

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabozantinib (Cabometyx[®])

Ipsen Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 10.12.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	8
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	8
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	9
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	18
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	9
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Erweitertes Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-A: Deregulierte Zellprozesse im Leberzellkarzinom¹ 10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Chemische Struktur von Cabozantinib	10
Abbildung 2: Der VEGF Signalweg.	11
Abbildung 3: Der c-MET Signalweg.	12
Abbildung 4: Der AXL Signalweg.....	13
Abbildung 5: Wirkmechanismus von Cabozantinib	15

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
BRAF	„proto-oncogene B-Raf“ oder „v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1“
C1-TEN	Tensin 2
c-MET	Mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein)
CSF	Koloniestimulierender Faktor
EU	Europäische Union
ERK	Extrazelluläre Rezeptorkinase
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor Rezeptor
GAB1	Growth factor receptor-bound protein 2-associated binder-1
GAS6	Growth arrest specific 6
GRB2	Growth factor receptor-bound protein 2
HCC	hepato cellular carcinoma (Leberzellkarzinom)
HGF	Hepatocyte growth factor (Hepatozyten-Wachstumsfaktor)
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
HSP	Heat shock protein
IGF	Insulinähnliche Wachstumsfaktoren
I κ B-alpha	Nuclear factor kappa B inhibitor alpha
IKK	Inhibitor of nuclear factor kappa B kinase
IP ₃	Inositoltrisphosphat
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
JNK	c-Jun N-terminal kinase
KIT	auch: CD117, c-Kit oder Stammzellfaktor-Rezeptor; eine Rezeptortyrosinkinase

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
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
mg	Milligramm
MTKI	Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor
mTOR	Mechanistic target of rapamycin
NCK	Non-catalytic region of tyrosine kinase adaptor protein 1 adaptor protein
NF-kB	Nuclear factor kappa B
Nrp	Neuropilin
PAK	p-21 aktivierte Kinase
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PLC	Phospholipase C
PLGF	Plazentarer Wachstumsfaktor (placental growth factor)
PZN	Pharmazentralnummer
RAC	Synonym für Proteinkinase B
RAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma
RANBPM	Ran binding protein in microtubule organising centre
RAS	Rat sarcoma-Protoonkogen
RET	Rearranged during transfection Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase
RHO	Rat sarcoma-Protoonkogen Homolog
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
TIE-2	Angiopoietin-1-Rezeptor; Rezeptortyrosinkinase mit Immunglobulin- und

Abkürzung	Bedeutung
	EGFR-ähnlichen Domänen
TGF	Transforming growth factor
TK	Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TLR4	Toll-like receptor 4
TNF	Tumornekrosefaktor
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Cabozantinib-L-malat (CABOMETYX®), im folgenden Cabozantinib genannt, ist im vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (hepato cellular carcinoma, HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, zugelassen (Ipsen Pharma GmbH, 2018a).

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, 2018a). So wurde die inhibitorische Wirkung von Cabozantinib gegenüber RTK unter anderem am Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF)-Rezeptor (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 (GAS6)-Rezeptor (AXL) gezeigt (Abou-Alfa et al., 2018; Bouattour et al., 2018; Yakes et al., 2011).

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 Leberzellkarzinom (Abou-Alfa et al., 2018; Hu et al., 2017). So befinden sich die benannten RTK VEGFR, c-MET und AXL unter den deregulierten Signalwegen beim Leberzellkarzinom (Tabelle 2-A).

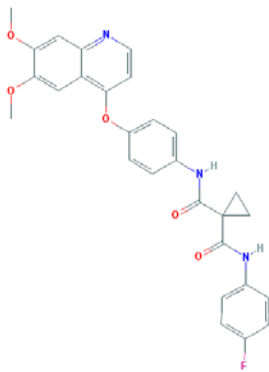


Abbildung 1: Chemische Struktur von Cabozantinib

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

Quelle: Pubchem – Open Chemistry Database, 2018

Tabelle 2-A: Deregulierte Zellprozesse im Leberzellkarzinom¹

Zellprozesse	Relevante Signalwege/Effektormoleküle ²
Angiogenesis	FGF, PDGF, VEGF ³
Autophagy, oxidativer Stress, Stress des Endoplasmatischen Retikulums	
Chromatin-Remodellierung	Histon-Deacetylasen, Chromatin-Remodellierungs-Komplexe
Entzündungsreaktion	Lymphotoxin, TLR4 & Mikrobiota
Zelldifferenzierung, Zellentwicklung, Zellmigration, Zellproliferation und Zellzyklusregulation	EGF, GAS6/AXL ³ , HGF/c-MET ³ , Hippo, Hedgehog, IGF, Notch, PI3K/AKT/mTOR, RAS/MAPK, p53/cell cycle Wnt/β-Catenin
<p>1: Diese Liste erhebt nicht den Anspruch, vollständig zu sein. 2: Auf Grund pleiotroper Wirkungsmechanismen der einzelnen Effektormoleküle werden diese der Übersichtlichkeit halber nicht bei allen von ihnen beeinflussten Zellprozessen aufgeführt. 3: RTKs auf welche Cabozantinib eine inhibitorische Wirkung ausübt. Quellen: Marquardt et al., 2012; Moeini et al., 2012</p>	

Dereguliert proliferierende Tumorzellen führen zu intrazellulärer Hypoxie, Apoptose und Nekrose (Berg, 1997). Vor allem das Leberzellkarzinom gehört neben dem Prostata- und dem Pankreaskarzinom zu den Tumoren mit einer ausgeprägten Hypoxie. Die reduzierte Sauerstoffzufuhr im Tumor führt unter anderem zur Aktivierung der drei Signalwege VEGFR, c-MET und AXL (Abou-Alfa et al., 2018; Chen und Lou, 2017; McKeown, 2014; Sendor et al., 2015). Diese werden nachfolgend kurz erläutert:

VEGFR: Die Auswirkungen der erhöhten VEGFR-Aktivität führt zur intrazellulären Signaltransduktion und verstärkter transkriptioneller Aktivität von angiogenese- und lymphangiogenesfördernden Genprodukten (Abbildung 2), welche die Proliferation, das Überleben und die Migration von Tumorzellen begünstigt (Stacker et al., 2014; Tanaka und Iwakiri, 2016; Yakes et al., 2011). Hierbei spielt neben der erhöhten VEGFR Expression auch das dauerhafte Vorhandensein von VEGF durch entsprechend induzierte positive Feedbackloops, z.B.

sekretiert durch tumorassoziierten Makrophagen oder durch entartete Hepatozyten, eine Rolle (Stacker et al., 2014; Tanaka und Iwakiri, 2016). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Patienten mit genomischer Amplifikation von VEGF-A präferentiell sensitiver auf die Behandlung mit dem multi-RTK-Inhibitor Sorafenib (u.a. gegen VEGFR gerichtet), ansprechen als Patienten ohne die vorliegende Mutation (Horwitz et al., 2014). Darüber hinaus geht die Überexpression von VEGFR mit einer schlechteren Prognose für das Gesamtüberleben einher, welches die Bedeutsamkeit der zielgerichteten Inhibition der VEGF/VEGFR-Signalkaskade als einen therapeutischen Therapieansatz hervorhebt (Choi et al., 2017; Peng et al., 2014; Zhuang et al., 2013).

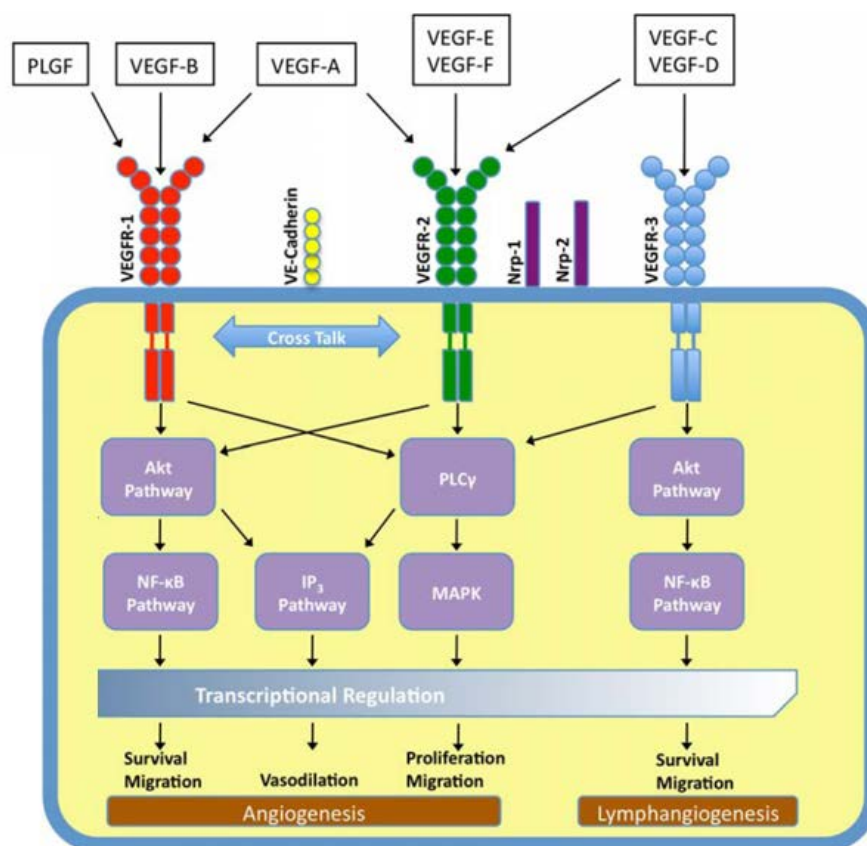


Abbildung 2: Der VEGF Signalweg.

Die Aktivierung der VEGF-Rezeptoren durch entsprechende Wachstumsfaktoren induziert intrazelluläre Signalkaskaden, welche die Angiogenese, die Proliferation, das Überleben und die Migration von Tumorzellen begünstigen. Adaptiert und modifiziert nach Falk et al., 2010 (Akt: Proteinkinase B; PLGF: placental growth factor; PLC γ : Phospholipase C γ ; IP₃: Inositoltrisphosphat; MAPK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase; Nrp-1/2: Neuropilin-1/2; NF- κ B: nuclear factor κ B -light-chain-enhancer of activated B cells; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor; VEGFR: VEGF-Rezeptor).

c-MET: Aktivierung von c-MET durch den HGF begünstigt vor allem die Lebensdauer, Wachstum, sowie die Invasivität von Tumorzellen und somit das Metastasierungspotential

(Yakes et al., 2011) (siehe Abbildung 3). Vor allem die epithelial-mesenchymale Transition, induziert von der HGF/c-MET Signalkaskade, hat dabei direkte Auswirkungen auf die Invasivität und der Migrationsfähigkeit der Tumorzellen (Lau et al., 2016; Lee et al., 2014). Hierbei spielt die ständige Verfügbarkeit von HGF in der Tumormikroumgebung eine Rolle. Neben der auto- und parakrinen Produktion durch entartete Hepatozyten stellt die Sekretion durch tumorassoziierte Fibroblasten oder Makrophagen eine weitere Quelle dar (Bouattour et al., 2018; Horwitz et al., 2014). Deshalb wird die HGF-Responsivität des Tumors als Prognosefaktor für das Metastasierungspotential angesehen (Goyal et al., 2013). So wurde in einer Metaanalyse eine erhöhte Expression von c-MET als prognostischer Faktor für Rezidiv und Gesamtüberleben identifiziert (Kim et al., 2017). Die Patientenpopulation mit erhöhter c-MET Expression wird hierbei auf bis zu 80 % aller Leberzellkarzinomfälle geschätzt (Karagolar et al., 2016).

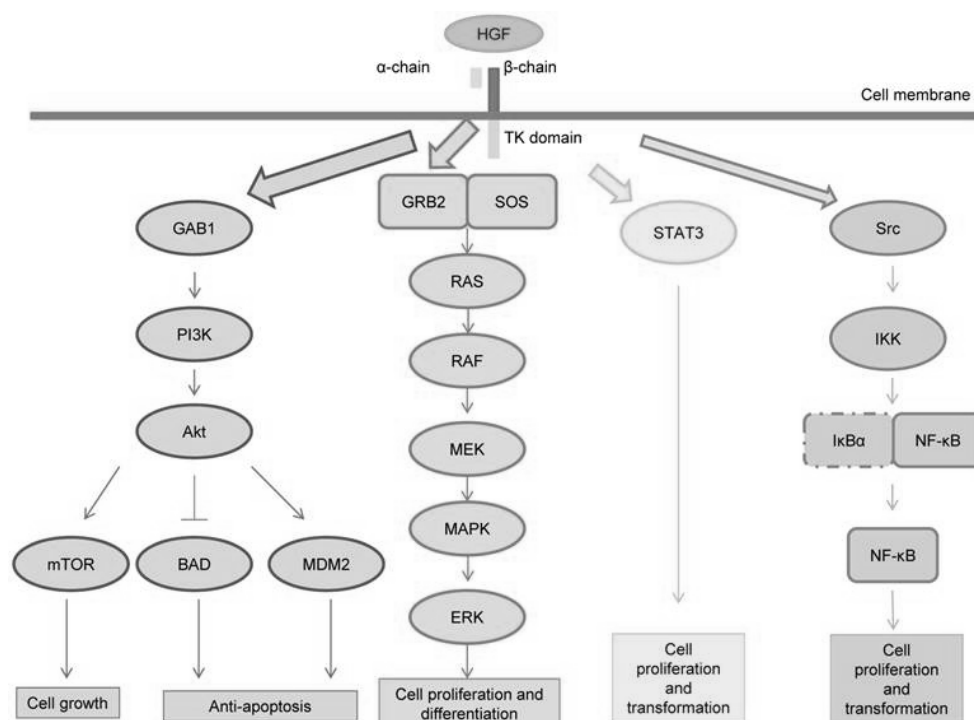


Abbildung 3: Der c-MET Signalweg.

Nach Aktivierung von c-MET durch Bindung seines Liganden HGF werden intrazelluläre Signalkaskaden über Akt, ERK, NF-κB und STAT3 aktiviert, welche eine entscheidende Rolle bei der Tumorentwicklung, Invasion und Angiogenese spielen. 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 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: Tumornekrosefaktor alpha)

AXL: AXL gehört zur RTK-Familie und bindet vorrangig am Vitamin K-abhängigen Liganden GAS6. Die von GAS6/AXL induzierten Signalwege (Abbildung 4) begünstigen die Plättchenaggregation, die Zellproliferation, das Zellüberleben, regulieren das Aktin-Zytoskelett und die Produktion proinflammatorischer Zytokine und fördern die Adhäsion, Invasivität und Migrationsfähigkeit der Tumorzellen (Linger et al., 2008; Liu et al., 2016; Ruan und Kazlauskas, 2012). Hierfür induziert AXL zum Beispiel die Produktion des Wachstumsfaktors TGF- β , welcher eine Rolle bei der epithelial-mesenchymalen Transition spielt (Reichl et al., 2015). Bei einer erhöhten Expression von AXL, wie zum Beispiel unter Hypoxie, besteht weiterhin die Möglichkeit einer GAS6-unabhängigen Aktivierung der Signalkaskade, wodurch AXL mit Tumorprogression und verringertem Überleben assoziiert wird (Gay et al., 2017; Liu et al., 2016).

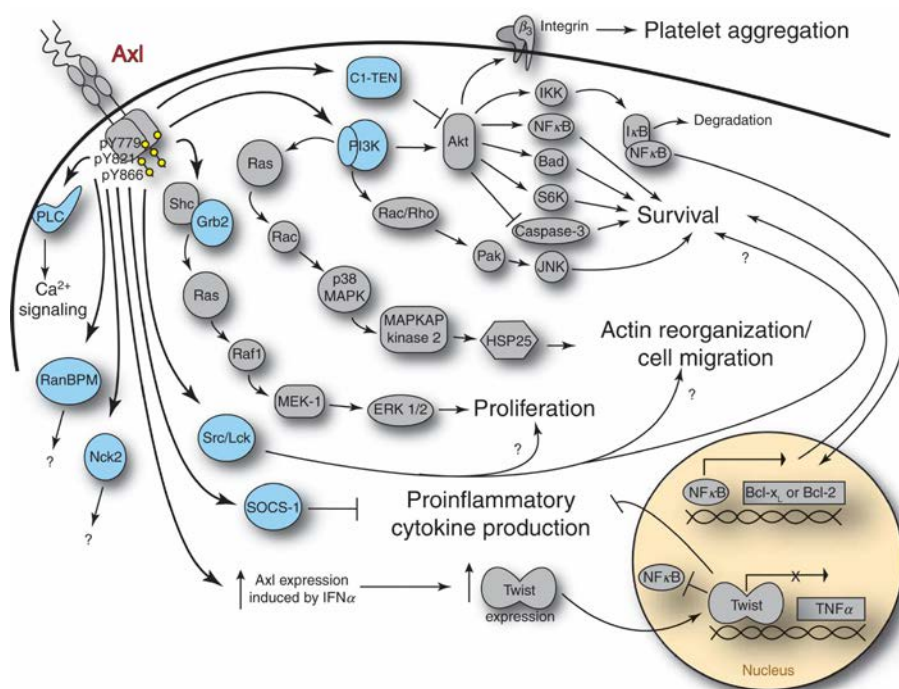


Abbildung 4: Der AXL Signalweg.

AXL begünstigt die Plättchenaggregation, die Zellproliferation und das Zellüberleben. Es reguliert die Produktion proinflammatorischer Zytokine und des Aktin-Zytoskeletts. Moleküle in blau zeigen eine Assoziation mit AXL, entweder durch direkte oder indirekte Interaktion.

Quelle: Linger et al., 2008 (AKT: Proteinkinase B; BAD: B-cell chronic lymphocytic leukemia/lymphoma 2-binding component; BCL-XL: B-cell lymphoma-extra large; C1-TEN: Tensin 2; ERK: Extrazelluläre Rezeptorkinase; GRB2: Growth factor receptor-bound protein 2; HSP25: Heat shock protein 25; I κ B: 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: MAPK-aktiviertes Protein 2; MEK-1: Mitogen-aktivierte Kinase 1; NCK2: Non-catalytic region of tyrosine kinase adaptor protein 1 adaptor protein 2; NF- κ 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; RAF: Rapidly accelerated fibrosarcoma; RANBPM: Ran binding protein in microtubule organising centre; 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- α : Tumornekrosefaktor alpha)

Die sich nach anfänglichem Ansprechen auf die Behandlung entwickelnde Resistenz ist eine bekannte Limitation der Therapie mittels VEGFR-Inhibitoren (Bergers und Hanahan, 2008; Kudo, 2011). 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; Edelman und Mao, 2013; Kudo, 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 und mit einem verstärkten Übergang vom epithelialen zum mesenchymalen Zelltyp verbunden war (Karagolar et al., 2016; You und McDonald, 2008). Unter Behandlung mit Cabozantinib konnte in einem Xenograft-Leberzellkarzinom-Modell mit verstärkt aktiviertem c-MET ein verlängertes Überleben bei geringerer Metastasenbildung beobachtet werden (Xiang et al., 2014). 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. Bildeten Zellen nach einer Langzeitbehandlung mit dem multi-RTK-Inhibitor Sorafenib eine Resistenz aus, konnte ein erneutes Behandlungsansprechen durch die Inhibierung des PI3K/Akt-Signalweges, welcher zum Beispiel von c-MET und AXL aktiviert wird, induziert werden (Chen et al., 2011; Han et al., 2017; Zhang et al., 2018). Cabozantinib zeigt sowohl an VEGF Rezeptoren, sowie an c-MET als auch am AXL eine hemmende Wirkung (Kudo, 2018; Xiang et al., 2014; Yakes et al., 2011).

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 tumorassoziiertes RTK ableiten. Cabozantinib ist ein MTKI mit einer hohen Affinität gegenüber AXL, c-MET und VEGFR (Yakes et al., 2011). Cabozantinib blockiert somit neben dem pro-angiogenen 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., 2011).

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 tumorassoziierte 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 entgegenstellt.

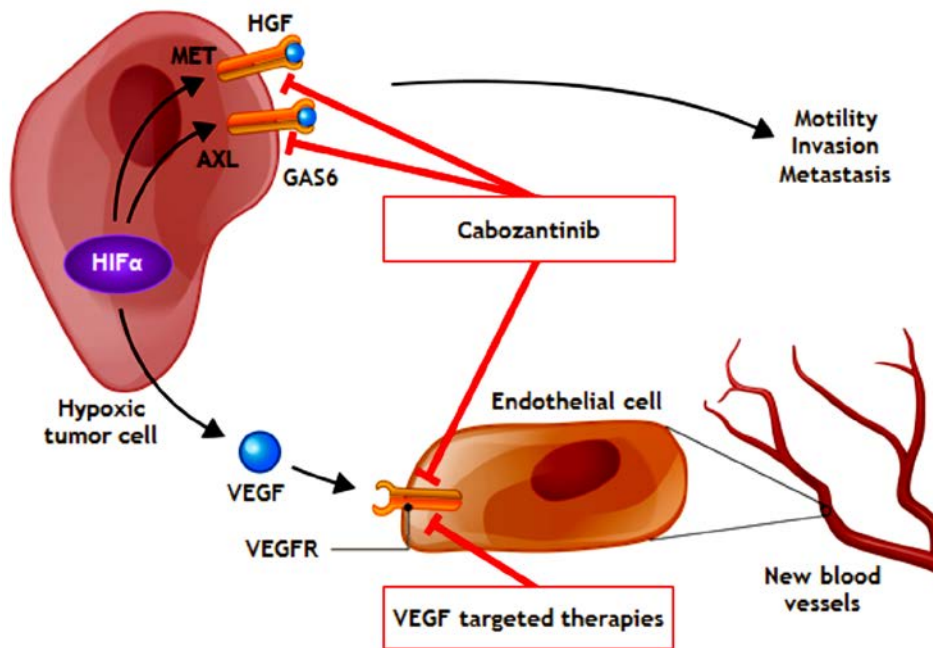


Abbildung 5: Wirkmechanismus von Cabozantinib

Quelle: erstellt nach Yakes et al., 2011. (AXL: Growth arrest specific 6-Rezeptor; GAS6: Growth arrest specific 6; HGF: Hepatozyten-Wachstumsfaktor; HIF α : Hypoxie-induzierter Faktor 1-alpha; 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.

Eine andere in Deutschland zugelassene Therapieoption für das fortgeschrittene Leberzellkarzinom nach Sorafenib ist der Tyrosinkinase-Inhibitor Regorafenib, der in Deutschland aktuell nicht vertrieben wird.

Der oral zu verabreichende Tyrosinkinase-Inhibitor Regorafenib ist eine zielgerichtete Therapie, die die Signalweiterleitung durch den VEGF-Rezeptor inhibiert.

Regorafenib wird bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms nach Sorafenib eingesetzt. Es hemmt verschiedene Proteinkinasen, die mit der Tumorangiogenese, Onkogenese, Metastasierung und Tumorimmunität in Zusammenhang stehen. Es ist ein Hemmer des VEGFR-2-3, des TIE-2, des KIT, des RET-Rezeptors, RAF-1, des Protoonkogens B-Raf (BRAF) und seiner onkogenen Mutation BRAF^{V600E}, des platelet-derived growth factor-Rezeptoren (PDGFR), des Fibroblasten-Wachstumsfaktor Rezeptors (FGFR), und des koloniestimulierenden Faktors 1-Rezeptors (CSF1-Rezeptor) (EMA, 2018).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Regorafenib wird in beiden aktuellen europäischen Leitlinien in der Zweitlinientherapie empfohlen (Galle et al., 2018; Vogel 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 Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
CABOMETRYX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.	nein	12.11.2018	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

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

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
<p>CABOMETYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC)</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe Abschnitt 5.1¹) - bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskularer endothelialer Wachstumsfaktor).¹ 	<p>08.Mai 2018</p> <p>09. September 2016</p>
<p>Cabozantinib ist in anderer Darreichungsform und Wirkstärke² 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: „Cometriq ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.“</p>	<p>21. März 2014</p>
<p>EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)</p> <p>1: Ipsen Pharma GmbH, 2018a</p> <p>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).</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 Fachinformationen für CABOMETYX[®] (Ipsen Pharma GmbH, 2018a) und COMETRIQ[®] (Ipsen Pharma GmbH, 2018b) 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] Abou-Alfa G. K., Meyer T., Cheng A.-L., El-Khoueiry A. B., Rimassa L., Ryoo B.-Y., Cicin I., Merle P., Chen Y., Park J.-W., Blanc J.-F., Bolondi L., Klumpen H.-J., Chan S. L., Zagonel V., Pressiani T., Ryu M.-H., Venook A. P., Hessel C., Borgman-Hagey A. E., Schwab G. und Kelley, Robin K., 2018. *Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma*. *N Engl J Med*. 379 (1), S. 54–63.
- [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] Berg C., 1997. *Tumorhypoxie bei maligner Progression*. *Pharmazeutische Zeitung* 1997 (09/1997), S. n.a.
- [4] Bergers G. und Hanahan, Douglas, 2008. *Modes of resistance to anti-angiogenic therapy*. *Nature reviews. Cancer* 8 (8), S. 592–603.
- [5] Bouattour M., Raymond E., Qin S., Cheng A.-L., Stammberger U., Locatelli G. und Faivre, Sandrine, 2018. *Recent developments of c-Met as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma*. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 67 (3), S. 1132–1149.
- [6] Chen C. und Lou, Tao, 2017. *Hypoxia inducible factors in hepatocellular carcinoma*. *Oncotarget* 8 (28), S. 46691–46703.
- [7] Chen K.-F., Chen H.-L., Tai W.-T., Feng W.-C., Hsu C.-H., Chen P.-J. und Cheng, Ann-Lii, 2011. *Activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway mediates acquired resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma cells*. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 337 (1), S. 155–161.
- [8] Choi S. B., Han H. J., Kim W. B., Song T. J. und Choi, S. Y., 2017. *VEGF Overexpression Predicts Poor Survival in Hepatocellular Carcinoma*. *Open medicine (Warsaw, Poland)* 12 (n.a.), S. 430–439.
- [9] 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.

- [10] Edelman M. J. und Mao, Li, 2013. *Resistance to anti-angiogenic agents: a brief review of mechanisms and consequences*. Translational lung cancer research 2 (4), S. 304–307.
- [11] Europäische Kommission, 2018. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 12.11.2018 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2016)5865(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „CABOMETYX - Cabozantinib“: Aktenzeichen C(2018)7608 (final)*. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181112142721/dec_142721_de.pdf, abgerufen am: 20.11.2018.
- [12] European Medicines Agency (EMA), 2014. *Follow-up Scientific Advice: Cabozantinib (XL184), dated 22 May 2014. data on file*.
- [13] European Medicines Agency (EMA), 2018. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Regorafenib (Stand Oktober 2018)*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 22.11.2018.
- [14] Falk T., Gonzalez R. T. und Sherman, Scott J., 2010. *The yin and yang of VEGF and PEDF: multifaceted neurotrophic factors and their potential in the treatment of Parkinson's Disease*. International journal of molecular sciences 11 (8), S. 2875–2900.
- [15] Galle P. R., Forner A., Llovet J. M., Mazzaferro V., Piscaglia F., Raoul J.-L., Schirmacher P. und Vilgrain, Valérie, 2018. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. Journal of hepatology 69 (1), S. 182–236.
- [16] Gay C. M., Balaji K. und Byers, L. A., 2017. *Giving AXL the axe: targeting AXL in human malignancy*. British journal of cancer 116 (4), S. 415–423.
- [17] Goyal L., Muzumdar M. D. und Zhu, Andrew X., 2013. *Targeting the HGF/c-MET pathway in hepatocellular carcinoma*. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 19 (9), S. 2310–2318.
- [18] Han P., Li H., Jiang X., Zhai B., Tan G., Zhao D., Qiao H., Liu B., Jiang H. und Sun, Xueying, 2017. *Dual inhibition of Akt and c-Met as a second-line therapy following acquired resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma cells*. Molecular oncology 11 (3), S. 320–334.
- [19] Horwitz E., Stein I., Andreozzi M., Nemeth J., Shoham A., Pappo O., Schweitzer N., Tornillo L., Kanarek N., Quagliata L., Zreik F., Porat R. M., Finkelstein R., Reuter H., Koschny R., Ganten T., Mogler C., Shibolet O., Hess J., Breuhahn K., Grunewald M., Schirmacher P., Vogel A., Terracciano L., Angel P., Ben-Neriah Y. und Pikarsky, Eli, 2014. *Human and mouse VEGFA-amplified hepatocellular carcinomas are highly sensitive to sorafenib treatment*. Cancer discovery 4 (6), S. 730–743.
- [20] Hu C.-T., Wu J.-R., Cheng C.-C. und Wu, Wen-Sheng, 2017. *The Therapeutic Targeting of HGF/c-Met Signaling in Hepatocellular Carcinoma: Alternative Approaches*. Cancers 9 (6), S. 58.
- [21] Ipsen Pharma GmbH, 2018a. *Fachinformation CABOMETYX™ 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand November 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021250>, abgerufen am: 19.11.2018.
- [22] Ipsen Pharma GmbH, 2018b. *Fachinformation COMETRIQ® 20 mg/80 mg Hartkapseln (Stand August 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020217>, abgerufen am: 14.10.2018.

- [23] Karagolar Z. F., Koc D., Iscan E., Erdal E. und Atabey, N., 2016. *Elevated hepatocyte growth factor expression as an autocrine c-Met activation mechanism in acquired resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma cells*. *Cancer science* 107 (4), S. 407–416.
- [24] Kim J. H., Kim H. S., Kim B. J., Jang H. J. und Lee, Jin, 2017. *Prognostic value of c-Met overexpression in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis and review*. *Oncotarget* 8 (52), S. 90351–90357.
- [25] Kudo M., 2011. *Future treatment option for hepatocellular carcinoma: a focus on brigatinib*. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)* 29 (3), S. 316–320.
- [26] Kudo M., 2018. *Cabozantinib as a Second-Line Agent in Advanced Hepatocellular Carcinoma*. *Liver Cancer* 7 (2), S. 123–133.
- [27] Lau E.Y.T., Lo J., Cheng B. Y. L., Ma M. K. F., Lee J. M. F., Ng J. K. Y., Chai S., Lin C. H., Tsang S. Y., Ma S., Ng I. O. L. und Lee, Terence Kin Wah, 2016. *Cancer-Associated Fibroblasts Regulate Tumor-Initiating Cell Plasticity in Hepatocellular Carcinoma through c-Met/FRA1/HEY1 Signaling*. *Cell reports* 15 (6), S. 1175–1189.
- [28] Lee H.-J., Jeng Y.-M., Chen Y.-L., Chung L. und Yuan, Ray-Hwang, 2014. *Gas6/Axl pathway promotes tumor invasion through the transcriptional activation of Slug in hepatocellular carcinoma*. *Carcinogenesis* 35 (4), S. 769–775.
- [29] 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.
- [30] Liu J., Wang K., Yan Z., Xia Y., Li J., Shi L., Zou Q., Wan X., Jiao B., Wang H., Wu M., Zhang Y. und Shen, Feng, 2016. *Axl Expression Stratifies Patients with Poor Prognosis after Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma*. *PLOS ONE* 11 (5), S. e0154767.
- [31] Marquardt J. U., Galle P. R. und Teufel, Andreas, 2012. *Molecular diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma (HCC): an emerging field for advanced technologies*. *Journal of hepatology* 56 (1), S. 267–275.
- [32] McKeown S. R., 2014. *Defining normoxia, physoxia and hypoxia in tumours-implications for treatment response*. *The British journal of radiology* 87 (1035), S. 20130676.
- [33] Moeini A., Cornella H. und Villanueva, Augusto, 2012. *Emerging signaling pathways in hepatocellular carcinoma*. *Liver Cancer* 1 (2), S. 83–93.
- [34] Peng S., Wang Y., Peng H., Chen D., Shen S., Peng B., Chen M., Lencioni R. und Kuang, Ming, 2014. *Autocrine vascular endothelial growth factor signaling promotes cell proliferation and modulates sorafenib treatment efficacy in hepatocellular carcinoma*. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 60 (4), S. 1264–1277.
- [35] Pubchem – Open Chemistry Database, 2018. *Cabozantinib – Compound Summary for CID 25102847*. Verfügbar unter:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cabozantinib#section=Top>, abgerufen am: 14.11.2018.
- [36] Reichl P., Dengler M., van Zijl F., Huber H., Führlinger G., Reichel C., Sieghart W., Peck-Radosavljevic M., Grubinger M. und Mikulits, Wolfgang, 2015. *Axl activates*

- autocrine transforming growth factor- β signaling in hepatocellular carcinoma.* Hepatology (Baltimore, Md.) 61 (3), S. 930–941.
- [37] Sendor A. B., Hacker K. E., Chen S., Corona A. L., Sen O., Chiang D. Y., Snaveley A., Rogers A. B., Montgomery S. A., Rathmell W. K. und McRee, Autumn J., 2015. *Von Hippel-Lindau status influences phenotype of liver cancers arising from PTEN loss.* Gastrointestinal cancer : targets and therapy 5 (n.a.), S. 61–71.
- [38] Sennino B. und McDonald, Donald M., 2012. *Controlling escape from angiogenesis inhibitors.* Nature reviews. Cancer 12 (10), S. 699–709.
- [39] Stacker S. A., Williams S. P., Karnezis T., Shayan R., Fox S. B. und Achen, Marc G., 2014. *Lymphangiogenesis and lymphatic vessel remodelling in cancer.* Nature reviews. Cancer 14 (3), S. 159–172.
- [40] Tanaka M. und Iwakiri, Yasuko, 2016. *The Hepatic Lymphatic Vascular System: Structure, Function, Markers, and Lymphangiogenesis.* Cellular and molecular gastroenterology and hepatology 2 (6), S. 733–749.
- [41] Vogel A., Cervantes A., Chau I., Daniele B., Llovet J., Meyer T., Nault J.-C., Neumann U., Ricke J., Sangro B., Schirmacher P., Verslype C., Zech C. J., Arnold D. und Martinelli, E., 2018. *Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Annals of Oncology 29 (Supplement_4), S. iv238-iv255.
- [42] Xiang Q., Chen W., Ren M., Wang J., Zhang H., Deng D. Y. B., Zhang L., Shang C. und Chen, Yajin, 2014. *Cabozantinib suppresses tumor growth and metastasis in hepatocellular carcinoma by a dual blockade of VEGFR2 and MET.* Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 20 (11), S. 2959–2970.
- [43] 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., 2011. *Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth.* Molecular cancer therapeutics 10 (12), S. 2298–2308.
- [44] You W.-K. und McDonald, Donald M., 2008. *The hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway as a therapeutic target to inhibit angiogenesis.* BMB reports 41 (12), S. 833–839.
- [45] Zhang H., Wang Q., Liu J. und Cao, Haoqiang, 2018. *Inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway reverses sorafenib-derived chemo-resistance in hepatocellular carcinoma.* Oncology Letters 15 (6), S. 9377–9384.
- [46] Zhuang P.-Y., Shen J., Zhu X.-D., Lu L., Wang L., Tang Z.-Y. und Sun, Hui-Chuan, 2013. *Prognostic roles of cross-talk between peritumoral hepatocytes and stromal cells in hepatocellular carcinoma involving peritumoral VEGF-C, VEGFR-1 and VEGFR-3.* PLOS ONE 8 (5), S. e64598.