

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi[®])

Otsuka Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.02.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
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	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Chemische Strukturformeln von Decitabin (a) und Cedazuridin (b)..... 10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-AZA-dCTP	2'-Desoxycytidin-5'-triphosphat
AML	Akute Myeloische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	<i>Area under the curve</i>
BSC	<i>Best-Supportive-Care</i>
CDA	<i>Cytidine deaminase</i> (Cytidin-Desaminase)
CR	<i>Complete remission</i> (komplette Remission, Komplettremission)
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (Desoxyribonukleinsäure)
DNMT	DNA-Methyltransferase
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
HMA	<i>Hypomethylating agent</i> (hypomethylierende Substanz)
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IV	intravenös
LDAC	<i>Low-dose cytarabine</i> (niedrigdosiertes Cytarabin)
<i>LINE-1</i>	<i>Long interspersed nuclear element 1</i>
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
PZN	Pharmazentralnummer
SZT	Stammzelltransplantation

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Decitabin / Cedazuridin
Handelsname:	Inaqovi®
ATC-Code:	L01BC58

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
18827326	EU/1/23/1756/001	35 mg Decitabin + 100 mg Cedazuridin pro Filmtablette	5 Filmtabletten pro Packung

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.

Akute Myeloische Leukämie

Die Akute Myeloische Leukämie (AML; ICD-10: C92.0) ist eine seltene, aggressive und rasch fortschreitende maligne Erkrankung des blutbildenden Systems (Blutkrebs). Sie ist charakterisiert durch die unkontrollierte Proliferation und Akkumulation abnormaler Myeloblasten im Knochenmark und dem peripheren Blut [1, 2]. Als Myeloblasten werden die unreifen, myeloischen Vorläuferzellen der Erythrozyten, Thrombozyten und Neutrophilen bezeichnet, die aus dem Progenitorpool (CD34⁺/CD38⁺) oder seltener dem Stammzellpool (CD34⁺/CD38⁻) stammen [2, 3]. Die Akkumulation der Myeloblasten stört die gesunde Hämatopoese und führt hierdurch zu Verringerung der anderen Blutzellen, also zu Granulozytopenie (insbesondere zur Neutropenie), Thrombozytopenie und Anämie mit den daraus resultierenden Folgen, wie z. B. Infektionen, Blutungen oder Dyspnoe [2]. Die Ursache für das Auftreten einer AML liegt in zytogenetischen Aberrationen (Mutationen). Die beobachteten Veränderungen können dabei eine Vielzahl an Genen betreffen, z. B. treten Mutationen in Genen der Desoxyribonukleinsäure-Methylierung (DNA-Methylierung) auf [2]. Aberrante Methylierung der DNA und epigenetische Dysregulation spielen in der Pathogenese von malignen myeloischen Erkrankungen eine wichtige Rolle und führen zur Unterdrückung der Transkription von einer Vielzahl an Genen, z. B. Tumorsuppressorgenen, die an der Reparatur der DNA, der Zelldifferenzierung und der Proliferation beteiligt sind [4].

Ein Großteil der AML-Fälle tritt *de novo* in vormals gesunden Personen auf und die Mutationen, die zur Entstehung der AML führen, sind nicht erblich bedingt, sondern treten spontan auf. Es sind allerdings Risikofaktoren bekannt, die das Entstehen einer AML begünstigen können [1, 2]. So steigt das Risiko, an einer AML zu erkranken, mit höherem Lebensalter an und tritt am häufigsten bei Patienten ≥ 65 Jahre auf. Dabei haben Männer wiederum ein höheres Risiko zu erkranken als Frauen [5]. Ein weiterer Risikofaktor ist die Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung oder toxischen Substanzen, wie Benzolen, Tabak, Mineralölprodukten, Farben, Äthylenoxyden, Herbiziden oder Pestiziden [2, 5].

Eine AML kann jedoch auch als Folge einer bereits bestehenden hämatologischen oder onkologischen Erkrankung auftreten. In diesen Fällen spricht man von sekundärer AML [2, 6].

So kann sich z. B. aus einem Myelodysplastischen Syndrom (MDS) im Krankheitsverlauf eine AML entwickeln [5, 6]. Dabei ist jedoch nicht immer ein Progress der Auslöser, häufig liegt die Ursache für die Entstehung einer sekundären AML in der Behandlung der bereits bestehenden Erkrankung. So weisen Patienten, die in der Vergangenheit bereits mit Radiotherapie oder mit Zytostatika wie Alkylanzien oder Topoisomerase-II-Hemmer (Anthrazykline, Anthrachinone, Epipodophylotoxine) behandelt wurden, ein höheres Risiko für die Entstehung einer sogenannten therapieassoziierten AML auf [1, 2, 5, 6]. Abhängig von den eingesetzten Therapeutika kann es in den Jahren nach der Behandlung zum Auftreten einer AML kommen. Nach der Behandlung mit Alkylanzien und / oder Radiotherapie beträgt die Latenzzeit dabei zwischen 4 und 6 Jahren, während es nach der Anwendung von Topoisomerase-II-Hemmern bereits nach 1 – 3 Jahren zur Entwicklung einer AML kommen kann [2]. Die sekundäre AML weist im Vergleich zur *de novo* aufgetretenen AML eine schlechtere Prognose auf [6, 7].

Symptomatik der AML

Die betroffenen Patienten zeigen zunächst unspezifische Symptome, die auf die Anämie, die Neutropenie und die Thrombozytopenie zurückzuführen sind, wie z. B. Müdigkeit, bakterielle Infektionen oder Epistaxis. Unbehandelt schreitet die AML rasch fort und führt bei allen Patienten innerhalb eines Jahres zum Tod. Durch die Einführung wirksamer Therapien konnte die Prognose insbesondere für jüngere Patienten deutlich verbessert werden, während sie für ältere Patienten (> 70 Jahre) weiterhin schlecht ist [1, 5].

Bestehende Therapieoptionen

Für die AML existieren intensive kurativ intendierte Therapieoptionen. Dies ist zunächst die Standard-Induktionschemotherapie, die eine komplette Remission (CR) zum Ziel hat. Nach Erreichen der CR folgt eine Postremissionstherapie, um die CR zu erhalten. Die Postremissionstherapie kann entweder medikamentös oder durch eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) erfolgen. Die Wahl der angewandten Medikamente und ob für einen Patienten die allogene SZT in Frage kommt, hängt unter anderem mit den der AML zugrundeliegenden Genmutationen zusammen, welche die Prognose und Therapieentscheidung entscheidend beeinflussen [1, 2]. Die Standard-Induktionschemotherapie stellt jedoch nicht für alle AML-Patienten eine geeignete Therapieoption dar, da bei ihnen aufgrund der hohen Toxizität ein höheres Risiko für therapieassoziierte Sterblichkeit besteht („unfit“). So wurde gezeigt, dass die 2-Monats-Letalitätsrate bei Patienten ≥ 75 Jahre unter Standard-Induktionschemotherapie 33 % beträgt und diese mit dem Alter weiter zunimmt [8]. Da keine einheitlichen Kriterien existieren, um die Indikation für eine Standard-Induktionschemotherapie zu stellen, erfolgt eine patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abwägung [3]. Es wird daher empfohlen, dass neudiagnostizierte AML-Patienten an einem erfahrenen Therapiezentrum, zur Einschätzung der optimalen Behandlungsstrategie, vorstellig werden [2]. Gemeinhin gilt jedoch, dass die Standard-Induktionschemotherapie für Patienten mit einem höheren biologischen Alter (> 75 Jahre), bestimmten Komorbiditäten wie dem diabetischen Spätsyndrom, Leber- oder Nierenerkrankungen, einer Herzinsuffizienz oder einem schlechten *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS) nicht geeignet ist [2,

9]. Dabei ist es ausreichend, wenn eines dieser Kriterien erfüllt ist, um eine Standard-Induktionstherapie als für den Patienten ungeeignet einzustufen [9].

Bei Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie keine geeignete Therapieoption mehr darstellt, sind die palliativen Therapieziele eine Verlängerung der Überlebensdauer und die Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität. Den Patienten soll neben *Best-Supportive-Care* (BSC) eine zytoreduktive ambulante Chemotherapie angeboten werden [2]. Hierbei gehört die Kombination des Apoptoseregulator-Bcl-2-Inhibitors Venetoclax mit einer hypomethylierenden Substanz (HMA) wie z. B. 5-Azacitidin oder Decitabin zum Behandlungsstandard [2, 3, 10]. Dieses Therapieregime führt zwar zu einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens, geht aber gleichzeitig mit Zytopenien (insbesondere einer ausgeprägten Neutropenie) einher, wodurch die Wahrscheinlichkeit infektiöser Komplikationen steigt [2, 3, 11]. Alternativ kann Venetoclax mit niedrigdosiertem Cytarabin (LDAC) kombiniert werden [2, 3, 10], allerdings ist diese Kombination in Deutschland nicht zugelassen [2]. Eine weitere Behandlungsoption stellt die Kombination von LDAC mit dem Hedgehog-Inhibitor Glasdegib dar, die zu einer höheren Ansprechrate und einer signifikanten Verlängerung des Überlebens im Vergleich zu einer LDAC-Monotherapie führt [2, 10]. Ebenso werden unter einer HMA-Monotherapie höhere Ansprechraten und eine verlängerte Überlebensdauer im Vergleich zu LDAC beobachtet, sodass die HMA-Monotherapie zu bevorzugen ist [2]. Die HMA-Monotherapie weist zwar eine geringere Wirksamkeit als die Kombinationstherapie aus Venetoclax + HMA auf, sie ist dafür jedoch mit einer geringeren Toxizität assoziiert und ist daher weiterhin als gängige Therapieoption anzusehen [12]. Die LDAC-Monotherapie hingegen gilt bereits heute als historischer Standard und wird nur noch bei Kontraindikationen gegen den Einsatz von HMA oder bei progredienter Erkrankung empfohlen [2].

Bei AML-Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist, erfolgt die Behandlung größtenteils palliativ, mit dem Ziel einer möglichst langanhaltenden Krankheitskontrolle bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität [2]. Nur in seltenen Fällen verbessert sich der Gesundheitszustand der Patienten durch eine Mono- oder Kombinationstherapie derart, dass eine anschließende kurativ intendierte Behandlung möglich wird [2]. Die aktuellen Behandlungsoptionen weisen zwar eine gute Wirksamkeit in Bezug auf die Verlängerung des Überlebens auf, gehen aber gleichzeitig mit einer hohen Therapiebelastung für die Patienten einher [2, 3, 10]. Die Behandlung der betroffenen Patienten kann sich über Monate oder Jahre erstrecken und je nach angewandter Therapieoption erfordert die Behandlung eine fünf- bis zehntägige, intravenöse oder subkutane Verabreichung in jedem Behandlungszyklus [13-17]. So erfolgt z. B. die Behandlung mit Decitabin alle 28 Tage an fünf aufeinander folgenden Tagen als einstündige Infusion im Behandlungszentrum [15]. Die Notwendigkeit der regelmäßigen Klinik- und Arztbesuche reduziert stark die Lebensqualität, schränkt den Alltag der betroffenen Patienten ein und häufig kommen Begleiterkrankungen sowie eine eingeschränkte Mobilität erschwerend hinzu, die mit steigendem Alter an Bedeutung zunehmen [18]. Zudem geht eine intravenöse oder subkutane Verabreichung häufig mit Nebenwirkungen, wie Schmerzen, Schwellungen, Rötungen oder Unwohlsein während und nach der Applikation einher, die sich ebenfalls negativ auf den Alltag

und die Lebensqualität auswirken [19]. Bei Patienten, denen aufgrund von vorgeschädigten Venen oder einer schwierigen Gefäßanatomie ein Portkatheter implantiert wurden, besteht außerdem das Risiko von Langzeitkomplikationen, wie z. B. Katheter-assoziierten Infektionen [20, 21]. Insgesamt besteht für die Patienten daher eine hohe Therapiebelastung, die nicht selten dazu führt, dass die Patienten die Behandlung abbrechen. Ein rascher Progress der Erkrankung, gefolgt von einer nur kurzen Überlebensdauer ist dann unausweichlich [18]. Der therapeutische Bedarf an oralen Behandlungsoptionen mit adäquater Wirksamkeit und einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil ist daher hoch.

Der Wirkmechanismus von Decitabin / Cedazuridin

Durch die Entwicklung der Fixkombination von 35 mg Decitabin mit 100 mg Cedazuridin (Inaqovi®) steht nun zum ersten Mal eine HMA zur Verfügung, welche ausschließlich oral bei AML-Patienten angewandt werden kann, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist.

Decitabin ist ein Cytidin-Desoxynukleosid-Analogon (Abbildung 2-1), das über einen dreistufigen Phosphorylierungsprozess zu 2'-Desoxycytidin-5'-triphosphat (5-AZA-dCTP) metabolisiert und in die DNA eingebaut wird [4]. Seine antineoplastische Wirkung erhält 5-AZA-dCTP durch den Einbau in die DNA proliferierender Zellen, wodurch die Differenzierung der Zellen und / oder die Apoptose initiiert wird [4]. Nach dem Einbau in die zelluläre DNA formt 5-AZA-dCTP einen irreversiblen, kovalenten Komplex mit der DNA-Methyltransferase (DNMT), dieser Vorgang wird DNMT-Trapping genannt, und wirkt als deren Inhibitor, d. h. als demethylierende Substanz [4]. Durch die resultierende DNA-Hypomethylierung werden die pathologisch stillgelegten Tumorsuppressorgene wieder reaktiviert, sodass die zelluläre Proliferation reduziert wird und es zur Einleitung der Apoptose kommt [4]. Dies hat zur Folge, dass die unkontrollierte Proliferation und die Akkumulation der Myeloblasten eingedämmt werden.

Das Enzym Cytidin-Desaminase (*cytidine deaminase*, CDA) baut Cytidin-Nukleoside ab und wird in hohem Maße im Gastrointestinaltrakt sowie in der Leber exprimiert [22]. Dadurch weist oral verabreichtes Decitabin im Vergleich zu intravenösem (IV) Decitabin eine deutlich geringere und sehr variable Bioverfügbarkeit auf [4]. Cedazuridin ist ein synthetisches Nukleosid-Analogon (Abbildung 2-1), welches die Aktivität der CDA hemmt und auch im sauren Milieu des Gastrointestinaltrakts eine hohe Stabilität aufweist [23]. Bei oraler Gabe der Fixkombination aus Decitabin und Cedazuridin kann Cedazuridin daher seine Wirkung als CDA-Hemmer entfalten und die Metabolisierung von Decitabin im Gastrointestinaltrakt und in der Leber reduzieren. Auf diese Weise wird die Bioverfügbarkeit von oralem Decitabin in solchem Maße gesteigert, dass eine zur intravenösen Gabe (20 mg/m²) vergleichbare Decitabin-Exposition (gemessen als *area under the curve*, AUC) erreicht wird [4, 24]. Die vergleichbare prozentuale *LINE-1*-DNA-Demethylierung (*LINE-1: long interspersed nuclear element 1*) nach Gabe von Decitabin / Cedazuridin oder IV Decitabin untermauert die Bioäquivalenz der beiden Darreichungsformen. [24].

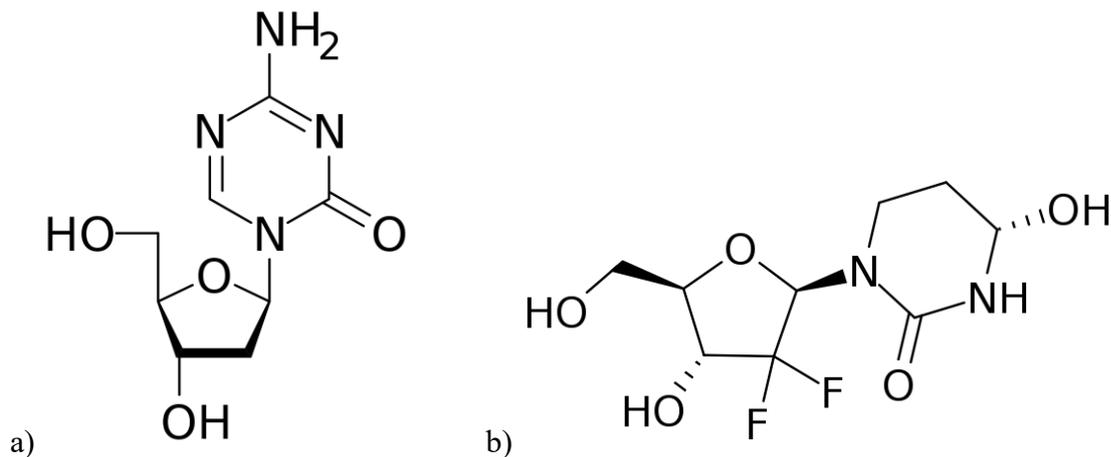


Abbildung 2-1: Chemische Strukturformeln von Decitabin (a) und Cedazuridin (b)

Die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin ist für Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, die erste HMA-Therapie weltweit, die ausschließlich oral eingenommen wird und die intravenöse Gabe vollumfänglich ersetzt. Sie wird alle 28 Tage an fünf konsekutiven Tagen eingenommen. Für die Patienten entfallen so Visiten in den Behandlungszentren. Dadurch hat die Behandlung einen deutlich geringen Einfluss auf den Alltag der Patienten und ermöglicht ihnen einen selbstbestimmteren Umgang mit ihrer Erkrankung. Auch Patienten, die bereits in ihrer Mobilität eingeschränkt sind, profitieren von der oralen Darreichungsform, da sie ihre Therapie in Ihrer häuslichen Umgebung erhalten können. Zudem kann sowohl im alltäglichen Leben als auch in besonderen Situationen, wie bspw. der COVID-19-Pandemie, das Infektionsrisiko für die Patienten deutlich reduziert werden. Die Notwendigkeit für implantierte Portkatheter entfällt und auch andere mit der IV oder subkutanen Gabe assoziierte Nebenwirkungen (z. B. Schmerzen, infusionsassoziierte Reaktionen etc.) werden vermieden. Insgesamt kann die orale Fixkombination Decitabin / Cedazuridin die Therapiebelastung der Patienten deutlich reduzieren und hat damit das Potential, die Lebensqualität der Patienten positiv zu beeinflussen. Dies ist insbesondere im Rahmen der palliativen Versorgung der AML-Patienten von großer Bedeutung, da bei der Wahl der Therapie das Aufrechterhalten einer möglichst hohen Lebensqualität als Therapieziel in den Fokus rückt.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Inaqovi [®] wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.	nein	15.09.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Das Anwendungsgebiet ist der Fachinformation von Inaqovi[®] entnommen [25].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

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.

Die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und das Anwendungsgebiet sind der Fachinformation von Inaqovi[®] entnommen. Für die Beschreibung der AML und dem Wirkmechanismus von Inaqovi[®] wurden Leitlinien sowie weitere wissenschaftliche Publikationen herangezogen. Zusätzliche Informationen zu anderen im Anwendungsgebiet angewandten Wirkstoffen stammen aus den jeweiligen Fachinformationen.

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. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M (2016): 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. Blood Cancer Journal; 6(7):e441-e.
2. Röllig C, Ayuk FA, Braess J, Heuser M, Manz MG, Passweg J, et al. (2023): Akute Myeloische Leukämie (AML) - Leitlinie. [Zugriff: 08.12.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>.
3. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. (2022): Diagnosis and management of AML in adults: 2022 ELN recommendations from an international expert panel. Blood; 140(12):1345-77.
4. Patel AA, Cahill K, Saygin C, Odenike O (2021): Cedazuridine/decitabine: from preclinical to clinical development in myeloid malignancies. Blood Adv; 5(8):2264-71.
5. Deschler B, Lübbert M (2006): Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. Cancer; 107(9):2099-107.
6. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf Å, et al. (2015): Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: A report from the Swedish Acute Leukemia Registry. Am J Hematol; 90(3):208-14.
7. Kayser S, Döhner K, Krauter J, Köhne C-H, Horst HA, Held G, et al. (2011): The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. Blood; 117(7):2137-45.
8. Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. (2010): Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. Blood; 116(22):4422-9.
9. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, Angelucci E, Gobbi M, Pane F, et al. (2013): Consensus-based definition of unfit to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. Leukemia; 27(5):997-9.
10. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, et al. (2019): Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019. J Natl Compr Canc Netw; 17(6):721-49.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

11. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. (2019): Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*; 133(1):7-17.
12. Récher C, Röllig C, Bérard E, Bertoli S, Dumas PY, Tavitian S, et al. (2022): Long-term survival after intensive chemotherapy or hypomethylating agents in AML patients aged 70 years and older: a large patient data set study from European registries. *Leukemia*; 36(4):913-22.
13. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2016): Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 08/2023 [Zugriff: 06.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Pfizer Europe MA EEIG (2020): Daurismo® 25 mg/100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 07/2022 [Zugriff: 21.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Janssen-Cilag International NV (2012): Dacogen® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 06/2021 [Zugriff: 21.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Accord Healthcare B. V. (2013): Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 01/2020 [Zugriff: 26.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Bristol Myers Squibb Pharma EEIG (2008): VIDAZA® 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension; Fachinformation. Stand: 11/2023 [Zugriff: 06.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Cabrero M, Jabbour E, Ravandi F, Bohannan Z, Pierce S, Kantarjian HM, et al. (2015): Discontinuation of hypomethylating agent therapy in patients with myelodysplastic syndromes or acute myelogenous leukemia in complete remission or partial response: retrospective analysis of survival after long-term follow-up. *Leukemia research*; 39(5):520-4.
19. Zeidan AM, Jayade S, Schmier J, Botteman M, Hassan A, Ruiters D, et al. (2022): Injectable Hypomethylating Agents for Management of Myelodysplastic Syndromes: Patients' Perspectives on Treatment. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*; 22(3):e185-e98.
20. Uhrig M (2015): Portkatheter - Leitlinie. [Zugriff: 09.06.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/portkatheter/@@guideline/html/index.html>.
21. Machat S, Eisenhuber E, Pfarl G, Stübler J, Koelblinger C, Zacherl J, et al. (2019): Complications of central venous port systems: a pictorial review. *Insights Imaging*; 10(1:86):1-12.
22. Dhillon S (2020): Decitabine/Cedazuridine: First Approval. *Drugs*; 80(13):1373-8.
23. Ferraris D, Duvall B, Delahanty G, Mistry B, Alt J, Rojas C, et al. (2014): Design, synthesis, and pharmacological evaluation of fluorinated tetrahydrouridine derivatives as inhibitors of cytidine deaminase. *J Med Chem*; 57(6):2582-8.
24. Garcia-Manero G, Griffiths EA, Steensma DP, Roboz GJ, Wells R, McCloskey JI, et al. (2020): Oral cedazuridine/decitabine for MDS and CMML: a phase 2 pharmacokinetic/pharmacodynamic randomized crossover study. *Blood*; 136(6):674-83.
25. Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V. (2023): Inaqovi 35 mg/100 mg Filmtabletten Fachinformation. Stand: 10/2023 [Zugriff: 27.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.