

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Liposomales Daunorubicin und Cytarabin (VYXEOS®)*

Jazz Pharmaceuticals

## Modul 2

*Erwachsene mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC)*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	20
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	20
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	21
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	21

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Gültige Leitlinien zur Behandlung der AML .....	12
Tabelle 2-4: Im Anwendungsgebiet (neu diagnostizierte, therapiebedingte akute myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC)) von CPX-351 zugelassene Wirkstoffe und Therapieoptionen .....	16
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	20
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	21

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Schematische Darstellung eines CPX-351-Liposoms.....	10
Abbildung 2: Aufrechterhaltung der Arzneimittel-Ratios – Die freie Medikamenten- applikation von Cytarabin und Daunorubicin (Standardtherapie) vs. CPX-351, hergestellt mittels der CombiPlex <sup>®</sup> -Technologie, basierend auf in vitro Studien und Tiermodellen.....	11
Abbildung 3: Schema der aktuell empfohlenen Induktionstherapie für Patienten mit Hochrisiko-AML, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind (Eigene Abbildung in Anlehnung an NCCN Guidelines Version 1.2018 [24]). .....	15

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AHS	Alberta Health Services
AML	Akute myeloische Leukämie
Ara-CTP	Cytarabin-5-Triphosphat
AML-MRC	Akute myeloische Leukämie mit myelodysplastischen Veränderungen
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
CR	komplette Remission
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DSPG	Distearoylphosphatidylglycerin
DSPC	Distearoylphosphatidylcholin
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ELN	European Leukaemia Net
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society of Medical Oncology
FLT3	FMS-like <u>tyrosine</u> kinase 3
g	gramm
ggf.	gegebenenfalls
IL-2	Interleukin-2
KIT	Rezeptor aus der Familie der Tyrosinkinasen
m <sup>2</sup>	quadratmeter
mg	milligramm
ml	milliliter
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
nm	nanometer
p.o.	perioral
PZN	Pharmazentralnummer
RNS	Ribonukleinsäure
SZT	Stammzelltransplantation
t-AML	Therapiebedingte Akute Myeloische Leukämie

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

TGTP	Thioguanosin-Triphosphat
VEGF	vascular endothelial growth factor receptor 2

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Liposomales Daunorubicin und Cytarabin</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>VYXEOS®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XY01</b>

*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
14288559	EU/1/18/1308/001	Jede Ampulle enthält 44 mg Daunorubicin und 100 mg Cytarabin. Nach der Rekonstitution enthält die Lösung 2,2 mg/ml Daunorubicin und 5 mg/ml Cytarabin, eingekapselt in Liposomen in einer festen Kombination im Molverhältnis 1:5.	Einzeldosis-Ampulle

### 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 (AML) ist eine klonale Erkrankung der hämatopoetischen Vorläuferzellen, bei der eine Population von leukämischen Stammzellen die Vermehrung abnormaler myeloischer Vorläuferzellen (Blasten) hervorruft [1]. Die Anhäufung der leukämischen Blasten im Knochenmark und die Unterdrückung der normalen Hämatopoese führen zu Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie. Unbehandelt sterben Patienten in der Regel innerhalb weniger Wochen an Infektionen, Komplikationen von Infektionen (z.B. Sepsis und Multiorganversagen) oder Blutungen (typischerweise Zentralnervensystem, Atemwegs- oder Magen-Darm-Blutungen). Patienten mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) wiesen eine besonders schlechte Prognose auf und nur 5% der intensiv behandelten Patienten überleben langfristig [2]. Mehrere Risikofaktoren, wie z.B. zytogenetische Abnormalitäten und die Überexpression von Genen, die mit Medikamentenresistenz assoziiert sind, tragen zu einem schlechten Verlauf der Erkrankung bei [3]. Das primäre Ziel einer Therapie bei AML-Patienten besteht je nach Prognose und Allgemeinzustand in einer Heilung (kurative Behandlung). Bei älteren Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet stellen eine Langzeitremission oder verlängertes Überleben jedoch für die meisten Patienten realistischere Therapieziele dar. Das Therapieschema der AML ist in den letzten Jahrzehnten weitgehend unverändert geblieben. Eine Induktionschemotherapie mit einem Anthrazyklin in Kombination mit Cytarabin gilt als Standard für Patienten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind [4]. Beim Einsatz von Zytostatika macht man sich die Eigenschaft der Leukämiezellen zunutze, sich schnell zu teilen, da die Zytostatika an unterschiedlichen Ansatzpunkten in die Zellteilung eingreifen [5]. So können sie die Leukämiezellen, die sich schneller vermehren als gesunde Zellen, zerstören oder bedeutend reduzieren. Eine erste Behandlungsphase, die Induktionstherapie, zielt darauf ab, innerhalb kurzer Zeit die Mehrzahl an Leukämiezellen zu vernichten, um eine Remission herbeizuführen. Der therapeutische Standard zur Behandlung der AML besteht seit Beginn

der 80er Jahre aus der Gabe eines Anthrazyklins, verabreicht für drei Tage, kombiniert mit dem Zytostatikum Cytarabin als Dauerinfusion über 7 Tage, auch 7+3 Schema genannt [6]. Cytarabin (Ara-C) wirkt als Antimetabolit, d.h. es ähnelt einem natürlichen Metaboliten und inhibiert dessen Stoffwechselweg. Es handelt sich um ein Analogon von Cytidin mit einem modifizierten Zuckeranteil (Arabinose statt Ribose) [7]. In der Zelle wird Cytarabin in die aktive Triphosphatform (Cytosinarabinosidtriphosphat) umgewandelt und konkurriert in dieser Form mit Cytidin um den Einbau in die DNA. Da der Arabinosezucker die Rotation des Moleküls innerhalb der DNA sterisch behindert, endet die DNA-Replikation, insbesondere während der S-Phase des Zellzyklus. Darüber hinaus inhibiert Cytarabin die DNA-Polymerase, blockiert DNA-Reparaturmechanismen und verursacht massive chromosomale Schädigungen [6]. Bei Daunorubicin, dem zweiten, innerhalb der Standardinduktions-Chemotherapie zur Behandlung der AML eingesetzten Zytostatikum, handelt es sich um ein antimitotisch und zytotoxisch wirkendes Anthrazyklin [6]. Es hemmt die Aktivität der Topoisomerase II, einem wichtigen Enzym im Prozess der DNA-Replikation und -Reparatur sowie der RNA- und Proteinsynthese. Durch die Stabilisation von DNA-Topoisomerase II-Komplexen bedingt Daunorubicin Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNA. Darüber hinaus inhibiert Daunorubicin die Polymerase-Aktivität, beeinflusst die Regulation der Genexpression und bedingt die Schädigung der DNA durch freie Radikale. Daunorubicin ist während der S-Phase des Zellzyklus maximal toxisch, wirkt jedoch auch unabhängig vom Zellzyklus. Der Einsatz mehrerer Zytostatika hat den Vorteil, dass sich die verschiedenartigen Angriffspunkte auf die Leukämiezellen ergänzen. Nachteilig ist, dass die beiden freien Wirkstoffe unterschiedlich und unabhängig voneinander verteilt und eliminiert werden. Nach intravenöser Applikation sinken die Konzentrationen von Cytarabin und Daunorubicin im Blutplasma auf Grund der raschen Aufnahme in das Gewebe schnell ab. Nach Administration von Cytarabin und Daunorubicin werden 96 % bzw. 99 % nach 15 Minuten eliminiert [4]. Das verbleibende Cytarabin wird innerhalb einer Stunde eliminiert, Daunorubicin ist bereits nach einer Stunde nicht mehr im Plasma nachweisbar [8]. Das Cytarabin:Daunorubicin-Verhältnis steigt innerhalb weniger Minuten nach der Injektion auf 1923:1 an, was einer 13-fachen Änderung des molaren Ratios entspricht. Auch im Knochenmark werden Cytarabin und Daunorubicin nach freier Medikamentenapplikation innerhalb von 24-48 Stunden eliminiert. Infolgedessen schwankt das Cytarabin:Daunorubicin-Verhältnis in einem Bereich von 90:1 bis 0,7:1. Für letzteren Wert wurde in vitro ein antagonistischer Effekt nachgewiesen, welcher zu einer Absenkung der Antitumoraktivität führen kann.

Um eine kontrollierte und nachhaltige Freisetzung von Zytostatika zu ermöglichen sowie deren Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zu verbessern, wurde in den letzten Jahren verstärkt der Mechanismus der liposomalen Verkapselung der Medikamente untersucht und vorangetrieben [9]. Stand 2017 befanden sich bereits 7 liposomal-basierte Produkte in der klinischen Anwendung zur Behandlung verschiedener Tumorarten [10]. Dazu zählen liposomales Daunorubicin (DaunoXome<sup>®</sup>) und liposomales Cytarabin (Depocyt<sup>®</sup>), welche beide ein verbessertes pharmakokinetisches Profil mit erhöhter Halbwertszeit im Vergleich zu den freien Wirkstoffen aufzeigen [11-13]. Mit CPX-351 wurde erstmals in einem onkologischen Anwendungsgebiet ein liposomal-basiertes Produkt zugelassen, welches zwei

Wirkstoffe, Daunorubicin und Cytarabin innerhalb eines Liposoms vereint. Es ist zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC), indiziert und stellt eine kurative Absicht dieser Hochrisiko-AML-Gruppen dar. Im Gegensatz zur freien Medikamentenapplikation weisen Daunorubicin und Cytarabin nach CPX-351-Injektion eine verlängerte Halbwertszeit von 31,5 bzw. 40,4 Stunden auf. Das molare Daunorubicin:Cytarabin-Verhältnis von 1:5 kann somit über einen langen Zeitraum aufrecht erhalten werden. Für das Daunorubicin:Cytarabin-Molverhältnis von 1:5 wurde in vitro in mehreren leukämischen und soliden Tumorzelllinien, einschließlich AML, ein maximaler synergistischer Antitumoraktivität nachgewiesen [14]. In vivo zeigte CPX-351 im Vergleich zur freien Medikamentenapplikation ein erhöhtes Ansprechen von P388-Tumoren. Darüber hinaus konnte in vivo für CPX-351 im Vergleich zur freien Medikamentengabe eine höhere und länger andauernde Akkumulation von Daunorubicin und Cytarabin im Knochenmark nachgewiesen werden [15]. Eine Studie von Kim et al (2011) konnte eine bevorzugte aktive Aufnahme von CPX-351 in Leukämiezellen versus normalen Knochenmarkszellen zeigen [16]. Die Leukämiezellen sind für Liposomen zugänglicher als normale gesunde Knochenmarkszellen, was mutmaßlich mit einem veränderten Rezeptor-Expressionsmuster sowie der negativen Ladung der CPX-351-Liposomenmembran zusammenhängt [17]. Die nur 100 nm großen CPX-351-Liposomen sind kugelförmige Hüllen, bestehend aus einer bilamellaren amphipatischen Lipidmembran (Distearoylphosphatidylcholin, Distearoylphosphatidylglycerin und Cholesterin im Molverhältnis 7:2:1), die einen wässrigen Kern umschließt (Abbildung 1). Innerhalb dieses Kerns interagieren Daunorubicin und Cytarabin mit einem Kupfer (II) Gluconat/Triethanolamin-basierenden Puffer, was die Aufrechterhaltung des festen molaren 1:5-Ratios gewährleistet [14, 18-20]. Das negativ geladene CPX-351 ist ein Ligand für Mitglieder der CD36- und CD91-Rezeptorfamilien, welche verstärkt auf AML-Zellen exprimiert sind [8]. Daraus resultiert eine reduzierte Zytotoxizität gegenüber normalen hämatopoetischen Vorläuferzellen und eine höhere Affinität gegenüber leukämischen Zellen.

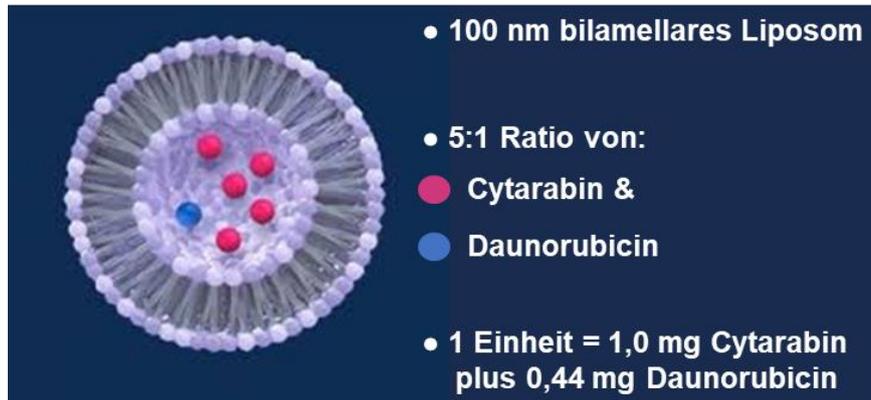


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines CPX-351-Liposoms.

Die Liposomen sind bilamellar und haben einen Durchmesser von 100 nm. Die Wirkstoffe Daunorubicin und Cytarabin interagieren innerhalb des wässrigen Kerns mit einem Kupfer (II) Gluconat/Triethanolamin-basierenden Puffer, was die Aufrechterhaltung des festen, synergistisch wirkenden molaren 1:5-Verhältnisses gewährleistet. Eine Einheit CPX-351 entspricht 1,0 mg Cytarabin plus 0,44 mg Daunorubicin.

Abgeändert nach Tolcher et al. [21].

Jüngste Beobachtungen deuten darauf hin, dass CPX-351 als intakte Liposomen in die Zellen eindringt und so mögliche Resistenzmechanismen, wie z.B. einen Multidrug-Resistenz-Phänotyp überwindet [15, 22]. Nach der intrazellulären Aufnahme durch die Leukämiezellen werden die CPX-351-Liposomen abgebaut und setzen Daunorubicin und Cytarabin in den Tumorzellen frei, so dass die Medikamente ihre synergistische antineoplastische Wirkung entfalten können. Die veränderte Pharmakodynamik und -kinetik führt zu einer Verlängerung der Plasmahalbwertszeit von 31,5 bzw. 40,4 Stunden, wobei beide Medikamente und ihre Metaboliten mehr als 7 Tage nach der letzten Dosis nachweisbar sind [19, 23]. Das angestrebte molare Verhältnis von 1:5 wird bei allen Dosierungen bis zu 24 Stunden beibehalten [18]. Dies ermöglicht einen im Vergleich zur Standardchemotherapie (7+3) verkürzten intravenösen Applikationszeitraum von nur 90 Minuten.

Stellt man zusammenfassend die Administration der 7+3-Standard-Induktionschemotherapie und CPX-351 gegenüber (Abbildung 2), so führt die freie Medikamentenapplikation von Cytarabin und Daunorubicin während der Standardtherapie zu einer dramatischen Veränderung der molaren Verhältnisse im Plasma sowie am Tumor. Die Exposition der Tumorzellen gegenüber diesen antagonistischen Wirkstoffverhältnissen führt zu einer Reduktion der Antitumoraktivität der Zytostatika. Die liposomale Vereinigung von Daunorubicin und Cytarabin in CPX-351 führt hingegen zu einer bevorzugten aktiven Aufnahme von CPX-351 in Leukämiezellen versus normalen Knochenmarkszellen und zu einer höheren und länger andauernden Akkumulation von Daunorubicin und Cytarabin im Knochenmark. Die verlängerte Aufrechterhaltung des optimalen, synergistischen 1:5-Verhältnisses bedingt eine optimale Abtötung der Tumorzellen.

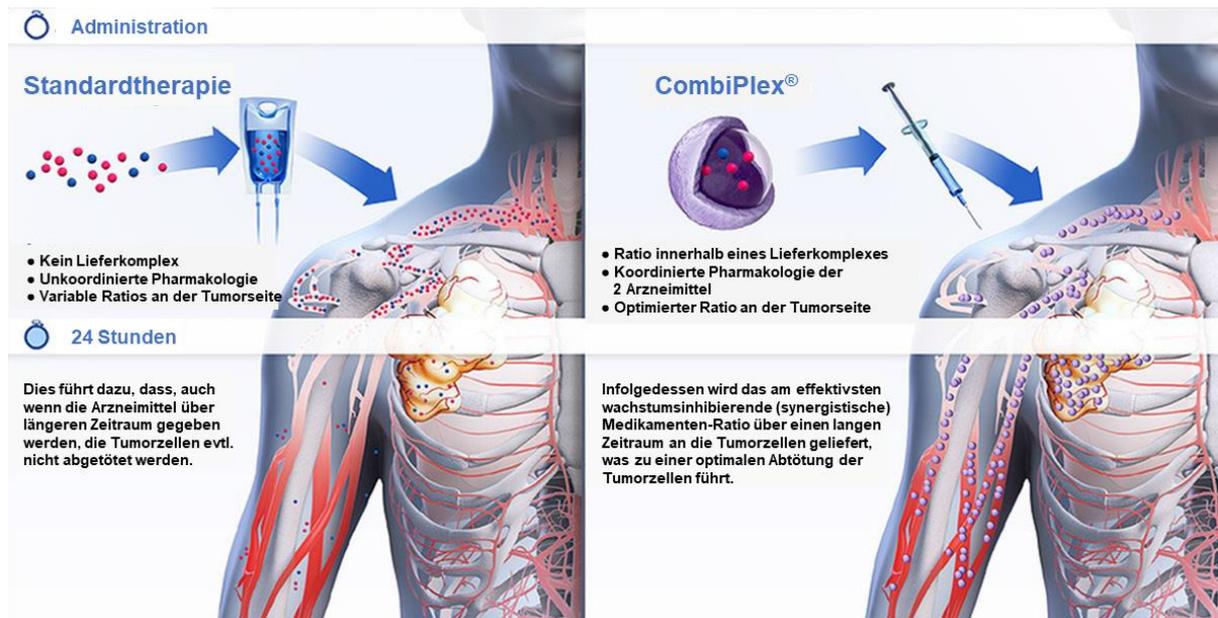


Abbildung 2: Aufrechterhaltung der Arzneimittel-Ratios – Die freie Medikamenten-applikation von Cytarabin und Daunorubicin (Standardtherapie) vs. CPX-351, hergestellt mittels der CombiPlex®-Technologie, basierend auf in vitro Studien und Tiermodellen.

Quelle: Celator Pharmaceuticals, basierend auf Mayer et al. [14]; Harasym et al. [22].

*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.*

### **Derzeitige Therapieoptionen zur Behandlung der akuten myeloische Leukämie (AML)**

Die AML ist eine seltene Erkrankung, deren Therapie zeitnah nach Diagnosestellung erfolgt. Empfehlungen zur Behandlung der AML werden von verschiedenen medizinisch-wissenschaftlichen Gesellschaften herausgegeben und haben sich hinsichtlich der Standardtherapie (7+3 Schema) in den letzten vier Jahrzehnten nicht verändert (Tabelle 2-3) [24-28]. Zu Beginn dieses Jahres (2018) wurden neue Medikationen im Therapiegebiet in die Empfehlungen der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und der kanadischen Leitlinie Alberta Health Services (AHS) [26] mit aufgenommen.

Tabelle 2-3: Gültige Leitlinien zur Behandlung der AML

<b>Medizinisch-wissenschaftlicher Gesellschaften</b>	<b>Kürzel</b>
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. [25]	DGHO
Europäisches Leukämie Netzwerk [27]	ELN
National Comprehensive Cancer Network [24]	NCCN
Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie [28]	ESMO
Alberta Health Services [26]	AHS

Gemäß aktueller Leitlinien medizinisch-wissenschaftlicher Gesellschaften sollte eine AML-Therapie grundsätzlich an spezialisierten Zentren durchgeführt werden und im Sinne der Datensicherung im Rahmen von Studienprotokollen erfasst werden. Für Zentren, die nicht in eine AML-Studiengruppe integriert sind, wird eine Therapie in Anlehnung an ein gültiges Studienprotokoll empfohlen. Die Therapie richtet sich zum einen nach der WHO-Klassifikation, die die AML anhand mikroskopischer, zytogenetischer und molekularbiologischer Charakteristika einteilt. Außerdem werden die molekularzytogenetischen Veränderungen nach Erstdiagnose nach der ELN-Klassifikation (die aktuellste stammt von 2017) in drei Gruppen, günstig, intermediär und ungünstig, unterschieden. Des Weiteren ist ein weiterer wichtiger Faktor für die Therapiewahl der allgemeine Gesundheitszustand (Alter, Begleiterkrankungen etc.) des Patienten. Dabei wird zwischen intensiven (kurativ intendierten) und nicht-intensiven (palliativen zytoreduktiven) zytotoxischen Therapien unterschieden [24, 25, 27]. Patienten, die auf Grund ihres schlechten Gesundheitsstatus nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, wird eine zytoreduktive ambulante Chemotherapie angeboten [29]. Dabei handelt es sich um einen palliativen Therapieansatz, der primär der Erhaltung der Lebensqualität dient. Alle übrigen Patienten sollten für eine intensive Therapie evaluiert werden, da dieser Therapieansatz als kurativ gilt und zum jetzigen Zeitpunkt die einzige Möglichkeit zur Verlängerung des Langzeitüberlebens darstellt.

Im gegenständlichen Anwendungsgebiet zur Behandlung älterer fitter Patienten mit Hochrisiko-AML, setzt sich die Erstlinientherapie aus einer intensiven Induktions-Chemotherapie, gefolgt von einer Konsolidierungstherapie zusammen [30]. Seit mehr als vier Jahrzehnten besteht die Induktionstherapie aus der Kombination von Cytarabin und einem Anthrazyklin. Ziel ist es, eine vollständige Remission (Remissionsinduktion mit Blasten < 5% im Knochenmark) zu erreichen. Das über alle AML-Leitlinien [24, 25, 27, 28] hinweg gültige Standard-Induktionsschema besteht aus der Gabe von Cytarabin (100 bis 200 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche/Tag) als kontinuierliche Infusion an den Tagen 1 bis 7 zusammen mit Daunorubicin (60 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) an den Tagen 1 bis 3 (7+3 Schema) [27]. Mehrere Strategien wurden klinisch erprobt, mit dem Ziel, die Wirksamkeit des 7+3 Schemas zu verbessern, jedoch hat keiner der Versuche die Gesamtüberlebensrate (OS) signifikant erhöht oder die medikamentenbedingte Toxizität gesenkt [31, 32]. Die Induktion der

Chemotherapie bei älteren unbehandelten AML-Patienten mit einer Kombination aus Cytarabin und je einem der Antrazykline Daunorubicin, Idarubicin und Mitoxantron ergab keinen Unterschied im krankheitsfreien Gesamtüberleben oder in der Toxizität [31]. Auch ein Vergleich von niedrigdosiertem Cytarabin ( $200 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche) mit der Gabe von hochdosiertem Cytarabin ( $3 \text{ g/m}^2$  Körperoberfläche) in der Induktionsphase ergab keine schlüssigen Hinweise darauf, dass eine höhere Dosis wirksamer ist [33]. Darüber hinaus wurde die Wirkung der Kombination von Cytarabin mit mehreren Dosierungen von Daunorubicin ( $60 \text{ mg/m}^2$  vs.  $90 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche) untersucht, ohne eine Überlegenheit einer höheren Daunorubicin-Konzentration in Bezug auf die Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben nachweisen zu können [34]. Als alternative Induktionstherapie wurde die parallele Gabe von Hochdosis-Cytarabin ( $2000 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche) und Fludarabin ( $30 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche) an den Tagen 1 bis 5 getestet. Im Vergleich zur 7+3 Standardchemotherapie schnitt dieser Therapieansatz jedoch im 4-Jahresüberleben schlechter ab und zeigte ansonsten keine signifikanten Unterschiede [35]. Aus diesem Grund empfehlen die aktuellen AML-Leitlinien nach wie vor die über Jahrzehnte hinweg etablierte Standard-Induktionstherapie mit Cytarabin/Daunorubicin. Bei Patienten mit FLT3-Mutation wird seit der Zulassung von Midostaurin auch die Kombination der 7+3-Standardinduktion mit Midostaurin empfohlen [24].

Für die Konsolidierungstherapie, welche der Absicherung der Komplettremission dient, besteht die Empfehlung einer patientenindividuellen Therapieentscheidung [36]. Die Art der Konsolidierungstherapie sollte auf der Grundlage einer Abwägung des Rezidivrisikos der AML gegenüber dem Risiko der vorgeschlagenen Konsolidierungstherapie bestimmt werden [26]. Dies hängt von den prognostischen Eigenschaften der Leukämie, dem Ansprechen auf die Therapie sowie dem ECOG-Performance-Status des Patienten ab. In der ELN Leitlinie gibt es kein empfohlenes Therapieschema für die Postremissionstherapie für ältere, fitte Patienten [27]. In den übrigen Leitlinien wird entweder eine Monochemotherapie mit Cytarabin oder eine allogene Stammzelltransplantation empfohlen. Die amerikanische Leitlinie empfiehlt u.a. das 5+2 Schema in der Konsolidierungsphase, bestehend aus Cytarabin ( $100 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ ) und Daunorubicin ( $60 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ ). Die allogene SZT gilt als kurativer Ansatz, muss aber im Hinblick auf den allgemeinen Gesundheitszustand kritisch patientenindividuell betrachtet werden, da es sich um eine risikoreiche Behandlung handelt [37, 38]. Für Patienten mit günstiger Prognose wird eine Hochdosischemotherapie mit Cytarabin ( $3 \text{ g/m}^2$  Körperoberfläche) der allogenen Stammzelltransplantation vorgezogen. Für ältere Patienten kommt auch eine Chemotherapie mit niedrig oder intermediär dosiertem Cytarabin ( $1\text{-}2 \text{ g/m}^2$  Körperoberfläche) in Frage, da diese Dosierung zu einer besseren Verträglichkeit im Vergleich zur Anwendung von Hochdosis-Cytarabin beiträgt [37]. Diese Therapievariante wird innerhalb der deutschen Leitlinie der DGHO für ältere, fitte Patienten mit günstiger Risikoeinschätzung empfohlen [25]. Auch eine niedriger dosierte Fortführung der Induktionstherapie gilt als Option [1]. Für Patienten mit einem intermediären Risiko stellen sowohl die Chemotherapie mit Cytarabin als auch die allogene Stammzelltransplantation eine Option dar. Bei Patienten mit ungünstiger Prognose bzw. mit einem hohen Rückfallrisiko stellt die allogene Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl dar.

In der Konsolidierungsphase der Zulassungsstudie wurde CPX-351 dem 5+2 Schema bestehend aus Cytarabin (100mg/m<sup>2</sup>/Tag) und Daunorubicin (60mg/m<sup>2</sup>/Tag) verglichen [38]. Es handelt sich hierbei um ein gängiges Therapieschema für die Konsolidierung in den USA und ist ein fester Bestandteil der aktuellen NCCN Richtlinien [24]. Es ist zu beachten, dass die Zulassungsstudie in Amerika durchgeführt wurde, deren Therapie sich an dieser Leitlinie orientiert. Die Studie wurde nach den in Europa gültigen Regularien konzipiert und das Design der Studie wurde von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) als adäquat bewertet und die Wirksamkeitsendpunkte wurden gemäß der maßgeblichen europäischen Leitlinie operationalisiert. Dies zeigt, dass die Verwendung dieses Schema als Kontrollintervention in der Zulassungsstudie durch Leitlinienempfehlungen gestützt wird und angebracht ist.

Die neuesten Versionen der AML-Leitlinien der ELN und der NCCN haben CPX-351 bereits als Alternative der 7+3-Standardinduktionstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) in ihre Empfehlungen mit aufgenommen (Abbildung 3) [24, 26]. Aber auch in der ELN- und DGHO Leitlinie ist CPX-351 als Therapieoption aufgeführt [25, 27]. Es wird in einer Konzentration von 44 mg Daunorubicin und 100 mg Cytarabin für die Induktionstherapie von Patienten mit t-AML und AML-MRC empfohlen. Daneben werden in den aktuellsten Versionen der AML-Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit FLT3-ITD oder FLT3-TKD-Mutation die Induktion mit Midostaurin in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie bestehend aus Daunorubicin und Cytarabin empfohlen [24].

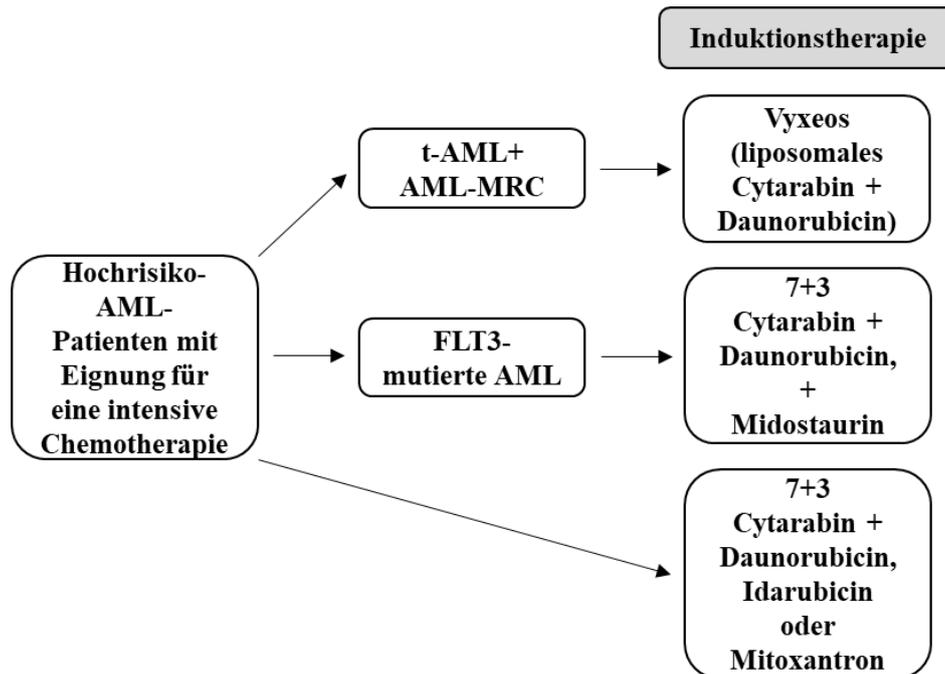


Abbildung 3: Schema der aktuell empfohlenen Induktionstherapie für Patienten mit Hochrisiko-AML, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind (Eigene Abbildung in Anlehnung an NCCN Guidelines Version 1.2018 [24]).

Auch für die Konsolidierungstherapie haben die neuesten Versionen der AML-Leitlinien CPX-351 bereits als Alternative zur Behandlung von Hochrisiko-AML Patienten in ihre Empfehlungen mit aufgenommen [24, 26]. T-AML- und AML-MRC-Patienten, die bereits in der Induktionsphase eine Therapie mit CPX-351 erhalten haben, sollen mit CPX-351 in der Konzentration von 29 mg Daunorubicin und 65 mg Cytarabin behandelt werden. Daneben werden in den aktuellsten Versionen der AML-Leitlinien auch Strategien empfohlen, die spezifischer auf die Entstehungsgeschichte der AML ausgerichtet sind. Für CD33-positive AML Patienten wird neuerdings eine Kombination aus Cytarabin und Daunorubicin mit dem monoklonalen Antikörper-Präparat Gentuzumab Ozogamizin ( $3 \text{ mg/m}^2$ ) empfohlen. Patienten mit FLT3-ITD oder FLT3-TKD-Mutation und Cytarabin-basierter Chemokonsolidierung sollten von Tag 8-21 der Konsolidierungstherapie Midostaurin in einer Dosis von 50 mg p.o. zweimal täglich erhalten, wenn in der Induktion Midostaurin eingesetzt wurde [24]. Die innerhalb des Anwendungsgebiets von CPX-351 zugelassenen Arzneimittel sind in Tabelle 2-4 unter Nennung des jeweiligen Wortlauts der Fachinformation aufgelistet.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Im Anwendungsgebiet (neu diagnostizierte, therapiebedingte akute myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC)) von CPX-351 zugelassene Wirkstoffe und Therapieoptionen

Wirkstoff	Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus
Cytarabin (ARA-cell®) [7]	Remissionseinleitung, Konsolidierung und Erhaltungstherapie akuter nichtlymphatischer Leukämien.	Antimetabolit
Daunorubicin (Daunoblastin®) [39]	Remissionsinduktion bei akuten lymphoblastischen bzw. lymphatischen (ALL) und bei akuten myeloischen Leukämien (AML). Die Anwendung erfolgt in Kombination mit anderen Zytostatika.	DNS-Interkalator
Gemtuzumab Ozogamicin (MYLOTARG™) [40]	MYLOTARG ist ein CD33-gerichtetes Antikörper-Medikamenten-Konjugat, das zur Behandlung der neu diagnostizierten CD33-positiven akuten myeloischen Leukämie (AML) bei Erwachsenen sowie zur Behandlung der rezidierten oder refraktären CD33-positiven AML bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren indiziert ist.	Monoklonales Antikörper-Präparat
Idarubicin (Zavedos®) [41]	In Kombination mit anderen Zytostatika (z.B. Cytarabin) zur Remissionsinduktion und Konsolidierung bei unvorbehandelten Patienten mit AML oder akuter nichtlymphatischer Leukämie (ANLL) im Erwachsenenalter	DNS-Interkalator
Midostaurin (Rydapt®) [42]	Midostaurin wird angewendet bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine Mutation von FLT3 aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend bei Patienten in kompletter Remission als Rydapt-Monotherapie zur Erhaltungstherapie.	Tyrosinkinase-Inhibitoren
Mitoxantron (Onkotrone®) [43]	AML des Erwachsenen in der Kombinationstherapie.	DNS-Interkalator
Tioguanin (ThioguaninAspen®) [44]	Induktions- und Konsolidierungsphase der Behandlung der AML.	Antimetabolit
Hämatopoetische Stammzelltransplantation [45, 46]	Nach Remissionsinduktion anstelle einer chemotherapeutischen Konsolidierung (ggf. auch nach Rezidiv [25]).	Austausch des erkrankten blutbildenden Systems

Daunorubicin und Cytarabin, sind als Einzelmedikamente in der EU registriert, werden aber seit vier Jahrzehnten als Standard-Chemotherapie (7+3 Schema) auch häufig in Kombination zur Behandlung der AML eingesetzt. Idarubicin und Mitoxantron können alternativ zu Daunorubicin in der Standardtherapie eingesetzt werden [31, 32]. Tioguanin kann laut Fachinformation in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin eingesetzt werden [44]. Midostaurin wird bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweist, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktions- und Hochdosis-Chemotherapie mit

Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission eingesetzt [42]. Gemtuzumab Ozogamicin ist zur Behandlung der neu diagnostizierten CD33-positiven akuten myeloischen Leukämie (AML) bei Erwachsenen sowie zur Behandlung der rezidierten oder refraktären CD33-positiven AML bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren zugelassen [40]. Eine Zulassung zur Anwendung bei AML besitzen zudem die Wirkstoffe Azacitidin, Decitabin, und Etoposid [47-49]. Diese werden jedoch nach initialem Therapieversagen bzw. bei Patienten, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet sind, eingesetzt und spielen daher für die relevante Zielpopulation keine Rolle.

Die Wirkmechanismen der bisher zugelassenen relevanten Wirkstoffe werden im Folgenden beschrieben.

### **DNS-Interkalatoren: Daunorubicin, Idarubicin und Mitoxantron**

Daunorubicin gehört zu den natürlich vorkommenden Glykosid-Antibiotika der Gruppe der Anthrazykline [39]. Es zählt neben Idarubicin und Mitoxantron zu den DNS-Interkalatoren, die ihre inhibierende Wirkung auf die DNS-Synthese zum einen durch Interkalation in die DNS und zum anderen durch Hemmung der Topoisomerase-II und der DNS-Polymerase vermitteln [41, 43]. Zusätzlich bedingen sie die Bildung freier Sauerstoffradikale über Redox-Reaktionen, was die Entstehung von DNS-Strangbrüchen zur Konsequenz hat. Mitoxantron wirkt sowohl gegen proliferierende als auch nichtproliferierende Zellen. Gegenüber Daunorubicin und Idarubicin weist Mitoxantron eine vergleichsweise geringe Kardiotoxizität auf [43].

Mehrere Strategien wurden angewandt, um die Wirksamkeit von Cytarabin/Anthrazyklin-Kombinationen zu verbessern, darunter die Kombination aus Cytarabin mit verschiedenen Anthrazyklinen, wie Idarubicin und Mitoxantron, jedoch ohne die klinischen Resultate signifikant zu verbessern [31]. Ein Vergleich verschiedener Wirkstoffkombinationen innerhalb von Induktions-Chemotherapie-Studien wird in Modul 3 Abschnitt 3.2.2 weiter ausgeführt.

### **Antikörper-Präparate: Gemtuzumab Ozogamicin**

Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg<sup>®</sup>) ist ein Immunkonjugat, das aus einem humanisierten, mit einem bakteriellen Toxin verbundenen, monoklonalen Antikörper besteht. Der monoklonale Antikörper ist kovalent an den zytotoxischen Wirkstoff N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin verbunden und gegen das CD33-Antigen gerichtet [40]. CD33 ist ein Adhäsionsprotein, das auf der Oberfläche myeloischer leukämischer Blasten und unreifer normaler Zellen mit myelomonozytärer Differenzierung, nicht aber auf normalen hämatopoetischen Zellen vorkommt. Gemtuzumab Ozogamicin bindet spezifisch an CD33

und wird in die Zelle aufgenommen. Im Zellinneren wird Calicheamicin durch die hydrolytische Spaltung freigesetzt. Es verursacht Doppelstrangbrüche in der DNA, was den Zellzyklus anhält und den Zelltod durch Apoptose einleitet. Gemtuzumab Ozogamicin ist zur Behandlung der neu diagnostizierten CD33-positiven akuten myeloischen Leukämie (AML) bei Erwachsenen, sowie zur Behandlung der rezidivierenden oder refraktären CD33-positiven AML bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren zugelassen. Die aktuelle amerikanische NCCN-Leitlinie hat das monoklonale Antikörper-Präparat Gemtuzumab Ozogamicin zur Behandlung CD33-positiver AML in die Empfehlungen mit aufgenommen [24]. Die empfohlene Dosis zur Behandlung neu diagnostizierter, de novo AML beträgt für die Induktion 3 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1, 4 und 7 in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin. Für die Konsolidierung werden ebenfalls 3 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin eingesetzt.

### **Tyrosinkinase-Inhibitoren: Midostaurin**

Midostaurin ist ein synthetisches Indocarbazol mit antiproliferativer und proapoptotischer Wirkung. Midostaurin hemmt verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen, darunter FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3), KIT oder vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2), was zu Apoptose und Hemmung der Angiogenese bei anfälligen Tumoren führen kann [42]. Es wurde 2017 für die Kombination mit Standard-Induktionstherapie, Chemokonsolidierung und als Erhaltungstherapie für zwölf 28-Tage-Zyklen bei Patienten mit neudiagnostizierter FLT3-mutierter AML von der EMA zugelassen. Rydapt wird an den Tagen 8 bis 21 der Induktions- und Konsolidierungs-Chemotherapiezyklen und anschließend bei Patienten in kompletter Remission jeden Tag als Monotherapie zur Erhaltung bis zum Rezidiv oder bis zu 12 Zyklen von jeweils 28 Tagen gegeben. Die aktuellen AML-Leitlinien haben Midostaurin bereits in ihre Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit neudiagnostizierter FLT3-mutierter AML aufgenommen [24-26]. Dabei handelt es sich um ein sehr begrenztes Anwendungsgebiet, dessen Anteil innerhalb der CPX-351-Patientenpopulation gering ist. In der Zulassungsstudie 301 von CPX-351 lag der Anteil der Patienten mit sekundärer AML, die eine FLT3-Mutation aufweisen bei 14,4% [38]. Da CPX-351 gegenüber FLT3-mutierte Zellen eine höhere ex vivo zytotoxische Aktivität aufweist, ist für die AML-Patienten mit FLT3-Mutation derzeit unklar, ob eine Therapie mit CPX-351 oder der Standardtherapie 7+3 in Kombination mit Midostaurin die bessere Alternative darstellt [8].

### **Antimetabolite: Cytarabin und Tioguanin**

Bei Cytarabin handelt es sich um einen Zellzyklus-spezifisches antineoplastisches Pyrimidin Nukleosid-Analogon, das nur während der S-Phase der Zellteilung zytotoxisch wirkt. Nach intrazellulärer Aufnahme erfolgt die Umwandlung von Cytarabin in dessen aktiven Metaboliten Cytarabin-5-Triphosphat (ara-CTP). Dieses wird als Cytidin-Analogon in die DNS und RNS eingebaut und vermittelt darüber hinaus eine kompetitive Hemmung der

DNA-Polymerase [7]. Tioguanin ist ein synthetischer Guanosin-analoger Antimetabolit mit antineoplastischen Eigenschaften. Nach Metabolisierung zur Thioguanosin-Triphosphat (TGTP) wird es in die DNS und RNS eingebaut, was zur Hemmung der DNS und RNS-Synthese und Zelltod führt. Darüber hinaus hemmt es die Purin Ribonukleotid Synthese [44]. Tioguanin kann sowohl in der Induktion als auch in der Konsolidierung zur Behandlung der AML eingesetzt werden, wird aber in den AML-Leitlinien nicht empfohlen. Cytarabin wird in der intensiven chemotherapeutischen Behandlung der AML standardmäßig sowohl in der Induktions- als auch in der Konsolidierungsphase eingesetzt.

### **Hämatopoetische Stammzelltransplantation**

Die allogene Stammzelltransplantation (SZT), bei dem Krebspatienten körperfremde Stammzellen, im Idealfall von einem haploidentischen Spender, zugeführt werden, dient dem Austausch des malignen blutbildenden Systems des Patienten gegen ein gesundes fremdes Spendersystem. Nach allogener Stammzelltransplantation sind Rezidive selten, diese ist allerdings insbesondere bei älteren Patienten häufig mit behandlungsbedingter Toxizität bis hin zu fatalen Nebenwirkungen verbunden [50]. Bei intensiv therapierten, älteren Patienten jenseits von 60 Jahren werden ohne allogene Stammzelltransplantation nur Langzeitremissionen von etwa 10% und ein medianes Überleben von 10-12 Monaten erreicht. Bei älteren Patienten in gutem Allgemeinzustand, die auf die Induktion angesprochen hatten, werden nach Stammzelltransplantation Langzeitremissionen von etwa 30% erreicht [25]. Laut ELN-Leitlinie wird die allogene SZT generell empfohlen, wenn die Häufigkeit eines Rezidivs ohne das Verfahren bei 35% bis 40% liegen würde [27]. Internationale Leitlinien europäischer, amerikanischer und britischer Fachgesellschaften stimmen darin überein, dass bei Patienten in erster Komplettremission mit intermediärem oder hohem Risiko eine allogene Stammzelltransplantation angezeigt ist oder diese zumindest eine Option darstellt, wenn ein verwandter Spender vorhanden ist. Bei Patienten ohne verwandten Spender sind die Empfehlungen nicht konsistent. Patienten mit therapierefraktärer Erkrankung oder Patienten im Rezidiv sollten leitlinienübergreifend, falls möglich, eine allogene Stammzelltransplantation erhalten [51].

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** 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 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Vyxeos ist für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) indiziert.	ja	23.08.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die obigen Angaben wurden der Fachinformation zu CPX-351 (Liposomales Daunorubicin und Cytarabin (Vyxeos)) entnommen [52].

### 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 2-6 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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-6: 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 2-6 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.*

Für Modul 2 wurden die Fachinformation zu VYXEOS® sowie Fachinformationen weiterer im Anwendungsgebiet gebräuchlicher Arzneimittel herangezogen. Weitere Quellen waren Fachliteratur zur Pharmakologie und die relevanten internationalen und nationalen Behandlungsempfehlungen zur AML. Diese wurden über die jeweiligen Webseiten und eine unsystematische Leitlinienrecherche identifiziert und heruntergeladen.

### 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. Estey, E., Dohner, H. Acute myeloid leukaemia. Lancet 2006; 368(9550): 1894-907.
2. Boddu, P. C., Kantarjian, H. M., Ravandi, F., Garcia-Manero, G., Verstovsek, S. et al. Characteristics and outcomes of older patients with secondary acute myeloid leukemia according to treatment approach. Cancer 2017; 123(16): 3050-3060.
3. Krug, U., Buchner, T., Berdel, W. E., Muller-Tidow, C. The treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(51-52): 863-70.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

4. Talati, C., Lancet, J. E. CPX-351: changing the landscape of treatment for patients with secondary acute myeloid leukemia. *Future Oncol* 2018; 14(12): 1147-1154.
5. Brandts, C., Kim, A., Serve, H. Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen. Kompetenznetzwerk Leukämien 2017.
6. Murphy, T., Yee, K. W. L. Cytarabine and daunorubicin for the treatment of acute myeloid leukemia. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18(16): 1765-1780.
7. Cellpharm GmbH, Fachinformation ARA-Cell URL: <http://fachinformation.srz.de/pdf/cellpharm/ara-cell40mg100mginjektion.pdf>, [Aufgerufen am: 4.4.2018]. 2017
8. Brunetti, C., Anelli, L., Zagaria, A., Specchia, G., Albano, F. CPX-351 in acute myeloid leukemia: can a new formulation maximize the efficacy of old compounds? *Expert Rev Hematol* 2017; 10(10): 853-862.
9. Deshpande, P. P., Biswas, S., Torchilin, V. P. Current trends in the use of liposomes for tumor targeting. *Nanomedicine (Lond)* 2013; 8(9): 1509-28.
10. Bulbake, U., Doppalapudi, S., Kommineni, N., Khan, W. Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. *Pharmaceutics* 2017; 9(2).
11. Fumagalli, L., Zucchetti, M., Parisi, I., Vigano, M. G., Zecca, B. et al. The pharmacokinetics of liposomal encapsulated daunorubicin are not modified by HAART in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45(6): 495-501.
12. Gill, P. S., Espina, B. M., Muggia, F., Cabriales, S., Tulpule, A. et al. Phase I/II clinical and pharmacokinetic evaluation of liposomal daunorubicin. *J Clin Oncol* 1995; 13(4): 996-1003.
13. Kim, S., Chatelut, E., Kim, J. C., Howell, S. B., Cates, C. et al. Extended CSF cytarabine exposure following intrathecal administration of DTC 101. *J Clin Oncol* 1993; 11(11): 2186-93.
14. Mayer, L. D., Harasym, T. O., Tardi, P. G., Harasym, N. L., Shew, C. R. et al. Ratiometric dosing of anticancer drug combinations: controlling drug ratios after systemic administration regulates therapeutic activity in tumor-bearing mice. *Mol Cancer Ther* 2006; 5(7): 1854-63.

15. Lim, W. S., Tardi, P. G., Dos Santos, N., Xie, X., Fan, M. et al. Leukemia-selective uptake and cytotoxicity of CPX-351, a synergistic fixed-ratio cytarabine:daunorubicin formulation, in bone marrow xenografts. *Leuk Res* 2010; 34(9): 1214-23.
16. Kim, H. P., Gerhard, B., Harasym, T. O., Mayer, L. D., Hogge, D. E. Liposomal encapsulation of a synergistic molar ratio of cytarabine and daunorubicin enhances selective toxicity for acute myeloid leukemia progenitors as compared to analogous normal hematopoietic cells. *Exp Hematol* 2011; 39(7): 741-50.
17. Kim, M., Williams, S. Daunorubicin and Cytarabine Liposome in Newly Diagnosed Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia (AML) or AML With Myelodysplasia-Related Changes. *Ann Pharmacother* 2018: 1060028018764923.
18. Feldman, E. J., Lancet, J. E., Kolitz, J. E., Ritchie, E. K., Roboz, G. J. et al. First-in-man study of CPX-351: a liposomal carrier containing cytarabine and daunorubicin in a fixed 5:1 molar ratio for the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29(8): 979-85.
19. Lancet, J. E., Uy, G. L., Cortes, J. E., Newell, L. F., Lin, T. L. et al. Final results of a phase III randomized trial of CPX-351 versus 7+3 in older patients with newly diagnosed high risk (secondary) AML. *Journal of Clinical Oncology* 2017; Abstract 7000.
20. Feldman, E. J., Kolitz, J. E., Trang, J. M., Liboiron, B. D., Swenson, C. E. et al. Pharmacokinetics of CPX-351; a nano-scale liposomal fixed molar ratio formulation of cytarabine:daunorubicin, in patients with advanced leukemia. *Leuk Res* 2012; 36(10): 1283-9.
21. Tolcher, A. W., Mayer, L. D. Improving combination cancer therapy: the CombiPlex((R)) development platform. *Future Oncol* 2018.
22. Harasym, T. O., Liboiron, B. D., Mayer, L. D. Drug ratio-dependent antagonism: a new category of multidrug resistance and strategies for its circumvention. *Methods Mol Biol* 2010; 596: 291-323.
23. Raut, L. S. Novel formulation of cytarabine and daunorubicin: A new hope in AML treatment. *South Asian journal of cancer* 2015; 4(1): 38-40.
24. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Acute Myeloid Leukemia. URL:

[https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf), [Aufgerufen am: 4.4.2018]. 2018

25. DGHO, Leitlinie Akute Myeloische Leukämie. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html>, [Aufgerufen am: 4.4.2018]. 2018

26. Brandwein, J. M., Zhu, N., Kumar, R., Leber, B., Sabloff, M. et al. Treatment of older patients with acute myeloid leukemia (AML): revised Canadian consensus guidelines. *Am J Blood Res* 2017; 7(4): 30-40.

27. Dohner, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F. R. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129(4): 424-447.

28. Fey, M. F., Buske, C., Group, E. G. W. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 2013; 24(Suppl 6): 138-43.

29. Burnett, A. K., Milligan, D., Prentice, A. G., Goldstone, A. H., McMullin, M. F. et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007; 109(6): 1114-24.

30. Dohner, K., Paschka, P., Dohner, H. [Acute myeloid leukemia]. *Internist (Berl). Akute myeloische Leukämie* 2015; 54(4): 354-63.

31. Rowe, J. M., Neuberg, D., Friedenber, W., Bennett, J. M., Paietta, E. et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2004; 103(2): 479-85.

32. Sekine, L., Daudt Morais, V., Lima, K. M., Onsten, T. H. G., Klarmann Ziegelmann, P. et al. Conventional and high-dose daunorubicin and idarubicin in acute myeloid leukaemia remission induction treatment: a mixed treatment comparison meta-analysis of 7258 patients. *Hematological Oncology* 2014.

33. Burnett, A., Wetzler, M., Lowenberg, B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29(5): 487-94.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

34. Lowenberg, B., Ossenkoppele, G. J., van Putten, W., Schouten, H. C., Graux, C. et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009; 361(13): 1235-48.
35. Milligan, D. W., Wheatley, K., Littlewood, T., Craig, J. I., Burnett, A. K. et al. Fludarabine and cytosine are less effective than standard ADE chemotherapy in high-risk acute myeloid leukemia, and addition of G-CSF and ATRA are not beneficial: results of the MRC AML-HR randomized trial. *Blood* 2006; 107(12): 4614-4622.
36. Cornelissen, J. J., Gratwohl, A., Schlenk, R. F., Sierra, J., Bornhauser, M. et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9(10): 579-90.
37. Burnett, A. K., Russell, N. H., Hills, R. K., Hunter, A. E., Kjeldsen, L. et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(27): 3360-8.
38. Jazz Pharmaceuticals, Clinical Study Report: Study CLTR0310-301. Phase III, Multicenter, Randomized, Trial of CPX-351 (Cytarabine: Daunorubicin) Liposome Injection versus Cytarabine and Daunorubicin in Patients 60 -75 years of Age with Untreated High Risk (Secondary) AML[Aufgerufen am: 15.04.2018]. 2017
39. Pfizer Pharma PFE GmbH, Fachinformation Daunoblastin. URL: [https://www.pfizer.de/fileadmin/produkt Datenbank/pdf/002977\\_freigabe.pdf](https://www.pfizer.de/fileadmin/produkt Datenbank/pdf/002977_freigabe.pdf), [Aufgerufen am: 4.4.2018]. 2016
40. Pfizer, Fachinformation Mylotarg. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761060lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761060lbl.pdf), [Aufgerufen am: 01.07.2018]. 2018
41. Pfizer, Fachinformation Zavedos. URL: [https://www.pfizermed.de/fileadmin/produkt Datenbank/pdf/003252\\_freigabe.pdf](https://www.pfizermed.de/fileadmin/produkt Datenbank/pdf/003252_freigabe.pdf), [Aufgerufen am: 09.07.2018]. 2016
42. Novatis, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Rydapt. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138684/anx\\_138684\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138684/anx_138684_de.pdf), [Aufgerufen am: 06.05.2018]. 2017

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

43. Baxter Oncology, Fachinformation Onkotrone. URL: [http://www.baxter.de/de\\_DE/assets/downloads/fachinformation/onkotrone.pdf](http://www.baxter.de/de_DE/assets/downloads/fachinformation/onkotrone.pdf), [Aufgerufen am: 07.07.2018]. 2015
44. Aspen, Fachinformation Thioguanin-Aspen. URL: [https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media\\_all/76240.pdf](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/76240.pdf), [Aufgerufen am: 27.04.2018]. 2017
45. Beier, R., Albert, M. H., Bader, P., Borkhardt, A., Creutzig, U. et al. Allo-SCT using BU, CY and melphalan for children with AML in second CR. Bone Marrow Transplantation 2013; 48(5): 651-656.
46. Klusmann, J. H., Reinhardt, D., Zimmermann, M., Kremens, B., Vormoor, J. et al. The role of matched sibling donor allogeneic stem cell transplantation in pediatric high-risk acute myeloid leukemia: results from the AML-BFM 98 study. Haematologica 2012; 97(1): 21-29.
47. Janssen, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Dacogen. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002221/WC500133569.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002221/WC500133569.pdf), [Aufgerufen am: 16.05.2018]. 2016
48. Celgene, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Vidaza. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180412140761/anx\\_140761\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180412140761/anx_140761_de.pdf), [Aufgerufen am: 13.06.2018]. 2017
49. Ribosepharm, Fachinformation Ribosid. URL: [https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media\\_all/80508.pdf](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/80508.pdf), [Aufgerufen am: 05.06.2018]. 2017
50. Dombret, H., Gardin, C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. Blood 2016; 127(1): 53-61.
51. Hubel, K., Weingart, O., Naumann, F., Bohlius, J., Fresen, M. M. et al. Allogeneic stem cell transplant in adult patients with acute myelogenous leukemia: a systematic analysis of international guidelines and recommendations. Leuk Lymphoma 2011; 52(3): 444-57.
52. Jazz Pharmaceuticals, Summary of Product Characteristics - Vyxeos (cytarabine and daunorubicin liposome) 100 mg powder for solution for injection - draft [Aufgerufen am: 20.07.2018]. 2018