

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Cabozantinib (Cometriq®)*

Ipsen Pharma GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.06.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<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>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	22
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	22

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel .....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	21

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Cabozantinib.....	8
Abbildung 2-2: Signalübertragung von Rezeptor-Tyrosinkinasen.....	9
Abbildung 2-3: Molekulare Mechanismen der pathogenen RET-Aktivierung.....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADP	Adenosindiphosphat (Adenosine Diphosphate)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat (Adenosine Triphosphate)
AXL	Tyrosinkinase-Rezeptor (Synonym für GAS6-Rezeptor) (Tyrosine-Protein Kinase Receptor)
CL/F	mittlere Clearance
CYP	Cytochrome P <sub>450</sub>
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
FLT3	FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3 (FMS-like Tyrosine Kinase 3)
FMS	Name eines Onkogens das vom SM-FeSV transportiert wird
GAS6-Rezeptor	Growth-Arrest-Specific Gene-6-Receptor (Synonym für AXL)
GI	Gastrointestinal
HCC	Leberzellkarzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HGF	Hepatozyten-Wachstumsfaktor (Hepatocyte Growth Factor)
HGFR	Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein (Synonym für MET) (Hepatocyte Growth Factor-Receptor protein)
HR	Hazard Ratio
IC <sub>50</sub>	Halbmaximale mittlere inhibitorische Konzentration
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
KIT	Stammzellefaktor-Rezeptor (Mast/Stem Cell Growth Factor Receptor)
MDCK	Madin-Darby Canine Kidney
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MET	Mesenchymale-Epitheliale Transition (Synonym für HGFR) (Mesenchymal Epithelial Transition Faktor)
MRP2	Multidrug resistance-associated protein 2
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PPES	Palmar-plantares Erythrodisästhesie-Syndrom
PRES	Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	Rat Sarcoma
RCC	Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma)
RET	Rearranged during Transfection
RTKI	Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor
SE	Standardfehler (Standard Error)
SM-FeSV	McDonough Strain of Feline Sarcoma Virus
V/F	Volumen der Verteilung
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
VEGFR2	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2)
WF	Wachstumsfaktor

## 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</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Cometriq®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XE26 (Fachinformation), L01XE07 (amtlicher deutscher ATC-Code)</b>
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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
–	EU/1/13/890/001	20 mg	21 × 20 mg Kapseln
–	EU/1/13/890/002	20 mg+80 mg	7 × 20 mg+7 × 80 mg Kapseln
–	EU/1/13/890/003	20 mg+80 mg	21 × 20 mg+7 × 80 mg Kapseln
10357803	EU/1/13/890/004	20 mg	84 × 20 mg Kapseln
10357832	EU/1/13/890/005	20 mg+80 mg	28 × 20 mg+28 × 80 mg Kapseln
10357826	EU/1/13/890/006	20 mg+80 mg	84 × 20 mg+28 × 80 mg Kapseln
EU: Europäische Union; PZN: Pharmazentralnummer Quelle: Ipsen Pharma 2021a			

**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.*

**Chemische und pharmakologische Eigenschaften von Cabozantinib**

Bei dem Wirkstoff Cabozantinib handelt es sich um ein sogenanntes „small molecule“ mit der Molekülformel C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> und dem International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)-Namen N-{4-[(6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide. Cabozantinib liegt in zwei verschiedenen Formen vor: als freie Base (Molekülformel: C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, Molmasse: 501,51 g/mol) und als Salz (Molekülformel: C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>.C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>5</sub>) (National Center for Biotechnology Information 2020). Die chemische Struktur der freien Base ist in Abbildung 2-1 dargestellt.

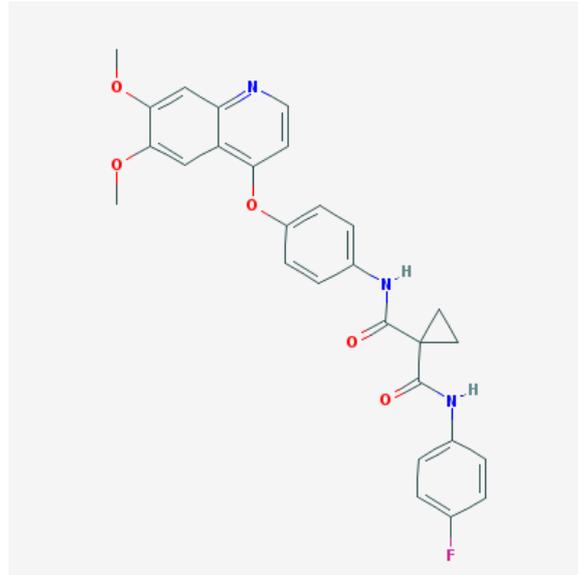


Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Cabozantinib.

Quelle: National Center for Biotechnology Information 2020.

*In vitro* liegt die Plasmaproteinbindung von Cabozantinib bei  $\geq 99,7\%$ , das orale Volumen der Verteilung (V/F) bei ca. 349 Liter (Standardfehler [SE]:  $\pm 2,73\%$ ). Die maximale Plasmakonzentration wird etwa 2 bis 5 Stunden nach der oralen Verabreichung der Dosis erreicht (Ipsen Pharma 2021a).

Cabozantinib ist ein Substrat für den CYP3A4-Metabolismus. *In vitro* wurde eine Hemmung des Metaboliten XL184 N-Oxid bei Einsatz von Antikörpern gegen CYP3A4 von 80 % gemessen. Beim Einsatz von Antikörpern gegen CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 und CYP2E1 wurde keine Wirkung auf die Bildung von Cabozantinib-Metaboliten festgestellt. CYP2C9-Antikörper erreichten eine Reduktion von  $< 20\%$  (Ipsen Pharma 2021a).

Bei gesunden Probanden liegt die Plasmahalbwertszeit bei Verabreichung einer Einzeldosis Cabozantinib bei etwa 120 Stunden. Bei einer wiederholten Gabe von Cabozantinib beträgt die Plasmahalbwertszeit bei Tumorpatienten etwa 55 Stunden, die Clearance (CL/F) etwa 106 Liter pro Tag (4,4 L/Stunde, SE:  $\pm 2,98\%$ ). Die Ausscheidung von Cabozantinib erfolgt hauptsächlich über Fäzes, aber auch über den Urin (Ipsen Pharma 2013, 2021a).

### Wirkmechanismus von Cabozantinib

#### ***Bedeutung der Tyrosinkinasen bei der Entstehung eines malignen Tumors***

Um den Wirkmechanismus von Cabozantinib zu erklären, wird zunächst die Bedeutung der Tyrosinkinasen bei Tumorentstehung und -wachstum vorangestellt.

Tyrosinkinasen sind Enzyme, die durch ihre Fähigkeit zur Übertragung von einer Phosphatgruppe an Zellsubstraten eine "Ein/Aus"-Funktion in vielen zellulären Signalkaskaden haben. Rezeptor-Tyrosinkinasen sind auf der Zelloberfläche lokalisiert. Weitere Tyrosinkinasen befinden sich im Zellplasma oder Zellkern (Du und Lovly 2018; Müller-Tidow et al. 2007). Die Signalübertragung einer Rezeptor-Tyrosinkinase wird in Abbildung 2-2 schematisch dargestellt.

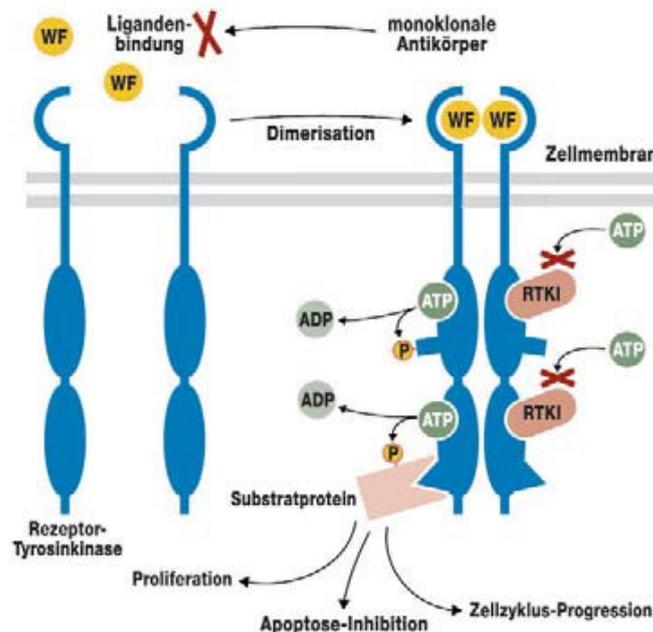


Abbildung 2-2: Signalübertragung von Rezeptor-Tyrosinkinasen.

Quelle: Müller-Tidow et al. 2007.

Abkürzungen: ADP: Adenosindiphosphat, ATP: Adenosintriphosphat, RTKI: Rezeptor-Tyrosinkinasen-Inhibitor (z. B. Cabozantinib), WF: Wachstumsfaktor.

In der schematischen Abbildung 2-2 ist zu erkennen, dass die Transmembranrezeptoren auf der Zellaußenseite von Liganden, in der Grafik als Wachstumsfaktoren (WF) bezeichnet, aktiviert werden. Dadurch nähern sich die Rezeptor-Tyrosinkinasen einander an, was als Dimerisation bezeichnet wird. Durch die nun geringen räumlichen Abstände phosphorylieren sich die Tyrosinkinasen gegenseitig. Dieser, als Autophosphorylierung bezeichnete, Prozess führt dazu, dass verstärkt Phosphate an die Substratproteine abgegeben werden, die wiederum aktiviert werden. Die aktivierten Proteine tragen auf diese Weise zur Balance zwischen Zellteilung (Proliferation) und –tod (Apoptose) bei. Der extrazelluläre Ansatz mittels monoklonaler Antikörper ist im Kontext der Tyrosinkinase-Inhibitoren nicht von Bedeutung (Hinze et al. 2000; Yakes et al. 2011).

Die betroffenen Tyrosinkinasen, dieses gilt insbesondere für die Rezeptor-Tyrosinkinasen Mesenchymale-Epitheliale Transition (MET) und Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor (VEGFR)-2, sind aufgrund von übermäßig exprimierten Liganden (Wachstumsfaktoren) fehlreguliert und geben übermäßig viele Signalproteine ab, was zur Proliferation, Metastasierung und Tumorangiogenese (Neubildung von Blutgefäßen von Tumoren) führt (Bentzien et al. 2013; Müller-Tidow et al. 2007; Yakes et al. 2011).

Weitere aktivierende Fehlregulierungen von Tyrosinkinasen können durch eine Fusion mit einem Brückenprotein im Zellplasma oder durch eine aktivierende Mutationen verursacht werden, welches eine dauerhafte Aktivierung der Zellproliferation bzw. Inhibition des Zelltodes bewirkt (Du und Lovly 2018; Müller-Tidow et al. 2007). Bei einer Mutation der Rearranged during Transfection (RET)-Tyrosinkinase kommt es ebenfalls zu einer vermehrten Expressierung von Substratproteinen. Im Fall einer multiplen endokrinen Neoplasie vom Typ 2B (MEN 2B) in Verbindung mit einem positiven RET M918T-Mutationsstatus geschieht dies mit oder ohne Dimerisation (siehe Abbildung 2-3) (Wagner et al. 2012).

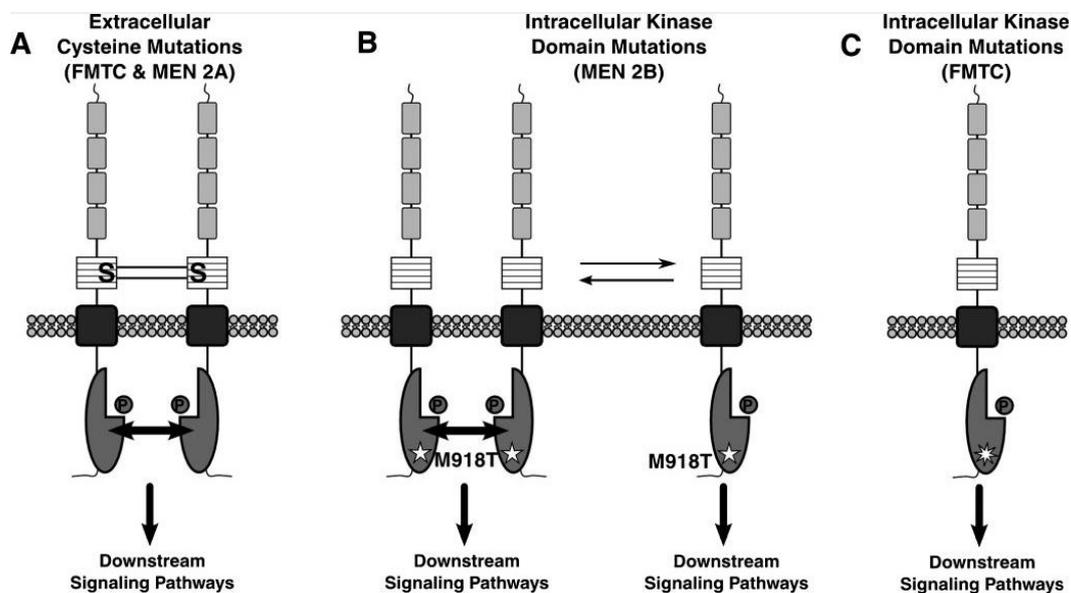


Abbildung 2-3: Molekulare Mechanismen der pathogenen RET-Aktivierung.

Quelle: Wagner et al. 2012.

Aufgrund ihrer zentralen Rolle bei der Tumorentstehung gelten Tyrosinkinasen als wichtiger Angriffspunkt durch die zielgerichteten Krebstherapien. Tyrosinkinasen wirken im Inneren der Zelle auf die ATP-Rezeptoren, indem sie diese blockieren (siehe Abbildung 2-2) (Deutsches Krebsforschungszentrum 2018; Du und Lovly 2018; Müller-Tidow et al. 2007).

Klassische Zytostatika setzen am Nukleotid/Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Stoffwechsel oder an Replikationsmechanismen wie der Mitose an. Maligne Zellen weisen eine quantitativ

höhere Zellteilungsrate auf, weshalb diese stärker geschädigt werden als gesunde Zellen. Da jedoch auch letztere geschädigt werden, geht eine Therapie mit klassischen Zytostatika mit teils gravierenden Nebenwirkungen einher. Der Ansatz zielgerichteter Therapien, zu denen auch die Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren zählt, liegt auf Tumorzellproteinen, die erst durch eine Mutation überaktiviert beziehungsweise verstärkt exprimiert werden. Die Behandlung setzt auf qualitative Unterschiede zwischen gesunden und malignen Zellen.

Blockiert ein einziger zytostatischer Wirkstoff verschiedene Tyrosinkinase-Rezeptoren gleichzeitig, spricht man von einem Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor (Müller-Tidow et al. 2007).

### ***Wirkmechanismus von Cabozantinib – Verhinderung des Fluchtwegs***

Cabozantinib ist ein oraler Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor. Er bindet sich an verschiedenen Tyrosinkinase-Rezeptoren mit einer hohen Affinität (Ipsen Pharma 2021a). Seine antitumoröse Wirkung beruht auf der Hemmung von Tyrosinkinase-Rezeptoren (MET, VEGFR-2, RET, Stammzellfaktor-Rezeptor (KIT), Fms-ähnliche Tyrosinkinase 3 (FLT3), GAS6-Rezeptor (AXL)), die an der Entstehung und am Wachstum von Tumoren sowie an der Gefäßneubildung beteiligt sind (Ipsen Pharma 2021a; Karras et al. 2013).

Im Folgenden werden die Wirkmechanismen von Cabozantinib im Zusammenhang mit den Tyrosinkinase-Rezeptoren RET, VEGFR-2 und MET sowie im Kontext des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) dargestellt.

Der primäre Ansatzpunkt von Cabozantinib ist der Tyrosinkinase-Rezeptor RET. Der RET ist ein Protoonkogen, das auf dem Chromosom 10 liegt. Aktivierte Mutationen im RET-Protoonkogen stellen eine Schlüsselrolle bei der Entstehung eines MTC dar (Lanzi et al. 2009; Viola et al. 2013). Es existieren unterschiedliche Mutationen des RET-Rezeptors. Von besonderer Bedeutung ist hierbei eine Mutation an Kodon 918, auch M918T-Mutation genannt. In Abbildung 2-3 ist exemplarisch eine RET-M918T-Mutation dargestellt. Solche Mutationen sind mit der Aggressivität des Tumors und mit einer entsprechend geringeren Überlebensrate der Patienten assoziiert (Kouvaraki et al. 2005; Schilling et al. 2001; Viola et al. 2013). Der Wirkmechanismus von Cabozantinib beruht darauf, dass der Wirkstoff unter anderem den RET-Rezeptor inhibiert (Hart und Boer 2013). Die Wirksamkeit von Cabozantinib wurde ebenso bei Patienten mit RET-Wildtyp-Rezeptor beobachtet (Ipsen Pharma 2021a).

Einen weiteren Anteil an der Wirksamkeit von Cabozantinib hat die Hemmung der tumorösen Aktivität durch die Blockade des VEGFR-2. Der VEGFR spielt ebenfalls eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von vielen Tumorarten (Hart und Boer 2013). *In vitro* und *in vivo* Untersuchungen haben gezeigt, dass die Expression von vaskulärem endothelialeem Wachstumsfaktor (VEGF) mit der Aggressivität des Tumors korreliert und eine Überexpression die Vaskularisierung (Neubildung/Ausweitung von Blutgefäßen) und das Tumorwachstum steigert (Belletti et al. 1999; Viglietto et al. 1995). In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass verschiedene kleine Moleküle und Proteintherapeutika, die an dem VEGFR-2 ansetzen, eine Reduktion der Tumorgröße und ein Anstieg des Überlebens

bewirken. Daher gilt der VEGFR-2 als ein zentraler Mediator der Tumorangiose (Hurwitz et al. 2004).

Der dritte Ansatzpunkt von Cabozantinib ist MET, ein Protoonkogen, das für das Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein (HGFR/MET) kodiert (Hart und Boer 2013). Der Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF) wird von Fibroblasten gebildet und kann an seinen Rezeptor MET binden. Wenn dies geschieht, werden das Zellwachstum, die Angiose und die Zellmigration vorangetrieben. Zudem kommt es zu einer Umwandlung von epithelialen Zellen zu einem mesenchymalen Erscheinungsbild (funktionsloses Bindegewebe) (Siegmund-Schultze 2013). Es konnte gezeigt werden, dass der MET-Pfad eine wichtige Rolle bei der Resistenzentwicklung der VEGFR-Hemmung spielt (Shojaei et al. 2010; Yakes et al. 2011). Durch die Hemmung des MET-Rezeptors vermindert bzw. unterbindet Cabozantinib daher die, in Abschnitt 2.1.2 beschriebenen, Folgen einer Überexprimierung oder Aktivierung von MET.

Eine Therapie mit nur einem Ansatzpunkt an einer einzigen Tyrosinkinase (z. B. VEGFR-2) führt oftmals zu einer ansteigenden Invasivität des Tumors, vermehrten Metastasen und zu einer ausbleibenden dauerhaften Remission des Primärtumors. Dies wird dadurch erklärt, dass durch die Hemmung dieser Tyrosinkinase die Aktivität anderer Signalpfade (z. B. MET) ansteigt (Hart und Boer 2013; Paez-Ribes et al. 2009). Zudem können bedeutende Resistenzen gegenüber Tyrosinkinase-Inhibitoren auftreten, welche die langfristige Wirksamkeit der Behandlung einschränken (Giunti et al. 2013). Der Vorteil von Cabozantinib besteht darin, dass neben RET und VEGFR-2 auch der MET-Rezeptor inhibiert werden kann, sodass dieser Fluchtweg für die Tumorzellen an mehreren Stellen versperrt ist.

Cabozantinib hemmt somit *in vitro* in einer großen Reihe von Tumorzelllinien die endotheliale Zelltubulusformation, die Zellbewegung, Zellinvasion und das Zellwachstum. Verschiedene *in vivo*-Studien zeigen weiterhin, dass Cabozantinib die Phosphorylierung bei MET und VEGFR hemmt und den Tumor- und endothelialen Zelltod fördert bzw. zu einer Zerstörung des Tumorgefäßsystems führt (Viola et al. 2013; Yakes et al. 2011). In vorklinischen Tumormodellen konnten für diesen Wirkstoff weiterhin eine dosisabhängige Hemmung des Tumorstums und der Metastasenbildung, sowie eine Tumorrückbildung gezeigt werden (Ipsen Pharma 2021a).

### Fazit

In der Konsequenz ist Cabozantinib ein Wirkstoff, der aufgrund seiner Fähigkeit, die unterschiedlichen Signalwege (vor allem RET, MET und VEGFR-2) zu hemmen, eine starke antitumoröse Wirkung auf das MTC zeigt (Elisei et al. 2013). Dieser ist in Form von Kapseln in einer oralen Dosis von 140 mg einmal täglich zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung zugelassen. Die niedriger dosierte Tablettenform von Cabozantinib mit 60 mg Wirkstoff, die nachfolgend für weitere Indikationen zugelassen wurde, ist nicht bioäquivalent oder austauschbar mit der Kapselform (Ipsen Pharma 2021a).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Cabozantinib zeigt eine potente Dosis-Wirkungs-Beziehung erstens bei der Hemmung des Tumorwachstums, zweitens bei der Tumorregression und drittens bei der Hemmung der Metastasierung in präklinischen Tumormodellen (Ipsen Pharma 2021a; Kurzrock et al. 2011; Yakes et al. 2011). Aufgrund der Fähigkeit, unterschiedliche Signalwege zu hemmen, können unter einer Behandlung mit Cabozantinib vielversprechende Behandlungserfolge in der seltenen Indikation eines MTC erreicht werden.

## 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 Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>COMETRIQ ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.</p> <p>Bei Patienten, deren <i>Rearranged during Transfection</i>-(RET)-Mutationsstatus unbekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über die individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (siehe wichtige Informationen in den Abschnitten 4.4 und 5.1).</p> <p>Auszug aus den Abschnitten 4.4 und 5.1 (Wortlaut, auf den in der Indikation verwiesen wird):</p> <p><b>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</b></p> <p>In der zulassungsrelevanten klinischen Studie kam es bei 79 % bzw. 72 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten zu Dosissenkungen bzw. Dosisunterbrechungen. Bei 41 % der Patienten</p>	ja	21.03.2014	A

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs- erteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>waren zwei Dosissenkungen erforderlich. Der mediane Zeitraum bis zur ersten Dosissenkung betrug 43 Tage und bis zur ersten Dosisunterbrechung 33 Tage. Daher wird in den ersten acht Wochen der Behandlung eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p><u>Perforationen, Fisteln und intraabdominale Abszesse</u></p> <p>Unter Cabozantinib wurden schwerwiegende Magen-Darm-Perforationen und Fisteln, manchmal mit tödlichem Verlauf, sowie intraabdominale Abszesse beobachtet. Patienten, bei denen vor kurzem eine Radiotherapie durchgeführt wurde, die an einer entzündlichen Darmerkrankung (wie z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Peritonitis oder Divertikulitis) leiden, bei denen der Tumor die Luftröhre, Bronchien oder Speiseröhre infiltriert hat, die unter Komplikationen eines vorausgegangenen chirurgischen Eingriffs im GI-Trakt leiden (insbesondere wenn diese mit Heilungsverzögerungen oder unvollständiger Heilung einhergehen) oder die unter Komplikationen einer vorausgegangenen Radiotherapie der Brusthöhle (einschließlich des Mediastinums) leiden, sollten vor Beginn der Cabozantinib-Therapie und in der Folge engmaschig auf Symptome für Perforationen und Fisteln überwacht werden. Bei Auftreten von Mukositis nach dem Beginn der Therapie sollten nicht-GI Fisteln gegebenenfalls ausgeschlossen werden. Cabozantinib sollte bei Patienten mit GI Perforation oder einer GI oder nicht-GI Fistel abgesetzt werden.</p> <p><u>Thromboembolische Ereignisse</u></p> <p>Unter Cabozantinib wurden venöse Thromboembolien, inklusive Lungenembolie, und arterielle Thromboembolien, manchmal tödlich, beobachtet. Cabozantinib sollte daher bei Patienten mit einem Risiko für Thromboembolien oder entsprechenden Ereignissen in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten, die einen akuten Herzinfarkt oder eine andere</p>			

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>orphan (ja / nein)</b>	<b>Datum der Zulassungs- erteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>klinisch signifikante arterielle thromboembolische Komplikation erleiden, muss Cabozantinib abgesetzt werden.</p> <p><u>Blutungen</u></p> <p>Unter Cabozantinib wurden schwere Blutungen, manchmal tödlich, beobachtet. Patienten mit Anzeichen für einen Tumorbefall der Luftröhre oder Bronchien oder einer Vorgeschichte mit Hämoptyse vor Einleitung der Behandlung sollten vor Beginn der Cabozantinib-Therapie sorgfältig untersucht werden. Bei Patienten mit schweren Blutungen oder vor kurzem aufgetretener Hämoptyse soll Cabozantinib nicht angewendet werden.</p> <p><u>Aneurysmen und Arterien-dissektion</u></p> <p>Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arterien-dissektion begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Cabozantinib sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.</p> <p><u>Gastrointestinale Störungen</u></p> <p>Diarrhö, Übelkeit/Erbrechen, Appetitabnahme und Stomatitis/Schmerzen im Mund waren einige der am häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8). Es sollte unverzüglich eine medizinische Behandlung, inklusive einer unterstützenden Therapie mit Antiemetika, Antidiarrhoika oder Antazida eingeleitet werden, um Dehydratation, Elektrolytstörungen und Gewichtsverlust zu vermeiden. Eine Dosisunterbrechung oder -reduktion bzw. ein dauerhafter Abbruch der Behandlung mit Cabozantinib sollten bei anhaltenden oder wieder auftretenden signifikanten gastrointestinalen Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p><u>Wundheilungsstörungen</u></p> <p>Unter Cabozantinib wurden Wundheilungsstörungen beobachtet. Die Behandlung mit Cabozantinib sollte nach Möglichkeit mindestens 28 Tage vor einem geplanten chirurgischen Eingriff,</p>			

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>orphan (ja / nein)</b>	<b>Datum der Zulassungs- erteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>inklusive zahnärztlicher Eingriffe oder Operationen, beendet werden. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Cabozantinib-Therapie nach der Operation sollte sich auf die klinische Beurteilung einer angemessenen Wundheilung stützen. Bei Patienten mit behandlungsbedürftigen Wundheilungsstörungen soll Cabozantinib abgesetzt werden.</p> <p><u>Hypertonie</u></p> <p>Unter Cabozantinib wurde Hypertonie beobachtet. Alle Patienten sollten auf Hypertonie untersucht und bei Bedarf mit einer antihypertensiven Standardtherapie behandelt werden. Bei schwerer und trotz Antihypertensiva-Therapie persistierender Hypertonie sollte die Cabozantinib-Dosis reduziert werden. Bei schwerer Hypertonie, die trotz Antihypertensiva-Therapie und Reduktion der Cabozantinib-Dosis fortbesteht, sollte Cabozantinib abgesetzt werden, ebenso bei Auftreten einer hypertensiven Krise.</p> <p><u>Osteonekrose</u></p> <p>Unter Cabozantinib wurden Fälle von Osteonekrose des Kiefers beobachtet. Vor Beginn sowie regelmäßig während einer Cabozantinib-Behandlung soll eine zahnärztliche Untersuchung durchgeführt werden. Die Patienten müssen eine Unterweisung in Mundhygiene erhalten. Vor invasiven zahnärztlichen Eingriffen oder geplanten zahnärztlichen Operationen soll die Cabozantinib-Behandlung nach Möglichkeit mindestens 28 Tage ausgesetzt werden. Vorsicht ist bei Patienten geboten, die Arzneimittel erhalten, die mit Kieferosteonekrose assoziiert sind, wie z. B. Bisphosphonate. Bei Auftreten einer Kieferosteonekrose muss Cabozantinib abgesetzt werden.</p> <p><u>Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom</u></p> <p>Unter Cabozantinib wurden Fälle von palmar-plantarem Erythrodyssästhesie-Syndrom (PPES) beobachtet. Bei Auftreten eines schweren PPES sollte eine Unterbrechung der Cabozantinib-Therapie in Erwägung gezogen werden. Sobald das</p>			

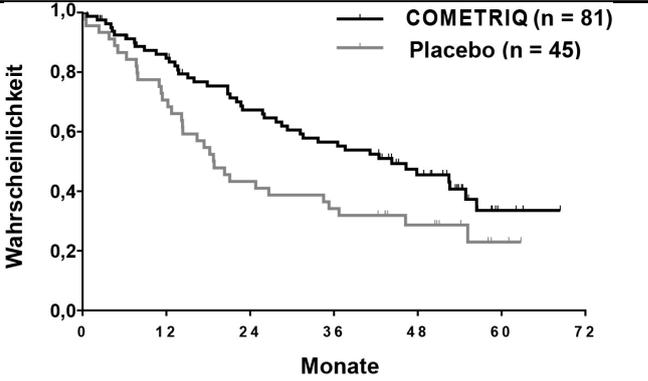
## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs- erteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>PPES auf Grad 1 abgeklungen ist, sollte die Cabozantinib-Behandlung mit einer niedrigeren Dosis wieder aufgenommen werden.</p> <p><u>Proteinurie</u></p> <p>Unter Cabozantinib wurde Proteinurie beobachtet. Der Urin sollte während der Cabozantinib-Behandlung regelmäßig auf Protein untersucht werden. Bei Patienten, die ein nephrotisches Syndrom entwickeln, sollte Cabozantinib abgesetzt werden.</p> <p><u>Reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom</u></p> <p>Das Auftreten eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) wurde unter Cabozantinib beobachtet. Dieses Syndrom sollte bei jedem Patienten mit Symptomen, die auf ein PRES hinweisen, einschließlich Krampfanfällen, Kopfschmerzen, visuellen Störungen, Verwirrung oder veränderter Mentalfunktion, in Betracht gezogen werden. Die Cabozantinib-Behandlung muss bei Patienten mit PRES abgesetzt werden.</p> <p><u>Verlängerung des QT-Intervalls</u></p> <p>Cabozantinib sollte bei Patienten mit einem verlängerten QT-Intervall in der Vorgeschichte bei Patienten, die mit Antiarrhythmika behandelt werden oder bei Patienten mit einer relevanten Vorerkrankung des Herzens, Bradykardie oder Elektrolytstörungen mit Vorsicht angewendet werden. Bei der Anwendung von Cabozantinib ist während der Behandlung eine regelmäßige Überwachung mittels EKG und Elektrolytuntersuchungen (Kalzium, Kalium und Magnesium im Serum) zu erwägen. Die gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren, die zu einem Anstieg der Cabozantinib-Plasmakonzentrationen führen können, sollte mit Vorsicht erfolgen.</p> <p><u>CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren</u></p> <p>Cabozantinib ist ein CYP3A4-Substrat. Die gleichzeitige Anwendung von Cabozantinib mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol</p>			

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs- erteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>führte zu einem Anstieg des Cabozantinib-Plasmaspiegels. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Cabozantinib mit Substanzen, die starke CYP3A4-Inhibitoren sind. Die gleichzeitige Anwendung von Cabozantinib mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin führte zu einer Abnahme des Cabozantinib-Plasmaspiegels. Deshalb sollte die Langzeitanwendung von starken CYP3A4-Induktoren mit Cabozantinib vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).</p> <p><u>P-Glykoprotein-Substrate</u></p> <p>In einem bidirektionalen Assaysystem mit MDCK-MDR1-Zellen erwies sich Cabozantinib als Inhibitor (<math>IC_{50} = 7,0 \mu M</math>), aber nicht als Substrat von P-Glykoprotein (P-gp)-Transportaktivitäten. Daher kann Cabozantinib die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten P-gp-Substraten potenziell erhöhen. Die Patienten sollten deshalb vor der Anwendung eines P-gp-Substrats (wie z. B. Fexofenadin, Aliskiren, Ambrisentan, Dabigatranetexilat, Digoxin, Colchicin, Maraviroc, Posaconazol, Ranolazin, Saxagliptin, Sitagliptin, Talinolol, Tolvaptan) während der Einnahme von Cabozantinib gewarnt werden.</p> <p><u>MRP2-Inhibitoren</u></p> <p>Die Gabe von MRP2-Inhibitoren kann zu einem Anstieg der Cabozantinib-Plasmakonzentration führen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von MRP2-Inhibitoren (wie z. B. Cyclosporin, Efavirenz, Emtricitabin) mit Vorsicht erfolgen.</p> <p>[...]</p> <p><b>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</b></p> <p>[...]</p> <p><u>RET-Mutationsstatus</u></p> <p>Von den 215 Patienten, deren Daten zur Ermittlung des Mutationsstatus ausreichend waren, wurden 78,6 % (n = 169) als positiv für eine RET-Mutation eingestuft (126 davon waren positiv für die M918T-Mutation) und 21,4 % (n = 46)</p>			

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs- erteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>als negativ. Bei zusätzlichen 115 Teilnehmern konnte der RET-Mutationsstatus nicht ermittelt werden oder war unklar. Alle drei Subgruppen zeigten eine Zunahme des PFS im Cabozantinib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm (HR 0,23; 0,53 bzw. 0,30 für die Subgruppen mit positivem, negativem und unbekanntem RET-Mutationsstatus). Die in diesen Subgruppen gemessenen objektiven Ansprechraten waren im Allgemeinen konsistent mit den PFS-Ergebnissen, wobei die Subgruppen mit positivem, negativem oder unbekanntem RET-Mutationsstatus, Tumoransprechraten von 32 %, 22 % bzw. 25 % zeigten.</p> <p>Eine weitere genetische Analyse zeigte, dass ein geringer Anteil der Patienten somatische Tumormutationen in HRAS, KRAS oder NRAS aufwies. Diese Patienten (n = 16) zeigten eine signifikante Verlängerung des PFS (HR von 0,15) und eine objektive Ansprechraten von 31 %. Bei Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus ohne Nachweis einer RAS-Mutation (n = 33) zeigte sich ein geringerer Nutzen für das PFS unter Cabozantinib (HR von 0,87) und eine niedrigere Ansprechraten von 18 % verglichen mit anderen Mutationssubgruppen.</p> <p>Eine signifikante Verbesserung des OS wurde in der Subgruppe von Patienten beobachtet, die positiv für die RET M918T Mutation waren (n = 81/219 Cabozantinib-Arm): 44,3 Monate im Cabozantinib-Arm vs. 18,9 Monate im Placebo-Arm (HR = 0,60; p = 0,0255). Keine Verbesserung in Bezug auf das OS zeigte sich bei den RET M918T-negativen Subgruppen und solchen mit unbekanntem Mutationsstatus.</p> <p>Siehe Abbildung 3</p> <p><b>Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analyse des OS von Teilnehmern mit RET M918T-Mutation</b></p>			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs- erteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
 <p>[...]</p>			
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>CYP3A4: Cytochrom P<sub>450</sub> 3A4; EKG: Elektrokardiogramm; GI: Gastrointestinal;  HR: Hazard Ratio; IC<sub>50</sub>: halbmaximale mittlere inhibitorische Konzentration;  MDCK: Madin-Darby Canine Kidney; MRP<sup>2</sup>: Multidrug resistance-associated protein 2;  OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PPES: palmar-plantares  Erythrodysästhesie-Syndrom; PRES: posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom;  RAS: Rat Sarcoma; RET: Rearranged during Transfection; VEGF: Vaskulärer endothelialer  Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)</p>			

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet sind der Fachinformation von Cometriq<sup>®</sup> (Stand Februar 2021) entnommen (Ipsen Pharma 2021a).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungs- erteilung</b>
<p>Cabozantinib ist in anderer Darreichungsform und Wirkstärke<sup>1</sup> und somit als Arzneimittel nicht austauschbar unter dem Handelsnamen CABOMETRYX<sup>®</sup> am 09.09.2016 im zentralen Verfahren bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassen worden. Die Zulassung wurde am 08.05.2018, 12.11.2018 und 26.03.2021 erweitert.</p> <p>Das vollständige Anwendungsgebiet lautet:</p> <p><b>Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC)</b></p> <p>CABOMETRYX ist als Monotherapie indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe Abschnitt 5.1)</li> <li>– bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (siehe Abschnitt 5.1)</li> </ul> <p>CABOMETRYX ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><b>Leberzellkarzinom (hepatocellular carcinoma, HCC)</b></p> <p>CABOMETRYX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.</p>	<p>09.09.2016 08.05.2018 12.11.2018 26.03.2021</p>
<p>1: Im Fertigarzneimittel Cometriq<sup>®</sup> wird Cabozantinib (Cabozantinib [(2S)-2-hydroxybutandioat]) als Hartkapsel in den Wirkstärken 20 mg und 80 mg dargereicht, während Cabometryx<sup>®</sup> (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 (Cabometryx<sup>®</sup>) und Cabozantinib Kapseln (Cometriq<sup>®</sup>) 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> <p>EMA: Europäische Arzneimittelbehörde; HCC: Leberzellkarzinom; RCC: Nierenzellkarzinom; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</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 zum Anwendungsgebiet sind der Fachinformation von Cabometyx® (Stand April 2021) (Ipsen Pharma 2021b) 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 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. Belletti B., Ferraro P., Arra C., Baldassarre G., Bruni P., Staibano S., Rosa G. de, Salvatore G., Fusco A., Persico M. G. und Viglietto, G. 1999. *Modulation of in vivo growth of thyroid tumor-derived cell lines by sense and antisense vascular endothelial growth factor gene*. *Oncogene* 18 (34), S. 4860–4869.
2. Bentzien F., Zuzow M., Heald N., Gibson A., Shi Y., Goon L., Yu P., Engst S., Zhang W., Huang D., Zhao L., Vysotskaia V., Chu F., Bautista R., Cancilla B., Lamb P., Joly A. H. und Yakes, F. Michael 2013. *In vitro and in vivo activity of cabozantinib (XL184), an inhibitor of RET, MET, and VEGFR2, in a model of medullary thyroid cancer*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 23 (12), S. 1569–1577.
3. Deutsches Krebsforschungszentrum 2018. *Zielgerichtete Krebstherapien: Wie funktionieren sie?* Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/service/iblatt/iblatt-zielgerichtete-krebstherapien.pdf>, abgerufen am: 11.02.2020.
4. Du Z. und Lovly, Christine M. 2018. *Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer*. *Molecular cancer* 17 (1), S. 58.
5. Elisei R., Schlumberger M. J., Muller S. P., Schoffski P., Brose M. S., Shah M. H., Licitra L., Jarzab B., Medvedev V., Kreissl M. C., Niederle B., Cohen E. E. W., Wirth L. J., Ali H., Hessel C., Yaron Y., Ball D., Nelkin B. und Sherman, Steven I. 2013. *Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer*. *J Clin Oncol* 31 (29), S. 3639–3646.
6. European Medicines Agency (EMA) 2014. *Follow-up Scientific Advice: Cabozantinib (XL184), dated 22 May 2014. data on file*.
7. Giunti S., Antonelli A., Amorosi A. und Santaripa, Libero 2013. *Cellular signaling pathway alterations and potential targeted therapies for medullary thyroid carcinoma*. *International journal of endocrinology* 2013 (803171), S. 1–16.

8. Hart C. D. und Boer, Richard H. de 2013. *Profile of cabozantinib and its potential in the treatment of advanced medullary thyroid cancer*. *OncoTargets and therapy* 6 (Keine Angabe), S. 1–7.
9. Hinze R., Gimm O., Taubert H., Bauer G., Dralle H., Holzhausen H. J. und Rath, F. W. 2000. *Regulation of proliferation and apoptosis in sporadic and hereditary medullary thyroid carcinomas and their putative precursor lesions*. *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 437 (3), S. 256–263.
10. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W., Cartwright T., Hainsworth J., Heim W., Berlin J., Baron A., Griffing S., Holmgren E., Ferrara N., Fyfe G., Rogers B., Ross R. und Kabbinavar, Fairouz 2004. *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. *The New England journal of medicine* 350 (23), S. 2335–2342.
11. Ipsen Pharma 2013. *Cabozantinib, 20 and 80 mg Capsules 2.5 Clinical Overview*,
12. Ipsen Pharma 2021a. *COMETRIQ® 20 mg/80 mg Hartkapseln (Stand: Februar 2021): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020217>, abgerufen am: 15.04.2021.
13. Ipsen Pharma 2021b. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) CABOMETYX® 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand April 2021)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021250>, abgerufen am: 20.05.2021.
14. Karras S., Pontikides N. und Krassas, Gerasimos E. 2013. *Pharmacokinetic evaluation of cabozantinib for the treatment of thyroid cancer*. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 9 (4), S. 507–515.
15. Kouvaraki M. A., Shapiro S. E., Perrier N. D., Cote G. J., Gagel R. F., Hoff A. O., Sherman S. I., Lee J. E. und Evans, Douglas B. 2005. *RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 15 (6), S. 531–544.
16. Kurzrock R., Sherman S. I., Ball D. W., Forastiere A. A., Cohen R. B., Mehra R., Pfister D. G., Cohen E. E. W., Janisch L., Nauling F., Hong D. S., Ng C. S., Ye L., Gagel R. F., Frye J., Muller T., Ratain M. J. und Salgia, Ravi 2011. *Activity of XL184 (Cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer*. *J Clin Oncol* 29 (19), S. 2660–2666.
17. Lanzi C., Cassinelli G., Nicolini V. und Zunino, Franco 2009. *Targeting RET for thyroid cancer therapy*. *Biochemical pharmacology* 77 (3), S. 297–309.
18. Müller-Tidow C., Krug U., Brunnberg U., Berdel W. E. und Serve, Hubert 2007. *Tyrosinkinase als Ziele neuer onkologischer Therapien*. *Dtsch Arztebl International* 104 (19), S. A1312-1319.
19. National Center for Biotechnology Information 2020. *PubChem Database. Cabozantinib, CID=25102847*. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cabozantinib>, abgerufen am: 23.01.2020.
20. Paez-Ribes M., Allen E., Hudock J., Takeda T., Okuyama H., Vinals F., Inoue M., Bergers G., Hanahan D. und Casanovas, Oriol 2009. *Antiangiogenic therapy elicits*

*malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis.*  
Cancer cell 15 (3), S. 220–231.

21. Schilling T., Burck J., Sinn H. P., Clemens A., Otto H. F., Hoppner W., Herfarth C., Ziegler R., Schwab M. und Raue, F. 2001. *Prognostic value of codon 918 (ATG--ACG) RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma.* International journal of cancer 95 (1), S. 62–66.
22. 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.
23. Siegmund-Schultze N. 2013. *Onkologie: MET-Inhibitor mögliche neue Option.* Deutsches Ärzteblatt 110 (11), S. A517-A517.
24. Viglietto G., Maglione D., Rambaldi M., Cerutti J., Romano A., Trapasso F., Fedele M., Ippolito P., Chiappetta G. und Botti, G. 1995. *Upregulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) and downregulation of placenta growth factor (PlGF) associated with malignancy in human thyroid tumors and cell lines.* Oncogene 11 (8), S. 1569–1579.
25. Viola D., Cappagli V. und Elisei, Rossella 2013. *Cabozantinib (XL184) for the treatment of locally advanced or metastatic progressive medullary thyroid cancer.* Future oncology (London, England) 9 (8), S. 1083–1092.
26. Wagner S. M., Zhu S., Nicolescu A. C. und Mulligan, Lois M. 2012. *Molecular mechanisms of RET receptor-mediated oncogenesis in multiple endocrine neoplasia 2.* Clinics (Sao Paulo, Brazil) 67 (S1), S. 77–84.
27. 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.