

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Axitinib (Inlyta[®])

Pfizer Pharma GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Pfizer Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.09.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Definitionen.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	7
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: IC ₅₀ –Werte von Axitinib für Rezeptortyrosinkinasen [3].....	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13
Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Hemmung des VEGF-Rezeptorsignalsystems durch Axitinib	9
Abbildung 2-2: Strukturformel Axitinib	9
Abbildung 2-3: IC ₅₀ verschiedener TKI für die VEGF-Rezeptorfamilie.....	11

Definitionen

Die im Rahmen dieses Dossiers an mehreren Stellen erwähnte pivotale Zulassungsstudie des pharmazeutischen Unternehmers trägt folgende Studiennummer: A4061032. Der Kurztitel der Studie ist AXIS-Studie. Im Text des Dossiers wird diese Studie als AXIS-Studie bezeichnet.

Die im Rahmen dieses Dossiers an mehreren Stellen referenzierte „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Synonym zu Fachinformation) zu Axitinib lag bei der Erstellung des Dossiers als finaler Entwurf vor, bei dem davon auszugehen war, dass keine inhaltlichen Änderungen mehr vorgenommen werden. Wird im Dossier auf Inhalte der Fachinformation zu Axitinib Bezug genommen, so sind diese Inhalte der finalen Entwurfsversion entnommen [1]. Die finale Fachinformation zu Axitinib lag kurz vor Einreichung des Dossiers vor und wird dem Dossier als Referenz ebenfalls beigelegt [2].

Bei den Arzneimitteln werden immer nur die Wirkstoffe genannt und nicht die Produktnamen. In diesem Modul werden die folgenden Arzneimittel in der Indikation Nierenzellkarzinom (Nennung in alphabetischer Reihenfolge) genannt:

- Axitinib: Inlyta[®] (Pfizer Pharma GmbH)
- Bevacizumab: Avastin[®] (Roche Pharma AG)
- Everolimus: Afinitor[®] (Novartis Pharma GmbH)
- Pazopanib: Votrient[®] (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG)
- Sorafenib: Nexavar[®] (Bayer Vital GmbH)
- Sunitinib: Sutent[®] (Pfizer Pharma GmbH)
- Temsirolimus: Torisel[®] (Pfizer Pharma GmbH)

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
4EBP1	Elongationsfaktor 4E-Bindungsprotein
AKT	Proteinkinase B
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CSF-1R	Colony stimulating factor 1 receptor (Kolonien stimulierender Faktor-1 Rezeptor)
CTD	Common Technical Document
DDD	Defined Daily Dose
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FGFR	Fibroblast growth factor receptor (Fibroblasten-Wachstumsfaktor Rezeptor)
FKB-12	FK506 binding protein 1a (FK506 bindendes Protein 1a)
FLT3	FMS-like tyrosine kinase (FMS-ähnliche Tyrosinkinase)
HIF-1 α	Hypoxia-inducible factor-1 alpha (Hypoxie-induzierbare Faktor 1 alpha)
IC	Inhibitory concentration (Hemmstärke)
IC ₅₀	Konzentration eines Inhibitors, bei dem die Rezeptorbindung um 50% reduziert ist
KIT	Stem cell factor receptor (Stammzellenfaktor Rezeptor)
nM/L	Nanomol pro Liter
mRNA	Messenger ribonucleid acid (Boten-Ribonukleinsäure)
mTOR	mammalian target of rapamycin
PDGF	Platelet-derived growth factor (Thrombozyten-Wachstumsfaktor)
PDGFR	Platelet-derived growth factor receptor (Thrombozyten-Wachstumsfaktor Rezeptor)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinasen
PIGF	Placental growth factor (Plazenta Wachstumsfaktor)
PTEN	Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Renal cell carcinoma (Nierenzellkarzinom)
TKI	Tyrosinkinase Inhibitor

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VEGF	Vascular endothelial growth factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFr	Vascular endothelial growth factor receptor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor)
WHO	World Health Organization
WHOCC	WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

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. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

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 0 (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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Axitinib
Markenname:	Inlyta[®]
ATC-Code:	L01XE17

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
9890030	EU/1/12/777/002	1 mg	56 Filmtabletten
9890024	EU/1/12/777/005	5 mg	56 Filmtabletten

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.

Die Angiogenese ist ein entscheidender Schritt bei der Transformation von inaktiven Tumoren zur Malignität. Sie wird durch verschiedene Faktoren, einschließlich des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) eingeleitet. Der VEGF ist ein zellspezifisches Glykoprotein, das an einen spezifischen Rezeptor, den VEGF-Rezeptor (VEGFr) bindet. Der VEGFr gehört zu den Tyrosinkinase-Rezeptoren, denen eine wichtige Rolle bei der pathologischen Angiogenese, dem Wachstum und der Metastasierung von Tumoren zugeschrieben wird. Die Inhibition von Rezeptor-Tyrosinkinasen ist somit ein wesentlicher Ansatzpunkt für die Entwicklung von neuen Therapien für maligne Tumorerkrankungen.

Axitinib, ein substituiertes Indazolderivat, ist ein potenter selektiver 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 [3]. Aufgrund seiner Selektivität für die genannten Rezeptoren wird Axitinib zu den TKI der zweiten Generation gerechnet [3, 4].

Die Rationale Axitinib in der Indikation des Nierenzellkarzinoms zu untersuchen, leitet sich von der wichtigen Rolle der durch VEGF vermittelten Angiogenese beim Nierenzellkarzinom ab. Aufgrund einer Störung der Funktion des Von-Hippel-Lindau-Proteins überexprimiert die überwiegende Mehrzahl der Nierenzellkarzinome VEGF. Axitinib bindet an die VEGF-Rezeptoren, wodurch über eine Inhibition dieser Rezeptoren letztendlich das Tumorzellwachstums und die Tumorausbreitung herunterreguliert bzw. blockiert wird (s. Abbildung 2-1) [5-8]. Dies wurde im Rahmen von experimentellen Tumormodellen, einschließlich Nierenzellkarzinommodellen, auch für Axitinib gezeigt: Axitinib bewirkte dort eine Verzögerung des Tumorwachstums und eine Hemmung der Metastasenbildung [3].

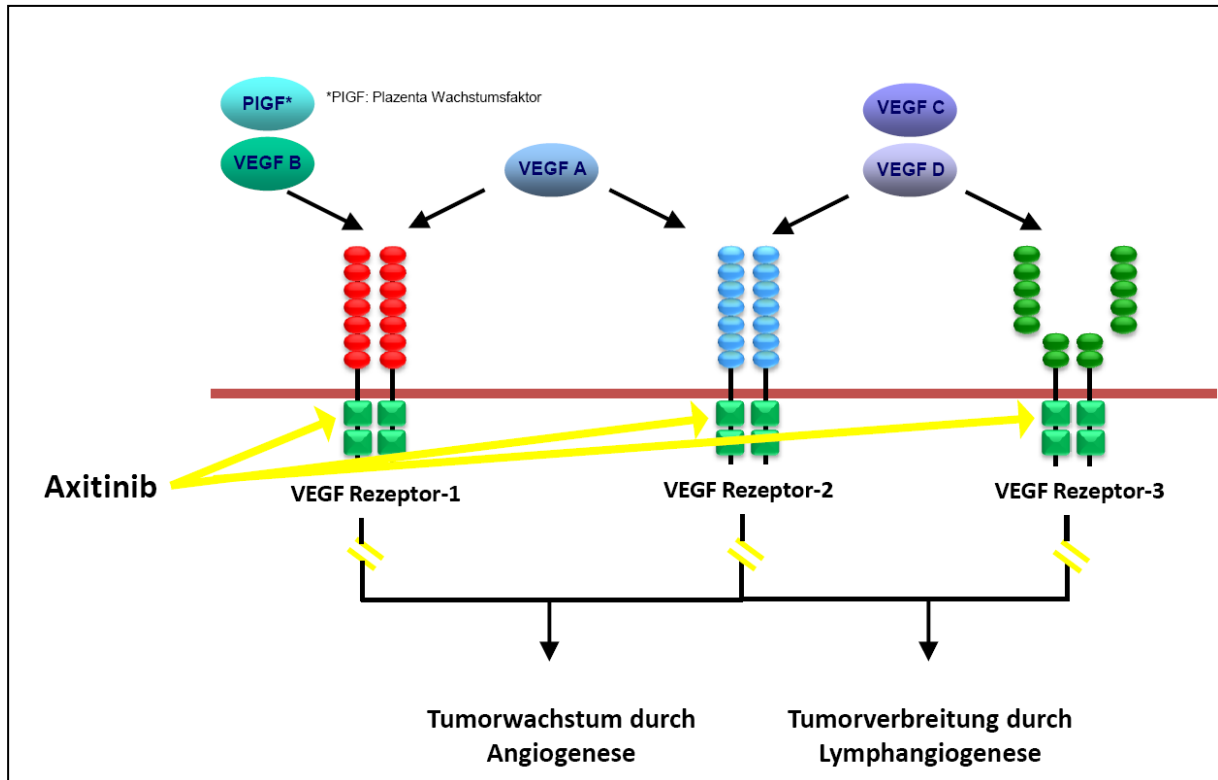


Abbildung 2-1: Hemmung des VEGF-Rezeptorsignalsystems durch Axitinib

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

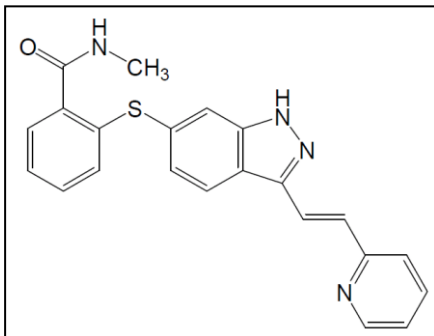


Abbildung 2-2: Strukturformel Axitinib

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ebenso wie Axitinib, hemmen Sorafenib, Sunitinib und Pazopanib die Tyrosinkinase der VEGFr [9].

Die 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. Dies bedeutet eine vergleichsweise hohe Selektivität zu den VEGF Rezeptoren-1, -2 und -3 und dadurch eine 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 2-3 dargestellt.

Tabelle 2-3: IC_{50} –Werte von Axitinib für Rezeptortyrosinkinasen [3]

Rezeptortyrosinkinase	Zelluläre IC_{50} (nM/L)
VEGF Rezeptor 1	0,1
VEGF Rezeptor 1	0,2
VEGF Rezeptor 2	0,1 – 0,3
PDGFR-α	5,0
PDGFR-β	1,6
KIT	1,7
CSF-1R	73
FGFR-1	231
FLT3	>1.000

CSF-1R = Kolonien stimulierender Faktor-1 Rezeptor (colony stimulating factor 1 receptor); FGFR = Fibroblasten-Wachstumsfaktor Rezeptor (fibroblast growth factor receptors); FLT3 = FMS-ähnliche Tyrosinkinase (FMS-like tyrosine kinase); KIT = Stammzellenfaktor Rezeptor (stem cell factor receptor); nM/L = Nanomol pro Liter; PDGFR = Thrombozyten-Wachstumsfaktor Rezeptor (platelet-derived growth factor receptor);

Die potente und hoch-selektive Hemmung der VEGF-Rezeptoren 1, 2 und 3 liegt im subnanomolaren Konzentrationsbereich [10]. 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 [11].

Die IC_{50} im Vergleich zu anderen TKI ist in Abbildung 2-3 dargestellt. Die spezifischere Hemmung von VEGF-Rezeptoren durch Axitinib wird als der wesentliche Wirkunterschied im Vergleich zu VEGF-Rezeptorinhibitoren der ersten Generation eingestuft.

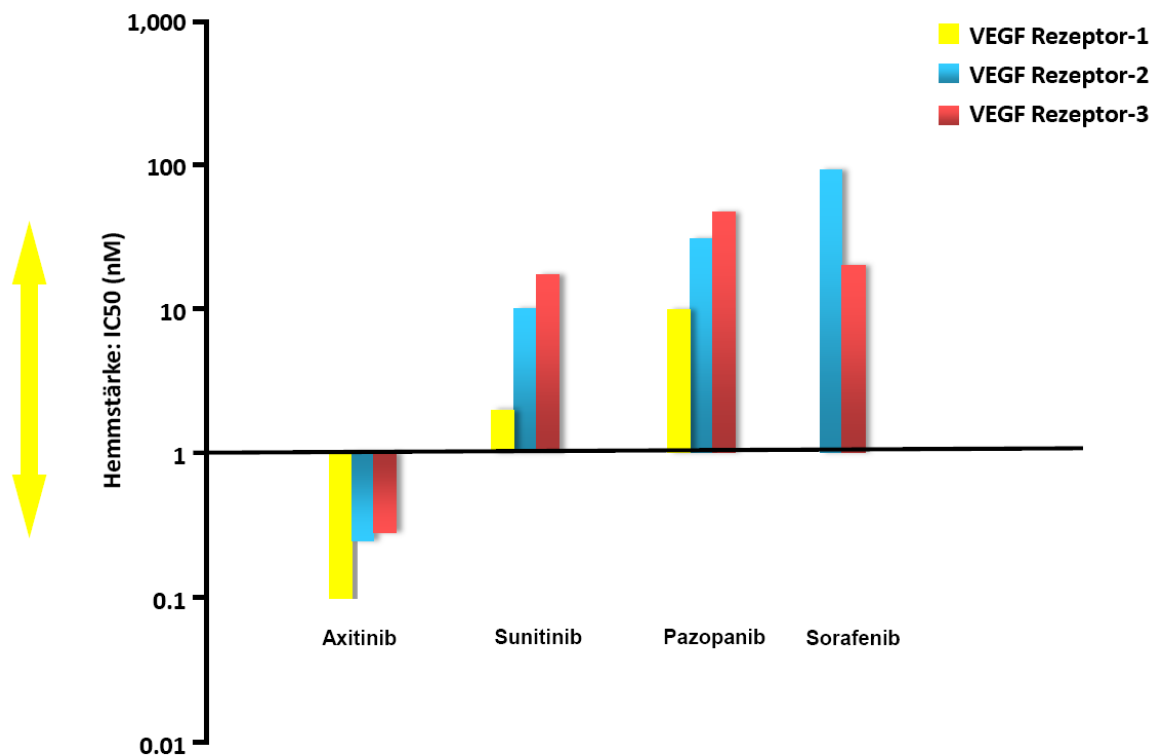


Abbildung 2-3: IC₅₀ verschiedener TKI für die VEGF-Rezeptorfamilie (modifiziert unter Verwendung von Daten von Hu-Lowe 2008 [3], Chow 2007 [12] und Eskens 2011 [13])

Neben den TKI wie Axitinib werden auch noch mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren (Everolimus oder Temsirolimus) zur Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms eingesetzt.

Die Serin-Threonin-Kinase mTOR ist ein Schlüsselenzym im PI3K-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 mRNA in Proteine initiieren. Beeinflusste Prozesse beinhalten Zellwachstum und Proliferation via Cyclin D1 und Angiogenese via HIF1 α . 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 α führt zu einer Überexprimierung von Wachstumsfaktoren wie VEGF und PDGF [14-16].

Bei vielen Tumoren sind einzelne Komponenten des PI3K-AKT-mTOR-Signalweg dysreguliert, was letztendlich zum Tumorzellwachstum und zur Proliferation und Umgehung

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

der Apoptosis führt, was insgesamt zur Tumorgenese beiträgt. Für die Downregulierung 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 [15].

Everolimus ist ein selektiver mTOR-Inhibitor. Everolimus bindet an ein intrazelluläres Protein (FKBP-12) und bildet einen mTOR-Komplex. Dieser gebildete mTOR-Komplex-1 (mTORC1) führt zu einer Inaktivierung der mTOR-Kinase, wodurch über eine Hemmung der nachfolgenden Signalkaskaden letztendlich Zellwachstum und Proliferation sowie Angiogenese gehemmt werden. mTORC2 wird allerdings nicht durch Everolimus gehemmt [16].

Die sehr direkte und spezifische Hemmung der Angiogenese über den VEGF-Signalweg bei dem sehr angiogenem Nierenzellkarzinom führt zu einer Schrumpfung des Tumors unter einer Axitinib-Therapie. Dem gegenüber steht die Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus, der im Allgemeinen eher stabilisierend auf die Tumorgroße wirkt.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms [renal cell carcinoma, RCC] bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin	03.09.2012	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Als Quelle für die Angaben in Tabelle 2-4 diente die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ von Inlyta® [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 2-5 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 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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.

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-4). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs- erteilung	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Vereinigte Staaten von Amerika [17]	<u>Originaltext:</u> INLYTA is indicated for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) after failure of one prior systemic therapy. <u>Übersetzung:</u> Inlyta ist indiziert zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) nach Versagen einer vorherigen systemischen Therapie.	27.01.2012	A*
Schweiz [18]	<u>Originaltext:</u> Inlyta ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) nach Versagen einer vorherigen systemischen Therapie.	10.04.2012	A*
Kanada [19]	<u>Originaltext:</u> INLYTA (axitinib) is indicated for the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) of clear cell histology after failure of prior systemic therapy with either a cytokine or the VEGFR-TKI, sunitinib. <u>Übersetzung:</u> INLYTA (axitinib) ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) mit klarzelliger Histologie nach Versagen von vorangegangener systemischer Therapie mit entweder einem Zytokin oder dem VEGFR-TKI, Sunitinib.	12.07.2012	A**
Australien [20]	<u>Originaltext:</u> INLYTA is indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma after failure of one prior systemic therapy <u>Übersetzung:</u> INLYTA ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von einer vorangegangenen systemischen Therapie.	27.07.2012	A*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs- erteilung	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht
Japan [21]	<p><u>Originaltext (Englisch):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Renal cell carcinoma not indicated for curative resection • Metastatic renal cell carcinoma [22] <p><u>Übersetzung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nierenzellkarzinom, das nicht für eine kurative Resektion indiziert ist. • Metastasiertes Nierenzellkarzinom 	29.07.2012	A*
Korea [23]	<p><u>Originaltext (Englisch):</u></p> <p>Advanced renal cell carcinoma (RCC) after failure of one prior systemic therapy</p> <p><u>Übersetzung:</u></p> <p>fortgeschrittenes Nierenzellkarzinoms nach Versagen einer vorherigen systemischen Therapie</p>	22.08.2012	A*
Norwegen	<p><u>Originaltext:</u></p> <p>Inlyta is indicated for the treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) after failure of prior treatment with sunitinib or a cytokine.</p> <p><u>Übersetzung:</u></p> <p>Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms [renal cell carcinoma, RCC] bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin</p>	03.09.2012	A
Island	<p><u>Originaltext:</u></p> <p>Inlyta is indicated for the treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) after failure of prior treatment with sunitinib or a cytokine.</p> <p><u>Übersetzung:</u></p> <p>Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms [renal cell carcinoma, RCC] bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin</p>	03.09.2012	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht
Liechtenstein	<u>Originaltext:</u> Inlyta is indicated for the treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) after failure of prior treatment with sunitinib or a cytokine. <u>Übersetzung:</u> Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms [renal cell carcinoma, RCC] bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin	03.09.2012	A
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-5; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

*Die Zulassung ist weiter gefasst als die europäische Zulassung, die sich auf Patienten mit dem Versagen einer vorangegangenen Therapie mit entweder Zytokinen oder Sunitinib beschränkt.

** Die Zulassung in Kanada ist enger gefasst als die Zulassung der EMA, die sich nicht auf eine bestimmte Histologie beschränkt.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben zum Zulassungsstatus in den Vereinigten Staaten von Amerika stammen aus der bei der Arzneimittelzulassungsbehörde der USA, der U.S. Food and Drug Administration (FDA), hinterlegten und öffentlich zugänglichen Verschreibungsinformation zu Inlyta® [17].

Die Angaben zum Zulassungsstatus in der Schweiz wurden der Internetseite der schweizerischen Zulassungsbehörde, Swissmedic, entnommen [18].

Die Angaben zum Zulassungsstatus in Australien wurden der Produktinformation Inlyta® (Axitinib) für Australien auf der Internetseite der australischen Zulassungsbehörde, Therapeutic Goods Administration, entnommen [20].

Die Angaben zum Zulassungsstatus in Kanada wurden der Produktinformation Inlyta® (Axitinib) für Kanada auf der Internetseite der kanadischen Zulassungsbehörde, Health Canada, entnommen [19].

Die Angaben zum Zulassungsstatus in Japan und Korea wurden aufgrund der Sprache Pfizer-internen Datenbanken entnommen [21-23].

Die zentrale Zulassung, die in allen Ländern der Europäischen Union gültig ist, wird automatisch auch in Island, Liechtenstein und Norwegen anerkannt. Daher wurde Axitinib zeitgleich und für die gleiche Indikation wie in der Europäischen Union auch in Island, Liechtenstein und Norwegen zugelassen [24].

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.

2.1.1: Der in Abschnitt 2.1.1 angegebene ATC Code ist der von der WHOCC zugewiesene ATC/DDD Code. Die in Tabelle 2-2 dargestellten Informationen stellen die EU Zulassungsnummern und die von der Informationsstelle für Arzneyspezialitäten vergebenen Pharmazentralnummern dar.

2.1.2: Die in Abschnitt 2.1.2 ausgeführten Angaben zum Wirkmechanismus stammen aus dem CTD zu Axitinib [3, 4, 6]; aus Quellen, die zur Erstellung eines firmeninternes Dossier durch ein Beratungs- und Forschungsunternehmen (RTI Health Solutions, Research Triangle Park, North Carolina, USA) unter der Leitung der "Global Health Economics and Outcomes Research"-Gruppe des Geschäftsbereiches Onkologie von Pfizer Inc. [3, 16] sowie aus Quellen, die von Mitarbeitern der Pfizer-Gruppe zur Erstellung firmeninterner Präsentationen recherchiert wurden [3, 5, 7-10, 12-15]. Desweiteren wurde auf eine Aussage zurückgegriffen, die im Rahmen der Erstellung eines Beratungsantrages im firmeninternen Literaturservice recherchiert wurde [11]. Der einleitende erste Absatz im Abschnitt 2.1.2 sowie die Angaben zur Molekularformel und die Abbildung 2-2 (Strukturformel Axitinib) wurden direkt dem CTD (CTD, 2.5, Clinical Overview, S. 8) entnommen, das dem Modul 5 beigelegt ist.

2.2.1 und 2.2.2: Im Abschnitt 2.2.1 und 2.2.2 diente die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ für Axitinib zur Darstellung des Anwendungsgebietes [1].

2.2.3: Für die Angabe des internationalen Zulassungsstatus im Abschnitt 2.2.3 für die Vereinigten Staaten von Amerika wurde die bei der U.S. FDA hinterlegte und öffentlich zugängliche Verschreibungsinformation zu Inlyta[®] verwendet, die auf der Internetseite der FDA abrufbar ist [17]. Die Angabe zum Zulassungsstatus in der Schweiz wurde der Internetseite der Schweizerischen Zulassungsbehörde Swissmedic entnommen [18]. Die Angaben zum Zulassungsstatus in Australien wurden der Produktinformation Inlyta[®] (Axitinib) für Australien auf der Internetseite der australischen Zulassungsbehörde, Therapeutic Goods Administration, entnommen [20]. Die Angaben zum Zulassungsstatus in Kanada wurden der Produktinformation Inlyta[®] (Axitinib) für Kanada auf der Internetseite der kanadischen Zulassungsbehörde, Health Canada, entnommen [19]. Die Angaben zum Zulassungsstatus in Japan und Korea wurden aufgrund der Sprache Pfizer-internen Datenbanken entnommen [21-23]. Die automatische Zulassung auch in Island, Liechtenstein und Norwegen im Rahmen der zentralen EU Zulassung wurde über eine Internetseite der European Medicines Agency belegt [24].

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Pfizer. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Inlyta (Axitinib), finaler Entwurf 2012a.
2. Pfizer. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Inlyta (Axitinib), finale Version 2012b.
3. Hu-Lowe D. D., Zou H. Y., Grazzini M. L., Hallin M. E., Wickman G. R., 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. *Clin Cancer Res.* 2008 Nov 15;14(22):7272-83.
4. Morabito A., De Maio E., Di Maio M., Normanno N., Perrone F. Tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors in clinical trials: current status and future directions. *Oncologist.* 2006 Jul-Aug;11(7):753-64.
5. Ellis L. M., Hicklin D. J. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer.* 2008 Aug;8(8):579-91.
6. Motzer R. J., Bukowski R. M. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006 Dec 10;24(35):5601-8.
7. Maxwell P. H., Wiesener M. S., Chang G. W., Clifford S. C., Vaux E. C., Cockman M. E., et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1999 May 20;399(6733):271-5.
8. Kondo K., Kim W. Y., Lechpammer M., Kaelin W. G., Jr. Inhibition of HIF2alpha is sufficient to suppress pVHL-defective tumor growth. *PLoS biology.* [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2003 Dec;1(3):E83.
9. Negrier S., Raymond E. Antiangiogenic treatments and mechanisms of action in renal cell carcinoma. *Investigational new drugs.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Aug;30(4):1791-801.
10. Rini B Rixe O, Bukowski R, Michaelson MD, Wilding G, Hudes G, et al. AG-013736, a multi-target tyrosine kinase receptor inhibitor, demonstrates anti-tumor activity in a phase 2 study of cytokine-refractory, metastatic renal cell cancer(RCC). *J Clin Oncol* 2005 June 1 Supplement;23(16S, Part I of II):4509.
11. Sonpavde G., Hutson T. E., Rini B. I. Axitinib for renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008 May;17(5):741-8.
12. Chow L. Q., Eckhardt S. G. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol.* 2007 Mar 1;25(7):884-96.
13. Eskens F. A., de Jonge M. J., Bhargava P., Isoe T., Cotreau M. M., Esteves B., et al. Biologic and clinical activity of tivozanib (AV-951, KRN-951), a selective inhibitor of VEGF receptor-1, -2, and -3 tyrosine kinases, in a 4-week-on, 2-week-off schedule in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2011 Nov 15;17(22):7156-63.
14. Yuan R., Kay A., Berg W. J., Leibold D. Targeting tumorigenesis: development and use of mTOR inhibitors in cancer therapy. *Journal of hematology & oncology.* 2009;2:45.
15. Meric-Bernstam F., Gonzalez-Angulo A. M. Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2009 May 1;27(13):2278-87.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Oudard S., Medioni J., Ayllon J., Barrascourt E., Elaidi R. T., Balcaceres J., et al. Everolimus (RAD001): an mTOR inhibitor for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* [Review]. 2009 Jun;9(6):705-17.
17. Pfizer. Prescribing Information Inlyta. [Internet] New York, NY: Pfizer Labs, Division of Pfizer Inc.; 2012f [Aktualisierung Unbekannt; Zugriff am 2012 19.09.]; Erhältlich über: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/2023241bl.pdf.
18. Swissmedic. Zugelassene Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen; Inlyta, Filmtabletten (Axitinibum). [Internet]: Swissmedic; 2012 [Aktualisierung Unbekannt; Zugriff am 2012 27.07.]; Erhältlich über: <http://www.swissmedic.ch/zulassungen/00171/00181/01960/index.html?lang=de>.
19. Pfizer. Canada: Product Monograph Inlyta Axitinib Tablets, 1 mg and 5 mg, Kinase Inhibitor, Anti-Tumour Agent. [Internet] Kirkland, Quebec; 2012g [Aktualisierung 17.08.2012; Zugriff am 2012 19.09.]; Erhältlich über: <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=eng&code=87513>.
20. Pfizer. Australia: Product Information Inlyta (axitinib) [Internet] Pfizer Australia Pty Ltd, A.B.N. 5000 8422 348, 38-42 Wharf Road, West Ryde NSW 2114; 2012h [Aktualisierung Unbekannt; Zugriff am 2012 19.09.]; Erhältlich über: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2012-PI-02467-1>.
21. Pfizer. HANSHITA - axitinib - Inlyta - tablets Japan JUN2012_v1_001; 2012i.
22. Pfizer. Japan: Inlyta tablets 1 mg, Inlyta tablets 5 mg, Package Insert. Tokyo; 2012j.
23. Pfizer. Korea: Produktinformation Inlyta Tablets 1 mg, 5 mg (Axitinib). 2012k.
24. EMA. European Medicines Agency. Central authorisation of medicines. . [Internet] London: European Medicines Agency; Jahr unbekannt, Erstellung der Quelle 2012 [Aktualisierung Unbekannt; Zugriff am 2012 19.09.]; Erhältlich über: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000109.jsp.