

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 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

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>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	23

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens - Zytokin-Population .....	11
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	20
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Akt	Proteinkinase B
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse)
CYP	Cytochrom P450
FKSI	Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index
FKSI-DRS	FKSI – Disease Related Symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PRES	Reverse Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom)
RCC	Renal cell cancer (Nierenzellkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschte Ereignisse
UICC	Union Internationale Contre le Cancer, Union for International Cancer Control
VEGF	Vascular endothelial growth factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	VEGF-Rezeptor
ZN	Zusatznutzen
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited
<b>Anschrift:</b>	Linkstraße 10 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Friedhelm Leverkus
<b>Position:</b>	Director Health Technology Assessment and Outcomes Research
<b>Adresse:</b>	Linkstraße 10 10785 Berlin
<b>Telefon:</b>	+49 (0)30 55 00 55-52357
<b>Fax:</b>	+49 (0)30 55 00 54-52459
<b>E-Mail:</b>	Friedhelm.Leverkus@pfizer.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>Pfizer Limited</b>	<b>PFIZER PHARMA GmbH</b> als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited
<b>Anschrift:</b>	Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Linkstraße 10 10785 Berlin

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: 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>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Axitinib, ein substituiertes Indazolderivat, ist ein potenter und hochselektiver TKI der 2. Generation für die VEGF-Rezeptortypen 1, 2 und 3, der oral verabreicht werden kann.

Die VEGF-vermittelte Angiogenese spielt beim Nierenzellkarzinom (RCC) eine wichtige Rolle. Aufgrund einer Inaktivierung des von Hippel-Lindau-Tumorsuppressor-Gens exprimiert die überwiegende Mehrzahl der RCC vermehrt VEGF. Axitinib bindet an die VEGF-Rezeptoren. Durch deren Hemmung werden das Tumorzellwachstum und die Tumorausbreitung unterdrückt. Dies wurde in experimentellen Tumormodellen auch für Axitinib gezeigt: Axitinib bewirkte dort eine Verzögerung des Tumorwachstums und eine Hemmung der Metastasenbildung.

Die zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC zugelassenen Medikamente nutzen unterschiedliche Angriffspunkte. Während Zytokine unspezifisch wirken und der genaue Mechanismus der antitumoralen Wirkung unklar ist, setzen die zielgerichteten Substanzen an unterschiedlichen Signalwegen an. 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. Die Mehrzahl der eingesetzten Medikamente zielt direkt auf die Hemmung des VEGF-Signalwegs. Hier zeigt Axitinib im Vergleich zu den TKI der 1. Generation eine deutlich größere Hemmstärke und hohe Selektivität für die VEGFR 1-3 bei relativ geringer



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Affinität zu anderen Tyrosinkinase. Diese sehr direkte und spezifische Hemmung der Angiogenese führt zu einer Schrumpfung des Tumors unter einer Axitinib-Therapie.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	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.	03.09.2012	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. RCC: renal cell cancer (Nierenzellkarzinom)		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom: Zytokin-Population	Sorafenib
	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom: Sunitinib-Population	Nivolumab

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Am 11.01.2017 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung mit dem G-BA zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf statt (Beratungsanforderung 2016-B-166). Hierbei wurde die zVT wie folgt bestimmt:

- Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:  
Nivolumab oder Everolimus
- Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:  
Sorafenib

Dieser Festlegung wird im vorliegenden Dossier gefolgt. Als zVT für Patienten nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin (im Dossier als Zytokin-Population bezeichnet) wird Sorafenib herangezogen; als zVT für Patienten nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib (im Dossier als Sunitinib-Population bezeichnet) wird Nivolumab herangezogen.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

#### Zytokin-Population:

Für die Zytokin-Population wurden die Ergebnisse der Studien AXIS und A4061051/2L dargestellt und bei homogener Datenlage in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Die Subgruppenanalysen ergaben dabei für keinen der Endpunkte fazitrelevante Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen in den betrachteten Subgruppen. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Axitinib gegenüber der zVT Sorafenib auf Endpunktebene (Tabelle 1-8).

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens - Zytokin-Population

Endpunkt	Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population) HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (ZN)
<b>Mortalität</b>		
OS	0,87 [0,62; 1,22]; 0,4196	ZN nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
PFS	Substantielle Heterogenität, daher Meta-Analyse nicht sinnvoll: Studie AXIS: 0,46 [0,32; 0,68]; <0,0001 Studie A4061051/2L: 0,86 [0,50; 1,47]; 0,5889	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren ZN
FKSI-DRS	0,98 [0,71; 1,35]; 0,9043	ZN nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
FKSI-15	0,72 [0,54; 0,98]; 0,0359	Hinweis auf einen geringen ZN

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population) HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (ZN)
<b>UE</b>		
SUE	Substantielle Heterogenität, daher Meta-Analyse nicht sinnvoll: Studie AXIS: 1,01 [0,64; 1,59]; 0,9766 Studie A4061051/2L: 3,01 [1,05; 8,66]; 0,0316	ZN nicht belegt
Therapieabbruch aufgrund UE	0,73 [0,41; 1,30]; 0,2843	ZN nicht belegt
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	0,85 [0,65; 1,10]; 0,2070	ZN nicht belegt
<b>UE von besonderem Interesse</b>		
Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse	HR in Studie A4061051/2L nicht berechenbar. RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> : 3,21 [0,54; 19,30]; 0,2018	ZN nicht belegt
Asthenie	HR in Studie A4061051/2L nicht berechenbar. RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> : 1,44 [0,68; 3,05]; 0,3372	ZN nicht belegt
Blutungen	1,21 [0,74; 1,99]; 0,4439	ZN nicht belegt
Diarrhö	0,86 [0,63; 1,18]; 0,3574	ZN nicht belegt
Dysphonie	2,61 [1,52; 4,48]; 0,0005	Hinweis auf geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels als Nutzen der zVT
Erbrechen	1,27 [0,68; 2,39]; 0,4539	ZN nicht belegt
Fatigue	1,33 [0,91; 1,94]; 0,1451	ZN nicht belegt
Gastrointestinale Perforation	HR in keiner der Studien berechenbar. RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> : 2,16 [0,23; 19,96]; 0,4978	ZN nicht belegt
Gewichtsverlust	0,99 [0,65; 1,51]; 0,9641	ZN nicht belegt
Haarausfall	0,14 [0,08; 0,27]; <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
Hand-Fuß-Syndrom	0,39 [0,28; 0,55]; <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
Herzinsuffizienz	1,44 [0,28; 7,49]; 0,6651	ZN nicht belegt
Hypertonie	1,18 [0,87; 1,62]; 0,2872	ZN nicht belegt
Nausea	1,85 [1,07; 3,22]; 0,0288	ZN nicht belegt <sup>c</sup>
Obstipation	0,97 [0,54; 1,72]; 0,9059	ZN nicht belegt
PRES	Keine Ereignisse	ZN nicht belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population) HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (ZN)
Rash	0,48 [0,30; 0,76]; 0,0015	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
Schilddrüsenüberfunktion	0,63 [0,15; 2,63]; 0,5221	ZN nicht belegt
Schilddrüsenunterfunktion	2,31 [1,31; 4,08]; 0,0037	Hinweis auf geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels als Nutzen der zVT
Venöse Embolie- und Thromboseereignisse	HR in keiner der Studien berechenbar. RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> : 5,56 [0,76; 40,54]; 0,0908	ZN nicht belegt
Verminderter Appetit	1,21 [0,80; 1,82]; 0,3623	ZN nicht belegt
a: basierend auf einer Meta-Analyse des HR mit festen Effekten der Studien AXIS und A4061051/2L b: basierend auf einer Meta-Analyse des RR mit festen Effekten der Studien AXIS und A4061051/2L c: Schwellenwert für die Ableitung eines Zusatznutzens oder geringeren Nutzens bei nicht schwerwiegenden Symptomen/ Nebenwirkungen nicht erreicht.		

**Sunitinib-Population**

Durch die systematische Recherche konnte keine Evidenz identifiziert werden, die sich zur Ableitung des Zusatznutzens von Axitinib gegenüber Nivolumab eignet. Auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels wurden die Studien AXIS und A4061051/2L identifiziert, auf Seiten der zVT Nivolumab die Studie CheckMate 025. Allerdings liegt für diese Studie keine Vollpublikation für die Zielpopulation (erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib) vor. Ein Vergleich zwischen Axitinib und Nivolumab ist somit aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulation nicht möglich; auf eine Darstellung von Ergebnissen wird verzichtet.

*Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom: Zytokin-Population	Ja
	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom: Sunitinib-Population	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

**Kategorie Morbidität, Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS):**

Das PFS ist nicht nur ein gebräuchlicher Wirksamkeitsendpunkt klinischer Studien, sondern besitzt im klinischen Alltag eine hohe therapie- sowie patientenrelevante Bedeutung. Eine Verlängerung der Zeit bis zum Progress, also eine Verlängerung der Zeit, bis sich weitere belastende Symptome ergeben oder sich die Notwendigkeit weiterer belastender Interventionen ergibt, stellt per se einen patientenrelevanten Nutzen dar.

Das mediane PFS war unter der Behandlung mit Axitinib 4 bzw. 6 Monate länger als unter der Behandlung mit Sorafenib. In der Studie AXIS zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ( $p < 0,0001$ ) zugunsten der Behandlung mit Axitinib (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,32; 0,68]). In der Studie A4061051/2L zeigt sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter, Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Behandlung mit Axitinib (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,50; 1,47]). In der Meta-Analyse für diesen Endpunkt zeigt sich substantielle Heterogenität ( $I^2 = 70,5 \%$ ;  $p = 0,0003$ ), sodass eine Interpretation des Gesamtschätzers nicht sinnvoll ist. Die Effektschätzer der Einzelstudien sind gleichgerichtet.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Die Studie AXIS weist höhere Patientenzahlen auf und ist international durchgeführt worden. Daher wird der Zusatznutzen im Wesentlichen von der Studie AXIS abgeleitet. Die Studie A4061051/2L stützt das Ergebnis numerisch. Da wegen Heterogenität keine Ableitung anhand eines gemeinsamen Schwellenwertes der Studien erfolgen kann, ergibt sich für den Endpunkt PFS ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

***Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FKSI-15)***

Die lange Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität zählt auch beim fortgeschrittenen RCC zu den Haupttherapiezielen. Die Lebensqualität von Patienten ist ein unbestreitbar patientenrelevanter Endpunkt einer klinischen Untersuchung.

Die Meta-Analyse der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung im FKSI-15 ergibt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Behandlung mit Axitinib (HR [95 %-KI] 0,72 [0,54; 0,98],  $p = 0,0359$ ).

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FKSI-15 ergibt sich folglich eine gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und somit ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

***Zusammenfassende Bewertung der Resultate in der Kategorie unerwünschte Ereignisse (UE)***

Bei den UE von besonderem Interesse zeigt sich für die Endpunkte Dysphonie und Schilddrüsenunterfunktion ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Axitinib; es liegt für beide Endpunkte ein Hinweis auf einen gegenüber Sorafenib geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels vor. Die berichteten Fälle waren jedoch mit einer Ausnahme von geringem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 und 2), welche für die Patienten mit wenig bis keinen Einschränkungen verbunden sind. Eine Schilddrüsenunterfunktion lässt sich zudem gut medikamentös behandeln.

Für die Endpunkte Hand-Fuß-Syndrom, Haarausfall und Rash zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Axitinib. Für das die Patienten sehr belastende Symptom Hand-Fuß-Syndrom liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels vor. In der Studie AXIS bzw. der Studie A4061051/2L traten Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  im Axitinib-Arm bei 5,6 % bzw. 5,9 % und im Sorafenib-Arm bei 19,5 % bzw. 11,4 % der Patienten auf. Das Hand-Fuß-Syndrom verläuft für die Patienten schmerzhaft und ist ab CTCAE-Grad 2 mit Einschränkungen des täglichen Lebens verbunden. Auch für die Endpunkte Haarausfall und Rash ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.



***Zusatznutzen in der Gesamtschau:***

Im Unterschied zum ersten Bewertungsverfahren wird im vorliegenden Dossier Evidenz aus zwei direkt vergleichenden Studien präsentiert, die prinzipiell in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können.

Die im Beschluss zum ersten Bewertungsverfahren angesprochene Unsicherheit bezüglich unterschiedlich langer Behandlungszeiten und der Häufigkeit des Auftretens von weiteren, in der Indikation und für den Wirkstoff relevanten unerwünschten Ereignissen wird im vorliegenden Dossier durch die Präsentation umfassender Analysen adressiert. Es ergeben sich in der Kategorie unerwünschte Ereignisse positive und negative Effekte. Für den die Patienten belastenden Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Sorafenib vor. Dagegen liegt für die Endpunkte Dysphonie und Schilddrüsenunterfunktion ein Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen von Axitinib vor. Die auftretenden Ereignisse waren jedoch mit einer Ausnahme von geringem Schweregrad. Für die Endpunkte Haarausfall und Rash zeigte sich, wie auch für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Axitinib. Für den Endpunkt PFS ergibt sich basierend auf dem statistisch signifikanten Vorteil der Axitinib-Behandlung gegenüber Sorafenib in der Studie AXIS ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FKSI-15 ergibt die Meta-Analyse einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Nach Berücksichtigung der neuen Daten und unter Abwägung aller positiven und negativen Effekte bestätigt sich das Ergebnis des ersten Bewertungsverfahrens. Für die Zytokin-Population wird in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Axitinib gegenüber Sorafenib abgeleitet.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Nierenkrebs tritt überwiegend im höheren Lebensalter auf und gehört zu den selteneren Krebserkrankungen, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. 9.500 Männer und 5.530 Frauen erkrankten nach Angaben des Robert Koch-Instituts im Jahr 2012 in Deutschland neu an Nierenkrebs. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 68 Jahren und bei Frauen bei 72 Jahren. In etwa 90 % der Fälle geht der Nierenkrebs direkt von malignen Zellen des Nierengewebes aus; man spricht dann von einem Nierenzellkarzinom (RCC).

Etwa drei Viertel der Nierentumore befinden sich bei Erstdiagnose in einem frühen Stadium (T1/T2), in dem der Tumor auf die Niere begrenzt ist, sich noch keine Metastasen gebildet haben und die Überlebenschancen gut sind. 20-30 % der Patienten mit RCC weisen bei der Erstdiagnose Metastasen auf und bei ebenfalls 20-30 % kommt es zur Metastasenentwicklung im weiteren Verlauf.

Die Prognose des RCC ist entscheidend abhängig vom Stadium bei Erstdiagnose. Beim fortgeschrittenen bzw. metastasierten RCC (UICC-Stadium IV: Ausdehnung des Tumorstadiums bis in benachbarte Organe/ Strukturen und/ oder Vorliegen von Metastasen) beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate trotz verschiedener schon verfügbarer Therapieoptionen nur etwa 16 %.

Die im vorliegenden Dossier betrachtete Zielpopulation sind Erwachsene mit fortgeschrittenem RCC nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin. Das fortgeschrittene RCC entspricht weitestgehend dem Stadium IV der UICC-Einteilung und bezieht sich auf Patienten mit Metastasen oder einem nicht resezierbaren Primärtumor.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Das Nierenzellkarzinom ist weitgehend resistent gegen herkömmliche Zytostatika. Wird der Tumor in einem frühen Stadium entdeckt, bestehen gute Heilungschancen durch eine partielle oder radikale Nephrektomie. Allerdings weisen 20-30 % der Patienten bereits bei Erstdiagnose Metastasen auf. In diesem Stadium ist eine kurative Resektion im Allgemeinen nicht mehr möglich und die Therapie verfolgt eine palliative Zielsetzung. Diese Patienten sind auf möglichst effektive systemische Therapiealternativen angewiesen.

Das Nierenzellkarzinom ist ein durch eine deregulierte Angiogenese charakterisierter Tumor. VEGF ist dabei der wichtigste Wachstumsfaktor, der Angiogenese und Gefäßhalt bewirken kann, und therapeutischer Angriffspunkt zur effektiven Angiogenesehemmung.

Axitinib ist ein potenter und hochselektiver TKI der VEGF-Rezeptoren 1, 2 und 3. Schon die Ergebnisse der Zulassungsstudie AXIS belegen, dass Axitinib eine wirksame und verträgliche Option nach Vortherapie mit Sunitinib oder einem Zytokin in der Therapiesequenz des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ist. Seit der Markteinführung 2012 ist Axitinib mit weltweit über 42.000 behandelten Patienten ein essentieller Teil des Versorgungsalltags geworden.

Da nicht alle Patienten auf einzelne Optionen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ansprechen bzw. es zu einer Resistenzentwicklung kommt, besteht nach wie vor ein hoher Bedarf an einer Vielzahl von Therapien. Axitinib ist ein im klinischen Alltag etabliertes Medikament mit einem bekannten Nebenwirkungsprofil und trägt so dazu bei, diesen Bedarf zu decken.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom: Zytokin-Population	3-6
	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom: Sunitinib-Population	475-2.396

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom: Zytokin-Population	Zytokin-Population	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	3-6

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom: Zytokin-Population	46.866,00	140.598,00-281.196,00
	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom: Sunitinib-Population	46.866,00	22.261.350,00-112.290.936,00

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.*

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
22.401.948–112.572.132

*Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom: Zytokin-Population	Zytokin-Population	46.866,00	140.598,00 -281.196,00

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
140.598,00-281.196,00

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom Zytokin-Population	Sorafenib	Zytokin-Population	59.933,00	179.799,00 -359.598,00
	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom Sunitinib-Population	Everolimus	Sunitinib-Population	53.738,95	25.526.001,25 -128.758.524,20
	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom Sunitinib-Population	Nivolumab	Sunitinib-Population	87.895,86	41.750.533,50 -210.598.480,56

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan von Axitinib beschrieben. Es sind aktuell keine über die in den Produktinformationen spezifizierten Routinepharmakovigilanzaktivitäten hinausgehenden, zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen erforderlich.

Die Behandlung mit Axitinib sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt durchgeführt werden.

Die empfohlene Dosis Axitinib ist 2 x täglich 5 mg; die Tabletten sollten im Abstand von etwa 12 Stunden im Ganzen mit einem Glas Wasser zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Therapie sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt, die nicht durch gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln oder Dosisanpassungen beherrschbar ist.

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit wird eine Dosiserhöhung oder -reduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die Dosis kann schrittweise bis auf ein Maximum von 2 x täglich 10 mg erhöht werden und auf ein Minimum von 2 x täglich 2 mg herabgesetzt werden. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, die auf Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Geschlecht oder Körpergewicht des Patienten basiert.

Die gleichzeitige Gabe von Axitinib mit starken CYP 3A4/5-Inhibitoren kann die Axitinib-Plasmakonzentrationen erhöhen; die gleichzeitige Gabe von Axitinib mit starken CYP3A4/5-Induktoren kann die Axitinib-Plasmakonzentrationen herabsetzen. Es wird empfohlen, ein alternatives gleichzeitig angewendetes Arzneimittel mit keiner oder nur einer minimalen CYP3A4/5-hemmenden bzw. -induzierenden Wirkung zu wählen. Für den Fall einer gleichzeitigen Gabe starker CYP3A4/5-Inhibitoren bzw. -Induktoren gibt die Fach- und Gebrauchsinformation Empfehlungen zu Dosisanpassungen. Bei älteren Menschen, Patienten mit Nierenfunktionsstörung und Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) wird eine Dosisverringerng empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Axitinib nicht untersucht (Child-Pugh-



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Klasse C) und sollte in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden. Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen für die Anwendung bestehen bei Überempfindlichkeit gegen Axitinib oder einen der sonstigen Bestandteile.

In Abschnitt 4.4 der Fachinformation sind folgende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aufgeführt:

- Herzinsuffizienz-Ereignisse
- Hypertonie
- Schilddrüsenfunktionsstörung
- Arterielle embolische und thrombotische Ereignisse
- Venöse embolische und thrombotische Ereignisse
- Anstieg von Hämoglobin oder Hämatokrit
- Blutungen
- Gastrointestinale Perforation und Bildung von Fisteln
- Wundheilungsstörungen
- Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)
- Proteinurie
- Leberassoziierte Nebenwirkungen
- Leberfunktionsstörung
- Ältere Menschen ( $\geq 65$  Jahre) und ethnische Zugehörigkeit
- Lactose

Hinweise zu Wechselwirkungen sind in Abschnitt 4.5 der Fachinformation aufgeführt.

Zur Anwendung von Axitinib an schwangeren oder stillenden Frauen liegen keine Daten vor. Axitinib hat basierend auf nicht klinischen Untersuchungen das Potenzial, die Reproduktionsfunktion und Fertilität beim Menschen zu beeinflussen und bei Anwendung an schwangeren Frauen Missbildungen des Fötus zu verursachen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 1 Woche nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Axitinib soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.