

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Decitabin (Dacogen[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.10.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
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	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.3 Zulassungsstatus international	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	21
2.3 Referenzliste für Modul 2	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel....	5
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	18

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Chemische Struktur von Decitabin	6
Abbildung 2: Kovalente Bindung von DNMT an Decitabin.....	7
Abbildung 3: Intrazellulärer Metabolismus von Decitabin im Vergleich zu Azacitidin nach Quintás-Cardama <i>et al.</i> 2010.....	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	Akute Myeloische Leukämie
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
ANLL	Akute Nicht-Lymphatische Leukämie
Ara-CTP	Arabinosylcytosintriphosphat
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
CpG	Cytosin-phosphatidyl-Guanin
CYP450	Cytochrom-P-450
DNMT	DNS-Methyltransferase
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency
FAB	French-American-British
h	Stunde
IL	Interleukin
INN	International Nonproprietary Name (Internationaler Freiname)
IPSS	International Prognostic Scoring System
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
i. v.	intravenös
l	Liter
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mg	Milligramm
m ²	Quadratmeter
NAPDH	Nicotinamid-adenin-dinukleotid-phosphat
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RAEB-1 / RAEB-2	Refraktäre Anämie vom Typ 1 und 2
RNS	Ribonukleinsäure
ROS	Reactive oxygen species (sauerstofffreie Radikale)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	Zum Beispiel

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 0); 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 0 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.3 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 0 (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:	Decitabin
Markenname:	Dacogen®
ATC-Code:	L01BC08

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
9781192	EU/1/12/792/001	50 mg	N1

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.

Decitabin (INN: 5-Aza-2'-Desoxycytidin, Dacogen[®]) ist ein antineoplastischer Wirkstoff. Chemisch handelt es sich um ein Pyrimidin-Analogon (Abbildung 1), das im Verlauf der Mitose anstelle von Cytosin als Antimetabolit in die DNS (Desoxyribonukleinsäure) eingebaut wird. In der Folge kommt es durch eine kovalente Bindung von DNS-Methyltransferasen zu einer Hypomethylierung von Promotorsequenzen und einer Reaktivierung epigenetisch stillgelegter Tumorsuppressorgene [10]. Die Epigenetik beschreibt alle meiotisch und mitotisch vererbaren chemischen Veränderungen des Genoms, die durch Umwelteinflüsse ohne Veränderung der kodierenden DNS-Sequenz ausgelöst werden [14].

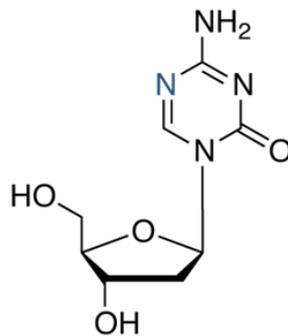


Abbildung 1: Chemische Struktur von Decitabin

Physiologisch spielen epigenetische Prozesse eine bedeutende Rolle in der Aktivierung und Stilllegung von Genen insbesondere in der embryonalen Entwicklung und beeinflussen auf diese Weise das Expressionsmuster ausdifferenzierter Zellen. Auf der anderen Seite können fehlerhafte epigenetische Veränderungen insbesondere bei Tumorsuppressorgenen das Neuauftreten oder eine Progression maligner Ereignisse begünstigen [46].

Neben der Histonacetylierung ist die DNS-Methylierung ein bedeutender epigenetischer Mechanismus zur Steuerung der Genexpression. Hierbei werden durch DNS-Methyltransferasen (DNMT) Methylgruppen auf das C-5-Atom der DNS-Base Cytosin übertragen (5-Methylcytosin), wobei die DNS-Sequenz unverändert bleibt [18;26;43]. Dieser Prozess findet fast ausschließlich in CpG-Dinukleotiden statt, d. h. in Genabschnitten, in denen auf Cytosin unmittelbar ein Guanin-Nukleotid folgt. Treten CpG-Dinukleotide gehäuft auf, zum Beispiel in promotornahen Genabschnitten der Fall ist, spricht man von CpG-Inseln. CpG-Inseln haben eine Länge von ca. 500-2.000 Basenpaare und weisen einen GC-Gehalt von über 60 % auf [12]. Durch die Methylierung einer promotornahen CpG-Insel kann der dahinter liegende DNS-Abschnitt nicht abgelesen werden, wodurch es zur Stilllegung der Gensequenzen und ihrer Genexpression kommt.

In intakten Zellen ist der Methylierungsstatus von CpG-Inseln reguliert, da eine Hypermethylierung zum Verlust der Expression der entsprechenden Gene einhergeht. Pathophysiologische Prozesse können jedoch zu einer Hypermethylierung in den Promotorregionen von Tumorsuppressorgenen führen, die in der Folge stillgelegt werden und auf diese Weise eine bösartige Entartung der betroffenen Zelle auslösen können.

Decitabin (INN: *5-Aza-2'-Desoxycytidin*) ist ein Antimetabolit von Cytosin, wobei das Kohlenstoff-Atom an der Position 5 des Pyrimidinrings durch ein Stickstoffatom ausgetauscht ist [20]. Während der DNS-Replikation wird Decitabin anstelle von Cytosin in die DNS eingebaut. Der Desoxyribose-Teil von Decitabin bewirkt, dass Decitabin ausschließlich in die DNS und nicht in die RNS eingebaut wird. In der Folge binden DNMT kovalent an in die DNS eingebautes Decitabin [27]. Durch den Austausch eines Kohlenstoff-Atoms durch ein Stickstoff-Atom können die DNMT keine Methylgruppe transferieren und bleiben kovalent an Decitabin gebunden. Dies reduziert die Konzentration der DNMT in der Zelle [10;20;27;30], was eine Hypomethylierung methylierter Gensequenzen zur Folge hat. Dieser Prozess der irreversiblen Bindung von DNMT an in die DNS inkorporiertes Decitabin wird auch als DNMT-Trapping bezeichnet (Abbildung 2). Dieses DNMT-Trapping hat eine signifikante Demethylierung und Reaktivierung pathologisch stillgelegter Gene [22] zur Folge. Bemerkenswert ist, dass die Hypomethylierung nicht auf einen Zellzyklus beschränkt ist, sondern auch nach mehreren Zellzyklen intakt bleibt [19].

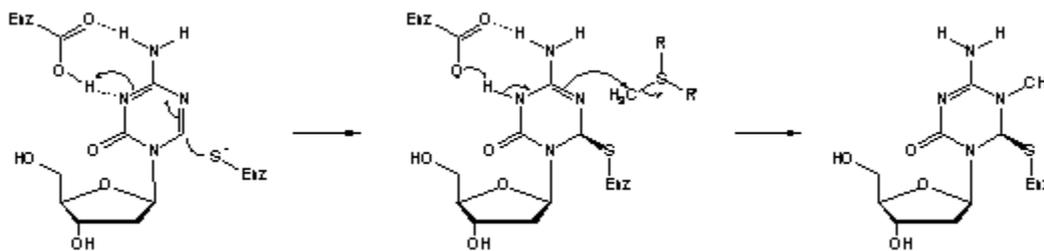


Abbildung 2: Kovalente Bindung von DNMT an Decitabin

Decitabin kann in einer Dosierung von täglich 20 mg/m² Körperoberfläche mittels intravenöser Infusion täglich über eine Stunde an fünf aufeinanderfolgenden Tagen alle vier Wochen verabreicht werden. Dieser Verabreichungsmodus zeigt das günstigste Nutzen-Risiko-Profil [5;44].

Die Plasmabindung von Decitabin (<1 %) ist gering. Decitabin weist dabei eine lineare Pharmakokinetik auf. *Steady-state*-Konzentrationen werden nach 0,5 h erreicht [23]. Der Einfluss patientenspezifischer und physiologischer Faktoren (z. B. eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion, Geschlecht, Alter oder ethnische Zugehörigkeit) auf die Pharmakokinetik von Decitabin wurde nicht im Rahmen randomisierter klinisch-kontrollierter Studien untersucht. Verfügbare Informationen können aus den pharmakokinetischen Daten von drei klinischen Studien (DACO-017 [5], DACO-020 [44] und DACO-016 [29]) sowie aus einer Phase-I-Studie (DACO-018 [6]) von Patienten mit einem Myelodysplastischem Syndrom (MDS) abgeleitet werden. Auf dieser Evidenzgrundlage erscheint eine Korrelation von Geschlecht, Alter oder Ethnizität und der Pharmakokinetik von Decitabin unwahrscheinlich.

Ergebnisse einer *Mass-Balance*-Studie [25] beim Menschen zeigten, dass unverändertes Decitabin im Plasma für etwa 2,4 % der Gesamtradioaktivität im Plasma verantwortlich ist. Es wird davon ausgegangen, dass die primären zirkulierenden Metaboliten keine pharmakologische Aktivität aufweisen. Das Vorliegen der Metaboliten im Harn, die hohe Gesamtkörperclearance (>200 l/h) sowie die geringe Ausscheidung von unverändertem Wirkstoff im Harn (4 %) deuten darauf hin, dass Decitabin im nennenswertem Ausmaß *in vivo* metabolisiert wird.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Es ergibt sich zudem kein Hinweis auf einen Einfluss eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion auf die Verteilung von Decitabin im Blutkompartiment. Der Erkenntnisstand über die Metabolisierung ist nicht vollständig. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Metabolisierung über Desaminierung durch Cytidindesaminasen in Leber, Niere, intestinalem Epithel und Blut erfolgt. Die Pharmakokinetik von Decitabin bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion wurde allerdings nicht in kontrollierten Studien untersucht.

Die antineoplastische Wirkung von Decitabin ist dosisabhängig [31].

In höherer Dosierung (500 mg/m²/Zyklus) → Hemmung der Zellproliferation

- Einbau in DNS
- Blockieren der DNS-Synthese
- Zytotoxisch
- Kovalente, irreversible Bindung an DNS-Methyltransferase (DNMT)

In niedrigerer Dosierung (100-135 mg/m²/Zyklus) → Induktion einer Hypomethylierung

- Zell-Differenzierung
- Re-Expression von Tumorsuppressorgenen
- Suppression des Tumorwachstums

Stimulation von Immunmechanismen

Zu Wechselwirkungen von Decitabin mit anderen Arzneimitteln liegen keine Informationen vor [23]. *In vitro*-Studien zeigen, dass Decitabin CYP450 in Konzentrationen von bis zur mehr als dem 20fachen der beobachteten maximalen therapeutischen Plasmakonzentration (C_{max}) weder hemmt noch induziert. Es sind daher keine CYP-bedingten metabolischen Interaktionen zu erwarten und es ist daher unwahrscheinlich, dass Decitabin mit Substanzen, die über diese Routen metabolisiert werden, in Wechselwirkung tritt [23].

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.

In Deutschland sind zehn Substanzen für die Behandlung der AML zugelassen (Tabelle 2-2 A).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2 A: Wirkstoffe mit einer Zulassung im Indikationsgebiet Akute Myeloische Leukämie

Substanz	Für das Anwendungsgebiet relevante Angaben gem. Fachinformation
Arsentrioxid [9]	[...] ist zur Induktion einer Remission und Konsolidierung bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender/refraktärer akuter Promyelozytenleukämie (APL) bestimmt, die durch Vorhandensein einer t(15;17)-Translokation und/oder des Promyelozytenleukämie/Retinsäurerezeptor-alpha (PML/RAR-alpha) Gens gekennzeichnet ist. Die Patienten sollten zuvor mit einem Retinoid und Chemotherapie behandelt worden sein.
Azacitidin [7]	Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) mit 20-30 % Blasten und Mehrlinien-Dysplasie gemäß Klassifikation der World Health Organisation (WHO)
Cytarabin [8]	Wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur: [...] Remissionseinleitung, Konsolidierung und Erhaltungstherapie akuter nichtlymphatischer Leukämien intrathekalen Prophylaxe und Behandlung leukämischer Infiltrationen des Zentralnervensystems ... in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: [...] refraktären akuten nichtlymphatischen Leukämien Rezidiven akuter Leukämien Leukämien mit besonderem Risiko: sekundären Leukämien nach vorausgegangener Chemotherapie und/oder Bestrahlung manifester Leukämien nach Transformation von Präleukämien Konsolidierung der Remission akuter nichtlymphatischer Leukämien bei Patienten unter 60 Jahren [...]
Daunorubicin [39]	Remissionsinduktion bei akuten lymphoblastischen bzw. lymphatischen (ALL) und bei akuten myeloischen (AML) Leukämien im Kindes- und Erwachsenenalter. Anwendung in Kombination mit anderen Zytostatika.
Decitabin [23]	Behandlung erwachsener Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer Akuter Myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt
Etoposid [4]	... angezeigt bei der Behandlung von: [...] Monoblastischer Leukämie (AML M5) und akuter myelomonoblastischer Leukämie (AML M4), wenn die Standardtherapie versagt (in Kombination mit anderen chemotherapeutischen Mitteln).
Histamindihydrochlorid [33]	... ist indiziert für erwachsene Patienten mit akuter myeloischer Leukämie in erster Remission, die gleichzeitig mit Interleukin-2 (IL-2) behandelt werden. Die Wirksamkeit von Ceplene wurde bei Patienten über 60 Jahren nicht völlig nachgewiesen.
Idarubicin [40]	... in Kombination mit anderen Zytostatika (z. B. Cytarabin) zur Remissionsinduktion und Konsolidierung bei unvorbehandelten Patienten mit akuten myeloischen Leukämien (AML, ANLL) im Erwachsenenalter angezeigt.
Mitoxantron [2]	Akute myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen in der Kombinationstherapie
Tioguanin [1]	Induktions- und Konsolidierungsphase der Behandlung der akuten myeloischen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Substanz	Für das Anwendungsgebiet relevante Angaben gem. Fachinformation
	Leukämie (AML).

Ein Großteil der für die Behandlung der AML zugelassenen Substanzen sind für die Standard-Induktionstherapie in Kombination und oft in ausgewählten Populationen oder nach Vortherapien zugelassen (Tabelle 2-2 A).

Vergleichbar mit Decitabin für die Behandlung der AML-Patienten ≥ 65 Jahre als Monotherapie sind im weitesten Sinne Cytarabin und Azacitidin, welche auch in den Leitlinien für die Niedrig-Dosis-Therapie empfohlen werden, wobei die Zulassung von Azacitidin auf Patienten mit 20-30 % Blasten eingeschränkt ist [13;16;37;38].

Nachfolgend werden die unterschiedlichen Wirkweisen der für die AML zugelassenen Wirkstoffe (Tabelle 2-2 B) in der Reihenfolge der ATC-Klassifizierung beschrieben. Bedingt durch die strukturelle Ähnlichkeit und eine im weitesten Sinn ähnliche Wirkweise von Azacitidin, Cytarabin und Decitabin, was auch durch Eingruppierung dieser Wirkstoffe in das ATC-System zu Ausdruck kommt, wird der Vergleich von Decitabin mit diesen Wirkstoffen näher ausgeführt.

Tabelle 2-2 B: ATC-Kode und Wirkmechanismus der für die AML-Behandlung zugelassenen Substanzen

ATC-Code [17]	Substanz	ATC Gruppe	Wirkmechanismus
L01BB03	Tioguanin [1]	Purin-Analoga	Purin-Antimetabolit
L01BC01	Cytarabin [8]	Pyrimidin-Analoga	Antimetabolit
L01BC07	Azacitidin [7]	Pyrimidin-Analoga	DNS-Methyltransferase-Inhibitor
L01BC08	Decitabin [23]	Pyrimidin-Analoga	DNS-Methyltransferase-Inhibitor
L01CB01	Etoposid [4]	Podophyllotoxin-Derivate	Topoisomerase II-Inhibitor
L01DB02	Daunorubicin [39]	Anthracycline und verwandte Substanzen	DNS-Interkalator
L01DB06	Idarubicin [40]	Anthracycline und verwandte Substanzen	DNS-Interkalator
L01DB07	Mitoxantron [2]	Anthracycline und verwandte Substanzen	Topoisomerase II-Inhibitor
L01XX27	Arsentrioxid [9]	Anthracycline und verwandte Substanzen	Unbekannt, möglicherweise Induktion der Apoptose
L03AX14	Histamindihydrochlorid [33]	Andere alkylierende Mittel	Immunstimulanz in Kombination mit IL-2

Tioguanin (ATC: L01BB03, Handelsname: Tioguanin Aspen [1]) ist ein schwefelhaltiger Antimetabolit der Purinbase Guanin. Es wird zu seinem Nukleotid, der Thioguanylsäure, aktiviert. Die Tioguanin-Metaboliten hemmen die *de novo* Purinbiosynthese und Purinnukleotid-Interkonversionen. Ferner wird Tioguanin als 6-Thioguanosintriphosphat und als 6-Thio-2-desoxy-guanosintriphosphat in Nu-

cleinsäuren und die DNS (Desoxyribonucleinsäure) eingebaut. Es wird angenommen, dass diese Inkorporierung zur Zytotoxizität von Tioguanin beiträgt. Es resultiert eine antiproliferative Wirkung auf die sich besonders rasch teilenden Tumorzellen.

Cytarabin (ATC: L01BC01, Handelsname: ARA-cell® [8]) ist ebenso wie Decitabin ein Pyrimidin-Analogon. Die antineoplastische Wirkung von Cytarabin beruht auf einer selektiven Hemmung der DNS-Synthese, vor allem in der S-Phase. Cytarabin wird als Pyrimidin-Antagonist intrazellulär in das Arabinosylcytosintriphosphat (Ara-CTP) umgewandelt. Ara-CTP hemmt kompetitiv DNS-Polymerasen. Darüber hinaus wird die DNS-Synthese durch Einbau von Cytarabin in die DNS gehemmt. Die zytostatische Wirkung von Cytarabin erfolgt dosisabhängig, entweder unmittelbar in der S-Phase oder durch eine protrahierte Hemmung der DNS-Synthese. Für Cytarabin sind zahlreiche Resistenzmechanismen bekannt: Hemmung des Membrantransportes, Mangel an phosphorylierenden Enzymen, erhöhte Aktivität inaktivierender Enzyme, verminderte Affinität der DNS-Polymerase oder erhöhter dCTP-Pool. Entscheidend für die zytotoxische Wirkung sind anhaltend hohe intrazelluläre Ara-CTP-Konzentrationen.

Azacitidin (ATC: L01BC07, Handelsname: Vidaza® [7]) Azacitidin gehört ebenfalls in die ATC-Klasse der Pyrimidin-Analoga. Als Zucker verfügt Azacitidin über eine Ribose, sodass Azacitidin vorwiegend in die RNS eingebaut wird. Um in die RNS eingebaut werden zu können, ist eine intrazelluläre Phosphorylierung notwendig, wobei nachfolgend Azacytidindiphosphat zu einem Anteil von 10-20 % zu Decitabindiphosphat reduziert wird [30;45]. Dieses erklärt, dass Azacitidin zwar vorwiegend in die RNS, aber auch zu einem geringen Teil von 10-35 % in die DNS als Antimetabolit eingebaut wird. Dieses erklärt auch, warum die pharmakologische Wirkung von Azacitidin im Gegensatz zu jener von Decitabin auch RNS-mediert ist. Es wird daher angenommen, dass die antineoplastischen Wirkungen von Azacitidin auf multiplen Mechanismen, einschließlich einer Zytotoxizität gegen abnorme hämatopoetische Zellen im Knochenmark sowie einer Hypomethylierung der DNS beruhen. Die zytotoxischen Wirkungen von Azacitidin könnten auf mehrere Mechanismen, einschließlich der Hemmung der DNS-, RNS- und Proteinsynthese, dem Einbau in RNS und DNS sowie der Aktivierung von DNS-Damage-Pathways zurückzuführen sein. Nichtproliferierende Zellen sind gegenüber Azacitidin relativ unempfindlich. Der Einbau von Azacitidin in die DNS führt zur Inaktivierung von DNS-Methyltransferasen und damit zu einer Hypomethylierung der DNS. Die DNS-Hypomethylierung von pathophysiologisch methylierten Genen, die an der normalen Regulation des Zellzyklus, der Zelldifferenzierung und der Apoptose beteiligt sind, könnte in Krebszellen zur Re-Expression der Gene und zur Wiederherstellung krebserdrückender Funktionen führen.

Decitabin (ATC-Code: L01BC08), Handelsname: Dacogen® [23]): Siehe Abschnitt 2.1.2.

Etoposid (ATC: L01CB01, LASTET® 25 mg/50 mg/100 mg Weichkapseln [4]) gehört in die Gruppe der Topoisomerase II-Inhibitoren. Etoposid entfaltet seine zytostatische Aktivität durch Hemmung des Zellzyklus in der S und G2-Phase. Es interagiert mit der DNS-Topoisomerase II; die Zytotoxizität beruht auf der Verursachung von DNS-Strangbrüchen, die Anordnung der Mikrotubuli wird durch Etoposid nicht beeinflusst. Etoposid wirkt in hohen Konzentrationen auch auf ruhende Zellen zytotoxisch. Seine tumorhemmende Wirkung wurde bei vielen experimentellen Tumoren nachgewiesen.

Daunorubicin(-hydrochlorid) (ATC: L01DB02, Handelsname: Daunoblastin® [39]) gehört in die Klasse der DNS-Interkalatoren. Daunorubicinhydrochlorid ist ein aus *Streptomyces peuceticus* und *Streptomyces coeruleorubidus* isoliertes Antibiotikum mit antineoplastischen Eigenschaften. Es ist nicht metabolisiert wirksam und wird durch Spaltung der Glykosidbindung inaktiviert. Der Wirkungsmechanismus besteht in einer Hemmung der DNS- und RNS-Synthese, bedingt durch die DNS-

Interkalation des Daunorubicinhydrochlorids, einer Inhibition der Topoisomerase II-Aktivität und Bildung freier Radikale. Die Bildung reaktiver Radikale ist wahrscheinlich mitbeteiligt an der zytotoxischen Wirkung des Daunorubicinhydrochlorids. Sie wird auch in Verbindung mit dessen kardiotoxischen Eigenschaften gebracht. Am sensibelsten auf Daunorubicinhydrochlorid reagieren Zellen in der S-Phase des Zellzyklus. Ruhende Zellen (G0-Phase) sind weniger empfindlich. Gegen Daunorubicinhydrochlorid resistente Zellen exprimieren verstärkt ein membrangebundenes Transportprotein (P-Glycoprotein), welches für einen raschen Auswärtstransport von intrazellulärem Daunorubicinhydrochlorid sorgt.

Idarubicin(-hydrochlorid) (ATC: L01DB06, Handelsname: Zavedos® [40]) ist ein Analogon des Daunorubicins. Die im Vergleich zu Daunorubicin fehlende Methoxygruppe erhöht die Fettlöslichkeit und die zelluläre Aufnahme wird gesteigert. Idarubicin ist ein Anthrazyklin, das in die DNS interkaliert wird. Die Substanz wirkt auf Topoisomerase II und verursacht eine Inhibition der Nukleinsäuresynthese. Die in Position 4 modifizierte Anthrazyklinstruktur gibt der Verbindung eine hohe Lipophilie. Diese führt zu einer gegenüber Doxorubicin und Daunorubicin erhöhten zellulären Aufnahme. Idarubicin zeigt eine im Vergleich zu Daunorubicin höhere Wirksamkeit und wirkt bei Mäusen i. v. oder oral verabreicht gegen Leukämie und Lymphome. In-vitro-Studien an menschlichen und murinen Doxorubicin-resistenten Zellen erbrachten für Idarubicin im Vergleich zu Daunorubicin einen geringeren Grad an Kreuzresistenz. Der Hauptmetabolit, Idarubicinol, hat in experimentellen Modellen in-vitro und in-vivo antitumorale Wirkung gezeigt. Bei gleicher Dosis zeigt Idarubicinol in der Ratte eine gegenüber Idarubicinhydrochlorid deutlich geringere Kardiotoxizität.

Mitoxantron (ATC-Code: L01DB07, Handelsname: Onkotrone® [2]) ist ein planares tricyclisches Anthracendionderivat. Es zählt zu der Klasse der Topoisomerase II-Inhibitoren. Der genaue Mechanismus des tumorzerstörenden Effektes von Mitoxantron ist noch nicht vollständig geklärt. Mitoxantron interkaliert, ähnlich den Anthracyclinen, in die DNS, woraus eine Schädigung der DNS resultiert, die letztlich zu einer Hemmung der Nukleinsäuresynthese mit nachfolgendem Zelltod führt. Mitoxantron hemmt die DNS- und RNS-Synthese, hat einen clusterbildenden Effekt und induziert Zellkernaberrationen mit Chromosomen-„Scattering“. Mitoxantron erzeugt darüber hinaus DNS-Proteinquervernetzungen und proteinassoziierte Einzelstrangbrüche mit ca. einer Bruchstelle pro Quervernetzung. Als ein weiterer Wirkungsmechanismus wurde neben der Interkalation eine zusätzliche elektrostatische Bindung von Mitoxantron an die DNS beschrieben, die zu zahlreichen DNS-Brüchen führt. Mitoxantron wirkt sowohl gegen proliferierende als auch nicht-proliferierende Zellen. Es ist eine Zellzyklus-(Phasen-) unspezifische Substanz. Mitoxantron blockiert im Zellzyklus besonders die G2-Phase, verursacht damit einen Anstieg an zellulärer RNS und führt zur Polyploidie. Die Substanz hat nur eine geringe Tendenz zur Aktivierung freier Semiquinonradikale. Gleichzeitig kommt es zu einer Hemmung der Lipidperoxidation. Beide biochemischen Reaktionen werden für die Entstehung der anthracyclinspezifischen Kardiotoxizität mitverantwortlich gemacht. Mit diesen Beobachtungen wird die vergleichsweise geringe Kardiotoxizität von Mitoxantron gegenüber Anthracyclinen erklärt. Mitoxantron besitzt neben seiner antineoplastischen Wirksamkeit auch antivirale, antibakterielle, antiprotozoale und selektive immunmodulierende Eigenschaften.

Arsentrioxid (ATC-Code: L01XX27, Handelsname: Trisenox® [9]): Trisenox® ist zugelassen für die Behandlung der akuten Promyelozytenleukämie (APL), einer Unterform der AML. Es induziert in vitro morphologische Veränderungen und eine Fragmentierung der Desoxyribonukleinsäure (DNS), wie sie für die Apoptose von NB4-Zellen der menschlichen Promyelozytenleukämie charakteristisch sind. Arsentrioxid verursacht darüber hinaus eine Schädigung bzw. den Abbau des Fusionsproteins PML/RAR-alpha.

Histamindihydrochlorid (ATC: L03AX14), Handelsname: Ceplene® [33]). Histamindihydrochlorid wird Kombination mit IL-2 (Interleukin 2) verwendet. Die vollständige Wirkweise von Interleukinen ist nicht vollständig geklärt. IL-2 soll die antileukämischen Eigenschaften von NK-Zellen und T-Zellen steigern. Histamin ist ein pleiotropes endogenes Amin, das u. a. in Entzündungsprozesse und immunmediierter Reaktionen involviert ist. In Kombination mit IL-2 soll Histamindihydrochlorid immunmodulatorisch dessen Wirksamkeit steigern bzw. diese unterstützen. Die genaue pharmakologische Wirkweise von Histamindihydrochlorid in Kombination mit IL-2 ist nicht völlig geklärt; sie beruht wahrscheinlich auf einer Inhibition reaktiver Sauerstoffspezies (ROS oder „sauerstofffreie Radikale“), die von Monozyten/Makrophagen und Granulozyten synthetisiert werden. ROS beeinträchtigen die antileukämischen Wirkungen von Lymphozytenaktivatoren wie IL-2, indem sie Dysfunktion begünstigt und eine Apoptose von NK-Zellen und T-Zellen auslösen können. Histamindihydrochlorid hemmt NADPH-Oxidase, welche die Bildung und Freisetzung von ROS aus Phagozyten einleitet. Durch Hemmung der Oxidasefunktion und Reduzierung der ROS-Produktion schützt Histamindihydrochlorid die von IL-2 aktivierten NK-Zellen und T-Zellen vor sauerstofffreier Radikal-induzierter Inhibition und Apoptose.

Chemische und pharmakologische Differenzierung von Decitabin, Azacitidin und Cytarabin

Obwohl es sich bei Decitabin, Azacitidin und Cytarabin um Pyrimidin-Analoga handelt, unterscheiden sich diese Wirkstoffe in Struktur und Wirkmechanismus (Tabelle 2-2 C). Diese Unterschiedlichkeit wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Janssen-Cilag in Form eines Similarity-Reports [24] umfänglich beschrieben und von der EMA bestätigt [15]. Das Fehlen einer Kreuzresistenz sowohl in vitro [41] als auch in vivo unterstreicht zudem die Unterschiedlichkeit der Wirkmechanismen von Decitabin und Azacitidin [3].

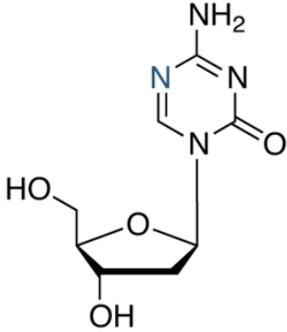
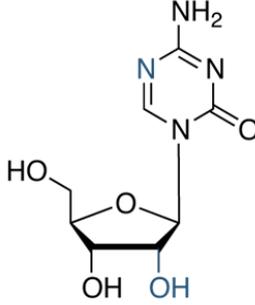
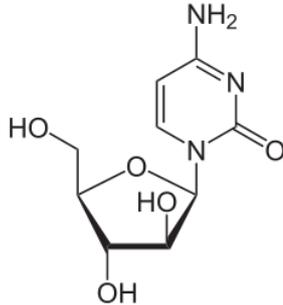
Strukturell unterscheiden Decitabin, Azacitidin und Cytarabin sich durch

- das gebundene Zuckermolekül und
- das Pyrimidin-Aglykon. [34]

Diese strukturellen Entitäten und ihre Unterschiede bestimmen maßgeblich die Wirkweise bzw. die unterschiedliche Wirksamkeit der dargestellten Wirkstoffe.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2 C: Chemische Struktur der zur ATC-Klasse L01BC zugehörigen Substanzen

	Decitabin	Azacitidin	Cytarabin
Chemische Struktur			
IUPAC-Bezeichnung	4-amino-1-(2-desoxy-β-D-erythropentofuranylsol)-1,3,5-triazin-2(1H)-on	4-amino-1-β-D-ribofuranysol-1,3,5-triazin-2(1H)-on	4-Amino-1-(β-arabinofuranosyl)-1H-pyrimidin-2-on
Aglykon	1,3,5-triazin-2(1H)-on	1,3,5-triazin-2(1H)-on	1H-pyrimidin-2-on
Zuckereinheit	2'-Desoxyribose	Ribose	Arabinose
Einbau in DNS/RNS	Selektiv DNS	Vorwiegend RNS, Anteil DNS 10-35 %	Selektiv DNS
Hypomethylierung	ausgeprägt, selektiv	Ja, jedoch geringer als bei Decitabin	nein
Zellzykluseffekte	S-Phase	Blockade der Zellprogression von G1-Phase in die S-Phase	S-Phase

Strukturelle Unterschiede bei den Zuckermolekülen von Decitabin, Azacitidin und Cytarabin

Der Zuckerrest ist grundsätzlich für die Wirkung der Wirkstoffe als Antimetabolit von Cytosin bei der Nukleinsäure-Replikation verantwortlich. Die unterschiedlichen an das Pyrimidin-Aglykon gebundenen Zuckermoleküle, 2'-Desoxyribose bei Decitabin, Ribose bei Azacitidin und Arabinose bei Cytarabin [34], bedingen eine unterschiedliche Inkorporation in die DNS bzw. die RNS.

Um in die DNS bzw. RNS eingebaut werden zu können, ist eine intrazelluläre Phosphorylierung erforderlich (Abbildung 3, Cytarabin nicht dargestellt). Ein unterschiedlicher intrazellulärer Metabolismus von Decitabin und Azacitidin führt dazu, dass Decitabin hochselektiv und ausschließlich in die DNS einbaut wird. Im Gegensatz dazu wird Azacitidin aufgrund des Riboseanteils vorwiegend bei der Synthese der RNS verwendet [11;32]. Die intrazelluläre Reduktion durch die Ribonucleotidreduktase führt dazu, dass Azacitidin zu einem Anteil von 10-20 % als Decitabindiphosphat in die DNS eingebaut wird [11;32]. Cytarabin wird ebenso wie Decitabin ausschließlich in die DNS integriert.

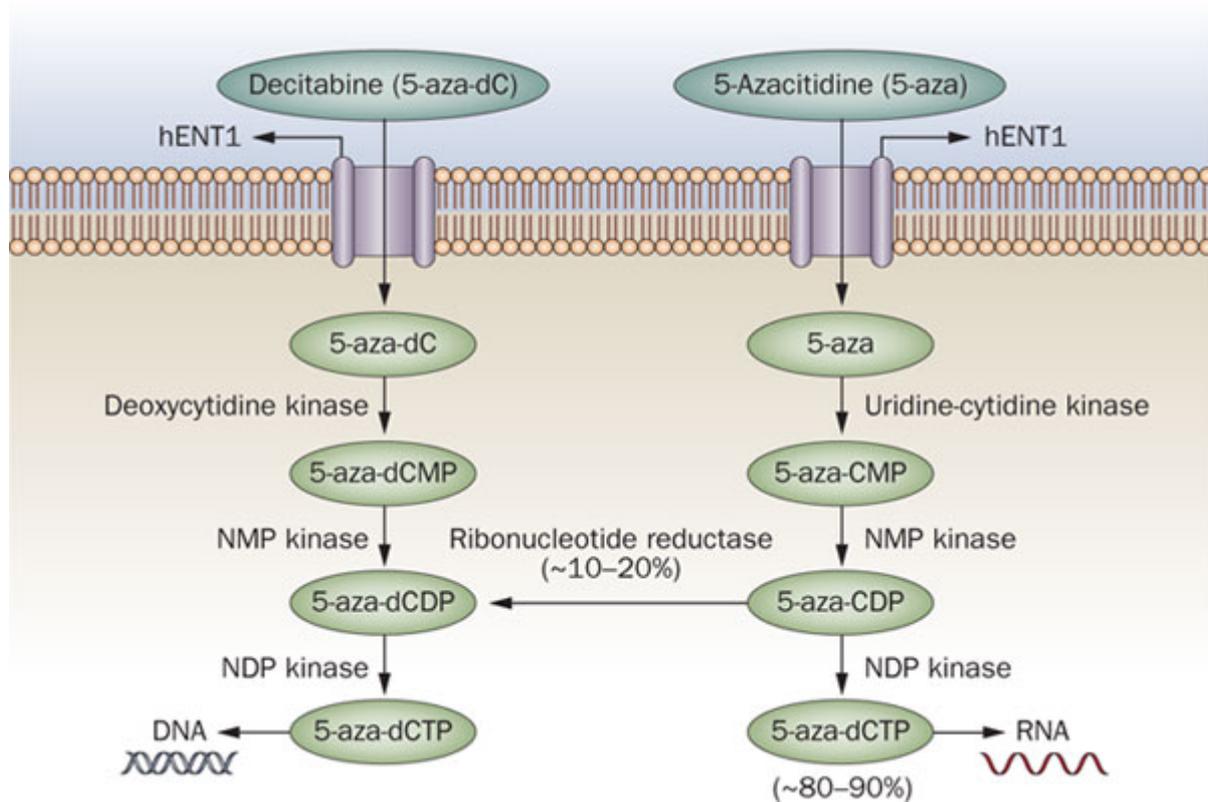


Abbildung 3: Intrazellulärer Metabolismus von Decitabin im Vergleich zu Azacitidin nach Quintás-Cardama *et al.* 2010

Quelle: [42].

Die unterschiedlichen Zucker und der Einbau in die DNS (im Fall von Azacitidin in die RNS) haben zur Folge, dass die dargestellten Wirkstoffe zu unterschiedlichen Phasen der Mitose zytotoxisch wirken. Im Gegensatz zu Cytarabin und Azacitidin blockiert Decitabin nicht die Zellprogression von der G1- zur S-Phase. Decitabin wird in die DNS eingebaut und ist somit ausschließlich in der S-Phase aktiv [35;36]. Obwohl Decitabin eine S-Phase spezifische Substanz ist, sind die zytotoxischen Effekte nicht limitierend, da die Zellen weiter den Zellzyklus durchlaufen. Die geringere Affinität zu DNS und bevorzugte Einbau von Azacitidin in die RNS führen dazu, dass neben Azacitidin auch über multiple Wirkungen verfügt, die auf die Interaktion mit der RNS zurückzuführen sind, z. B. die RNS-Interaktionen und Proteinsynthese [21;30].

Strukturelle Unterschiede bei dem Pyrimidin-Aglykon von Decitabin, Azacitidin und Cytarabin

Das Stickstoffmolekül an Position 6 des Triazinrings hingegen ist verantwortlich für die hypomethylierende Wirkung sowohl von Decitabin als auch von Azacitidin. Diese bindet kovalent und irreversibel an DNMT und deaktiviert diese.[10] Die Hypomethylierung führt zu einer Reaktivierung epigenetisch stillgelegter Genabschnitte und nachfolgend zu einer Zelldifferenzierung, Apoptose und Seneszenz. In hohen Dosen (>10 µM *in vitro*) erweist sich Decitabin über DNS-Strangbrüche als unmittelbar zytotoxisch. Cytarabin enthält kein ein Stickstoff-Atom an der entsprechenden Position im Pyrimidinring; es verfügt daher nicht hypomethylierende Eigenschaften.

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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Dacogen ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.	20.09.2012	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Das Anwendungsgebiet wurde der Fachinformation [23] entnommen. Angaben zur Zulassungserteilung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellt.

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.

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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 2-3). 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: 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
USA* (Vereinigte Staaten von Amerika)*	<p>Dacogen is a nucleoside metabolic inhibitor indicated for treatment of patients with myelodysplastic syndromes (MDS) including previously treated and untreated, <i>de novo</i> and secondary MDS of all French-American-British subtypes (refractory anemia, refractory anemia with ringed sideroblasts, refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blasts in transformation, and chronic myelomonocytic leukemia) and intermediate-1, intermediate2, and high-risk International Prognostic Scoring System groups.</p> <p>Übersetzung: Dacogen ist ein Nukleosid-Stoffwechsel-Hemmstoff zur Behandlung von Patienten mit myelodysplastischen Syndromen (MDS), einschließlich vorbehandelt und unbehandelt, <i>de novo</i> und sekundären MDS aller French-American-British-Subtypen (refraktäre Anämie, refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten, refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten, refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten in Transformation, und chronische myelomonozytische Leukämie) und intermediate-1, intermediate-2, und Gruppen mit hohem Risiko nach dem International Prognostic Scoring System.</p>	02.05.2006	Dosierung
Russland	Siehe USA	24.01.2007	Kein Bezug
Korea	Siehe USA	27.06.2007	Kein Bezug
Argentinien	Siehe USA	31.08.2007	Kein Bezug
Macau	Siehe USA	12.03.2008	Kein Bezug
Uruguay	Siehe USA	01.04.2008	Kein Bezug
Azerbaidjan	Siehe USA	22.04.2008	Kein Bezug
Philippinen*	Siehe USA	22.04.2008	Dosierung
Malaysia	Siehe USA	29.05.2008	Kein Bezug

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Türkei*	<p>“Dacogen (decitabine) is indicated for treatment of refractory anaemia type I and type II (RAEB-1 and RAEB-2) with excess blasts according to classification of World Health Organization (WHO) on myelodysplastic syndromes (MDS). In addition, it is used in other subtypes of myelodysplastic syndrome with accompanying conditions of cytogenetic bad risk, severe dyshematopoiesis, leukopenia with severe infection, thrombocytopenia that may lead to clinical hemorrhage and deep refractory anaemia which cannot be resolved with transfusions.”</p> <p>Übersetzung:</p> <p>Dacogen (Decitabin) wird zur Behandlung von refraktärer Anämie angegebenen Typs I und Typ II (RAEB-1 und RAEB-2) mit Blastenüberschuss nach Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) der myelodysplastischen Syndromen (MDS). Darüber hinaus kann es bei anderen Subtypen von myelodysplastischen Syndromen mit entsprechenden Bedingungen, wie erhöhtes zytogenetisches Risiko, schwere Dyshämatopoiese, Leukopenie mit schwerer Infektion, Thrombozytopenie, die klinisch relevante Blutungen verursachen und tiefe refraktäre Anämie, die nicht mit Transfusionen behandelt werden können, verwendet werden.</p>	11.07.2008	Kein Bezug
Chile	Siehe USA	14.07.2008	Kein Bezug
Peru	Siehe USA	15.09.2008	Kein Bezug
China	Siehe USA	28.09.2008	Kein Bezug
Bolivien*	Siehe USA	31.10.2008	Dosierung
Kolumbien*	Siehe USA	27.11.2008	Dosierung
Ukraine	Siehe USA	17.12.2008	Kein Bezug
Indonesien	Siehe USA	31.12.2008	Kein Bezug
Brasilien	Siehe USA	05.01.2009	Kein Bezug
Paraguay	Siehe USA	06.01.2009	Kein Bezug
Thailand	Siehe USA	17.02.2009	Kein Bezug
Kasachstan	Siehe USA	18.02.2009	Kein Bezug
Indien	Siehe USA	28.04.2009	Kein Bezug

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Jordanien	<p>“Dacogen is indicated for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes (MDS) including previously treated and untreated, de novo and secondary MDS of all French-American-British (FAB) subtypes and Intermediate-1, Intermediate-2, and High-Risk International Prognostic Scoring System (IPSS) groups.”</p> <p><u>Übersetzung:</u> Dacogen ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit myelodysplastischen Syndromen (MDS), einschließlich zuvor behandelten und unbehandelten, de novo und sekundären MDS nach Französisch-American-British (FAB)-Subtypen-Klassifikation und Intermediate-1, Intermediate-2 und High-Risk International Prognostic Scoring System (IPSS) Gruppen.</p>	30.04.2009	Kein Bezug
Weißrussland	Siehe USA	06.11.2009	Kein Bezug
Armenien	Siehe USA	09.11.2009	Kein Bezug
Panama	Siehe USA	08.03.2010	Kein Bezug
Israel	<p>“Dacogen is indicated for treatment of patients with myelodysplastic syndromes (MDS) including previously treated and untreated, <i>de novo</i> and secondary MDS of all French-American-British subtypes (refractory anemia, refractory anemia with ringed sideroblasts, refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blasts in transformation, and chronic myelomonocytic leukemia) and intermediate-1, intermediate-2, and high-risk International Prognostic Scoring System groups.”</p> <p><u>Übersetzung:</u> Dacogen ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit myelodysplastischen Syndromen (MDS), einschließlich vorher behandelt und unbehandelt, de novo und sekundären MDS aller Französisch-American-British-Subtypen (refraktäre Anämie, refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten, refraktäre Anämie mit Blasten, refraktäre Anämie mit Blasten in Transformation, und chronische myelomonocytische Leukämie) und intermediate-1-, intermediate-2- und Hochrisiko-International Prognostic Scoring System-Gruppen.</p>	16.06.2010	Kein Bezug
El Salvador	Siehe USA	06.07.2010	Kein Bezug
Honduras	Siehe USA	25.08.2010	Kein Bezug
Chile*	Siehe USA	13.10.2010	Dosierung
Malysia*	Siehe USA	13.12.2011	Dosierung
Venezuela*	Siehe USA	10.01.2011	Dosierung
Ägypten*	Siehe Jordanien	24.02.2011	Dosierung
Bahrain	Siehe Jordanien	15.05.2011	Kein Bezug
Costa Rica	Siehe USA	08.09.2011	Kein Bezug

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Libanon*	Siehe Jordanien	10.12.2011	Dosierung
Peru*	Siehe USA	12.01.2012	Dosierung
Russland*	Siehe USA	26.01.2012	Dosierung
Dominica*	Siehe USA	17.02.2012	Dosierung
Schweiz	Dacogen ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) indiziert, für welche eine intensive Chemotherapie und/oder Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen.	18.10.2012	ja
Island	Dacogen ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.	18.10.2012	ja
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			
Dacogen® wurde in allen Ländern mit einer Dosierung von 15 mg/m ² Körperoberfläche als intravenöse 3-Stunden Infusion alle 8 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen alle sechs Wochen zugelassen (3-Tage Regime). * zusätzlich zugelassen für 20 mg/m ² Körperoberfläche als einstündige Infusion täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen alle vier Wochen (5-Tage Regime)			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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 beruhen auf internen Informationen von Janssen-Cilag GmbH mit dem Stand vom 25.10.2012.

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.

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, publizierte Informationen zu den allgemeinen Angaben für das Arzneimittel und die zugelassenen Anwendungsgebiete zu identifizieren. Der Suchraum wurde hierfür auf eine unsystematische, orientierende Suche bei PubMed (Limitationen: technical report, multicentre study, journal article, guideline, english abstract, Phase I-IV, Review, Metaanalysis, clinical trial, english, german) beschränkt sowie um eine Freihandsuche ergänzt. Der Suchzeitraum wurde auf die vergangenen zehn Jahre beschränkt. Weiterhin offene Punkte konnten durch Angaben aus Datenbanken und/oder Primärerhebungen ergänzt werden. Die Auswahl erfolgte nach bestverfügbarer Evidenz. Bei unsicherer Datenlage wurden, wenn verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

2.1

2.1.1

Die Informationen in diesem Abschnitt wurden direkt dem Fachinformationstext [23] entnommen. Diese enthält die sichersten Informationen hinsichtlich der administrativen Angaben. Datenquelle: <http://www.fachinfo.de> am 23.10.2012 mit dem Suchbegriff des Wirkstoffs.

2.1.2

Die wesentlichen Angaben zu Wirkstoffen und Wirkmechanismen wurden Reviews [10;18;20;30;31] und klinischen Studien [5;22;28;29;44], und Fachinformationen [1;2;4;7-9;23;33;39;40] entnommen.

Suche Reviews: Datenquelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, Suchdatum: 26.06.2012, Suchbegriff: ((5-aza-deoxycytidine[Title/Abstract] OR decitabine[Title/Abstract] OR 5-aza-2'-deoxycytidine[Title/Abstract]) AND (mechanism[Title/Abstract] OR methylation[Title/Abstract])) Filters: Abstract available; published in the last 10 years; Meta-Analysis; Review; Systematic Reviews; Technical Report; English.

Nach Erweiterung des Suchraums ohne Jahresbegrenzung ergab sich noch die Publikation von Santini *et al.* (2001) [43]. Zusätzlich wurden in denselben Datenquellen und Suchraum Jüttermann *et al.* (1994) [27] und Ghoshal *et al.* (2005) [19] (Suchbegriff: ((5-aza-deoxycytidine[Title/Abstract] OR decitabine[Title/Abstract] OR 5-aza-2'-deoxycytidine[Title/Abstract]) AND (pathway[Title] AND DNA[title])) Filters: Abstract available; published in the last 10 years; English) durch eine gezielte Suche identifiziert.

Suche klinische Studien: Datenquelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, Suchdatum: 26.06.2012, Suchbegriff: (decitabine[Title/Abstract]) OR 5-aza-deoxycytidine[Title/Abstract] OR 5-aza-2'-deoxycytidine[Title/Abstract]) AND (clinical trial[Filter] OR phase[title]).

Der Studienbericht zur *Mass-Balance*-Studie [25] wurde vom pU zur Verfügung gestellt.

Die Fachinformationen [1;2;4;7-9;23;33;39;40] wurden der Datenquelle: <http://www.fachinfo.de> am 23.10.2012 mit dem jeweiligen Suchbegriff der Wirkstoffe, entnommen.

Für die Beschreibung der Epigenetik wurde auf Veröffentlichungen von Jones *et al.* (2002) [26], Egger *et al.* (2004) [14] und Wagner *et al.* (2009) [46] zurückgegriffen. Erstere sind Reviews, identifiziert in der Datenquelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, Suchdatum 26.06.2012, Suchbegriff: (epigenetics[Title]) AND cancer[Title/Abstract] AND therapy[Title/Abstract] Filters: Abstract available; Review; Meta-Analysis; Systematic Reviews; English. Letztere ist öffentlich zugänglich Datenquelle: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de>, Suchdatum: 26.06.2012, Suchbegriff: Epigenetik.

Angaben zur Pharmakokinetik [6;35] wurden wie folgt recherchiert: Datenquelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, Suchdatum 26.06.2012, Suchbegriff: (((5-aza-deoxycytidine[Title/Abstract]) OR decitabine[Title/Abstract]) AND pharmacokinetics[Title/Abstract]). Zusätzlich wurde die Arbeit von Momparler *et al.* [36] aus einer Freihandsuche als relevant identifiziert.

Angaben zu verfügbaren und vergleichbaren Therapien sind in den öffentlich zugänglichen Leitlinien [13;16;37;38] nachzulesen. Datenquelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, Suchdatum:

26.06.2012, Suchbegriff: (acute[Title/Abstract] AND (leukaemia[Title/Abstract] OR leukemia) AND guideline[Filter]) Filters: published in the last 10 years; English.

Die aktualisierte Version (v.2.2011) der NCCN Guideline [37] wurde direkt von der Homepage des National Comprehensive Cancer Networks geladen. Datenquelle: <http://www.guidelines.nccn.org>, Suchdatum: 26.06.2012.

Angaben zur Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation [17] sind auf der Seite des Wissenschaftlichen Instituts der AOK frei zugänglich nachzulesen. Datenquelle: http://www.wido.de/amtl_atc-code.html, Suchdatum: 26.06.2012, Suchbegriff: der jeweilige Wirkstoffname.

Zum weiteren Nachweis von Strukturunterschieden und Unterschieden in der Wirkweise von Decitabin zu Azacitidin dient die Quelle von Hollenbach *et al.* (2010) [21]. Datenquelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, Suchdatum: 26.06.2012, Suchbegriff: ((azacitidine[Title/Abstract]) AND decitabine[Title/Abstract]) AND comparison[Title/Abstract] Filters: published in the last 10 years; English. Für nähere Informationen wurde die entsprechenden Abschnitt aus dem Buch von Milne genutzt [34]. Datenquelle: Bibliothek der Medizinischen Hochschule Hannover, Suchdatum 18.07.2012, Suchbegriff: jeweiliger Wirkstoffname.

Unterschiede in der Funktionsweise von Azacitidin und Decitabin wurde mit der Arbeit von Stremmann *et al.* (2008) [45] unterlegt. Datenquelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, Suchdatum: 10.07.2012, Suchbegriff: ((mode of action[Title/Abstract]) AND (decitabine[Title/Abstract] OR *deoxycytidine[title/abstract])) and(*azacytidine[Title/Abstract]). Cihak *et al.* (1974) [11] und Li *et al.* (1970) [32] beschreiben hingegen vertiefend den MoA von Azacytidin, Datenquelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, Suchdatum: 10.07.2012, Suchbegriff: ((mode of action[Title/Abstract] OR biological effects[title/abstract]) AND (*azacytidine[Title/Abstract])).

Weitere Quellen für den Vergleich und die Differenzierung der Wirkweisen [3;15;24;41;42] wurden vom pU zur Verfügung gestellt.

Informationen zur (Kreuz-)Resistenz stammen aus der Quelle von Qin *et al.* (2009) [41] Datenquelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, Suchdatum: 10.07.2012, Suchbegriff: ((resistance[Title/Abstract]) AND (decitabine[Title/Abstract] OR 5-aza-2'-deoxycytidine[title/abstract])) AND (azacytidine[Title/Abstract] OR 5-azacytidine[title/abstract]) Filters: published in the last 10 years.

2.2

2.2.1

Die Informationen in diesem Abschnitt wurden direkt dem Fachinformationstext [23] entnommen. Diese enthält die sichersten Informationen hinsichtlich der administrativen Angaben. Datenquelle: <http://www.fachinfo.de> am 23.10.2012 mit dem Suchbegriff des Wirkstoffs.

2.2.2

Nicht zutreffend.

2.2.3

Für die Angaben zum internationalen Zulassungsstatus von Dacogen® wurde am 1. Juli 2012 erstmalig eine unternehmensinterne Anfrage an die internationale Zulassungsabteilung von Janssen-Cilag International NV gestellt und am 25.10.2012 bestätigt.

2.3 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. Aspen Pharma Trading Limited. Thioguanin Aspen, Stand: April 2012. 2011 [Zugriff: 23.10.12 A.D.]. URL: www.fachinfo.de.
2. Baxter Oncology GmbH. Onkotrone, Stand: August 2010. 2010 [Zugriff: 23.10.2012]. URL: www.fachinfo.de.
3. Borthakur G, Ahdab SE, Ravandi F, Faderl S, Ferrajoli A, Newman B, et al. Activity of decitabine in patients with myelodysplastic syndrome previously treated with azacitidine. *Leuk Lymphoma* 2008; 49 (4): 690-695.
4. Cancernova GmbH. LASTET® 25mg/50mg/100mg, Weichkapseln, Stand: März 2010. 2010 [Zugriff: 23.10.2012]. URL: www.fachinfo.de.
5. Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, DiPersio JF. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28 (4): 556-561.
6. Cashen AF, Shah AK, Todt L, Fisher N, DiPersio J. Pharmacokinetics of decitabine administered as a 3-h infusion to patients with acute myeloid leukemia (AML) or myelodysplastic syndrome (MDS). *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61 (5): 759-766.
7. Celgene Europe Ltd. Vidaza® 25mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension, Stand: April 2012. 2012 [Zugriff: 23.10.2012]. URL: www.fachinfo.de.
8. cell pharm GmbH. ARA-cell® 40mg/100mg Injektion / ARA-cell® 1000mg/4000mg Infusionslösung, Stand: Juni 2011. 2011 [Zugriff: 23.10.2012]. URL: www.fachinfo.de.
9. Cephalon. TRISENOX 1mg/ml, Stand: Juni 2012. 2012 [Zugriff: 23.10.2012]. URL: www.fachinfo.de.

10. Christman JK. 5-Azacytidine and 5-aza-2'-deoxycytidine as inhibitors of DNA methylation: mechanistic studies and their implications for cancer therapy. *Oncogene* 2002; 21 (35): 5483-5495.
11. Cihak A. Biological effects of 5-azacytidine in eukaryotes. *Oncology* 1974; 30 (5): 405-422.
12. Claus R, Lubbert M. Epigenetic targets in hematopoietic malignancies. *Oncogene* 2003; 22 (42): 6489-6496.
13. Doehner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115 (3): 453-474.
14. Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* 2004; 429 (6990): 457-463.
15. European Medicines Agency. Dacogen: EPAR - Public assessment report. 2012 [Zugriff: 23.10.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002221/WC500133571.pdf.
16. Fey MF, Dreyling M. Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v158-v161.
17. Fricke U, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen [online]. Wissenschaftliches Institut der AOK [online]. 2012 [Zugriff: 26.06.2012]. URL: http://www.wido.de/amtl_atc-code.html.
18. Ghoshal K, Bai S. DNA methyltransferases as targets for cancer therapy. *Drugs Today (Barc)* 2007; 43 (6): 395-422.
19. Ghoshal K, Datta J, Majumder S, Bai S, Kutay H, Motiwala T, et al. 5-Aza-deoxycytidine induces selective degradation of DNA methyltransferase 1 by a proteasomal pathway that requires the KEN box, bromo-adjacent homology domain, and nuclear localization signal. *Mol Cell Biol* 2005; 25 (11): 4727-4741.
20. Goffin J, Eisenhauer E. DNA methyltransferase inhibitors-state of the art. *Ann Oncol* 2002; 13 (11): 1699-1716.
21. Hollenbach PW, Nguyen AN, Brady H, Williams M, Ning Y, Richard N, et al. A comparison of azacitidine and decitabine activities in acute myeloid leukemia cell lines. *PLoS One* 2010; 5 (2): e9001.
22. Issa JP, Garcia-Manero G, Giles FJ, Mannari R, Thomas D, Faderl S, et al. Phase 1 study of low-dose prolonged exposure schedules of the hypomethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in hematopoietic malignancies. *Blood* 2004; 103 (5): 1635-1640.

23. Janssen-Cilag GmbH. Dacogen® 50mg Pulver, Stand: September 2012. 2012 [Zugriff: 23.10.2012]. URL: www.fachinfo.de.
24. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC. Similarity Assessment [unveröffentlicht]. 2-3-2011.
25. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC. Clinical Study Report: Phase 1 Study to Determine the Pharmacokinetics, Metabolism and Routes of Excretion of [¹⁴C] Radiolabeled Decitabine Administered Over a 3-Hour Infusion in Subjects With Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia [unveröffentlicht]. 11-4-2012.
26. Jones P, Baylin S. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002; 415-428.
27. Jüttermann R, Li E, Jaenisch R. Toxicity of 5-aza-2'-deoxycytidine to mammalian cells is mediated primarily by covalent trapping of DNA methyltransferase rather than DNA demethylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91 (25): 11797-11801.
28. Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, Huang X, O'Brien S, Cortes J, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2007; 109 (1): 52-57.
29. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2012
30. Kuykendall JR. 5-azacytidine and decitabine monotherapies of myelodysplastic disorders. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (10): 1700-1709.
31. Leone G, Teofili L, Voso MT, Lubbert M. DNA methylation and demethylating drugs in myelodysplastic syndromes and secondary leukemias. *Haematologica* 2002; 87 (12): 1324-1341.
32. Li LH, Olin EJ, Buskirk HH, Reineke LM. Cytotoxicity and mode of action of 5-azacytidine on L1210 leukemia. *Cancer Res* 1970; 30 (11): 2760-2769.
33. MEDA Pharma GmbH. Ceplene 0,5mg/0,5ml Injektionslösung, Stand: Januar 2011. 2011 [Zugriff: 26.6.2012]. URL: www.fachinfo.de.
34. Milne G. *Drugs- Synonyms and Properties*. 2. ed. Ashgate Pub & Co.; 2002
35. Momparler RL, Cote S, Eliopoulos N. Pharmacological approach for optimization of the dose schedule of 5-Aza-2'-deoxycytidine (Decitabine) for the therapy of leukemia. *Leukemia* 1997; 11 Suppl 1: S1-S6.

36. Momparler RL, Samson J, Momparler LF, Rivard GE. Cell cycle effects and cellular pharmacology of 5-aza-2'-deoxycytidine. *Cancer Chemother Pharmacol* 1984; 13 (3): 191-194.
37. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology v.1.2012. 2012 [Zugriff: 26.6.2012]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
38. O'Donnell MR, Abboud CN, Altman J, Appelbaum FR, Coutre SE, Damon LE, et al. Acute myeloid leukemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9 (3): 280-317.
39. Pfizer Pharma GmbH. Daunoblastin, Stand: April 2009. 2009 [Zugriff: 26.6.2012]. URL: www.fachinfo.de.
40. Pfizer Pharma GmbH. Zavedos 5mg und Zavedos (10mg/20mg), Stand: Februar 2009. 2009 [Zugriff: 26.6.2012]. URL: www.fachinfo.de.
41. Qin T, Jelinek J, Si J, Shu J, Issa JP. Mechanisms of resistance to 5-aza-2'-deoxycytidine in human cancer cell lines. *Blood* 2009; 113 (3): 659-667.
42. Quintas-Cardama A, Santos FP, Garcia-Manero G. Therapy with azanucleosides for myelodysplastic syndromes. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7 (8): 433-444.
43. Santini V, Kantarjian HM, Issa JP. Changes in DNA methylation in neoplasia: pathophysiology and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 2001; 134 (7): 573-586.
44. Steensma DP, Baer MR, Slack JL, Buckstein R, Godley LA, Garcia-Manero G, et al. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (23): 3842-3848.
45. Stresemann C, Lyko F. Modes of action of the DNA methyltransferase inhibitors azacytidine and decitabine. *Int J Cancer* 2008; 123 (1): 8-13.
46. Wagner, J. M., Sippl, W., and Jung, M. Lesezeichen im Buch des Lebens. 6.2009 [Zugriff: 6.7.2012]. URL: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=30169>.