

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Axitinib (Inlyta<sup>®</sup>)*

PFIZER PHARMA GmbH  
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers  
Pfizer Limited

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 17.03.2017

# 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>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	20
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	20
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	21
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	21

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Therapeutika zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms mit Anwendungsgebiet .....	8
Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassenen Substanzen .....	10
Tabelle 2-5: IC <sub>50</sub> -Werte von Axitinib für Rezeptor-Tyrosinkinasen .....	17
Tabelle 2-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	20
Tabelle 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	21

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Hemmung des VEGF-Rezeptorsignalsystems durch Axitinib .....	7
Abbildung 2-2: Strukturformel von Axitinib .....	7
Abbildung 2-3: Axitinib ist ein hochpotenter Inhibitor von VEGFR-1 bis -3 .....	18

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
4EBP1	4E-Bindungsprotein
Akt	Proteinkinase B
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AXL	GAS6-Rezeptor
HIF	Hypoxia-Inducible Factor
IC <sub>50</sub>	Halbmaximale inhibitorische Konzentration
MET	Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid (Boten-Ribonukleinsäure)
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
PD-1	Programmed Cell Death-Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Protein Ligand 1
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PTEN	Phosphatase and TENsin homologue deleted on chromosome 10
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Renal Cell Cancer (Nierenzellkarzinom)
S6K1	S6-ribosomalen Proteinkinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	VEGF-Rezeptor
VHL	von Hippel-Lindau-Tumorsuppressor-Gen

## 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>Axitinib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Inlyta<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XE17</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.*

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
09890030	EU/1/12/777/002	1 mg	56 Filmtabletten
09890024	EU/1/12/777/005	5 mg	56 Filmtabletten
10135511	EU/1/12/777/011	7 mg	56 Filmtabletten
EU: Europäische Union; 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.*

Axitinib ist zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell cancer, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin (1).

Die Angiogenese (Bildung neuer Blutgefäße) ist ein entscheidender Schritt bei der Transformation von inaktiven Tumoren zur Malignität und spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Nierenzellkarzinoms. Sie wird durch verschiedene Faktoren, einschließlich des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) eingeleitet. VEGF ist ein zellspezifisches Glykoprotein, das an einen spezifischen Rezeptor, den VEGF-Rezeptor (VEGFR) bindet. Dieser gehört zu den Rezeptoren aus der Klasse der Tyrosinkinasen, denen eine wichtige Rolle bei der pathologischen Angiogenese, dem Wachstum und der Metastasierung von Tumoren zugeschrieben wird. Die Inhibition von Rezeptor-Tyrosinkinase ist somit ein wesentlicher Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Therapien für das Nierenzellkarzinom (2, 3).

#### Wirkmechanismus von Axitinib

Axitinib, ein substituiertes Indazolderivat, ist ein potenter und hochselektiver Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) der VEGF-Rezeptortypen 1, 2 und 3, der oral verabreicht werden kann. Dies wurde in Untersuchungen zur Rezeptorbindung und in zellbasierten Assays gezeigt (4, 5). Aufgrund seiner Selektivität für die genannten Rezeptoren wird Axitinib zu den TKI der zweiten Generation gerechnet (4, 6).

Die VEGF-vermittelte Angiogenese spielt beim Nierenzellkarzinom eine wichtige Rolle. Aufgrund einer Inaktivierung des von Hippel-Lindau-Tumorsuppressor-Gens (VHL) exprimiert die überwiegende Mehrzahl der Nierenzellkarzinome vermehrt VEGF. Axitinib bindet an die VEGF-Rezeptoren, wodurch über eine Hemmung dieser Rezeptoren letztendlich das Tumorzellwachstum und die Tumorausbreitung herunterreguliert bzw. blockiert werden (siehe Abbildung 2-1) (3, 4, 7-10). Dies wurde im Rahmen von experimentellen Tumormodellen, einschließlich Nierenzellkarzinommodellen, auch für

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Axitinib gezeigt: Axitinib bewirkt dort eine Verzögerung des Tumorwachstums und eine Hemmung der Metastasenbildung (5).

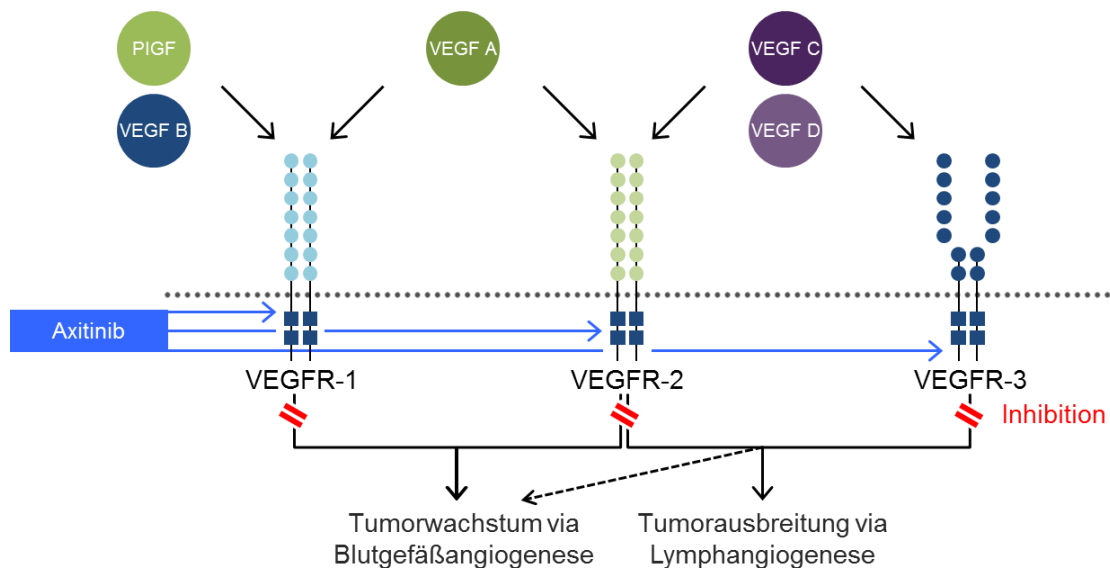


Abbildung 2-1: Hemmung des VEGF-Rezeptorsignalsystems durch Axitinib

Quelle: modifiziert nach (7)

PIGF: plazentaler Wachstumsfaktor; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: VEGF-Rezeptor

Die Summenformel von Axitinib ist  $C_{22}H_{18}N_4O_5$ . Das Molekulargewicht beträgt 386,47 Dalton und der chemische Name lautet N-Methyl-2-[3-((E)-2-pyridin-2-yl-vinyl)-1H-indazol-6-ylsulfanyl]-Benzamid. Die Strukturformel ist in Abbildung 2-2 wiedergegeben.

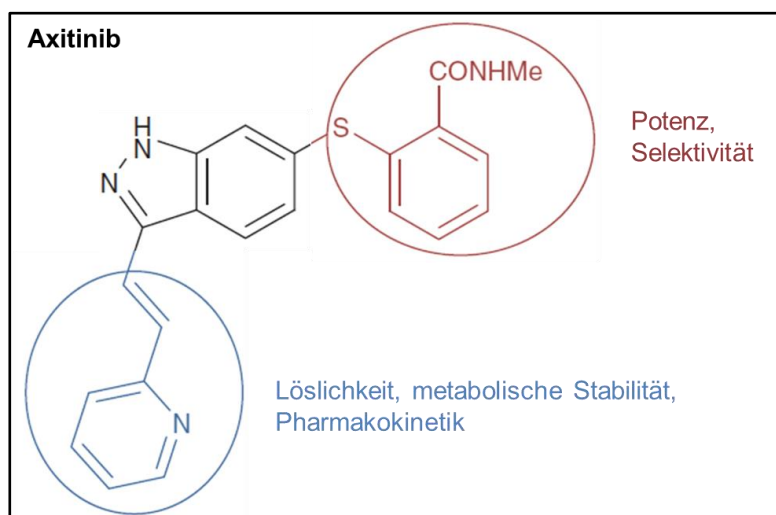


Abbildung 2-2: Strukturformel von Axitinib

Quelle: modifiziert nach (4)

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener*



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*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.*

### **Substanzen zur Behandlung des fortgeschrittenen und/ oder metastasierten Nierenzellkarzinoms**

Klassische zytotoxische Chemotherapeutika und Hormontherapien sind in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms nicht wirksam. Zytokine wie Interleukin-2 und Interferon-alfa-2a waren zunächst Behandlungsstandard, zeigten jedoch nur niedrige Ansprechraten bei mangelnder Verträglichkeit. Mit der Zulassung von Sorafenib und Sunitinib (beide in Europa im Jahr 2006) begann die Ära der zielgerichteten Therapeutika, durch die die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms revolutioniert wurde. Chemotherapie und Chemoimmuntherapie sind derzeit bei der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ohne Bedeutung und die klassische Immuntherapie mit Zytokinen verschwindet zunehmend aus der Klinik (9).

Die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms konzentriert sich derzeit auf die folgenden Hauptangriffspunkte (6, 11):

- Hemmung von Rezeptor-Tyrosinkinasen (inkl. VEGFR) :  
Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib
- Hemmung des VEGF-Signalwegs durch monoklonale Antikörper:  
Bevacizumab
- Hemmung des mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)-Signalwegs:  
Everolimus, Temsirolimus
- Hemmung des Programmed Cell Death Protein (PD)-1-Immun-Checkpoint-Signalwegs:  
Nivolumab

Die folgende Tabelle 2-3 gibt einen Überblick über die in Deutschland zur Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassenen Medikamente.

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Therapeutika zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms mit Anwendungsgebiet

<b>Wirkstoff ATC-Code</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet laut Fachinformation</b>
<b>Unspezifische Immunstimulanzen (Zytokine)</b>	
Aldesleukin (Interleukin-2) L03AC01	Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms (12)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff ATC-Code</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet laut Fachinformation</b>
Interferon-alfa-2a (in Kombination mit Vinblastin oder Bevacizumab) L03AB04	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: (...) - Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom. (13)
<b>Zielgerichtete Therapeutika</b>	
<b><i>Hemmung von Rezeptor-Tyrosinkinasen (inkl. VEGFR)– Proteinkinase-Inhibitoren</i></b>	
Axitinib L01XE17	Inlyta ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell cancer, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin. (1)
Cabozantinib L01XE26	CABOMETYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor). (14)
Lenvatinib L01XE29	Kisplyx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung. (11)
Pazopanib L01XE11	Votrient ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und zur Behandlung von Patienten, die vorher eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten. (15)
Sorafenib L01XE05	Nexavar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind. (16)
Sunitinib L01XE04	SUTENT wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt. (17)
<b><i>Hemmung des VEGF-Signalwegs – Monoklonaler Antikörper</i></b>	
Bevacizumab L01XC07	Bevacizumab wird in Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom angewendet. (18)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff ATC-Code</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet laut Fachinformation</b>
<b><i>Hemmung des mTOR-Signalwegs – Proteinkinase-Inhibitoren</i></b>	
Everolimus L01XE10	Afinitor ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom indiziert, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt. (19)
Temsirolimus L01XE09	Torisel ist angezeigt zur First-line-Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren aufweisen (siehe Abschnitt 5.1). (20)
<b><i>Hemmung des PD-1-Signalwegs – Monoklonaler Antikörper</i></b>	
Nivolumab L01XC17	OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert. (21)
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; mTOR: mechanistic Target of Rapamycin; PD-1: Programmed Cell Death-Protein 1; (m)RCC: (metastasiertes] Nierenzellkarzinom); VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor); VEGFR: VEGF-Rezeptor	

Tabelle 2-4 gibt eine Übersicht über die Wirkmechanismen der zugelassenen Substanzen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.

Tabelle 2-4: Wirkmechanismen der zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassenen Substanzen

<b>Wirkstoff ATC-Code</b>	<b>Pharmakotherapeutische Gruppe und Wirkmechanismus (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation)</b>
<b>Unspezifische Immunstimulanzien (Zytokine)</b>	
Aldesleukin (Interleukin-2) L03AC01	<u>Immunstimulanzien, Zytokine und Immunmodulatoren, Interleukine, Aldesleukin</u> Proleukin S wirkt immunregulatorisch. Die biologischen Aktivitäten von Aldesleukin und nativem humanen IL-2, einem natürlich vorkommenden Lymphokin, sind vergleichbar. Die In-vivo-Gabe von Proleukin S verursacht bei Tieren und Menschen dosisabhängig vielfältige immunologische Effekte. Es ist erwiesen, dass Aldesleukin in Maustumormodellen sowohl Wachstum als auch Ausbreitung von Tumoren inhibieren kann. Es ist noch nicht genau geklärt, über welchen Mechanismus die Aldesleukin-vermittelte Immunstimulation zur antitumoralen Aktivität führt. (12)

<b>Wirkstoff ATC-Code</b>	<b>Pharmakotherapeutische Gruppe und Wirkmechanismus (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation)</b>
<p>Interferon-alfa-2a (in Kombination mit Vinblastin oder Bevacizumab) L03AB04</p>	<p><u>Immunstimulanzien, Interferone</u> Nachgewiesenermaßen besitzt Interferon alfa-2a viele der Eigenschaften der sogenannten natürlichen Human-alfa-Interferone. (...) Der genaue Mechanismus der antitumoralen Wirkung von Interferon alfa-2a ist noch nicht vollständig bekannt. Es wird jedoch von einigen Veränderungen in menschlichen Tumorzellen unter der Therapie mit Interferon alfa-2a berichtet. So zeigen HT-29-Zellen eine signifikante Reduktion der DNA-, RNA- und der Proteinsynthese. Es konnte gezeigt werden, dass Interferon alfa-2a in vitro eine antiproliferative Wirkung gegen eine Vielzahl menschlicher Tumoren ausübt und das Wachstum einiger in Nacktmäuse transplantierte menschlicher Tumoren hemmt. Eine begrenzte Zahl menschlicher Tumorzelllinien, die in vivo in Nacktmäusen gewachsen sind, sind auf die Interferon-alfa-2a-Ansprechbarkeit getestet worden. In vivo ist der wachstumshemmende Effekt von Interferon alfa-2a auf einige Tumore, einschließlich Mammakarzinom, Adenokarzinom des Dickdarms, Kolonkarzinom und Prostatakarzinom, untersucht worden. Das Ausmaß der antiproliferativen Aktivität ist unterschiedlich stark ausgeprägt. (13)</p>
<b>Zielgerichtete Therapeutika</b>	
<b>Hemmung von Rezeptor-Tyrosinkinase (inkl. VEGFR) – Proteinkinase-Inhibitoren</b>	
<p>Axitinib L01XE17</p>	<p><u>Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren</u> Axitinib ist ein potenter und selektiver Tyrosinkinase-Inhibitor der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (VEGFR)-1, VEGFR-2 und VEGFR-3. Diese Rezeptoren sind an der pathologischen Angiogenese, dem Tumorwachstum und dem metastatischen Fortschreiten der Krebserkrankung beteiligt. Für Axitinib wurde gezeigt, dass es ein potenter Inhibitor der VEGF-vermittelten endothelialen Zellproliferation und des Zellüberlebens ist. Axitinib hemmte die Phosphorylierung von VEGFR-2 in Xenograft-Tumor-Blutgefäßen, die das Ziel in vivo exprimierten, und führte in vielen experimentellen Krebsmodellen zu einer Verzögerung des Tumorwachstums, zu Tumorregression und zur Hemmung von Metastasen. (1)</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff ATC-Code</b>	<b>Pharmakotherapeutische Gruppe und Wirkmechanismus (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation)</b>
Cabozantinib L01XE26	<p><u>Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren</u></p> <p>Cabozantinib ist ein kleines Molekül, das mehrere Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK) hemmt, die an Tumorwachstum und Angiogenese, am pathologischen Knochenumbau, an Arzneimittelresistenz und der Entwicklung von Metastasen bei der Krebserkrankung beteiligt sind. Die Hemmwirkung von Cabozantinib wurde an verschiedenen Kinasen untersucht. Cabozantinib wurde dabei als Inhibitor von MET (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein)- und VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)-Rezeptoren identifiziert. Darüber hinaus hemmt Cabozantinib auch andere Tyrosinkinase wie den GAS6-Rezeptor (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, den Stammzellfaktor-Rezeptor (KIT), TRKB, Fms-artige Tyrosinkinase-3 (FLT3) und TIE-2. (14)</p>
Lenvatinib L01XE29	<p><u>Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren</u></p> <p>Lenvatinib ist ein Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK)-Inhibitor, der selektiv die Kinaseaktivitäten der Rezeptoren VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) und VEGFR3 (FLT4) des vaskulären Endothelwachstumsfaktors (VEGF) sowie andere, mit dem proangiogenen und onkogenen Signalweg in Zusammenhang stehende RTK, einschließlich der Rezeptoren FGFR1, 2, 3 und 4 des Fibroblasten-Wachstumsfaktors (FGF) und den Rezeptor PDGFR<math>\alpha</math>, den Blutplättchen-Wachstumsfaktor (PDGF), sowie die Rezeptoren KIT und RET, hemmt. Die Kombination von Lenvatinib und Everolimus wies eine im Vergleich zu jedem der beiden Wirkstoffe allein erhöhte antiangiogene und Antitumor- Aktivität auf, belegt anhand einer Abnahme der humanen Endothelzellproliferation, der Kapillarröhrchenbildung und der VEGF-Signalgebung in vitro sowie des Tumorumfanges in Xenograft-Mausmodellen des humanen Nierenzellkarzinoms. (11)</p>
Pazopanib L01XE11	<p><u>Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren</u></p> <p>Pazopanib ist ein oral zu verabreichender, potenter Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der „Vascular Endothelial Growth Factor“-Rezeptoren (VEGFR)-1, -2 und -3, der „Platelet-Derived Growth Factor“-Rezeptoren (PDGFR)-<math>\alpha</math> und -<math>\beta</math> und des „Stem Cell Factor“-Rezeptors (c-KIT) mit IC<sub>50</sub>-Werten von 10, 30, 47, 71, 84 bzw. 74 nM. In präklinischen Untersuchungen hemmte Pazopanib dosisabhängig die ligandeninduzierte Autophosphorylierung der VEGFR-2-, c-Kit und PDGFR-<math>\beta</math>-Rezeptoren in Zellkulturen. In vivo hemmte Pazopanib die VEGF-induzierte VEGFR-2-Autophosphorylierung in Mäuselungen, die Angiogenese in verschiedenen Tiermodellen und das Wachstum vieler humaner Transplantationstumore bei Mäusen. (15)</p>

<b>Wirkstoff ATC-Code</b>	<b>Pharmakotherapeutische Gruppe und Wirkmechanismus (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation)</b>
Sorafenib L01XE05	<p><u>Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren</u></p> <p>Sorafenib ist ein Multi-Kinase-Inhibitor, der in vitro und in vivo sowohl anti-proliferative als auch anti-angiogene Eigenschaften zeigte. Sorafenib ist ein Multi-Kinase-Inhibitor, der in vitro die Proliferation von Tumorzellen vermindert. In athymischen Mäusen hemmt Sorafenib das Tumorwachstum eines breiten Spektrums von humanen Tumor-Xenotransplantaten, begleitet von einer Reduktion der Tumor-Angiogenese. Sorafenib hemmt die Aktivität von vorhandenen Targets in der Tumorzelle (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT und FLT-3) und in der Tumor-Gefäßversorgung (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 und PDGFR-<math>\beta</math>). RAF-Kinasen sind Serin/Threonin-Kinasen, während c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 und PDGFR-<math>\beta</math> Rezeptor-Tyrosinkinasen sind. (16)</p>
Sunitinib L01XE04	<p><u>Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren</u></p> <p>Sunitinib hemmt verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTKs), die mit dem Tumorwachstum, der Angiogenese und der Entwicklung von Metastasen bei Krebserkrankungen in Verbindung gebracht werden. Sunitinib ist ein Hemmer des PDGF (platelet-derived growth factor)-Rezeptors <math>\alpha</math> und <math>\beta</math>, des VEGF (vascular endothelial growth factor)-Rezeptors 1–3, des KIT (Stammzellfaktor)-Rezeptors, des FLT (Fmslike tyrosine kinase)3-Rezeptors, des CSF (koloniestimulierenden Faktors)1-Rezeptors und des RET (rearranged during transfection)-Rezeptors. Der primäre Metabolit entwickelte in biochemischen und zellulären Untersuchungssystemen eine mit Sunitinib vergleichbare Wirkstärke. (17)</p>
<b><i>Inhibitoren des VEGF-Signalwegs – Monoklonaler Antikörper</i></b>	
Bevacizumab L01XC07	<p><u>Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper</u></p> <p>Bevacizumab bindet an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor), den Schlüsselfaktor der Vaskulogenese und Angiogenese, und hemmt dadurch die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren, Flt-1 (VEGFR-1) und KDR (VEGFR-2) auf der Oberfläche von Endothelzellen. Die Neutralisierung der biologischen Aktivität von VEGF reduziert die Vaskularisierung von Tumoren, normalisiert das vorhandene Tumorgefäßsystem und hemmt die Bildung neuer Tumorgefäßsysteme, wodurch das Tumorwachstum gehemmt wird. (18)</p>

<b>Wirkstoff ATC-Code</b>	<b>Pharmakotherapeutische Gruppe und Wirkmechanismus (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation)</b>
<b><i>Hemmung des mTOR-Signalswegs – Proteinkinase-Inhibitoren</i></b>	
Everolimus L01XE10	<p><u>Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren</u></p> <p>Everolimus ist ein selektiver mTOR-(mammalian Target of Rapamycin) Inhibitor. mTOR besitzt eine Schlüsselfunktion als Serin-Threoninkinase, deren Aktivität bekannterweise bei etlichen humanen Tumoren hochreguliert ist. Everolimus bindet an das intrazelluläre Protein FKBP-12. Dabei wird ein Komplex gebildet, der die Aktivität des mTOR-Komplex-1 (mTORC1) inhibiert. Die Inhibierung des mTORC1-Signalweges interferiert mit der Translation und Synthese von Proteinen, die an der Regulation des Zellzyklus, der Angiogenese und der Glykolyse beteiligt sind, durch Reduktion der Aktivität der S6-ribosomalen Proteinkinase (S6K1) und des eukaryotischen Elongationsfaktor- 4E-Bindungsproteins (4EBP-1). Man nimmt an, dass S6K1 die Aktivierungsfunktion der Domäne 1 des Östrogenrezeptors phosphoryliert, der für die ligandenunabhängige Rezeptoraktivierung verantwortlich ist. Everolimus reduziert den Spiegel des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), der die Prozesse der Tumorangio-genese fördert. Everolimus ist ein starker Wachstums- und Proliferationsinhibitor von Tumorzellen, Endothelzellen, Fibroblasten und blutgefäßassoziierten glatten Muskelzellen. Es wurde gezeigt, dass es in vitro und in vivo die Glykolyse in soliden Tumoren vermindert. (19)</p>
Temsirolimus L01XE09	<p><u>Antineoplastische Arzneimittel, Proteinkinase-Inhibitoren</u></p> <p>Temsirolimus ist ein selektiver Inhibitor von mTOR (mammalian target of rapamycin). Temsirolimus bindet an ein intrazelluläres Protein (FKBP-12), und der Protein/Temsirolimus-Komplex bindet an und hemmt die Aktivität von mTOR, welches die Zellteilung kontrolliert. In vitro kann Temsirolimus in hohen Konzentrationen (10 bis 20 µM) auch in Abwesenheit von FKBP-12 an mTOR binden und dieses hemmen. Es wurde eine biphasische Dosisantwort der Hemmung des Zellwachstums beobachtet. Hohe Konzentrationen führten in vitro zu einer vollständigen Hemmung des Zellwachstums, wohingegen eine Hemmung nur durch den FKBP-12/Temsirolimus-Komplex zu einer etwa 50%igen Abnahme der Zellproliferation führte. Die Hemmung der mTOR-Aktivität führt bei nanomolaren Konzentrationen zu einer Wachstumsverzögerung und bei mikromolaren Konzentrationen zu einer Wachstumshemmung in der G1-Phase bei behandelten Tumorzellen, die durch die selektive Unterbrechung der Translation von Proteinen, die den Zellzyklus regulieren, wie Cykline des D-Typs, c-myc und Ornithin-Decarboxylase, bedingt wird. Wenn die mTOR-Aktivität gehemmt wird, ist seine Fähigkeit zur</p>

<b>Wirkstoff ATC-Code</b>	<b>Pharmakotherapeutische Gruppe und Wirkmechanismus (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation)</b>
	<p>Phosphorylierung und damit zur Kontrolle der Aktivität der Translationsfaktoren von Proteinen, die die Zellteilung kontrollieren (4E-BP1 und S6K, beide dem mTOR im PI3-Kinase/AKT-Pfad nachgeschaltet), blockiert. Zusätzlich zur Regulation der Zellzyklus-Proteine kann mTOR die Translation von Faktoren, die durch Hypoxie induziert werden, HIF-1 und HIF-2 alpha, regulieren. Diese Transkriptionsfaktoren regulieren die Fähigkeit des Tumors, sich an hypoxische Mikroumgebungen anzupassen und den angiogenen Faktor vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF) zu produzieren. Der Antitumoreffekt von Temsirolimus kann daher auch zum Teil von seiner Fähigkeit herrühren, die Spiegel von HIF und VEGF im Tumor oder der Tumormikroumgebung zu erniedrigen, wodurch die Entwicklung von Blutgefäßen beeinträchtigt wird. (20)</p>
<b><i>Hemmung des PD-1-Signalwegs – Monoklonaler Antikörper</i></b>	
<p>Nivolumab L01XC17</p>	<p><u>Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper</u></p> <p>Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper (HuMAb), der an den "Programmed Death"-1-(PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt ist. Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen aus dem Mikromilieu des Tumors exprimiert werden können, führt zur Hemmung der T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Nivolumab potenziert die T-Zellreaktionen, einschließlich der Tumorabwehrreaktion, durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden. In genidentischen Mausmodellen führte eine Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums. Die Kombination einer Nivolumab (anti-PD-1) und Ipilimumab (anti-CTLA-4)-vermittelten Hemmung resultiert in einer verbesserten Anti-Tumor-Aktivität beim metastasierten Melanom. In genidentischen Mausmodellen führte die duale Blockade von PD-1 und CTLA-4 zu synergistischer Tumoraktivität. (21)</p>
<p>4EBP1: 4E-Bindungsprotein; Akt: Proteinkinase B; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; AXL: GAS6-Rezeptor; c-KIT: Stammzellenfaktor Rezeptor ; FGF: Fibroblasten-Wachstumsfaktor ; FKBP-12: FK-506 binding protein-12; FLT3: FMS-like tyrosine kinase; IC<sub>50</sub>: halbmaximale inhibitorische Konzentration; HIF: Hypoxia-inducible factor; MET: Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein ; mTOR: mechanistic Target of Rapamycin; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L: PD-1-Ligand; PDGFR: Platelet-derived Growth Factor Receptor; RCC: Nierenzellkarzinom; S6K1: S6-ribosomale Proteinkinase; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor ; VEGFR: VEGF-Rezeptor</p>	



## Gegenüberstellung der Wirkmechanismen

### *Hemmung des VEGF-Signalwegs*

Ebenso wie Axitinib hemmen Pazopanib, Sorafenib und Sunitinib die Tyrosinkinase-Aktivität von VEGFR, wobei sich das Ausmaß der Hemmung unterscheidet (4, 22). Die erst 2016 zugelassenen TKI Cabozantinib und Lenvatinib hemmen ebenfalls die Aktivierung der VEGFR. Sie sind, wie die vorgenannten vier TKI, oral einzunehmen (11, 14). Cabozantinib hemmt nicht nur den VEGF-Signalweg, sondern auch weitere Tyrosinkinasen wie das Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein MET und den GAS6-Rezeptor AXL (14). Damit greift Cabozantinib in weitere Regulationsmechanismen der Tumorzellen ein, welche an der Angiogenese, Tumorzellmigration und Zellproliferation beteiligt sind. Dieses breitere Wirkspektrum, das sich neben VEGFR auch gegen MET und AXL richtet, könnte dazu dienen, Resistenzen gegenüber VEGF-Inhibitoren zu überwinden (6). Auch Bevacizumab greift hemmend in den VEGF-Signalweg ein, allerdings handelt es sich hier um einen monoklonalen Antikörper, der direkt an VEGF bindet und dadurch dessen Bindung an seine Rezeptoren und deren Aktivierung verhindert. Bevacizumab wird als intravenöse Infusion verabreicht (18).

Die halbmaximale inhibitorische Konzentration ( $IC_{50}$ ) stellt eine Größe dar, die anzeigt, welche Konzentration einer Substanz bzw. eines Wirkstoffes benötigt wird, um einen Rezeptor zu 50% zu inhibieren. Je kleiner der  $IC_{50}$ -Wert einer bestimmten Substanz, desto größer ist die Selektivität für den Rezeptor.

Axitinib weist eine sehr niedrige  $IC_{50}$  für die VEGF-Rezeptorfamilie (VEGF-Rezeptor-1, -2, -3) auf. Dabei besitzt Axitinib eine vergleichsweise hohe Selektivität zu den VEGF-Rezeptoren-1, -2 und -3 und führt zu einer Inhibition des VEGF-Rezeptorsignalsystems mit der Möglichkeit, die Tumorprogression zu hemmen. Neben der hohen Selektivität für die VEGF-Rezeptoren weist Axitinib eine deutlich geringere Affinität zu anderen Tyrosinkinasen auf. Die  $IC_{50}$  von Axitinib für die VEGF-Rezeptoren und verschiedene andere Tyrosinkinasen ist in Tabelle 2-5 dargestellt.

Tabelle 2-5: IC<sub>50</sub>-Werte von Axitinib für Rezeptor-Tyrosinkinase

Rezeptor-Tyrosinkinase	Zelluläre IC <sub>50</sub> (nM/L)
VEGF Rezeptor 1	0,1
VEGF Rezeptor 1	0,2
VEGF Rezeptor 2	0,1-0,3
PDGFR- $\alpha$	5,0
PDGFR- $\beta$	1,6
KIT	1,7
CSF-1R	73
FGFR-1	231
FLT3	>1.000
Quelle: (5) CSF-1R: Colony Stimulating Factor 1 Receptor; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor Rezeptor; FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase); IC <sub>50</sub> : halbmaximale inhibitorische Konzentration; KIT: Stem Cell Factor Rezeptor); nM/L: Nanomol pro Liter; PDGFR: Platelet-Derived Growth Factor Rezeptor; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor	

Die potente und hochselektive Hemmung der VEGF-Rezeptoren 1, 2 und 3 liegt im subnanomolaren Konzentrationsbereich. Damit ist die relative Hemmstärke von Axitinib 50 bis 450 mal höher als bei den Substanzen der ersten Generation der VEGFR-TKI, zu denen die bereits seit 2006 zugelassenen Substanzen Sorafenib und Sunitinib gehören (4, 23).

Die hochselektive Hemmung von VEGF-Rezeptoren durch Axitinib wird als der wesentliche Wirkunterschied im Vergleich zu VEGF-Rezeptorinhibitoren der ersten Generation eingestuft (vergleiche Abbildung 2-3).

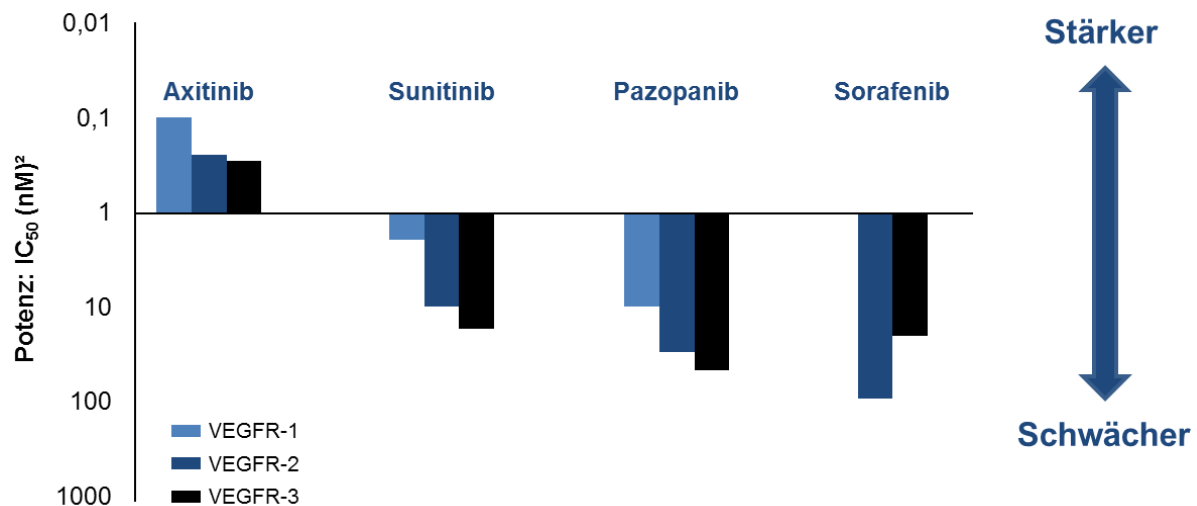


Abbildung 2-3: Axitinib ist ein hochpotenter Inhibitor von VEGFR-1 bis -3

Quelle: Grafik modifiziert nach (4)

IC<sub>50</sub>: halbmaximale inhibitorische Konzentration; VEGF: vascular endothelial growth factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)-Rezeptor

### **Hemmung des mTOR-Signalwegs**

Neben den TKI wie Axitinib werden u. a. mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren (Everolimus, oral einzunehmen, und Temsirolimus, zur intravenösen Verabreichung) zur Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms eingesetzt (6, 22).

Die Serin-Threonin-Kinase mTOR ist ein Schlüsselenzym im Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)- Proteinkinase B (Akt)-mTOR-Signalweg. Dieser Signalweg ist an der Kontrolle von Proliferation (inklusive Angiogenese), Zellüberleben und Metabolismus beteiligt. Er wird u. a. über Wachstumsfaktoren, eine nährstoffreiche Zellumgebung oder Stress stimuliert. Das aktivierte mTOR wiederum wirkt über die Aktivierung der S6-ribosomalen Proteinkinase S6K1 und den eukaryotischen Elongationsfaktor 4E-Bindungsprotein (4EBP1), welche die ribosomale Translation von messenger RNA (mRNA) in Proteine initiieren. Beeinflusste Prozesse beinhalten Zellwachstum und Proliferation via Cyclin D1 und Angiogenese via Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF1 $\alpha$ ). Dabei beschleunigt die erhöhte Bildung von Cyclin D1 die Progression des Zellzyklus von der G1- in die S-Phase, und die verstärkte Translation von HIF1 $\alpha$  führt zu einer Überexpression von Wachstumsfaktoren wie VEGF und Platelet-derived growth factor (PDGF) (24-26)

Bei vielen Tumoren sind einzelne Komponenten des PI3K-Akt-mTOR-Signalwegs fehlreguliert, was letztendlich zum Tumorzellwachstum und zur Proliferation und Umgehung der Apoptose führt und insgesamt zur Tumorgenese beiträgt. Für die Herunterregulierung eines hyperaktivierten PI3K-Akt-mTOR-Signalweges ist das Enzym PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10) verantwortlich, das bei mehreren Tumorentitäten inkl. Nierenzellkarzinom supprimiert ist (24).

Everolimus und Temsirolimus sind selektive mTOR-Inhibitoren. Beide Wirkstoffe binden an das intrazelluläre Protein FK-506 binding protein-12 (FKBP-12) und bilden mit diesem einen

Komplex, der mit mTOR interagiert. Dies führt zu einer Inaktivierung der mTOR-Kinase, wodurch über eine Hemmung der nachfolgenden Signalkaskaden letztendlich Zellwachstum und Proliferation sowie Angiogenese gehemmt werden (19, 20, 25).

### ***Hemmung des PD-1-Immun-Checkpoint-Signalwegs***

Bei der Bekämpfung von Tumorzellen spielen die Erkennung der entarteten Zellen durch das körpereigene Immunsystem und deren Zerstörung durch zytotoxische T-Zellen eine wichtige Rolle. Hierbei handelt es sich um einen mehrstufigen, stark regulierten Prozess, der auch als Krebs-Immunitäts-Zyklus bezeichnet wird (27). Die Aktivität der T-Zellen wird im gesunden Zustand durch ein komplexes Zusammenspiel co-stimulatorischer und co-inhibitorischer Steuerungsmechanismen reguliert, wobei co-inhibitorische Immun-Checkpoint-Signalwege helfen, ein ungewolltes Überschießen der Immunantwort und Autoimmunreaktionen zu verhindern. Dies machen sich zum Beispiel manche Tumorzellen zunutze, indem sie gezielt solche inhibitorischen Checkpoint-Signalwege stimulieren und sich so der Erkennung und Zerstörung durch das Immunsystem entziehen (28). In tumorinfiltrierenden Lymphozyten ist häufig die Expression von Programmed cell death-proteinen 1 (PD-1) hochreguliert. Aber auch die PD-1-Liganden PD-L1 und PD-L2 sind bei Tumorzellen häufig überexprimiert, wodurch die T-Zell-vermittelte Immunantwort gehemmt wird. Eine Blockade des PD-1-Signalwegs kann deshalb durch eine Inhibition des hemmenden Signals die Effektivität der gegen die Tumorzellen gerichteten T-Zellen erhöhen (6, 28).

Nivolumab ist ein intravenös verabreichter, humaner monoklonaler Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Dadurch wird die Hemmung der T-Zell-Aktivität über diesen co-inhibitorischen Checkpoint-Signalweg verhindert und die Antitumor-Wirkung erhöht (6, 21).

### ***Fazit***

Die zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassenen Medikamente nutzen unterschiedliche Angriffspunkte. Während Zytokine unspezifisch auf vielfältige Weise immunregulatorisch wirken und das Tumorstadium hemmen können, der genaue Mechanismus der antitumoralen Wirkung aber unklar ist, konzentrieren sich die zielgerichteten Substanzen auf unterschiedliche Signalwege. Der Checkpoint-Inhibitor Nivolumab greift in die Regulation des Immunsystems ein und verhindert die Hemmung zytotoxischer T-Zellen via PD-1, wohingegen die mTOR-Inhibitoren Everolimus und Temsirolimus durch Eingreifen in den PI3K-Akt-mTOR-Signalweg letztlich Zellproliferation und Angiogenese hemmen. Beim Nierenzellkarzinom handelt es sich um eine Tumorart, die stark durch Überexpression des Angiogenesefaktors VEGF getrieben ist. Die Mehrzahl der eingesetzten Medikamente greift genau dort an und hemmt den VEGF-Signalweg. Hier zeigt Axitinib im Vergleich zu den TKI der ersten Generation eine deutlich größere Hemmstärke und hohe Selektivität für die VEGFR 1-3 bei relativ geringer Affinität zu anderen Tyrosinkinasen. Diese sehr direkte und spezifische Hemmung der Angiogenese führt zu einer Schrumpfung des Tumors unter einer Axitinib-Therapie.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 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 2-6: 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 <sup>a</sup>
Inlyta ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell cancer, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.	Nein	03.09.2012	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen.

Als Quelle für die Angaben in Tabelle 2-6 diente die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ von Axitinib (Inlyta<sup>®</sup>) (1).

### 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 2-7 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 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-7 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.*

#### **Abschnitt 2.1**

In Abschnitt 2.1.1 ist der von der Weltgesundheitsorganisation zugewiesene Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Code angegeben. Tabelle 2-2 führt die Zulassungsnummern und die von der Informationsstelle für Arzneyspezialitäten vergebenen Pharmazentralnummern auf.

Die Angaben in Abschnitt 2.1.2 entstammen den Fachinformationen der jeweiligen Substanzen, dem Common Technical Document von Axitinib (2.5 Clinical Overview) sowie in einer orientierenden Handsuche identifizierten Publikationen. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert und in der Referenzliste für Modul 2 aufgeführt.

#### **Abschnitt 2.2**

In den Abschnitten 2.2.1 und 2.2.2 diente die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ für Axitinib als Quelle zur Darstellung des Anwendungsgebietes.

### **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) Pfizer Limited. Fachinformation Inlyta, Stand Mai 2016 [Zugriffsdatum: 30.01.2017]. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
- (2) Pfizer. Axitinib (AG-013736) for the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. Common Technical Document 2.5 Clinical Overview. 2011.
- (3) Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(5):1028-43. Epub 2004/11/10.
- (4) Escudier B, Gore M. Axitinib for the management of metastatic renal cell carcinoma. *Drugs in R&D*. 2011;11(2):113-26. Epub 2011/06/18.
- (5) Hu-Lowe DD, Zou HY, Grazzini ML, Hallin ME, Wickman GR, Amundson K, et al. Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases 1, 2, 3. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(22):7272-83. Epub 2008/11/18.
- (6) Stukalin I, Alimohamed N, Heng DY. Contemporary Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Oncology reviews*. 2016;10(1):295. Epub 2016/07/30.
- (7) Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nature reviews Cancer*. 2008;8(8):579-91. Epub 2008/07/04.
- (8) Kondo K, Kim WY, Lechpammer M, Kaelin WG, Jr. Inhibition of HIF2alpha is sufficient to suppress pVHL-defective tumor growth. *PLoS biology*. 2003;1(3):E83. Epub 2003/12/24.
- (9) Motzer RJ, Bukowski RM. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(35):5601-8. Epub 2006/12/13.
- (10) Nicol D, Hii SI, Walsh M, Teh B, Thompson L, Kennett C, et al. Vascular endothelial growth factor expression is increased in renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1997;157(4):1482-6. Epub 1997/04/01.
- (11) Eisai Europe Ltd. Fachinformation Kisplyx, Stand August 2016 [Zugriffsdatum: 30.01.2017]. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
- (12) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Proleukin S, Stand September 2016 [Zugriffsdatum: 30.01.2017]. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
- (13) Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon-A, Stand Dezember 2016 [Zugriffsdatum: 30.01.2017]. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
- (14) Ipsen Pharma. Fachinformation Cabometyx, Stand September 2016 [Zugriffsdatum: 30.01.2017]. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
- (15) Novartis Europharm Limited. Fachinformation Votrient, Stand November 2016 [Zugriffsdatum: 30.01.2017]. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
- (16) Bayer Pharma AG. Fachinformation Nexavar, Stand November 2014 [Zugriffsdatum: 30.01.2017]. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
- (17) Pfizer Limited. Fachinformation Sutent, Stand November 2016 [Zugriffsdatum: 30.01.2017]. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
- (18) Roche Registration Limited. Fachinformation Avastin, Stand September 2016 [Zugriffsdatum: 30.01.2017]. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (19) Novartis Europharm Limited. Fachinformation Afinitor, Stand Mai 2016 [Zugriffsdatum: 30.01.2017]. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
- (20) Pfizer Limited. Fachinformation Torisel, Stand Dezember 2016 [Zugriffsdatum: 30.01.2017]. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
- (21) Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Opdivo, Stand November 2016 [Zugriffsdatum: 30.01.2017]. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
- (22) Negrier S, Raymond E. Antiangiogenic treatments and mechanisms of action in renal cell carcinoma. *Investigational new drugs*. 2012;30(4):1791-801. Epub 2011/05/17.
- (23) Sonpavde G, Hutson TE, Rini BI. Axitinib for renal cell carcinoma. *Expert opinion on investigational drugs*. 2008;17(5):741-8. Epub 2008/05/02.
- (24) Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(13):2278-87. Epub 2009/04/01.
- (25) Oudard S, Medioni J, Ayllon J, Barrascourt E, Elaidi RT, Balcaceres J, et al. Everolimus (RAD001): an mTOR inhibitor for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Expert review of anticancer therapy*. 2009;9(6):705-17. Epub 2009/06/06.
- (26) Yuan R, Kay A, Berg WJ, Lebwohl D. Targeting tumorigenesis: development and use of mTOR inhibitors in cancer therapy. *Journal of hematology & oncology*. 2009;2:45. Epub 2009/10/29.
- (27) Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1-10. Epub 2013/07/31.
- (28) Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature reviews Cancer*. 2012;12(4):252-64. Epub 2012/03/23.