorteil hinsichtlich der Resistenzentwicklung und des Fortschreitens des Tumors. Studien zeigen dabei bei der Anwendung bei Patienten mit Nierenzellkarzinom mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil ein gleichwertiges Sicherheitsprofil mit einer der jetzigen Standardtherapien Sunitinib (Choueiri et al., 2018).

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 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
CABOMETYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (<i>renal cell carcinoma</i> , RCC) <ul style="list-style-type: none"> - bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe Abschnitt 5.1¹) - [...] 	nein	08.05.2018	B
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>¹ Die Patienten mussten ein mittleres oder hohes Risiko aufweisen, wie es gemäß den Kategorien der Risikogruppen durch das International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) definiert wurde.</p>			

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben in Tabelle 2-3 sind dem Wortlaut der Fachinformation von CABOMETYX® und dem Zulassungsdokument entnommen (Europäische Kommission, 2018; Ipsen Pharma GmbH, 2018).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
CABOMETYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (<i>renal cell carcinoma, RCC</i>) <ul style="list-style-type: none"> - [...] - bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskularer endothelialer Wachstumsfaktor).¹ 	09. September 2016
Cabozantinib ist in anderer Darreichungsform und Wirkstärke ² 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> “	21. März 2014
EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde) 1: Ipsen Pharma GmbH, 2018 2: 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 (EMA, 2014).

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 Fachinformationen für CABOMETYX® (Ipsen Pharma GmbH, 2018) und COMETRIQ® (Ipsen Pharma GmbH, 2017) entnommen.

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., 2017. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 1.2 - April 2017. AWMF-Registernummer: 043/017-OL*. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017O1-1_S3_Nierenzellkarzinom_2017-04.pdf, abgerufen am: 01.09.2017.
- [2] Ariyawutyakorn W., Saichaemchan S. und Varella-Garcia, Marileila, 2016. *Understanding and Targeting MET Signaling in Solid Tumors - Are We There Yet?* Journal of Cancer 7 (6), S. 633–649.
- [3] Bayer AG, 2017. *Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten. (Stand: Juli 2017)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009821>, abgerufen am: 01.06.2018.
- [4] Bommi-Reddy A., Almeciga I., Sawyer J., Geisen C., Li W., Harlow E., Kaelin W. G. und Grueneberg, Dorre A., 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 (43), S. 16484–16489.

- [5] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2018. *Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* (Stand: April 2018).
- [6] Choueiri T. K., Escudier B. und Powles, T., 2016. *Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial*. *The Lancet Oncology* 17 (n.a.), S. 917–927.
- [7] Choueiri T. K., Escudier B., Powles T., Mainwaring P. N., Rini B. I., Donskov F., Hammers H., Hutson T. E., Lee J.-L., Peltola K., Roth B. J., Bjarnason G. A., Géczi L., Keam B., Maroto P., Heng D. Y.C., Schmidinger M., Kantoff P. W., Borgman-Hagey A., Hessel C., Scheffold C., Schwab G. M., Tannir N. M. und Motzer, Robert J., 2015. *Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. *The New England Journal of Medicine* 373 (19), S. 1814–1823.
- [8] Choueiri T. K., Hessel C., Halabi S., Sanford B., Michaelson M. D., Hahn O., Walsh M., Olencki T., Picus J., Small E. J., Dakhil S., Feldman D. R., Mangeshkar M., Scheffold C., George D. und Morris, Michael J., 2018. *Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update*. *European Journal of Cancer* 94 (May), S. 115–125.
- [9] Chung B. I., Malkowicz S. B., Nguyen T. B., Libertino J. A. und McGarvey, Terence W., 2003. *Expression of the proto-oncogene Axl in renal cell carcinoma*. *DNA and cell biology* 22 (8), S. 533–540.
- [10] Ciamporcerio E., Miles K. M., Adelaiye R., Ramakrishnan S., Shen L., Ku S., Pizzimenti S., Sennino B., Barrera G. und Pili, Roberto, 2015. *Combination strategy targeting VEGF and HGF/c-met in human renal cell carcinoma models*. *Molecular cancer therapeutics* 14 (1), S. 101–110.
- [11] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), 2018. *Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) Leitlinie (Stand: Januar 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html>, abgerufen am: 20.03.2018.
- [12] Ebos J. M. L. und Kerbel, Robert S., 2011. *Antiangiogenic therapy: impact on invasion, disease progression, and metastasis*. *Nature reviews. Clinical oncology* 8 (4), S. 210–221.
- [13] Eisai Europe Ltd., 2017. *Fachinformation Kisplyx® 4 mg/10 mg Hartkapseln. (Stand Juni 2017)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021265>, abgerufen am: 01.06.2018.
- [14] Escudier B., Porta C., Schmidinger M., Rioux-Leclercq N., Bex A., Khoo V., Gruenvald V., Horwich A. und on behalf of the ESMO Guidelines Committee, 2016. *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5), S. v58-v68.
- [15] Europäische Kommission, 2017. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Fotivda*. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170824138483/anx_138483_de.pdf, abgerufen am: 11.09.2017.
- [16] Europäische Kommission, 2018. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 8.5.2018 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2016)5865(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „CABOMETYX - Cabozantinib“: Aktenzeichen*

- C(2018)3015 (final)*. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180508140931/dec_140931_de.pdf, abgerufen am: 25.05.2018.
- [17] European Medicines Agency (EMA), 2014. *Follow-up Scientific Advice: Cabozantinib (XL184), dated 22 May 2014. data on file*.
- [18] Garcia J. A. und Rini, B. I., 2007. *Recent Progress in the Management of Advanced Renal Cell Carcinoma*. CA: A Cancer Journal for Clinicians 57 (2), S. 112–125.
- [19] Gibney G. T., Aziz S. A., Camp R. L., Conrad P., Schwartz B. E., Chen C. R., Kelly W. K. und Kluger, H. M., 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 24 (2), S. 343–349.
- [20] Graham T. J., Box G., Tunariu N., Crespo M., Spinks T. J., Miranda S., Attard G., Bono J. de, Eccles S. A., Davies F. E. und Robinson, Simon P., 2014. *Preclinical evaluation of imaging biomarkers for prostate cancer bone metastasis and response to cabozantinib*. Journal of the National Cancer Institute 106 (4), S. dju033.
- [21] Gustafsson A., Martuszewska D., Johansson M., Ekman C., Hafizi S., Ljungberg B. und Dahlbäck, Björn, 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 (14), S. 4742–4749.
- [22] Harshman L. C. und Choueiri, Toni K., 2013. *Targeting the hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway in renal cell carcinoma*. Cancer journal (Sudbury, Mass.) 19 (4), S. 316–323.
- [23] Ipsen Pharma GmbH, 2017. *Fachinformation COMETRIQ® 20 mg/80 mg Hartkapseln*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020217>, abgerufen am: 13.11.2017.
- [24] Ipsen Pharma GmbH, 2018. *Fachinformation CABOMETYX™ 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand Mai 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021250>, abgerufen am: 28.05.2018.
- [25] Linger R. M., Keating A. K. und Earp, H. S., 2008. *TAM receptor tyrosine kinases: biologic functions, signaling, and potential therapeutic targeting in human cancer*. Advances in cancer research 100 (n.a.), S. 35–83.
- [26] Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K., Bex A., Giles R. H., Hora M., Kuczyk M. A., Lam T., Marconi L., Merseburger A. S., Powles T., Staehler M., Volpe A., Abu-Ghanem Y., Dabestani S., Fernandez-Pello Montes S., Hofmann F. und Tahbaz, R., 2018. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2018*. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>, abgerufen am: 30.05.2018.
- [27] Motzer R. J., Jonasch E. und Agarwal, Neeraj, 2017. *Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 15 (n.a.), S. 804–834.
- [28] Novartis Pharma, 2017a. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Afinitor®: (Stand: Juni 2017)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/011942>, abgerufen am: 28.05.2018.
- [29] Novartis Pharma, 2017b. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) PROLEUKIN® S: (Stand: Juli 2017)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/004052>, abgerufen am: 28.05.2018.

- [30] Novartis Pharma, 2018. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Votrient® 200 mg Filmtabletten / Votrient® 400 mg Filmtabletten: (Stand: Januar 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/014815>, abgerufen am: 16.05.2018.
- [31] Pfizer Pharma GmbH, 2017. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Inlyta® 1/3/5/7 mg Filmtabletten: (Stand: Mai 2017)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/014248>, abgerufen am: 26.05.2018.
- [32] Pfizer Pharma GmbH, 2018a. *Fachinformation SUTENT® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln: (Stand: Februar 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/009871>, abgerufen am: 16.05.2018.
- [33] Pfizer Pharma GmbH, 2018b. *Fachinformation Torisel® 30 mg Konzentrat und Verdünnungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: (Stand: März 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010635>, abgerufen am: 16.05.2018.
- [34] Pubchem – Open Chemistry Database, 2017. *Cabozantinib – Compound Summary for CID 25102847*. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cabozantinib#section=Top>, abgerufen am: 04.10.2017.
- [35] Rankin E. B., Fuh K. C., Castellini L., Viswanathan K., Finger E. C., Diep A. N., LaGory E. L., Kariolis M. S., Chan A., Lindgren D., Axelson H., Miao Y. R., Krieg A. J. und Giaccia, Amato J., 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 (37), S. 13373–13378.
- [36] Roche Pharma AG, 2016. *Fachinformation Roferon®-A: (Stand: Dezember 2016)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/000153>, abgerufen am: 16.05.2018.
- [37] Roche Pharma AG, 2017. *Fachinformation Avastin®: (Stand: Juni 2017)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/008726>, abgerufen am: 16.05.2018.
- [38] Ruan G.-X. und Kazlauskas, Andrius, 2012. *Axl is essential for VEGF-A-dependent activation of PI3K/Akt*. The EMBO journal 31 (7), S. 1692–1703.
- [39] Sennino B. und McDonald, Donald M., 2012. *Controlling escape from angiogenesis inhibitors*. Nature reviews. Cancer 12 (10), S. 699–709.
- [40] Shojaei F., Lee J. H., Simmons B. H., Wong A., Esparza C. O., Plumlee P. A., Feng J., Stewart A. E., Hu-Lowe D. D. und Christensen, James G., 2010. *HGF/c-Met acts as an alternative angiogenic pathway in sunitinib-resistant tumors*. Cancer research 70 (24), S. 10090–10100.
- [41] Yakes F. M., Chen J., Tan J., Yamaguchi K., Shi Y., Yu P., Qian F., Chu F., Bentzien F., Cancilla B., Orf J., You A., Laird A. D., Engst S., Lee L., Lesch J., Chou Y.-C. und Joly, Alison H., 2011a. *Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth*. Molecular cancer therapeutics 10 (12), S. 2298–2308.
- [42] Yakes F. M., Chen J., Tan J., Yamaguchi K., Shi Y., Yu P., Qian F., Chu F., Bentzien F., Cancilla B., Orf J., You A., Laird A. D., Engst S., Lee L., Lesch J., Chou Y.-C. und Joly, Alison H., 2011b. *SUPPLEMENT Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth*. Molecular cancer therapeutics 10 (12), S. 2298–2308.

- [43] Yu H., Liu R., Ma B., Li X., Yen H.-Y., Zhou Y., Krasnoperov V., Xia Z., Zhang X., Bove A. M., Buscarini M., Parekh D., Gill I. S., Liao Q., Tretiakova M., Quinn D., Zhao J. und Gill, P. S., 2015. *Axl receptor tyrosine kinase is a potential therapeutic target in renal cell carcinoma*. *British journal of cancer* 113 (4), S. 616–625.
- [44] Zhang Z., Lee J. C., Lin L., Olivas V., Au V., LaFramboise T., Abdel-Rahman M., Wang X., Levine A. D., Rho J. K., Choi Y. J., Choi C.-M., Kim S.-W., Jang S. J., Park Y. S., Kim W. S., Lee D. H., Lee J.-S., Miller V. A., Arcila M., Ladanyi M., Moonsamy P., Sawyers C., Boggon T. J., Ma P. C., Costa C., Taron M., Rosell R., Halmos B. und Bivona, Trever G., 2012. *Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer*. *Nature genetics* 44 (8), S. 852–860.
- [45] Zhou J., Luo J., Wu K., Yun E.-J., Kapur P., Pong R.-C., Du Y., Wang B., Authement C., Hernandez E., Yang J., Xiao G., Cha T.-L., Wu H.-C., Wu D., Margulis V., Lotan Y., Brugarolas J., He D. und Hsieh, J-T, 2016a. *Loss of DAB2IP in RCC cells enhances their growth and resistance to mTOR-targeted therapies*. *Oncogene* 35 (35), S. 4663–4674.
- [46] Zhou L., Liu X.-D., Sun M., Zhang X., German P., Bai S., Ding Z., Tannir N., Wood C. G., Matin S. F., Karam J. A., Tamboli P., Sircar K., Rao P., Rankin E. B., Laird D. A., Hoang A. G., Walker C. L., Giaccia A. J. und Jonasch, E., 2016b. *Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma*. *Oncogene* 35 (21), S. 2687–2697.