

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabozantinib (Cometriq[®])

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 21.07.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
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	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
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: Inhibitorische Aktivität von Cabozantinib im Vergleich zu Vandetanib	12
Tabelle 2-4: Charakteristika von Cabozantinib und Vandetanib bei MTC.....	13
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Cabozantinib	7
Abbildung 2-2: Signalübertragung von Rezeptor-Tyrosinkinasen.	8
Abbildung 2-3: Molekulare Mechanismen der pathogenen RET-Aktivierung.....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphat (Adenosine Diphosphate)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
ATP	Adenosintriphosphat (Adenosine Triphosphate)
AXL	Tyrosinkinase-Rezeptor (Synonym für GAS-6-Rezeptor) (Tyrosine-Protein Kinase Receptor)
BSC	Bestmöglich unterstützende Behandlung (Best-Supportive-Care)
CL/F	mittlere Clearance
CYP	Cytochrome P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBRT	externe Strahlentherapie (External Beam Radiation Therapy)
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
FLT-3	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-Rezeptor (Synonym für AXL)
HGF	Hepatozyten-Wachstumsfaktor (Hepatocyte Growth Factor)
HGFR	Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein (Synonym für MET) (Hepatocyte Growth Factor-Receptorprotein)
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration (Half Maximal Inhibitory Concentration)
KID	Krebsinformationsdienst
KIT	Stammzellfaktor-Rezeptor (Mast/Stem Cell Growth Factor Receptor)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MET	Mesenchymale-Epitheliale Transition (Synonym für HGFR) (Mesenchymal Epithelial Transitions Faktor)
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
nM	Nanomolar (Nanomolar)
PZN	Pharmazentralnummer
RET	Rearranged during Transfection

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

RNS	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RTKI	Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor
SE	Standardfehler (Standard Error)
SM-FeSV	McDonough Strain of Feline Sarcoma Virus
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
Std.	Stunde
Tie-2	Tunica interna endotheliale Zellkinase 2
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)
V/F	Volumen der Verteilung
WF	Wachstumsfaktor
z. B.	zum Beispiel

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
Handelsname:	Cometriq[®]
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
PZN-10357803	EU/1/13/890/004	60 mg	84 x 20 mg Kapseln
PZN-10357832	EU/1/13/890/005	100 mg	28 x 20 mg + 28 x 80 mg Kapseln
PZN-10357826	EU/1/13/890/006	140 mg	84 x 20 mg + 28 x 80 mg Kapseln

Quelle: Sobi GmbH, 2014 (1, 2).

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 $C_{28}H_{24}FN_3O_5$ und dem IUPAC-Namen *N*-[4-(6,7-dimethoxyquinolin-4-yloxy)phenyl]-*N'*-[4-fluorophenyl] cyclopropane-1,1-dicarboxamide). Cabozantinib liegt in zwei verschiedenen Formen vor: als freie Base (Molekülformel: $C_{28}H_{24}FN_3O_5$, Molmasse: 501,51 g/mol) und als Salz (Molekülformel: $C_{28}H_{24}FN_3O_5 \cdot C_4H_6O_5$) (3). Die chemische Struktur der freien Base ist in [Abbildung 2-1](#) dargestellt.

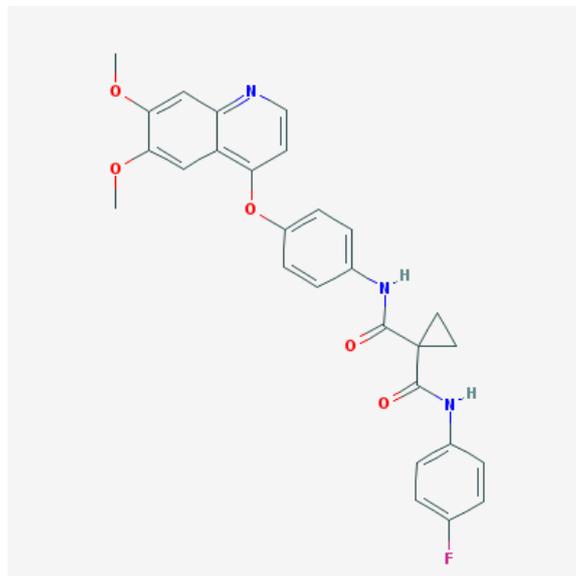


Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Cabozantinib

Quelle: PubChem Compound Database, 2008 (3).

In vitro liegt die Plasmaproteinbindung von Cabozantinib bei $\geq 99,7\%$, das orale Volumen der Verteilung (V/F) bei ca. 349 Liter (SE: $\pm 2,73\%$). Die maximale Plasmakonzentration wird etwa 2 bis 5 Stunden nach der oralen Verabreichung der Dosis erreicht (1, 2).

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 % (1, 2).

Die mittlere Clearance (CL/F) beträgt zum Zeitpunkt eines stabilen Zustandes etwa 5,9 Liter pro Stunde. 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/Std., Standardfehler [SE]: ± 2.98 %). Die Ausscheidung von Cabozantinib erfolgt hauptsächlich über Fäzes, aber auch über den Urin (1, 2).

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 (4). Die Signalübertragung einer Rezeptor-Tyrosinkinase wird in [Abbildung 2-2](#) schematisch dargestellt.

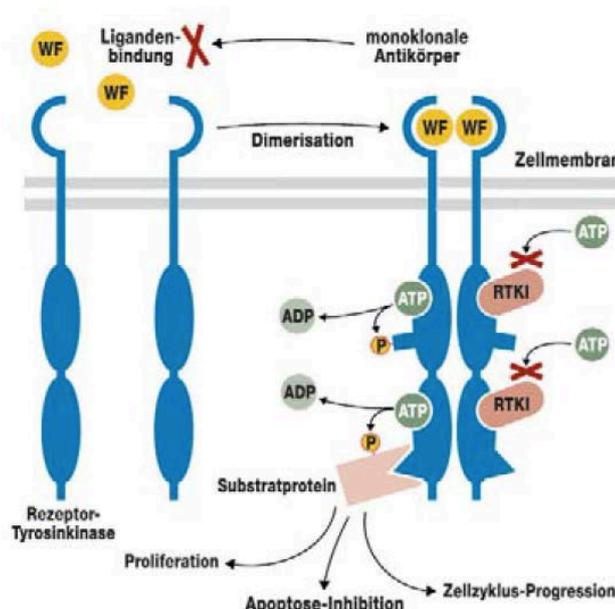


Abbildung 2-2: Signalübertragung von Rezeptor-Tyrosinkinasen.

Quelle: Müller-Tidow et al., 2007 (4).

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 transmembralen Rezeptoren 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 ([5, 6](#)).

Die betroffenen Tyrosinkinasen, dieses gilt insbesondere für die Rezeptor-Tyrosinkinasen MET und 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 ([4, 6, 7](#)).

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 ([4](#)). Bei einer Mutation der 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](#)) ([8](#)).

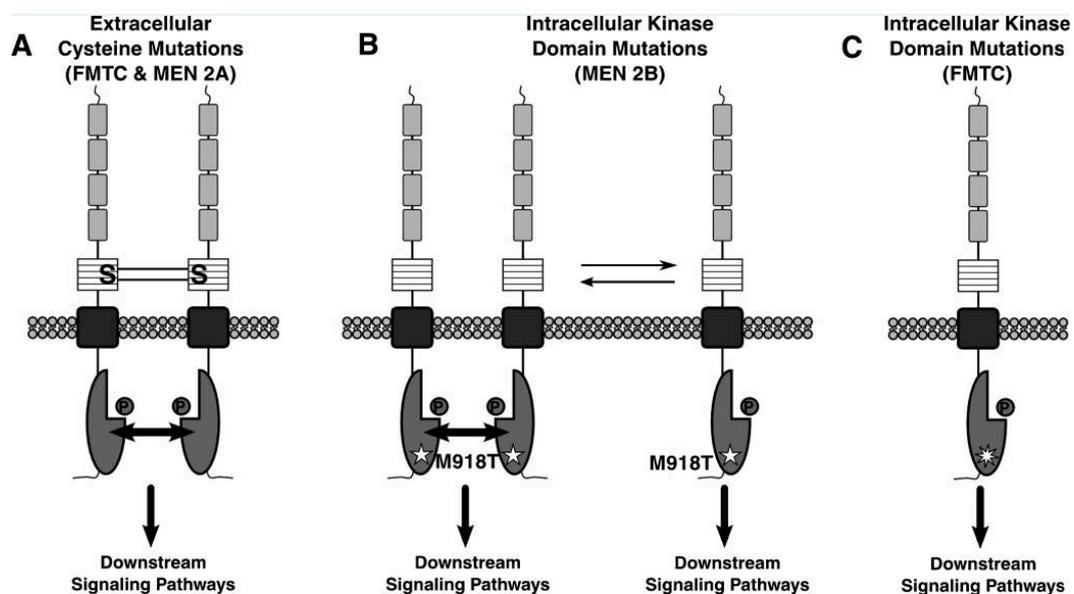


Abbildung 2-3: Molekulare Mechanismen der pathogenen RET-Aktivierung.

Quelle: Wagner et al., 2012 ([8](#)).

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](#), Teil oberhalb der Zellmembran). (4, 9).

Klassische Zytostatika setzen am Nukleotid/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 Tyrosinkinasen 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 Tyrosinkinasen gleichzeitig, spricht man von einem Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor (4).

Wirkmechanismus von Cabozantinib - Verhinderung des Fluchtwegs

Cabozantinib ist ein oraler Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor. Er bindet sich an verschiedenen Tyrosinkinasen mit einer hohen Affinität (1, 2). Seine antitumoröse Wirkung beruht auf der Hemmung von Tyrosinkinasen (MET, VEGFR-2, RET, KIT, FLT-3 (FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3), AXL (GAS-6-Rezeptor), TIE-2,), die an der Entstehung und am Wachstum von Tumoren sowie an der Gefäßneubildung beteiligt sind (1, 2, 10).

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

Der primäre Ansatzpunkt von Cabozantinib ist der Tyrosinkinaserezeptor 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 (11, 12). 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 (11, 13, 14). Der Wirkmechanismus von Cabozantinib beruht darauf, dass der Wirkstoff unter anderem den RET-Rezeptor inhibiert (15). Die Wirksamkeit von Cabozantinib wurde ebenso bei Patienten mit RET-Wildtyp-Rezeptor beobachtet (1, 2).

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 (15). *In vitro* und *in vivo* Untersuchungen haben gezeigt, dass die Expression von VEGF mit der Aggressivität des Tumors korreliert und eine Überexprimierung die Vaskularisierung (Neubildung/Ausweitung von Blutgefäßen) und das Tumorstadium steigert (16, 17). 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 Tumorigenese (18).

Der dritte Ansatzpunkt von Cabozantinib ist MET, ein Protoonkogen, das für das Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein (HGFR/MET) kodiert (15). Der HGF wird von Fibroblasten gebildet und kann an seinen Rezeptor MET binden. Wenn dies geschieht, werden das Zellwachstum, die Angiogenese und die Zellmigration vorangetrieben. Zudem kommt es zu einer Umwandlung von epithelialen Zellen zu einem mesenchymalen Erscheinungsbild (funktionsloses Bindegewebe) (19). Es konnte gezeigt werden, dass der MET-Pfad eine wichtige Rolle bei der Resistenzentwicklung der VEGFR-Hemmung spielt (6, 20). 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 (15). Zudem können bedeutende Resistenzen gegenüber Tyrosinkinase-Inhibitoren auftreten, welche die langfristige Wirksamkeit der Behandlung einschränken (21). 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 (6, 11). In vorklinischen Tumormodellen konnten für diesen Wirkstoff weiterhin eine dosisabhängige Hemmung des Tumorwachstums und der Metastasenbildung, sowie eine Tumorrückbildung gezeigt werden (1, 2).

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 (22).

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 (1, 2, 6, 23). Aufgrund der Fähigkeit, unterschiedliche Signalwege zu hemmen, können unter einer Behandlung mit Cabozantinib vielversprechende Behandlungserfolge in der seltenen Indikation eines MTC erreicht werden.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom stehen als nicht-medikamentöse Therapien die externe Bestrahlung (EBRT), die Radiofrequenz- oder Chemotherapie zur Verfügung. Die Zielsetzung ist palliativ. Als medikamentöse Therapien wird der Einsatz von RET- oder VEGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Cabozantinib oder Vandetanib empfohlen. Der Einsatz von Chemotherapie als Erstlinientherapie wird abgelehnt. (24-29).

Im Folgenden wird der Wirkmechanismus von Vandetanib gegenüber Cabozantinib dargestellt.

Vandetanib wird verabreicht zur „Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung“ (30).

Vandetanib hemmt - wie Cabozantinib - die Tyrosinkinasen VEGFR-2, und RET. Zusätzlich hemmt Vandetanib den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) (11). Die beiden Tyrosinkinasehemmer unterscheiden sich auch im Grad der Hemmung der einzelnen Rezeptoren. Tabelle 2-3 zeigt eine Übersicht über die mittlere hemmende Konzentration (IC₅₀) von Cabozantinib im Vergleich zu Vandetanib.

Tabelle 2-3: Inhibitorische Aktivität von Cabozantinib im Vergleich zu Vandetanib

Ansatzpunkt	Cabozantinib IC ₅₀ (nM)	Vandetanib IC ₅₀ (nM)
VEGFR-2	0,035	40
c-Met	1,3-14,6	-
RET	5,2	100
c-Kit	4,6	>20.000
Flt3	11,3	-
AXL (GAS6-Rezeptor)	7	-
Tie2	14,3	2.500
EGFR	-	500

Quelle: Hart et al., 2013 (15) und Wedge et al. 2002 (31).

Abkürzung: IC₅₀: mittlere inhibitorische Konzentration, nM: nanomolar.

In in-vitro-Modellen der Angiogenese hemmte Vandetanib die VEGF-stimulierte endotheliale Zellmigration und das Zellwachstum sowie das Überleben von Zellen und die Bildung neuer Blutgefäße. Weiterhin hemmt Vandetanib die EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase in den Zellen des

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tumors und den Endothelzellen (30), aber auch die EGFR-abhängige Zellproliferation und das Überleben der Zelle (15). Beide Wirkstoffe zeigen eine Wirksamkeit bei MTC Patienten mit einem Wildtyp-RET-Rezeptor und mutiertem RET-Rezeptor (1, 2, 30). Wie genau der Wirkmechanismus von Vandetanib und Cabozantinib in der Indikation des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms funktioniert, ist noch nicht vollständig geklärt (1, 2, 30).

In [Tabelle 2-4](#) sind die Unterschiede zwischen Cabozantinib und Vandetanib zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 2-4: Charakteristika von Cabozantinib und Vandetanib bei MTC

	Cabozantinib (Cometriq®)	Vandetanib (Caprelsa®)
Anwendungsgebiet	Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung (1, 2).	Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung (30)
Gruppe	Multi-Tyrosinkinasehemmer	Multi-Tyrosinkinasehemmer
Wirkmechanismus	Hemmung der Rezeptoren VEGFR-2, MET, RET, KIT	Hemmung der Rezeptoren VEGFR-2, EGFR, RET

Quellen: Sobi GmbH, 2014 (1, 2), AstraZeneca GmbH, 2014 (30), Viola et al., 2013 (11), Verbeek et al., 2011 (32).

Es ist ersichtlich, dass Cabozantinib im Vergleich zu Vandetanib zusätzlich am MET-Signalweg ansetzt. Im Allgemeinen hemmt Cabozantinib quantitativ eine höhere Zahl von Tyrosinkinasen. Vandetanib scheint eine geringere oder keine inhibitorische Aktivität an verschiedenen Rezeptoren zu haben, an denen Cabozantinib eine gute inhibitorische Wirkung gezeigt hat (15).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden [Tabelle 2-5](#) 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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: 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
Cometriq [®] ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.	ja	21. März 2014	A
In Deutschland in keinem weiteren Anwendungsgebiet zugelassen.			
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“; SmPC: Summary of Product Characteristics			

Benennen Sie die den Angaben in [Tabelle 2-5](#) zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet sind der Fachinformation von Cometriq[®] (Stand Mai 2014) entnommen (1, 2).

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 2-6](#) 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 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	nicht zutreffend

Benennen Sie die den Angaben in [Tabelle 2-6](#) 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.

Nicht zutreffend.

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.

Zu 2.1.1

Allgemeine Angaben zum Wirkstoff wurden der Fachinformation von Cometriq® (Stand Mai 2014) entnommen (1, 2).

Zu 2.1.2

Für die Beschreibung des Wirkmechanismus von Cabozantinib wurde im November 2013 eine orientierende Handrecherche in der Literaturlatenbank MEDLINE und im Internet durchgeführt. Weitere hinzugezogene Quellen umfassen von Exelixis Inc. bereitgestellte Dokumente (z. B. clinical study report) und die Fachinformation zu Cometriq®. Der Wirkmechanismus von Vandetanib wurde anhand der identifizierten Literatur und der Fachinformation zu Caprelsa® beschrieben.

Zur Identifizierung weiterer Arzneimittel im Anwendungsgebiet "fortgeschrittenes Schilddrüsenkarzinom" wurde eine Recherche in der Roten Liste® (<http://www.rote-liste.de/>) am 16.01.2014 durchgeführt. Details zur Suchstrategie und Ergebnisse dieser Recherche sind in einem separaten Dokument (/Modul5/Dateien_Modul2/Volltexte/00_Wirkstoffsuche.pdf) zu finden.

Zu 2.2.1

Das zugelassene Anwendungsgebiet wurde der aktuellen Fachinformation von Cometriq®, Stand Mai 2014 (1, 2), entnommen. Angaben zur Zulassung stammen aus der Commission Implementing Decision vom 21.03.2014 (33).

Zu 2.2.2

Um weitere, in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete von Cabozantinib zu ermitteln, wurde im März 2014 eine Recherche in der Roten Liste® Online (<http://www.rote-liste.de/>) durchgeführt. Die Ergebnisse zu dieser Recherche sind in einem separaten Dokument (/Modul5/Dateien_Modul2/Volltexte/00_Anwendungsgebiet.pdf) zu finden.

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

1. Sobi GmbH. Fachinformation Cometriq® 20mg Hartkapseln. Stand Mai 2014. 2014.
2. Sobi GmbH. Fachinformation Cometriq® 20mg/80mg Hartkapseln. Stand Mai 2014. 2014.
3. PubChem. Compound Summary for: CID 25102847 - Cabozantinib. 2008 [04.04.2014]; Verfügbar unter: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/rest/chemical/cabozantinib>.
4. Müller-Tidow C, Krug U, Brunnberg U, Berdel WE, Serve H. Tyrosinkinase als Ziele neuer onkologischer Therapien. 2007 [cited]; 104(19):[1312-9 pp.]. Verfügbar unter: <http://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=55619>.
5. Hinze R, Gimm O, Taubert H, Bauer G, Dralle H, Holzhausen HJ, et al. Regulation of proliferation and apoptosis in sporadic and hereditary medullary thyroid carcinomas and their putative precursor lesions. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2000;437(3):256-63.
6. Yakes FM, Chen J, Tan J, Yamaguchi K, Shi Y, Yu P, et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Molecular cancer therapeutics*. 2011;10(12):2298-308.
7. Bentzien F, Zuzow M, Heald N, Gibson A, Shi Y, Goon L, et al. In vitro and in vivo activity of cabozantinib (XL184), an inhibitor of RET, MET, and VEGFR2, in a model of medullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2013;23(12):1569-77. Epub 2013/05/28.
8. Wagner SM, Zhu S, Nicolescu AC, Mulligan LM. Molecular mechanisms of RET receptor-mediated oncogenesis in multiple endocrine neoplasia 2. *Clinics*. 2012;67(Suppl 1):77-84.
9. Deutsches Krebsforschungszentrum Krebsinformationsdienst. Zielgerichtete Krebstherapien: Wie funktionieren sie? 2014 [cited]. Verfügbar unter: <http://www.krebsinformationsdienst.de/wegweiser/iblatt/iblatt-zielgerichtete-krebstherapien.pdf>.
10. Karras S, Pontikides N, Krassas GE. Pharmacokinetic evaluation of cabozantinib for the treatment of thyroid cancer. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2013;9(4):507-15.
11. Viola D, Cappagli V, Elisei R. Cabozantinib (XL184) for the treatment of locally advanced or metastatic progressive medullary thyroid cancer. *Future Oncol*. 2013;9(8):1083-92.
12. Lanzi C, Cassinelli G, Nicolini V, Zunino F. Targeting RET for thyroid cancer therapy. *Biochem Pharmacol*. 2009;77:297-309.
13. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, Cote GJ, Gagel RF, Hoff AO, et al. RET protooncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid*. 2005;15:531-44.
14. Schilling T, Buerck J, Sinn H, Clemens A, Otto H, Hoepfner W, et al. Prognostic value of codon 918 (ATG/ACG) RET protooncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Int J Cancer* 2001;95:62-6.
15. Hart C, De Boer R. Profile of cabozantinib and its potential in the treatment of advanced medullary thyroid cancer. *Onco Targets and Therapy* 2013;6:1-7.
16. Viglietto G, Maglione D, Rambaldi M, Cerutti J, Romano A, Trapasso F, et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) and downregulation of placenta growth factor (PIGF) associated with malignancy in human thyroid tumors and cell lines. *Endocr Pathol*. 1995;11(8):1569-79.

17. Belletti B, Ferraro P, Arra C, Baldassarre G, Bruni P, Staibano S, et al. Modulation of in vivo growth of thyroid tumor derived cell lines by sense and anti-sense vascular endothelial growth factor gene. *Oncogene*. 1999;18(34):4860-9.
18. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;350(23):2335-42.
19. Siegmund-Schultze N. MET-Inhibitor mögliche neue Option. *Deutsches Ärzteblatt*. 2013;110(11).
20. Shojaei F, Lee JH, Simmons BH, Wong A, Esparza CO, Plumlee PA, et al. HGF/c-Met acts as an alternative angiogenic pathway in sunitinib-resistant tumors. *Cancer Res*. 2010;70(24):10090-100.
21. Giunti S, Antonelli A, Amorosi A, Santarpia L. Cellular signaling pathway alterations and potential targeted therapies for medullary thyroid carcinoma. *International journal of endocrinology*. 2013;2013. Epub 2013/03/20.
22. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, Schoffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(29):3639-46.
23. Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW, Forastiere AA, Cohen RB, Mehra R, et al. Activity of XL184 (Cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(19):2660-6.
24. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV). Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen. AWMF online. 2012:1-75.
25. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Maligne Schilddrüsentumoren. 2010 10.06.2014 [cited]. Verfügbar unter: http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll_b_04.pdf.
26. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;19(6):565-612.
27. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23 Suppl 7:vii110-9.
28. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JW. 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2012;1:5-14.
29. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, Dilawari RA, Doherty GM, Duh Q-Y, et al. Thyroid Carcinoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2010;8(11):1228-74.
30. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Caprelsa 100 mg/300 mg Filmtabletten. Stand Januar 2014.
31. Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, Kendrew J, Chester R, Jackson JA, et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer Res*. 2002;62(16):4645-55.
32. Verbeek HH, Alves MM, de Groot JW, Osinga J, Plukker JT, Links TP, et al. The effects of four different tyrosine kinase inhibitors on medullary and papillary thyroid cancer cells. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(6):E991-5.
33. Europäische Kommission. Commission Implementing Decision. 2014.