

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabozantinib-L-malat (Cabometyx®)

Ipsen Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 24.05.2022

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	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Cabozantinib	8
Abbildung 2-2: Signalübertragung von Rezeptor-Tyrosinkinasen	9
Abbildung 2-3: Molekulare Ziele von Cabozantinib, Sorafenib und Lenvatinib. Der intrazelluläre Signalweg MAPK und der I3K/AKT/mTOR-Signalweg sind an der Entstehung von Schilddrüsenkrebs beteiligt.	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphat
AKT	Proteinkinase B (protein kinase B)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
AXL	Growth arrest specific 6-Rezeptor
c-KIT	Stammzellfaktor-Rezeptor (stem cell factor receptor)
CL/F	Mittlere Clearance
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
FLT3	Fms-ähnliche Tyrosinkinase 3
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (fibroblast growth factor receptor)
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom
h	Stunde
HCC	Leberzellkarzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HGF	Hepatozyten-Wachstumsfaktor (Hepatocyte Growth Factor)
HGFR	Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein (Synonym für MET) (Hepatocyte Growth Factor-Receptor protein)
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
kg	Kilogramm
L	Liter
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase (mitogen-activated protein kinase)
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase (mitogen-activated protein kinase kinase)
MET	Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein (mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase)
mTOR	Ziel des Rapamycins im Säugetier (mammalian target of rapamycin)
mg	Milligramm
mol	Mol
PDGFR	Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (platelet-derived growth factor receptor)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase (phosphoinositide 3-kinase)
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom
PZN	Pharmazentralnummer
RAI	Radiojod
RAF	Schnell beschleunigte Fibrosarkom-Kinase (rapidly accelerated fibrosarcoma kinase)
RAS	Rat sarcoma protein
RCC	Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma)
RET	Rearranged during Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
RTKI	Rezeptor-Tyrosinkinasen-Inhibitor
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor (vascular endothelial growth factor receptor)
VEGFR-2	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor-2
Vc/F	Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments
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

Wirkstoff:	Cabozantinib-L-malat
Handelsname:	Cabometyx
ATC-Code:	L01EX07
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
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. Quelle: Ipsen Pharma GmbH 2022 EU: Europäische Union; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer			

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.

Bei dem Wirkstoff Cabozantinib handelt es sich um einen niedermolekularen Wirkstoff, der mehrere Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK) hemmt, die an Tumorwachstum und Angiogenese, am pathologischen Knochenumbau, an Arzneimittelresistenz und der Entwicklung von Metastasen bei der Krebserkrankung beteiligt sind (Ipsen Pharma GmbH 2022). Die inhibitorische Wirkung von Cabozantinib gegenüber RTK wurde unter anderem am vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR), dem Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein (mesenchymal-epithelial transition factor Proto-onkogen-Rezeptortyrosinkinase, MET), dem growth arrest specific 6-Rezeptor (AXL) und der Rearranged during Transfection (RET)-Tyrosinkinase gezeigt (Grüllich 2018; Ipsen Pharma GmbH 2022; Yakes et al. 2011).

Chemische und pharmakologische Eigenschaften von Cabozantinib

Cabozantinib hat die Molekülformel C₂₈H₂₄FN₃O₅ und den 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: C₂₈H₂₄FN₃O₅, Molmasse: 501,5 g/mol) und als Salz (Molekülformel: C₂₈H₂₄FN₃O₅.C₄H₆O₅, Molmasse: 635,6 g/mol) (National Center for Biotechnology Information 2022). Die chemische Struktur der freien Base ist in Abbildung 2-1 dargestellt.

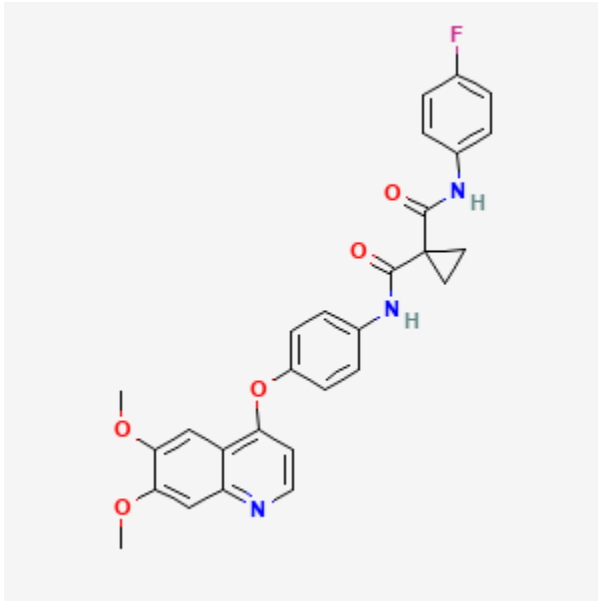


Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Cabozantinib

Quelle: National Center for Biotechnology Information 2022

In vitro liegt die Plasmaproteinbindung von Cabozantinib bei $\geq 99,7\%$, das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments (V_c/F) wird auf 212 Liter geschätzt. Die maximale Plasmakonzentration wird etwa 3 bis 4 Stunden nach der oralen Verabreichung der Dosis erreicht (Ipsen Pharma GmbH 2022; Nguyen et al. 2019).

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 GmbH 2022).

Bei gesunden Probanden liegt die Plasmahalbwertszeit bei Verabreichung unterschiedlicher Dosen von 20 mg bis 140 mg Cabozantinib bei etwa 110 Stunden (Ipsen Pharma GmbH 2022). Die anhand eines Populations-Pharmakokinetik-Modells für einen etwa 70 kg schweren männlichen weißen Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC) geschätzte Clearance (CL/F) beträgt etwa 2,05 L/h (Exelixis 2021). Die mittlere Clearance (CL/F) im Steady-State liegt bei ungefähr 2,48 L/h. Die Ausscheidung von Cabozantinib erfolgt hauptsächlich über Fäzes, aber auch über den Urin (Ipsen Pharma GmbH 2022; Nguyen et al. 2019).

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.

Tyrosinkinassen sind Enzyme, die durch ihre Fähigkeit zur Übertragung von einer Phosphatgruppe an Zellsubstrate eine „Ein/Aus“-Funktion in vielen zellulären Signalkaskaden haben. Rezeptor-Tyrosinkinassen sind auf der Zelloberfläche lokalisiert. Weitere Tyrosinkinassen 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.

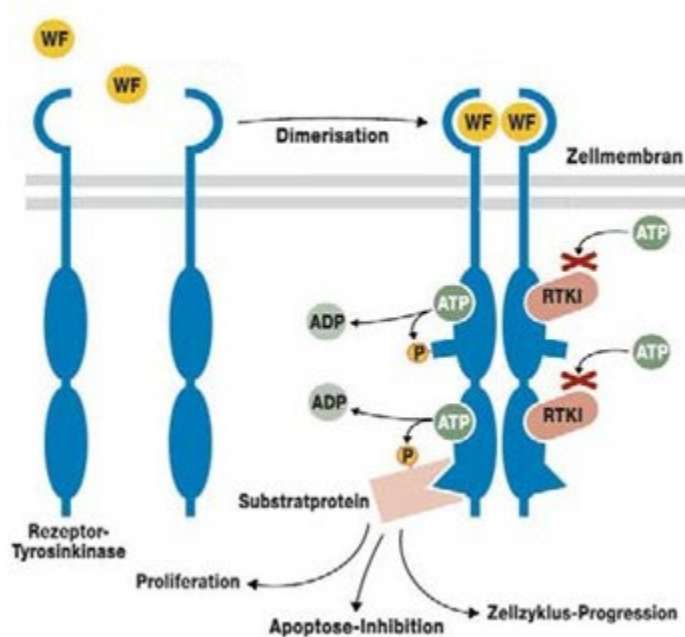


Abbildung 2-2: Signalübertragung von Rezeptor-Tyrosinkinassen

Adaptiert aus: Müller-Tidow et al. 2007

Abkürzungen: ADP: Adenosindiphosphat, ATP: Adenosinriphosphat, RTKI: Rezeptor-Tyrosinkinassen-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-Tyrosinkinassen einander an, was als Dimerisation bezeichnet wird. Durch die nun geringen räumlichen Abstände phosphorylieren sich die intrazellulären Tyrosinkinassen gegenseitig. Dieser, als Autophosphorylierung bezeichnete, Prozess führt dazu, dass verstärkt Phosphate an die Substratproteine abgegeben werden, die wiederum aktiviert werden. Die aktivierten Proteine inhibieren die Apoptose und unterstützen die Zellzyklus-Progression und Proliferation. Auf diese Weise sind sie an der Aufrechterhaltung der Balance zwischen Proliferation und Apoptose beteiligt. Der extrazelluläre Ansatz mittels monoklonaler Antikörper ist im Kontext der Tyrosinkinase-Inhibitoren nicht von Bedeutung (Hinze et al. 2000; Yakes et al. 2011).

RTKs sind an der Steuerung eines breiten Spektrums komplexer biologischer Funktionen beteiligt, darunter Zellwachstum, Überleben, Motilität, Differenzierung und Metabolismus (Lemmon und Schlessinger 2010; Robinson et al. 2000). Unter normalen physiologischen Bedingungen ist das Niveau der RTK-Aktivität eng reguliert. Eine Dysregulation und Fehlfunktion der RTK-Signalübertragung können jedoch zu einer Reihe von schwerwiegenden Krankheiten beim Menschen, insbesondere Krebs, führen (Blume-Jensen und Hunter 2001; Casaletto und McClatchey 2012). Die betroffenen Tyrosinkinase, dieses gilt insbesondere für die Rezeptor-Tyrosinkinase Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein (MET) und vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor (VEGFR)-2, sind aufgrund von übermäßig exprimierten Liganden (Wachstumsfaktoren) fehlreguliert, wodurch es zu einer unregulierten Aktivierung nachfolgender Signalkaskaden kommt, was zur Proliferation, Metastasierung und Tumorangio-genese (Neubildung von Blutgefäßen von Tumoren) führt (Müller-Tidow et al. 2007; Yakes et al. 2011). Erhöhte Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF)-Werte konnten bei rezidivierendem Schilddrüsenkrebs nach einer Operation und bei Patienten mit metastasierender Erkrankung nachgewiesen werden (Klubo-Gwiedzinska et al. 2007; Zhou et al. 2013).

Weitere aktivierende Fehlregulierungen von Tyrosinkinase können durch eine Fusion mit einem Brückenprotein im Zellplasma oder durch eine aktivierende Mutation verursacht werden, welches eine dauerhafte Aktivierung der Zellproliferation bzw. Inhibition apoptotischer Vorgänge bewirkt. Bei einer Mutation der Rearranged during Transfection (RET)-Tyrosinkinase kommt es ebenfalls zu einer vermehrten Expressierung von Substratproteinen (Du und Lovly 2018; Müller-Tidow et al. 2007).

Aufgrund ihrer zentralen Rolle bei der Tumorentstehung gelten Tyrosinkinase als wichtiger Angriffspunkt durch die zielgerichteten Krebstherapien. Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren (RTKI in Abbildung 2-2) wirken im Inneren der Zelle auf die ATP-Rezeptoren, indem sie diese blockieren (Deutsches Krebsforschungszentrum 2020; Du und Lovly 2018; Müller-Tidow et al. 2007) (siehe Abbildung 2-2).

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 zählt, liegt auf Tumorzellproteinen, die erst durch eine Mutation überaktiviert beziehungsweise verstärkt exprimiert werden. Die Behandlung setzt auf Aktivitätsunterschiede innerhalb der oben genannten Signalkaskaden zwischen gesunden und malignen Zellen. Diese können entweder bedingt sein durch aktivitätsfördernde Mutationen oder eine erhöhte Expression der entsprechenden Zielproteine in malignen Zellen.

Blockiert ein einziger inhibitorischer Wirkstoff mehrere Tyrosinkinase 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 mit einer hohen Bindungsaffinität an verschiedene Tyrosinkinasen (Ipsen Pharma GmbH 2022). Seine antitumoröse Wirkung beruht auf der Hemmung von Tyrosinkinasen (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 GmbH 2022; Karras et al. 2013).

Im Folgenden werden die Wirkmechanismen von Cabozantinib an den Tyrosinkinasen VEGFR-2, MET, RET und AXL für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom (DTC) dargestellt (siehe Abbildung 2-3) (Kaae et al. 2021).

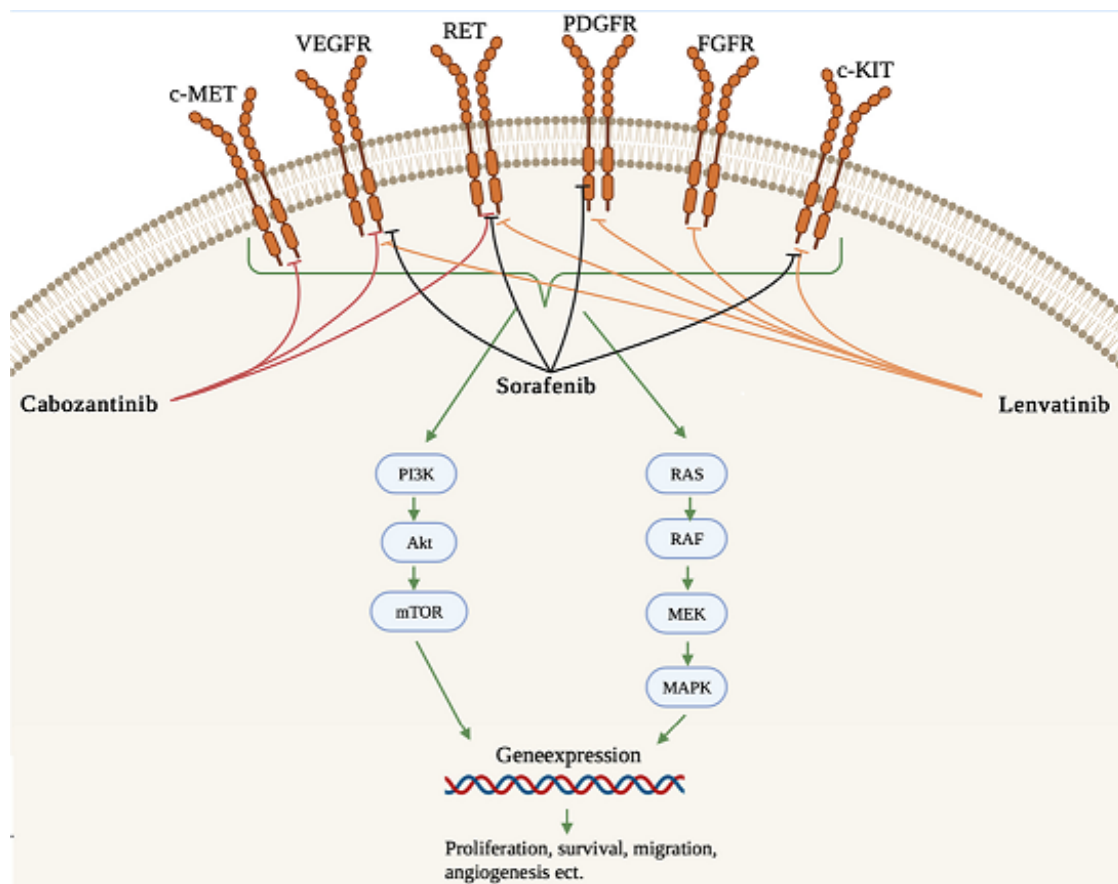


Abbildung 2-3: Molekulare Ziele von Cabozantinib, Sorafenib und Lenvatinib. Der intrazelluläre Signalweg MAPK und der I3K/AKT/mTOR-Signalweg sind an der Entstehung von Schilddrüsenkrebs beteiligt.

Quelle: Kaae et al. 2021

Abkürzungen: AKT: Proteinkinase B, c-KIT: Stammzellfaktor-Rezeptor, FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor, MAPK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase, MEK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase, MET: Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein, mTOR: Ziel des Rapamycins im Säugetier, PDGFR: Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor, PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase, RAF: Schnell beschleunigte Fibrosarkom-Kinase,

RAS: Rat sarcoma protein, RET: Rearranged during Transfection, VEGFR: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor

Einen 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 (Carmeliet und Jain 2011). *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) sowie das Tumorstadium 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 einen Anstieg des Überlebens bewirken. Daher gilt der VEGFR-2 als ein zentraler Mediator der Tumorstadiumgenese (Hurwitz et al. 2004).

Ein weiterer Ansatzpunkt von Cabozantinib ist MET, ein Proto-Onkogen, 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 Angiogenese 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-Signalweg 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 Überexpression oder Aktivierung von MET.

MET und VEGF werden mit der Neoangiogenese, der Invasion und der Ausbreitung von Tumoren assoziiert. Eine Fehlregulierung der MET- und VEGF-Signalwege geht bei verschiedenen Tumorarten mit einer schlechten Prognose einher (Aftab und McDonald 2011; Carmeliet und Jain 2011; Trusolino et al. 2010). Die kombinierte Hemmung des VEGF-Rezeptors und von MET stellt eine Behandlungsmöglichkeit dar, die die Wirksamkeit gegenüber der alleinigen Hemmung eines der beiden Signalwege erhöht und die Resistenz überwinden kann (Sennino und McDonald 2012).

Einen weiteren Anteil an der Wirksamkeit von Cabozantinib hat die Hemmung des RET-Rezeptors. RET ist ein Proto-Onkogen, das für eine Rezeptor-Tyrosin-Kinase kodiert, die am Überleben und der Vermehrung von Tumorzellen beteiligt ist (Drosten et al. 2004). Das DTC wird in die Unterformen papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC), follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC), und Hürthle-Zellkarzinom unterteilt. PTC macht mit ca. 77 % (bei Frauen) bzw. 68 % (bei Männern) an den bösartigen Neuerkrankungen jährlich die mit Abstand häufigste Unterform des DTC aus (RKI 2021). Etwa 10-20 % der Patienten mit PTC weisen chromosomale Translokationen, an denen das RET-Proto-Onkogen beteiligt ist, auf (RET-PTC-Fusionen) (Subbiah et al. 2020). Die Prävalenz von RET-PTC-Fusionen ist nach Strahlenbelastung (50 – 80 %) und bei jungen Erwachsenen mit PTC höher (Ciampi und Nikiforov 2007). Die

gezielte Beeinflussung der RET-RTK-Aktivität stellt eine Behandlungsmöglichkeit für PTC dar (Prescott und Zeiger 2015).

Die inhibitorische Wirkung von Cabozantinib auf den GAS6-Rezeptor (AXL) könnte ein weiteres therapeutisches Ziel bei Radiojod-refraktärem DTC darstellen. AXL wird normalerweise in der Schilddrüse in nicht nachweisbaren oder sehr geringen Mengen exprimiert (Axelrod und Pienta 2014). Die Stimulierung von AXL mit seinem Liganden GAS6 förderte das Überleben von Schilddrüsenkrebs-Zelllinien *in vitro*. Die forcierte Expression oder Aktivierung von AXL in normalen Schilddrüsenzellen der Ratte verringerte die Radiojod (RAI) Aufnahme erheblich. Diese Daten deuten darauf hin, dass die AXL-Expressionswerte als Prädiktor für RAI-Refraktärität und als möglicher Ansatzpunkt zur Behandlung für RAI-refraktäres DTC verwendet werden könnten (Collina et al. 2019).

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; Pàez-Ribes et al. 2009). Zudem können bedeutende Resistenzen gegenüber Tyrosinkinase-Inhibitoren auftreten, welche die langfristige Wirksamkeit der Behandlung einschränken (Aashiq et al. 2019; Porter und Wong 2020). Der Vorteil von Cabozantinib besteht darin, dass neben RET und VEGFR-2 auch der MET-Rezeptor und der GAS6-Rezeptor inhibiert werden können und somit gleichzeitig mehrere Proliferationswege für die Tumorzellen versperren.

Cabozantinib hemmt somit *in vitro* in einer großen Reihe von Tumorzelllinien die endotheliale Zelltubulusformation, die Zellbewegung, die Zellinvasion und die Proliferation. In vorklinischen Tumormodellen konnten für diesen Wirkstoff weiterhin eine dosisabhängige Hemmung des Tumorwachstums und der Metastasenbildung, sowie eine Tumorrückbildung gezeigt werden (Ipsen Pharma GmbH 2022). Zusätzlich zeigen *in vivo*-Studien, dass Cabozantinib die Phosphorylierung bei MET und VEGFR hemmt und den Tumor- und endothelialen Zelltod fördert bzw. zu einer Zerstörung des Tumorgefäßsystems führt (Yakes et al. 2011).

Fazit

Vor dem Hintergrund des bekannten onkogenen Potenzials der MET-, RET-, VEGFR-2 und AXL-Signalwege kann Cabozantinib durch die gezielte Beeinflussung dieser Onkogene neben den VEGFRs zusätzliche krebshemmende Wirkungen bei DTC-Patienten gegenüber selektiveren VEGFR-Inhibitionsstrategien haben.

Cabozantinib zeigt eine potente Dosis-Wirkungs-Beziehung, bei der eine höhere Dosis zu einem stärkeren Effekt führt, erstens bei der Hemmung des Tumorwachstums, zweitens bei der Tumorregression und drittens bei der Hemmung der Metastasierung in präklinischen Tumormodellen (Ipsen Pharma GmbH 2022; Yakes et al. 2011).

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 als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC) indiziert, die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist.	nein	29. April 2022	E
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; RAI: Radiojod			

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.

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
CABOMETYX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.	12. November 2018
<p>CABOMETYX ist als Monotherapie bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe Abschnitt 5.1¹) - bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) (siehe Abschnitt 5.1) <p>CABOMETYX ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1).</p>	<p>08. Mai 2018</p> <p>09. September 2016</p> <p>26. März 2021</p>
Cabozantinib ist in anderer Darreichungsform und Wirkstärke ² und somit als Arzneimittel nicht austauschbar unter dem Handelsnamen COMETRIQ [®] am 21. März 2014 im zentralen Verfahren bei der EMA als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen worden. 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.“	21. März 2014
<p>1: Ipsen Pharma GmbH 2022</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> <p>EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur); 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 in Tabelle 2-4 sind dem Wortlaut der Fachinformation für Cabometyx® (Ipsen Pharma GmbH 2022) und Cometriq® (Ipsen Pharma GmbH 2021) 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. Aashiq M., Silverman D. A., Na'ara S., Takahashi H. und Amit, Moran 2019. *Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: Molecular Basis of Redifferentiation Therapies, Management, and Novel Therapies*. *Cancers* 11 (9), S. 1382.
2. Aftab D. T. und McDonald, D. M. 2011. *MET and VEGF: synergistic targets in castration-resistant prostate cancer*. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 13 (10), S. 703–709.
3. Axelrod H. und Pienta, Kenneth J. 2014. *Axl as a mediator of cellular growth and survival*. *Oncotarget* 5 (19), S. 8818–8852.
4. 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.
5. Blume-Jensen P. und Hunter, T. 2001. *Oncogenic kinase signalling*. *Nature* 411 (6835), S. 355–365.
6. Carmeliet P. und Jain, Rakesh K. 2011. *Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis*. *Nature* 473 (7347), S. 298–307.
7. Casaletto J. B. und McClatchey, Andrea I. 2012. *Spatial regulation of receptor tyrosine kinases in development and cancer*. *Nature reviews. Cancer* 12 (6), S. 387–400.
8. Ciampi R. und Nikiforov, Yuri E. 2007. *RET/PTC rearrangements and BRAF mutations in thyroid tumorigenesis*. *Endocrinology* 148 (3), S. 936–941.
9. Collina F., La Sala L., Liotti F., Prevete N., La Mantia E., Chiofalo M. G., Aquino G., Arenare L., Cantile M., Liguori G., Di Gennaro F., Pezzullo L., Losito N. S., Vecchio G.,

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Botti G., Melillo R. M. und Franco, Renato 2019. *AXL Is a Novel Predictive Factor and Therapeutic Target for Radioactive Iodine Refractory Thyroid Cancer*. *Cancers* 11 (6), S. 785.
10. Deutsches Krebsforschungszentrum 2020. *Zielgerichtete Krebstherapien: Wie funktionieren sie?* Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/service/iblatt/iblatt-zielgerichtete-krebstherapien.pdf>, abgerufen am: 28.09.2021.
11. Drosten M., Hilken G., Böckmann M., Rödicke F., Mise N., Cranston A. N., Dahmen U., Ponder B. A. J. und Pützer, Brigitte M. 2004. *Role of MEN2A-derived RET in maintenance and proliferation of medullary thyroid carcinoma*. *Journal of the National Cancer Institute* 96 (16), S. 1231–1239.
12. Du Z. und Lovly, Christine M. 2018. *Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer*. *Molecular cancer* 17 (1), S. 58.
13. European Medicines Agency (EMA) 2014. *Follow-up Scientific Advice: Cabozantinib (XL184), dated 22 May 2014. data on file*.
14. Exelixis 2021. *Common Technical Document: 2.5 Clinical Overview. Data on file*.
15. Grüllich C. 2018. *Cabozantinib: Multi-kinase Inhibitor of MET, AXL, RET, and VEGFR2*. Recent results in cancer research. *Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer* 211 (Keine Angabe), S. 67–75.
16. 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.
17. 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.
18. 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*. *New England Journal of Medicine* 350 (23), S. 2335–2342.
19. Ipsen Pharma GmbH 2021. *Fachinformation COMETRIQ® 20 mg/80 mg Hartkapseln: Stand September 2021*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020217>, abgerufen am: 26.04.2022.
20. Ipsen Pharma GmbH 2022. *Fachinformation CABOMETYX 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten: Stand: April 2022*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021250>, abgerufen am: 05.05.2022.
21. Kaae A. C., Kreissl M. C., Krüger M., Infanger M., Grimm D. und Wehland, Markus 2021. *Kinase-Inhibitors in Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer-Focus on Occurrence, Mechanisms, and Management of Treatment-Related Hypertension*. *International journal of molecular sciences* 22 (22), S. 1–23.
22. 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.

23. Klubo-Gwiedzinska J., Junik R., Kopczynska E., Juraniec O. und Kardymowicz, Hanna 2007. *The comparison of serum vascular endothelial growth factor levels between patients with metastatic and non-metastatic thyroid cancer, and patients with nontoxic multinodular goiter*. European journal of endocrinology 157 (4), S. 521–527.
24. Lemmon M. A. und Schlessinger, Joseph 2010. *Cell signaling by receptor tyrosine kinases*. Cell 141 (7), S. 1117–1134.
25. Müller-Tidow C., Krug U., Brunnberg U., Berdel W. E. und Serve, Hubert 2007. *Tyrosinkinase als Ziele neuer onkologischer Therapien: Aussichten und Probleme*. Deutsches Ärzteblatt 104 (19), S. A:1312–9.
26. National Center for Biotechnology Information 2022. *COMPOUND SUMMARY Cabozantinib*. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25102847>, abgerufen am: 13.04.2022.
27. Nguyen L., Chapel S., Tran B. D. und Lacy, Steven 2019. *Updated Population Pharmacokinetic Model of Cabozantinib Integrating Various Cancer Types Including Hepatocellular Carcinoma*. Journal of clinical pharmacology 59 (11), S. 1551–1561.
28. Pàez-Ribes M., Allen E., Hudock J., Takeda T., Okuyama H., Viñals 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.
29. Porter A. und Wong, Deborah J. 2020. *Perspectives on the Treatment of Advanced Thyroid Cancer: Approved Therapies, Resistance Mechanisms, and Future Directions*. Frontiers in oncology 10 (Keine Angabe), S. 592202.
30. Prescott J. D. und Zeiger, Martha A. 2015. *The RET oncogene in papillary thyroid carcinoma*. Cancer 121 (13), S. 2137–2146.
31. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Krebs in Deutschland für 2017/2018 – Zusatzauswertungen: Schilddrüsenkrebs C73 - Krebsregisterdaten*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs_node.html, abgerufen am: 13.04.2022.
32. Robinson D. R., Wu Y. M. und Lin, S. F. 2000. *The protein tyrosine kinase family of the human genome*. Oncogene 19 (49), S. 5548–5557.
33. Sennino B. und McDonald, Donald M. 2012. *Controlling escape from angiogenesis inhibitors*. Nature reviews. Cancer 12 (10), S. 699–709.
34. 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.
35. Siegmund-Schultze N. 2013. *MET-Inhibitor mögliche neue Option: Der Tyrosinkinase-Inhibitor Tivantinib, der den MET-Signalweg hemmt, wird bei verschiedenen soliden Tumoren klinisch geprüft. Beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom mit MET-Überexpression ist die Wirksamkeit der Substanz belegt*. Deutsches Ärzteblatt 110 (11), S. A-517.
36. Subbiah V., Yang D., Velcheti V., Drilon A. und Meric-Bernstam, Funda 2020. *State-of-the-Art Strategies for Targeting RET-Dependent Cancers*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 38 (11), S. 1209–1221.

37. Trusolino L., Bertotti A. und Comoglio, Paolo M. 2010. *MET signalling: principles and functions in development, organ regeneration and cancer*. Nature reviews. Molecular cell biology 11 (12), S. 834–848.
38. 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.
39. 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.
40. Zhou Z.-H., Cui X.-N., Xing H.-G., Yan R.-H., Yao D.-K. und Wang, Le-Xin 2013. *Changes and prognostic value of serum vascular endothelial growth factor in patients with differentiated thyroid cancer*. Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre 22 (1), S. 24–28.