

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Decitabin (Dacogen<sup>®</sup>)*

Janssen-Cilag GmbH

**Modul 4 A**

*Akute Myeloische Leukämie*

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.10.2012

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>12</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	17
4.2.1 Fragestellung.....	17
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	19
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	19
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	19
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	19
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	20
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	21
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	22
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	24
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	24
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	24
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	25
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	26
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	26
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	28
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	29
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	30
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	31
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	32
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	34
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	42
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	43
4.3.1.3.1 Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT.....	44
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Responsebezogene Endpunkte – RCT.....	48
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Progressionsfreies Überleben – RCT.....	50
4.3.1.3.1.3 Endpunkt Ereignisfreies Überleben – RCT.....	52
4.3.1.3.1.4 Endpunkt Nächte im Krankenhaus (Hospitalisierung) – RCT.....	53
4.3.1.3.1.5 Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit – RCT.....	55

4.3.1.3.1.6	Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....	56
4.3.1.3.1.7	Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – RCT .....	58
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	60
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	60
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	61
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	61
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	61
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	61
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	62
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	62
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	64
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	65
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	65
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	65
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	66
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	66
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	67
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	67
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	67
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	68
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	69
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	69
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	69
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	69
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	70
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	70
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	70
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	71
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens.....	71
4.4.4.1	Fragestellung.....	72
4.4.4.2	Bestimmung der Patientengruppe .....	73
4.4.4.3	Unterstützende Maßnahmen vor und während der Studie.....	76
4.4.4.4	Ergebnisse.....	78
4.4.4.4.1	Verlängerung der Lebensdauer .....	78
4.4.4.4.1.1	Gesamtüberleben (CCO 2009) .....	78
4.4.4.4.1.2	Gesamtmortalität (CCO 2009).....	87
4.4.4.4.1.3	Gesamtüberleben und Mortalität (CCO 2010) .....	87
4.4.4.4.1.4	Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben .....	89
4.4.4.4.1.5	Fazit .....	95
4.4.4.4.2	Abschwächung schwerwiegender Symptome.....	95
4.4.4.4.2.1	Responsebezogene Endpunkte (CCO 2009).....	96

4.4.4.4.2.2	Subgruppenanalysen zu Patienten mit kompletter Remission (CR) oder kompletter Remission mit inkompletter Thrombozytenerholung .....	98
4.4.4.4.2.3	Fazit .....	100
4.4.4.5	Spürbare Linderung der Erkrankung .....	101
4.4.4.5.1	Progressionsfreies Überleben (CCO 2009).....	101
4.4.4.5.2	Subgruppenanalysen zum Progressionsfreien Überleben .....	103
4.4.4.5.3	Ereignisfreies Überleben (CCO 2009).....	105
4.4.4.5.4	Nächte im Krankenhaus (CCO 2009).....	107
4.4.4.5.5	Transfusionsunabhängigkeit (CCO 2009).....	108
4.4.4.5.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CCO 2009).....	111
4.4.4.5.7	Fazit.....	113
4.4.4.6	Relevante Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) und Bedeutsame Vermeidung anderer unerwünschter Ereignisse (UE) .....	114
4.4.4.6.1	Unerwünschte Ereignisse CCO 2009.....	115
4.4.4.6.2	Unerwünschte Ereignisse CCO 2010.....	121
4.4.4.6.3	Fazit.....	122
4.4.4.7	Zusammenfassung .....	123
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	126
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	126
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	126
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	127
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	127
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	128
4.7	Referenzliste.....	128
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>133</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>135</b>
	<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund .....</b>	<b>137</b>
	<b>Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien .....</b>	<b>138</b>
	<b>Anhang 4-E Liste der laufenden Studien .....</b>	<b>139</b>
	<b>Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....</b>	<b>140</b>
	<b>Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>148</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	30
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	31
Tabelle 4-3: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	33
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	36
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	44
Tabelle 4-10: Operationalisierung von Mortalität (Gesamtüberleben) .....	45
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität (Gesamtüberleben) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	45
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	62
Tabelle 4-13: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	62
Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	63
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	63
Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	64
Tabelle 4-17: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	66
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	66
Tabelle 4-19: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	67
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	69
Tabelle 4-21: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	71

Tabelle 4-22: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens .....	126
Tabelle 4-23 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	138
Tabelle 4-24 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-25 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DACO-016 .....	141
Tabelle 4-26 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DACO-016 .....	149
Tabelle 4-12 A: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	47
Tabelle 4-12 B: Operationalisierung Responsebezogener Endpunkte.....	49
Tabelle 4-12 C: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Response in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50
Tabelle 4-12 D: Ergebnisse für Responsebezogene Endpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50
Tabelle 4-12 E: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben .....	51
Tabelle 4-12 F: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	51
Tabelle 4-12 G: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	51
Tabelle 4-12 H: Operationalisierung von Ereignisfreies Überleben.....	52
Tabelle 4-12 I: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ereignisfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	53
Tabelle 4-12 J: Ergebnisse für ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-12 K: Operationalisierung von Hospitalisierung .....	54
Tabelle 4-12 L: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-12 M: Ergebnisse für Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-12 N: Operationalisierung von Transfusionsunabhängigkeit .....	55
Tabelle 4-12 O: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Transfusionsunabhängigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	56
Tabelle 4-12 P: Ergebnisse für Transfusionsunabhängigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	56
Tabelle 4-12 Q: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	57
Tabelle 4-12 R: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57

Tabelle 4-12 S: Ergebnisse für Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-12 T: Operationalisierung von Gesamtraten unerwünschter Ereignisse.....	58
Tabelle 4-12 U: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-12 V: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Tabelle 4-22 A: Patientencharakteristika von DACO-016 (CCO 2009: ITT-Datensatz) .....	74
Tabelle 4-22 B: Therapien vor Beginn der Studienmedikation (CCO 2009: Safety-Datensatz).....	77
Tabelle 4-22 C: Therapien zum Zeitpunkt der Studienmedikation (CCO 2009: Safety-Datensatz).....	77
Tabelle 4-22 D: Übersicht zu nachfolgenden Behandlungen (CCO 2009: ITT-Datensatz) ....	81
Tabelle 4-22 E: Übersicht zu nachfolgenden Behandlungen nach Region (CCO 2009: ITT-Datensatz) .....	82
Tabelle 4-22 F: Krankheitsmodifizierende Folgetherapien (CCO 2009: ITT-Datensatz) .....	83
Tabelle 4-22 G: Auswertung der Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben - Log-Rank-Test im Vergleich zum Wilcoxon-Test (CCO 2009: ITT-Datensatz).....	86
Tabelle 4-22 H: Gesamtüberleben – Schätzung der Hazard Ratio anhand einer <i>inverse probability censored weighting</i> Analyse (IPCW) (CCO 2009: ITT-Datensatz).....	87
Tabelle 4-22 I: Interaktionstest zum Gesamtüberleben (CCO 2009: ITT-Datensatz) .....	93
Tabelle 4-22 J: Interaktionstests zum Gesamtüberleben (CCO 2010: ITT-Datensatz) .....	94
Tabelle 4-22 K: Ergebnisübersicht für CR und CRp (CCO 2009: ITT-Datensatz).....	97
Tabelle 4-22 L: Ergebnisse zum Therapieansprechen (CCO 2009: ITT-Datensatz).....	98
Tabelle 4-22 M: Interaktionstests zur Remission (CR + CRp) (CCO 2009: ITT-Datensatz)	100
Tabelle 4-22 N: Progressionsfreies Überleben – Schätzung der Hazard Ratio anhand einer <i>inverse probability censored weighting</i> Analyse (IPCW) (CCO 2009: ITT-Datensatz) .....	103
Tabelle 4-22 O: Interaktionen zwischen der Behandlung und den Subgruppen zum Progressionsfreien Überleben (CCO 2009: ITT-Datensatz) .....	105
Tabelle 4-22 P: Nächte im Krankenhaus (CCO 2009: ITT-Datensatz) .....	107
Tabelle 4-22 Q: Transfusionsunabhängigkeit von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten (CCO 2009: ITT-Datensatz) .....	109
Tabelle 4-22 R: Ergebnisse zu Lebensqualität.....	111
Tabelle 4-22 S: Unerwünschte Ereignisse (CCO 2009: Safety-Datensatz).....	115
Tabelle 4-22 T: Übersicht zu unerwünschten Ereignissen Decitabin versus TC (CCO 2009: Safety-Datensatz) .....	116
Tabelle 4-22 U: Übersicht zu unerwünschten Ereignissen Decitabin versus Cytarabin (CCO 2009: Safety-Datensatz).....	117

Tabelle 4-22 V: Expositions-adjustierte Inzidenzraten (EAIR)* der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAE) pro 100 Patienten-Monate nach MedDRA Organklassensystem mit P-Wert für die Differenz zwischen Decitabin und TC (CCO 2009: Safety-Datensatz). .....	118
Tabelle 4-22 W: Übersicht zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen Grad 3 und 4 (CCO 2009: Safety-Datensatz) .....	119
Tabelle 4-22 X: Übersicht zu den häufigsten SUE ( $\geq 5\%$ ) (CCO 2009: Safety-Datensatz)..	120
Tabelle 4-22 Y: Übersicht zu UE von besonderem Interesse ( $\geq 5\%$ ) (CCO 2009: Safety-Datensatz).....	121
Tabelle 4-22 Z: Update zu unerwünschten Ereignissen Decitabin versus TC (CCO 2010: Safety-Datensatz) .....	122
Tabelle 4-22 AA: Zusammenfassung des Verzerrungspotenzials .....	124
Tabelle 4-22 BB: Übersicht zu den Ergebnissen in den patientenrelevanten Endpunkten ....	124
Tabelle 4-22 CC: Überblick zu dem patientenrelevanten Zusatznutzen.....	125

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	32
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> vs. <Vergleichstherapie> .....	47
Abbildung 3: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurve) (CCO 2009: ITT-Datensatz) .....	79
Abbildung 4: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurve) der Patientengruppen im TC-Arm (CCO 2009: ITT-Datensatz).....	80
Abbildung 5: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurve), bei der die Patienten mit weiteren aktiven AML Therapien von der Analyse ausgeschlossen wurden (CCO 2009: ITT-Datensatz).....	84
Abbildung 6: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurve) mit Ausschluss der Patienten, die in den anderen Behandlungsarm wechselten (CCO 2009: ITT-Datensatz) .....	85
Abbildung 7: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurve) (CCO 2010: ITT-Datensatz) .....	88
Abbildung 8: Subgruppenanalyse zum Gesamtüberleben (CCO 2009: ITT-Datensatz) .....	90
Abbildung 9: Subgruppenanalyse zum Gesamtüberleben (CCO 2010: ITT-Datensatz) .....	92
Abbildung 10: Subgruppen-Analyse der Patienten mit CR oder CRp (CCO 2009: ITT-Datensatz).....	99
Abbildung 11: Progressionsfreies Überleben (Kaplan-Meier-Kurve) (CCO 2009: im ITT-Datensatz).....	102
Abbildung 12: Subgruppenanalyse zum Progressionsfreien Überleben (CCO 2009: ITT-Datensatz).....	104
Abbildung 13: Ereignisfreies Überleben (Kaplan-Meier-Kurve) (CCO 2009: ITT-Datensatz).....	106
Abbildung 14: Ergebnisse zum allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-30 (CCO 2009: ITT-Datensatz).....	112
Abbildung 15: Ergebnisse zur Fatigue-Subskala des EORTC QLQ-30 (CCO 2009: ITT-Datensatz).....	113

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
°C	Grad Celsius
µl	Mikroliter
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute Myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
APL	Akute Promyelozyten Leukämie
AST	Aspartat-Aminotransferase
CCO	Clinical Cut-off
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Morphologic Complete Remission (komplette Remission)
CRc	Cytogenetic Complete Remission (zytogenetisch komplette Remission)
CRi	CR with Incomplete Blood Count Recovery (komplette Remission mit inkompletter hämatopoetischer Regeneration)
CRp	CR with Incomplete Platelet Recovery (Remission mit inkompletter Thrombozytenregeneration)
CSR	Clinical Study Report
CT	Clinical Trial
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMC	Data Monitoring Committee
DMT	Disease Modifying Therapy (krankheitsmodifizierende Therapie)
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	Event-Free Survival (ereignisfreies Überleben)
EG	Europäische Gemeinschaft
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire 30
FDA	Food and Drug Administration

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie Stimulierender Faktor)
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie Stimulierender Faktor)
HIV	Human-Immunschwäche-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
i. v.	intravenös
IPCW	Inverse probability of censoring weights (IPCW)
ITT	Intention-to-treat
IVR	Interactive Voice Response
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
mm	Millimeter
MTC	Mixed Treatment Comparison
n. d.	nicht durchführbar
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
P	Wahrscheinlichkeit
PD	Progressive Disease (Krankheitsprogression)
p. o.	per os
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PR	Partial Remission (partielle Remission)
RCT	Randomized Controlled Trial
RFS	Relapse-Free Survival (rezidivfreies Überleben)
s. c.	Subkutan
SC	Supportive Care (unterstützende Maßnahmen)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TC	Treatment Choice (Therapie der Wahl)
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event (behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis)
TK	Thrombozytenkonzentrat
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	Versus
WE	Westeuropa
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

### Präambel

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt wurden Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorgelegt. Weitere Abschnitte von Modul 4 wurden den Vorgaben der Dokumentenvorlage entsprechend nur nach Bedarf (z.B. aus Übersichtlichkeitsgründen oder um die Aussagen in 4.4.4 zu unterstützen) bearbeitet.

### Fragestellung

Es wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens im Sinne des §35a SGB V von Decitabin (Dacogen<sup>®</sup>) im Anwendungsgebiet – 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 [26] - auf Basis der randomisierten, kontrollierten klinischen Zulassungsstudie (RCT) abgeleitet.

Entsprechend der Vorgaben zur Beurteilung des medizinischen Nutzens von Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, werden als Vergleichstherapie diejenigen medizinischen Interventionen verwendet, die in der Zulassungsstudie DACO-016 gewählt worden sind (vgl. dazu auch die Ausführungen in Abschnitt 3.1 von Modul 3).

### Datenquellen

Die Bewertung erfolgt auf Grundlage der vergleichenden Zulassungsstudie DACO-016 von Decitabin im Anwendungsgebiet.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe bestimmt der G-BA bei *Orphan Drugs*, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien [24]. Eine Definition von Ein- und Ausschlusskriterien für Studien ist daher nicht erforderlich.

## Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Evidenz erfolgt entsprechend der Vorgaben der Verfahrensordnung zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V. In diesem Rahmen erfolgen eine Beschreibung des Studiendesigns und der –methodik sowie eine Bewertung der Verzerrungsaspekte.

## Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Behandlung erwachsener Patienten im Anwendungsgebiet mit Decitabin führte im Vergleich zur Vergleichstherapie (Therapie der Wahl (TC): unterstützende Maßnahmen (*Supportive Care*) oder niedrig dosiertes Cytarabin mit unterstützenden Maßnahmen) in der vorgesehenen Studiendauer von 36 Monaten (*Clinical Cut-off* [CCO] 2009) zu einer medianen Überlebenszeit in der ITT-Population von 7,7 Monaten (95 % KI: 6,2-9,2 Monate). Im TC-Arm betrug die mediane Überlebenszeit 5,0 Monate (95 % KI: 4,3-6,3 Monate). Das Ergebnis war mit einem *Hazard Ratio* (HR) von 0,85 (95 % KI: 0,69; 1,04) nicht signifikant,  $p=0,1079$  (Log-Rank). Da der Log-Rank-Test bei sich überkreuzenden Kaplan-Meier-Kurven keine Aussage zum Unterschied der beiden Behandlungsarme zulässt, wurde ein Wilcoxon-Rank-Test durchgeführt. Dieser Test ergab einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zum Vorteil von Decitabin ( $\chi^2$  4,6812,  $p=0,0305$ ). Da Patienten in der Studie nach Beendigung der Studientherapie weitere krankheitsmodifizierende Therapien erhalten hatten, wurden diese Patienten in einer zusätzlichen Analyse (IPCW-Analyse) mit einer anderen Gewichtung versehen. In der IPCW-Analyse betrug das HR 0,70 (95 % KI: 0,51; 0,97) und war ebenfalls zu Gunsten von Decitabin signifikant,  $p=0,0313$ . Auch die Auswertungen, bei denen die Patienten zensiert worden waren, die in den jeweils anderen Behandlungsarm gewechselt (*cross-over*) oder die weitere krankheitsmodifizierende Therapien (DMT) erhalten hatten, waren ebenfalls signifikant. Zum vorgesehenen Auswertungszeitpunkt gab es keinen Beleg für eine Interaktion der Behandlung mit einer Subgruppe. Insofern kann von einem positiven Effekt zugunsten von Decitabin für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.

In der Analyse ein Jahr später (CCO 2010) trat der in der ITT-Population gezeigte Überlebensvorteil deutlicher hervor und war nun auch mit dem Log-Rank-Test signifikant: 7,7 vs. 5,0 Monate, HR 0,82; 95 % KI: 0,68; 0,99,  $p=0,037$ . Der Interaktionstest in der Subgruppe ECOG PS lieferte zu diesem Zeitpunkt einen Beleg für eine Interaktion. Allerdings existiert keine biologische Rationale für eine Effektmodifikation auf Basis des Merkmals ECOG PS.

Bereits zum *Clinical Cut-off* 2009 (CCO 2009) führte Decitabin zu einer signifikant höheren Rate an partiellen (d.h. ohne vollständige Erholung der Thrombozytenzahl) oder vollständigen Remissionen als TC (17,8 % vs. 7,8 %) ( $p=0,001$ ), OR von 2,5 (95 % KI: 1,4; 4,8). Die mediane Zeit bis zur besten Response und die in der Folge mediane Dauer der besten Response betrugen bei Patienten, die unter Decitabin eine vollständige oder teilweise Remission erreichten, 4,3 Monate (95 % KI: 3,8; 5,1) (vs. TC: 3,7 Monate (95 % KI: 2,8; 4,6)) bzw. 8,3 Monate (95 % KI: 6,2; 11,4) (vs. TC: 12,9 Monate (95 % KI: 4,2; nicht bestimmbar)).

Der höhere Anteil des klinischen Ansprechens korrespondiert mit einer geringeren Transfusionshäufigkeit. Von den zu Beginn der Therapie mit Erythrozytenkonzentraten transfusionspflichtigen Patienten (Decitabin: 69 %; TC: 67 %) bekamen über mindestens 8 Wochen 26 % der Patienten der Decitabin-Gruppe und 13 % der TC-Gruppe keine weiteren Erythrozytenkonzentrate ( $p=0,0026$ ). Bei zu Beginn der Studie mit Thrombozytenkonzentraten transfusionspflichtigen Patienten (Decitabin: 35 %; TC: 34 %) waren im Decitabin-Arm 31 % und im TC-Arm 13 % der Patienten mindestens 8 Wochen unabhängig von Thrombozytentransfusionen ( $p=0,0069$ ) und von den zu Studienbeginn Thrombozytenkonzentrat-unabhängigen Patienten (Decitabin: 65 %; TC: 66 %) blieben signifikant mehr Patienten im Decitabin-Arm (57 %) als im TC-Arm (46 %) unabhängig von Thrombozytenkonzentraten ( $p=0,0375$ ). Dies bedeutet, dass über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen keine Transfusionen an die vormals transfusionspflichtigen Patienten verabreicht werden mussten.

Das progressionsfreie Überleben zum CCO 2009 war für die Patienten im Decitabin-Arm mit 3,7 Monaten (95 % KI: 2,7; 4,6) signifikant länger als für Patienten im TC-Arm mit 2,1 Monaten (95 % KI: 1,9; 3,1) (HR 0,75; 95 % KI: 0,62; 0,91).

Die mediane ereignisfreie Überlebensdauer (*Event-Free Survival*, EFS) war im TC-Arm kürzer (2,1 Monate; 95 % KI: 1,9; 2,8) als im Decitabin-Arm (3,5 Monate; 95 % KI: 2,5; 4,1). Das HR betrug 0,75 (95 % KI: 0,62; 0,90;  $p=0,0025$ ), was einer Risikoreduktion von 25 % durch eine Behandlung mit Decitabin entspricht.

Hinsichtlich der Verringerung der Nächte im Krankenhaus und einer Verbesserung der Lebensqualität ist Decitabin gegenüber den Vergleichstherapien mindestens als gleichwertig, möglicherweise als leicht vorteilhaft anzusehen.

Für schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) (RR 1,16; 95 % KI: 1,05; 1,33,  $p=0,005$ ) und für 2 der 4 analysierten MedDRA Organklassen mit den häufigsten unerwünschten Ereignissen, nämlich „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (RR 1,28; 95 % KI: 1,14; 1,47;  $p=0,001$ ) und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (RR 1,18; 95 % KI: 1,05; 1,33;  $p=0,005$ ), waren die Ergebnisse statistisch signifikant zu Ungunsten von Decitabin. Die behandlungsbedingten schweren unerwünschten Ereignisse waren jedoch nicht signifikant erhöht (RR 1,33; 95 % KI: 1,00; 1,69,  $p=0,057$ ). Unter Berücksichtigung der längeren Expositionszeit im Decitabin-Arm gab es jedoch keine Nachteile mehr für Decitabin hinsichtlich Inzidenz und Schwere von unerwünschten Ereignissen. Bei der Auswertung der Zeit bis zum Auftreten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich jetzt eine niedrigere Rate pro Zeiteinheit für fast alle MedDRA Organklassen mit unerwünschten Ereignissen. Von den 4 Organklassen mit den häufigsten unerwünschten Ereignissen waren jetzt die Ereignisse in den Organklassen „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Darreichungsort“ (Rate -0,074; 95 % KI: -0,123; -0,025;  $p=0,0031$ ) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Rate -0,038; 95 % KI: -0,064; -0,012;  $p=0,0044$ ) statistisch signifikant zum Vorteil von Decitabin. Das geringere Schadenpotenzial von Decitabin zeigte sich insbesondere bei der Auswertung aller unerwünschten Ereignisse, da die Rate an behandlungsbedingten Ereignissen pro Zeiteinheit statistisch hochsignifikant zum Vorteil von Decitabin im Vergleich zur Therapie der Wahl war (Rate -0,008; 95 % KI: -0,012; -0,004;  $p=0,0001$ ).

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Gegenüber der Vergleichstherapie entspricht die Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,7 Monate einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens. Gegenüber der gesetzten Vergleichstherapie ist der medizinische Zusatznutzen bezogen auf das Gesamtüberleben als beträchtlich einzustufen. Auch in anderen Endpunkten zeigt Decitabin relevante Verbesserungen gegenüber der Vergleichstherapie. Es ergaben sich keine zusätzlichen Schäden durch Decitabin. Pro Zeiteinheit ließ sich eine niedrigere Rate aller behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse feststellen. Insofern lässt sich insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen von Decitabin ableiten. Dieser Zusatznutzen gilt definitionsgemäß für Orphan Drugs als belegt.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Ziel des vorliegenden Moduls ist es, das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens im Sinne des §35a SGB V von Decitabin (Dacogen<sup>®</sup>) im Anwendungsgebiet – 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 [26] - auf Basis der randomisierten, kontrollierten klinischen Zulassungsstudie (RCT) abzuleiten.

Im Anwendungsgebiet sind bislang dosisintensive oder nicht-dosisintensive Therapieoptionen mit Einschränkung auf Patienten mit einem Blastenanteil <30 % zugelassen. Aufgrund der Inzidenz der Erkrankung in der zugelassenen Indikation besitzt Decitabin seit 2006 den *Orphan Drug*-Status [18;21], so dass die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Decitabin im Vergleich zu den in der Zulassungsstudie gewählten Behandlungsoptionen (Therapie der Wahl [TC]: unterstützende Maßnahmen [*Supportive Care*, SC] oder niedrig dosiertes Cytarabin) erfolgt. Ausgehend von dieser gesetzlichen Vorgabe bestimmt der G-BA bei *Orphan Drugs*, die den Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien [24;25].

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Decitabin wird im Anwendungsgebiet hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health-Related Quality of Life*, HRQoL) und Verträglichkeit im Vergleich zur Therapie der Wahl als gesetzte Vergleichstherapie beurteilt.

Folgende patientenrelevanten Endpunkte werden zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Decitabin im Anwendungsgebiet verwendet [12;13;28]:

- Gesamtüberleben (*Overall Survival, OS*)
- Gesamtansprechen
  - Rate an kompletten Remissionen (*Morphologic Complete Remission, CR*)
    - Freiheit von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) als Kriterium für komplette Remission
  - Rate an kompletten Remissionen mit inkompletter Thrombozytenerholung (*CR with Incomplete Platelet Recovery, CRp*)
  - Dauer von CR und CRp (*Duration of CR and CRp for the subset of patients experiencing a CR or CRp*)
- Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival, PFS*)
- Ereignisfreies Überleben (*Event-Free Survival, EFS*)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mit *Fatigue* als Subdomäne)
- Nächte im Krankenhaus
- Verträglichkeit (Gesamtrate unerwünschter Ereignisse)
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
  - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.
  - Einzelne spezielle unerwünschte Ereignisse.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe bestimmt der G-BA bei *Orphan Drugs*, die den Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.[24]

#### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

##### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

##### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.

– Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Es wurde keine systematische bibliographische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel durchgeführt, da vor Einreichung des Dossiers noch keine Zulassung in dieser Indikation in einem anderen Land länger als zwölf Monate bestanden hat. Die erstmalige Zulassung von Decitabin erfolgte durch die Europäische Kommission am 20.09.2012.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *clinicalstudyresults.org* sowie über das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fra-

gestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche in Studienregistern ist für *Orphan Drugs* gemäß Verfo nicht erforderlich, wurde aber dennoch aus Gründen der Transparenz hinsichtlich des Studienprogramms für Decitabin in dieser seltenen Erkrankung durchgeführt.

Decitabin besitzt seit 2006 den *Orphan Drug*-Status für die Therapie der AML [18;21], so dass die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Decitabin auf Grundlage der Zulassungsstudie erfolgt. Dies entspricht den Vorgaben des G-BA bei Arzneimitteln mit *Orphan Drug*-Status [24;25].

Die Suche wurde in den folgenden Registern durchgeführt:

- *clinicaltrials.gov*,
- *clinicaltrialsregister.eu*,
- *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal*, Suchportal der WHO) und
- *ClinicalTrials.ifpma.org*.

Die Suchstrategien befinden sich in Anhang 4-B.

Die Ergebnisse der Suchen in den Studienregistern sind jeweils als pdf-Dokument als Quelle zur näheren Information beigefügt. [1;3-5]

Die Suche bei *clinicaltrials.gov* wurde nach *Indikation*, *Status* und *Sponsor* ausgearbeitet. [2]

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen [24].

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-G):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Zur Bewertung der hier vorgestellten Studien wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch gemäß den oben beschriebenen Vorgaben und Methodik analysiert und im Bewertungsbogen in Anhang 4-G dargelegt.

A: Auf Studienebene wurden folgende Aspekte untersucht:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Auf Endpunktebene lag der Fokus der Bewertung auf folgenden Kriterien:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- (Die Auswertung muss alle randomisierten Patienten unter Beibehaltung der randomisierten Gruppenzugehörigkeit und unabhängig vom Studienverlauf umfassen)
- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung würde bedeuten, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern. Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgte, und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt auch als „hoch“ bewertet. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

Das ITT-Prinzip wurde im Einklang mit den Bewertungsbögen der Vorlage zur VerfO dann als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil (von z. B. Protokollverletzern und *Lost-to-follow-up*-Patienten) in der Auswertung <5 % betrug.

#### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

##### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien wird in Abschnitt 4.4.4 und Anhang 4-F und den zugehörigen Anhängen entsprechend der geforderten Vorgehensweise in den vorgegebenen Tabellen dargestellt. Die Anforderungen des CONSORT-Statements wurden insoweit erfüllt.

##### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Metaanalysen wurde nicht durchgeführt, da nur Daten aus einer Zulassungsstudie vorlagen und verwendet wurden.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse

von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

Die a priori geplanten Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-0 A aufgelistet.

Tabelle 4-0 A: Prädefinierte Subgruppen der eingeschlossenen Phase-III-Studie

Parameter	Operationalisierung	Kategorien	Stratifizierung
Alter	kategorial	<70 Jahre, 70-74 Jahre, ≥75 Jahre (Stratifizierung 65-69 Jahre/≥75 Jahre)	ja
AML-Typ	kategorial	de novo/sekundär	nein
Blastenzahl im Knochenmark	kategorial	≥20 % - ≤30 %/ >30 %	nein
zytogenetisches Risiko	kategorial	mittel/hoch	ja
ECOG PS	kategorial	0-1/2	ja
Geographische Region	kategorial	Nordamerika West-Europa Ost-Europa Asien	nein
AML = Akute Myeloische Leukämie ECOG PS = The Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Quelle: [28], S. 67.			

Zusätzlich zu den im Studienprotokoll prädefinierten Subgruppen wurde auch das Geschlecht als Subgruppe ausgewertet.

Die *Hazard Ratios* (HR) innerhalb jeder Subgruppe wurde mit einem *Cox Proportional Hazards* nicht-stratifiziertem Modell geschätzt. Die Interaktionen wurden mittels *Chi-Quadrat*-Test überprüft.

Die Subgruppenanalysen sind im Abschnitt 4.4.4.4.1.4, 4.4.4.4.2.2 und 4.4.4.5.2 aufgeführt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

---

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programm-codes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.

### **4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen**

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
DACO-016	Ja	Abgeschlossen	November 2005 - Oktober 2009 (finale Erhebungsdatum für primären Endpunkt) - Dezember 2010	Arm 1: Cytarabin und unterstützende Maßnahmen oder nur unterstützende Maßnahmen Arm 2: Decitabin und unterstützende Maßnahmen

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

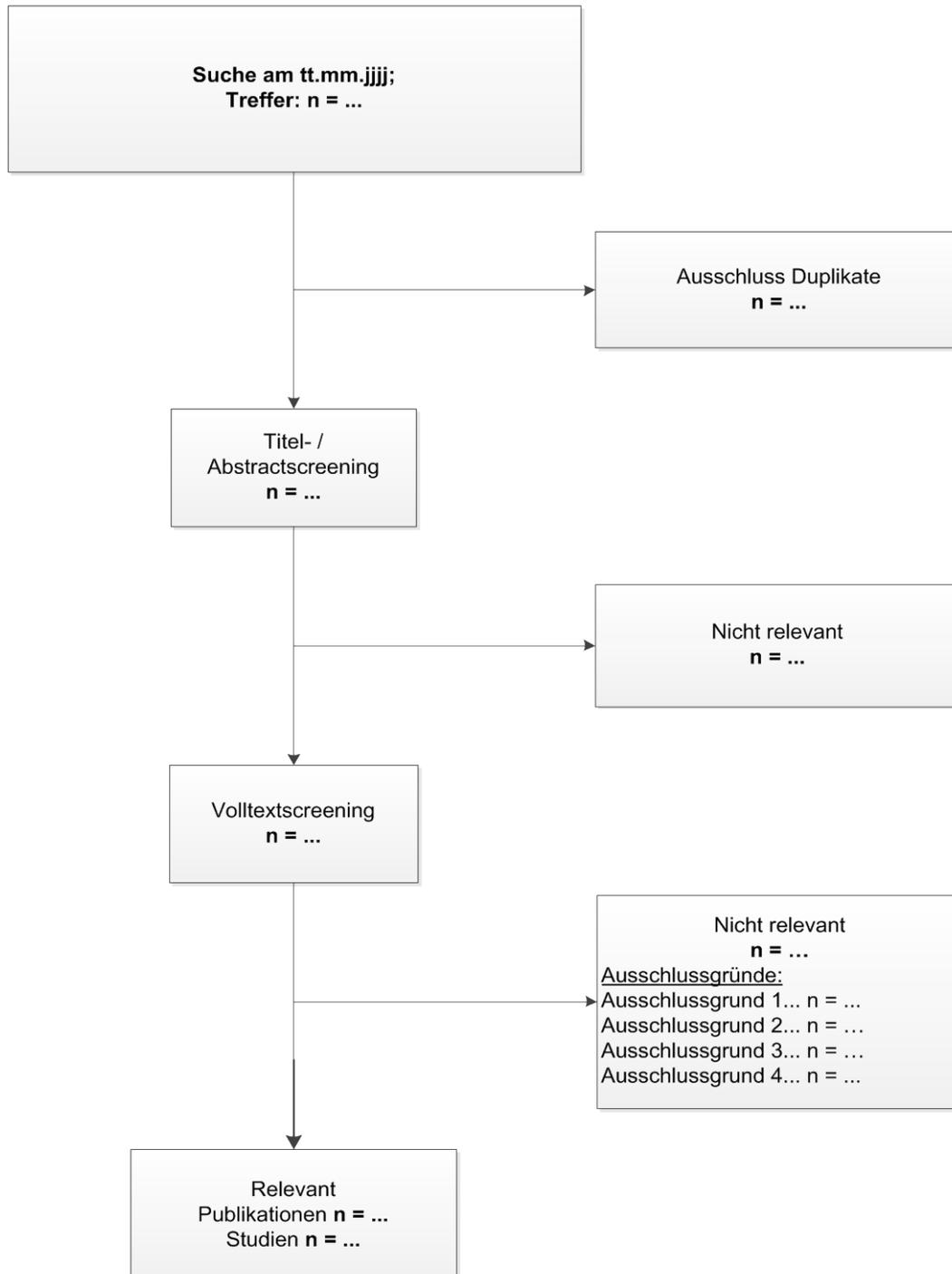


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eine bibliographische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die

Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )
DACO-016 (EudraCT-Number: 2005-004503-11; CT: NCT00260832) <b>Titel: Randomized Phase 3 Trial of Decitabine Versus Patient's Choice With Physician's Advice of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia</b>	<i>clinicaltrials.gov</i> [15], <i>ClinicalTrials.gov</i> [16], <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i> (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) [17], <i>clinicaltrialsregister.eu</i> [14]	Ja	n. d.
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebokontrolliert</b>						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
DA-CO-016	Ja	Ja	Nein	Ja [28]	Ja (EudraCT Nummer: 2005-004503-11; CT: NCT00260832) [14-17]	Ja [30]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-F zu hinterlegen.*

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
DACO-016	RCT, <i>Open-Label</i> , parallel	Erwachsene 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	Arm 1: Decitabin (n=242)  Arm 2: Therapie der Wahl (n=243), davon Cytarabin: 215 SC: 28	Studienprotokollbedingt erfolgt die Primäranalyse des primären Endpunktes OS, wenn eine vorab definierte Anzahl der Patienten verstorben ist.	Multizentrische, multinationale Studie in 65 klinischen Zentren  <u>Europa</u> (Osteuropa: Polen, Russland, Tschechien, Serbien, Ungarn, Rumänien / Westeuropa: Frankreich, Spanien), <u>Nordamerika/Australien</u> (USA, Australien, Kanada) und <u>Asien</u> (Taiwan)  Initiiert: 1/2006 Abgeschlossen: 10/2009  Klinischer <i>Cut-off</i> der vollständig erhobenen Daten zu Überlebenszeit und Verträglichkeit: 10/2009 und 10/2010 ( <i>Mature Survival</i> )	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben ( <i>Overall Survival</i> , OS)  <u>Sekundäre patientenrelevante Endpunkte:</u> Rate der kompletten Remission (CR), CR mit inkompletter Thrombozytenregeneration (CRp), Dauer der Remission, Nächte im Krankenhaus, Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), <i>Fatigue</i> -Subskala, zytogenetische komplette Remission (CRc), ereignisfreies Überleben (EFS), rezidivfreies Überleben (RFS), progressionsfreies Überleben (PFS)

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Decitabin	Therapie der Wahl (TC)	
		Cytarabin	Unterstützende Maßnahmen (SC)
DACO-016	20 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) als einstündige intravenöse Infusion, fünf Infusionen in einem Behandlungszyklus <sup>1</sup> + SC <sup>3</sup>	20 mg/m <sup>2</sup> KOF als subkutane Injektion, zehn Injektionen in einem Behandlungszyklus <sup>2</sup> + SC <sup>3</sup>	patientenindividuell verschieden
<p><sup>1</sup> Wiederholung des Behandlungszyklus<sup>1</sup> alle 4 Wochen, solange ein klinischer Nutzen aus der Therapie gezogen wird.</p> <p><sup>2</sup> Wiederholung des Behandlungszyklus<sup>2</sup> alle 4 Wochen, solange ein klinischer Nutzen aus der Therapie gezogen wird.</p> <p><sup>3</sup> SC war in der Studie nicht ausgeschlossen und wurde (teilweise) eingesetzt. Die Zyklen der unterstützenden Maßnahmen wurden sukzessive in einem 4-Wochen Intervall ab dem ersten Tag der Randomisierung begonnen und endeten mit Studienbeendigung. Von den unterstützenden Maßnahmen ausgeschlossen waren: chirurgische Eingriffe, Immuntherapien, Biologikatherapien, Strahlentherapie (mit Ausnahme einer palliativen Intention), Antitumorale Hormontherapien und orale oder systemische Chemotherapien. Die Behandlung mit Antibiotika, Antimykotika, Erythrozytenkonzentraten oder Vollbluttransfusionen, Frischplasma, Thrombozytenkonzentraten, Nahrungsergänzungsmitteln (enteral oder parenteral) und/oder gezielter externer Bestrahlung zur Schmerzsymptomkontrolle waren dagegen zulässig. Die Patienten durften Erythropoetin und Darbepoetin erhalten. Dagegen war der Einsatz von G-CSF und GM-CSF ausschließlich zugelassen für die Behandlung von schweren Infektionen.</p> <p>Der Einsatz von SC wurde vom behandelnden Arzt bestimmt und galt vorrangig der Maximierung bzw. des Erhalts der Lebensqualität als dem Erreichen eines spezifischen antileukämischen Effektes. Da davon ausgegangen wird, dass SC grundlegender Bestandteil der Behandlung ist, folglich in beiden Armen mit gleicher Häufigkeit erbracht wird, wird der Zusatz „SC“ für die Bezeichnung der Behandlungsarme im Folgenden nicht weiter aufgeführt.</p> <p>Quelle: [28], S. 44, 84 und [20], S. 48.</p>			

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahr [Median])	Geschlecht w/m (%)	Zyto-genetisches Risiko mittel / hoch	ECOG PS 0 oder 1 / 2	AML Typ <i>de novo</i> / sekundär
DACO-016						
Decitabin	242	73,0	105/137	152/87	42/200	155/87
TC	243	73,0	92/151	154/87	47/196	157/84
(= Cytarabin oder SC)	215	73,0	84/131	134/79	40/175	140/73
	28	75,0	8/20	20/8	7/21	17/11
Diese Angaben beziehen sich auf Tabelle 1 (Seite 3) in der Publikation [30] und entsprechen den Angaben in Tabelle 9 (Seite 76) und 11 (Seite 79) des CSR [28] (Siehe auch Tabelle 4-22 A: in Abschnitt 4.4.4.)						

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Decitabin wurde in einer multizentrischen, randomisierten, *open-label*, Phase-III-Zulassungsstudie [28;30] untersucht. An dieser Stelle wird ausschließlich die Studienkonzeption zusammenfassend dargestellt. Weitere Ausführungen, insbesondere zu den Ergebnissen, finden sich in Abschnitt 4.4.4.

Patientenpopulation: Erwachsene Patienten  $\geq 65$  Jahre mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer AML gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.

Intervention: Gabe von 20 mg/m<sup>2</sup> KOF Decitabin als intravenöse Infusion über die Dauer von einer Stunde an fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Unter Berücksichtigung des klinischen Ansprechens und der beobachteten Toxizität sollte der Behandlungszyklus alle vier Wochen wiederholt werden. Die Behandlung konnte fortgesetzt werden, solange ein Therapieansprechen, ein klinischer Nutzen oder eine Stabilisierung der Krankheit aufzuweisen war, d. h. solange keine offensichtliche Krankheitsprogression vorlag. Es lag im Ermessen des Prüfarztes, ob die Patienten darüber hinaus SC gemäß Studienprotokoll erhielten.

Vergleichstherapie: Verglichen wurde Decitabin mit der „Therapie der Wahl“ (*Treatment Choice*; TC) des Patienten, welche sich entweder aus unterstützenden Maßnahmen (*Supportive Care*; SC) oder aus niedrig dosiertem Cytarabin zusammensetzte. Niedrig dosiertes Cytarabin hat im Anwendungsgebiet keine Zulassung. Hoch dosiertes Cytarabin hat nur in Kombination mit anderen antineoplastischen Substanzen eine Zulassung zur Induktionstherapie bei AML. Die Vergleichstherapie wurde für die Studie gemäß der geltenden Therapieempfehlungen aus verfügbaren Leitlinien gewählt [11;22;34].

Cytarabin wurde in einer Dosierung von 20 mg/m<sup>2</sup> KOF als subkutane Injektion an zehn aufeinanderfolgenden Tagen gegeben. Dieser Behandlungszyklus konnte ebenfalls alle vier Wochen wiederholt werden. Es lag im Ermessen des Prüfarztes, ob die Patienten darüber hinaus SC gemäß Studienprotokoll erhielten.

Die unterstützenden Maßnahmen wurden vom behandelnden Arzt in Absprache mit dem Patienten festgelegt und vorrangig mit dem Ziel verabreicht, die Lebensqualität zu erhöhen, als einen spezifischen antileukämischen Effekt zu erzielen. Die Zyklen der unterstützenden Maßnahmen wurden sukzessive in einem Vierwochenintervall ab dem ersten Tag der Randomisierung begonnen und endeten mit Ausscheiden der Studienteilnehmer aus der Studie. Von den unterstützenden Maßnahmen ausgeschlossen waren: chirurgische Eingriffe, Immuntherapien, Biologikatherapien, Strahlentherapie (mit Ausnahme einer palliativen Intention), Antitumorale-Hormontherapien und orale oder systemische Chemotherapien. Antibiotika, Antimykotika, Erythrozytenkonzentraten oder Vollbluttransfusionen, Frischplasma, Thrombozytenkonzentraten, Nahrungsergänzungsmitteln (enteral oder parenteral) und/oder gezielter externer Bestrahlung zur Schmerzsymptomkontrolle waren dagegen zulässig. Die Patienten durften

Erythropoetin und Darbepoetin erhalten. Dagegen war der Einsatz von G-CSF und GM-CSF ausschließlich zugelassen für die Behandlung von schweren Infektionen.

Dauer der Studie: Decitabin und Cytarabin wurden in den oben genannten Zyklen so lange fortgesetzt, bis ein Rezidiv auftrat bzw. eine offensichtliche Krankheitsprogression vorlag. Ebenso konnten unakzeptable Toxizitätserscheinungen, unzureichende klinische Wirksamkeit oder neu auftretende Erkrankungen, die die Fortführung der Studienbehandlung verhinderten ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie rechtfertigen. Die Patienten wurden bis zu ihrem Tod nachbeobachtet bzw. bis eine Nachbeobachtung nicht mehr möglich war (*Lost-to-follow-up*-Patienten).

Analysezeitraum: Der primäre Analysezeitraum bezieht sich auf die erhobenen Daten bis 28.10.2009 (*Clinical Cut-off* [CCO] 2009). Zusätzlich wurde in Absprache mit dem Rapporteur beim CHMP eine weitere Analyse der vollständig erhobenen Überlebenszeit (*Mature Survival*) sowie der Daten zur Verträglichkeit erhoben. Diese Analyse fand ein Jahr nach dem ursprünglich geplanten Studienende statt (vollständig erhobene Daten zu Überlebenszeit und Verträglichkeit: bis 29.10.2010 (CCO 2010)). Die primäre Analyse (CCO 2009) ist, ergänzt durch die Zusatzanalyse zum Zeitpunkt CCO 2010, Grundlage der hier vorliegenden Ergebnisse, auf die sich das Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels stützt.

Endpunkte: Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (*Overall Survival*; OS) und damit die Reduktion der Mortalität, sekundärer Endpunkt die komplette Remission (CR) plus die Remission ohne Erholung der Thrombozytenzahlen (CRp). Auch die Dauer der Remission (*Duration of Complete Remission*) wurde bestimmt. Tertiäre Endpunkte waren: die zytogenetisch komplette Remission (*Cytogenetic Complete Remission*, CRc), das ereignisfreie Überleben (*Event-Free Survival*; EFS), das progressionsfreie Überleben (*Progression-Free Survival*; PFS), die Lebensqualität, die Nächte im Krankenhaus sowie das rezidivfreie Überleben (*Relapse-Free Survival*; RFS). Die Endpunkte wurden im Rahmen der Phase-III-Studie mit den Zulassungsbehörden (EMA und FDA) abgestimmt. Zusätzlich wurden zur Untersuchung der Unbedenklichkeit die während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) dokumentiert und ausgewertet.

Tabelle 4-7 A: Endpunkte der DACO-016 Studie und deren Operationalisierung

Endpunkte		Operationalisierung (Kurzfassung)
Primärer Endpunkt	Gesamtüberleben (Overall Survival [OS])	Zeitspanne zwischen dem Tag der Randomisierung bis zum Tag des Todes aufgrund jeglicher Ursache oder dem letzten Tag, an dem der jeweilige Studienteilnehmer dokumentiert am Leben war.
Sekundärer Endpunkt	komplette Remission ( <i>Morphologic Complete Remission</i> [CR]) +	Gemäß den Kriterien der <i>International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia</i> (IWG) [8]:
	Remission mit inkompletter Thrombozytenregeneration ( <i>Morphologic CR with Incomplete Platelet Recovery</i> [CRp])	CR: normales Blutbild (Neutrophile $>1.000/\mu\text{l}$ und Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$ ), $<5\%$ Blasten im Knochenmarkspunktat und $\geq 200$ kernhaltige Zellen, kein Nachweis von Blasten im peripheren Blut, keine Manifestation außerhalb des Knochenmarks (extramedullär). Unabhängigkeit von Transfusionen mindestens 1 Woche vor der Untersuchung. CRp: CR mit inkompletter Thrombozytenregeneration (Thrombozytenzahl $<100.000/\mu\text{l}$ ).
	Dauer der Remission ( <i>Duration of CR and CRp</i> )	Gemessen für die Subgruppe der Patienten mit CR oder CRp. Zeitspanne zwischen einer CR bzw. CRp und einem Rezidiv.
Tertiärer Endpunkt	zytogenetisch komplette Remission ( <i>Cytogenetic Complete Remission</i> [CRc])	CRc: CR mit einer Umkehrung zu einem normalen Karyotyp. Für diese Studie ist der normale Karyotyp definiert als Fehlen klonaler Abnormalitäten (entspricht einem Minimum von 20 mitotischen Zellen).
	Ereignisfreies Überleben ( <i>Event-Free survival</i> [EFS])	Zeitspanne zwischen dem Tag der Randomisierung bis zum Tag des Therapieversagens (aufgrund von Tod, Krankheitsprogression oder behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen) oder Rückfall aus einer kompletten Remission (CR), Tod aufgrund jeglicher Ursache oder dem letzten Tag, an dem der jeweilige Studienteilnehmer dokumentiert am Leben war.
	Progressionsfreies Überleben ( <i>Progression-Free survival</i> [PFS])	Zeitspanne zwischen Tag der Randomisierung bis zum Tag der Krankheitsprogression oder Tod aufgrund jeglicher Ursache.
	Gesamtlebensqualität ( <i>Overall QoL score</i> [EORTC QLQ-C30])	Differenz aus dem Score am Tag 1 des dritten Zyklus <sup>4</sup> und dem Score vor der Randomisierung.
	Erschöpfungs-Subskala EORTC QLQ-C30 ( <i>Fatigue subscale score</i> EORTC QLQ-C30)	Differenz aus dem Score am Tag 1 des dritten Zyklus <sup>4</sup> und dem Score vor der Randomisierung.
	Nächte im Krankenhaus ( <i>Nights hospitalised</i> )	Anzahl Nächte im Krankenhaus (aus medizinischen oder behandlungsbezogenen Gründen). Errechnet aus der Anzahl Nächte im Krankenhaus während der Studie dividiert durch die Gesamtanzahl Studienächte (z. B. Datum des Absetzens des Studienmedikaments minus Tag der Randomisierung).

Rezidivfreies Überleben ( <i>Relapse-Free Survival</i> [RFS])	Gemessen für die Subgruppe der Patienten mit CR. Errechnet aus dem Intervall vom Tag des Erreichens eines leukämie-freien Stadiums (z. B. <5 % Blasten, keine Blasten mit Auerstäbchen oder extramedulläre Manifestation der Leukämie) bis zum Tag des Rezidivs, Tod aufgrund jeglicher Ursache oder dem letzten Tag, an dem der jeweilige Studienteilnehmer dokumentiert am Leben war.
<i>Database lock: Clinical Cut-off</i> 28 Oktober 2009 [CCO 2009] (Analyse der <i>Mature OS</i> -Daten sind vom <i>Clinical Cut-off</i> 29 Oktober 2010 [CCO 2010])	

Im Studienprotokoll wurde zu definierten Zeitpunkten die Transfusionsunabhängigkeit der Patienten erfasst, die als ein Kriterium zur Beurteilung von kompletten Remissionen herangezogen wurde. Transfusionen wurden als patientenrelevanter Endpunkt und als morbiditätsbezogener klinischer Parameter ausgewertet.

Studiendesign: Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, *open-label*, Phase-III-Zulassungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Decitabin bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer AML gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 (Decitabin oder TC unter Verwendung der permutierten Block-Methode). Die stratifizierte Randomisierung wurde hinsichtlich der Parameter „Alter“, „zytogenetisches Risiko“ und „ECOG PS“ angewandt.

Statistische Analyse: Die Berechnung der Fallzahl basiert auf dem primären Endpunkt OS (Reduktion der Mortalität). Bei einem Signifikanzniveau von 5 % und einer Power von  $\geq 80$  %, sind auswertbare Daten von mindestens 240 Patienten pro Gruppe nötig (480 gesamt). Dabei wurde eine Reduktion der Mortalität um 25 % unter Decitabin erwartet. Es wurde eine mittlere Überlebenszeit von acht Monaten unter Decitabin-Therapie vs. sechs Monaten unter TC angenommen. Es fanden zwei geplante Interimsanalysen statt. Eine zu einem Zeitpunkt an dem ca. 1/3 aller erwarteten Todesfälle eingetreten waren, die zweite als ca. 2/3 aller erwarteten Todesfälle eingetreten waren. Zusätzlich wurde in Absprache mit dem Rapporteur beim CHMP eine weitere Analyse der vollständig erhobenen Überlebenszeit (*Mature Survival*) sowie der Daten zur Verträglichkeit durchgeführt. Diese Analyse fand ein Jahr nach Beendigung der eigentlichen Studie statt (CCO 2010). Die primäre Analyse (CCO 2009) ist, ergänzt durch die Zusatzanalyse zum Zeitpunkt CCO 2010, Grundlage der hier vorliegenden Ergebnisse, auf die sich das Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels stützt. Anzumerken ist, dass wenn der Zeitpunkt CCO 2009 als Interimsanalyse angesehen wird, das angemessene Signifikanzlevel für die Beurteilung des Gesamtüberlebens in CCO 2010 bei 0,0396 läge [27]. Dadurch müsste auch für die Analyse des Zeitpunktes CCO 2009 ein neuer p-Wert für die Bewertung zugrunde gelegt werden. Dieser läge dann bei  $p=0,046$  [19].

Nach Beendigung der Studie zeigte sich, dass es in der Region „Westeuropa“ Imbalancen im Gesamtüberleben der *Intent-to-Treat* (ITT-) Population gab, was jedoch, gemäß Antwortdokument zu den 120-Tage-Fragen des CHMP [27], durch eine nicht erfolgte Stratifizierung nach geographischer Region während der Randomisierung sowie durch ein nicht im Protokoll

vorgesehenes *cross-over* und in der Folge verabreichten krankheitsmodifizierenden Therapien erklärt werden kann. Im Antwortdokument zu den 120-Tage-Fragen steht näher erläutert:

*„Die Subgruppenanalyse nach Region zeigt heterogene Ergebnisse:*

*Der deutliche Trend hin zu negativen Ergebnissen für die Region Westeuropa ist möglicherweise beeinflusst von den Imbalancen zwischen den Armen Decitabin und TC, zum Teil in Bezug auf die Prognosefaktoren zur Baseline und den nachfolgenden Therapien.*

*Das mediane Gesamtüberleben im Decitabin-Arm ist mit 9,1 Monaten konsistent zu allen anderen Regionen. Wohingegen im TC-Arm mit 14,4 Monaten eine Inkonsistenz vorliegt, auch im Vergleich zur Region Nordamerika / Australien (4,9 Monate) und Osteuropa (4,3 Monate). Zur Analyse im CCO 2010 betrug das Gesamtüberleben für die Region Westeuropa 12,5 Monate. Für die Studienteilnehmer, die als „nicht geeignet für eine dosisintensive Chemotherapie“ galten, betrug das mediane Gesamtüberleben im TC-Arm der Region Westeuropa 11,5 Monate.*

*Es wurden keine erwähnenswerten Unterschiede in den sekundären Endpunkten progressionsfreies Überleben (PFS) und Ansprechrate (Response Rate) festgestellt. In allen Regionen gab es einen Vorteil für Decitabin.*

*Ebenfalls gab es keine erwähnenswerten Unterschiede zwischen Westeuropa und Osteuropa in der Art und Anwendung der unterstützenden Maßnahmen. Der Einsatz von hypomethylierenden Substanzen als nachfolgende Therapie war der einzige große Unterschied zwischen Westeuropa und Osteuropa oder Westeuropa und allen anderen Regionen.“ [27]*

Dies wurde auch mit dem Assessment vom 19. Juli 2012 akzeptiert [20].

#### **4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.*

Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
DACO-016	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei DACO-016 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, *Open-Label*, Phase-III-Zulassungsstudie. Die Randomisierung erfolgte methodisch adäquat. Das Zuteilungsverhältnis war 1:1 (Decitabin oder TC unter Verwendung der permutierten Blockmethode). Die eingeschlossenen Patienten wurden durch eine zufällig ausgewählte permutierte Zweier- oder Viererblock-Zuordnung den acht Randomisierungslisten zugeteilt, bis jeweils eine ausreichende Anzahl erreicht wurde. Wenn ein Studienteilnehmer formal identifiziert wurde, musste das teilnehmende Studienzentrum das IVR (*Interactive Voice Response*) anrufen, um den Patienten für die Studienbehandlung einschreiben zu lassen.

Weitere Maßnahmen zur Gewährleistung der Verdeckung der Gruppenzuteilung sind aufgrund des offenen Studiendesigns aus praktischen Gründen nicht möglich. Sowohl Patient als auch Behandler sind aufgrund der Verschiedenheit der Interventionen in Bezug auf die Darreichungsform und das Nebenwirkungsprofil der Studienarzneimittel unverblindet.

Es werden alle Ergebnisse der im Studienprotokoll definierten Endpunkte berichtet. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt durchgängig in einer formal und inhaltlich vergleichbaren Weise. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Da auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte vorliegen, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ einzustufen.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität: Gesamtüberleben	Morbidität: Response	Morbidität: Progressionsfreies Überleben	Morbidität: Ereignisfreies Überleben	Morbidität: Nächte im Krankenhaus
DACO-016	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Morbidität: Transfusionsunabhängigkeit	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesamtrate UE, die zum Studienabbruch führten	Gesamtrate UE	Gesamtrate SUE
DACO-016	ja	ja	ja	ja	ja

#### 4.3.1.3.1 Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Operationalisierung von Mortalität (Gesamtüberleben)

Studie	Operationalisierung
DACO-016	<p>Das Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>, OS) wurde definiert als Zeitspanne vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes aus jedwedem Grund.</p> <p>Informationen zum Gesamtüberleben wurden zu jedem Erhebungszeitpunkt der Studie und etwa 30 Tage nach Beendigung der Studienbehandlung erhoben. Nach der Randomisierung wurden die Studienteilnehmer zwei Jahre lang monatlich und dann drei Jahre lang alle zwei Monate nachbeobachtet oder bis zum Versterben oder bis zum <i>Lost-to-follow-up</i>.</p> <p>Patienten im <i>Lost-to-Follow-up</i> wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert, an dem sie gelebt haben.</p> <p>Als primärer Analysezeitpunkt galt der Clinical Cut-off (CCO) 2009.</p> <p>Zusätzlich wurde in Absprache mit dem Rapporteur beim CHMP eine weitere Analyse der vollständig erhobenen Überlebenszeit (Mature Survival) sowie der Daten zur Verträglichkeit erhoben. Diese Analyse fand ein Jahr nach Beendigung der eigentlichen Studie statt (CCO 2010). Die primäre Analyse (CCO 2009) ist, ergänzt durch die Zusatzanalyse zum Zeitpunkt CCO 2010, Grundlage der hier vorliegenden Ergebnisse, auf die sich das Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels stützt.</p> <p>Die Analyse des Gesamtüberlebens erfolgte mittels eines stratifizierten Log-rank-Tests. Die Überlebensrate wurde durch Kaplan-Meier-Schätzer bestimmt, das <i>Hazard Ratio</i> (HR) und das dazugehörige Konfidenzintervall durch ein Cox-Modell.</p> <p>Die Ergebnisse des Gesamtüberlebens wurden als Median angegeben.</p>
Quelle: [12;13;28].	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität (Gesamtüberleben) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DACO-016	niedrig	nein	ja	nein	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde das ITT-Prinzips adäquat umgesetzt und die Ergebnisse gemäß dem Analyseplan adäquat berichtet. Die Prüferärzte als Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die Feststellung des Todes ist frei von Subjektivität, eine eventuelle Verblindung ist daher nicht notwendig. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Aufgrund der Möglichkeit eines *cross-overs* nach Progression muss jedoch das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Gesamtüberleben“ als „hoch“ eingestuft werden. Da jedoch mit einem *cross-over* im Allgemeinen eine Überschätzung des Therapieeffektes im Kontrollarm einhergeht und eine Überschätzung des Effektes von Decitabin unwahrscheinlich ist, bleibt die Ergebnissicherheit von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials unberührt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-12 A: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
DACO-016	Abbildung 3: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurve) (CCO 2009: ITT-Datensatz) <span style="float: right;">Abschnitt 4.4.4.4.1.1</span>
	Abbildung 4: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurve) der Patientengruppen im TC-Arm (CCO 2009: ITT-Datensatz) <span style="float: right;">Abschnitt 4.4.4.4.1.1</span>
	Abbildung 5: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurve), bei der die Patienten mit weiteren aktiven AML Therapien von der Analyse ausgeschlossen wurden (CCO 2009: ITT-Datensatz) <span style="float: right;">Abschnitt 4.4.4.4.1.1</span>
	Abbildung 6: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurve) mit Ausschluss der Patienten, die in den anderen Behandlungsarm wechselten (CCO 2009: ITT-Datensatz) <span style="float: right;">Abschnitt 4.4.4.4.1.1</span>
	Abbildung 7: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurve) (CCO 2010: ITT-Datensatz) <span style="float: right;">Abschnitt 4.4.4.4.1.3</span>
	Abbildung 8: Subgruppenanalyse zum Gesamtüberleben (CCO 2009: ITT-Datensatz) <span style="float: right;">Abschnitt 4.4.4.4.1.4</span>
	Abbildung 9: Subgruppenanalyse zum Gesamtüberleben (CCO 2010: ITT-Datensatz) <span style="float: right;">Abschnitt 4.4.4.4.1.4</span>
	Tabelle 4-22 F: Krankheitsmodifizierende Folgetherapien (CCO 2009: ITT-Datensatz) <span style="float: right;">Abschnitt 4.4.4.4.1.1</span>
	Tabelle 4-22 G: Auswertung der Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben - Log-Rank-Test im Vergleich zum Wilcoxon-Test (CCO 2009: ITT-Datensatz) <span style="float: right;">Abschnitt 4.4.4.4.1.1</span>
	Tabelle 4-22 H: Gesamtüberleben – Schätzung der Hazard Ratio anhand einer <i>inverse probability censored weighting</i> Analyse (IPCW) (CCO 2009: ITT-Datensatz) <span style="float: right;">Abschnitt 4.4.4.4.1.1</span>
	Tabelle 4-22 I: Interaktionstest zum Gesamtüberleben (CCO 2009: ITT-Datensatz) <span style="float: right;">Abschnitt 4.4.4.4.1.1</span>
	Tabelle 4-22 J: Interaktionstests zum Gesamtüberleben (CCO 2010: ITT-Datensatz) <span style="float: right;">Abschnitt 4.4.4.4.1.3</span>

Die Darstellung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben erfolgt gemäß der Dossievorgabe für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens ausschließlich in Abschnitt 4.4.4.4.1.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> vs. <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.1.3.1.1 Endpunkt Responsebezogene Endpunkte – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-12 B: Operationalisierung Responsebezogener Endpunkte

Studie	Operationalisierung
DACO-016	<p>Gemäß dem <i>External Expert Review Charter</i> wurden als Responsekriterien neben dem Erreichen einer CR und CRp auch das Erreichen einer kompletten Remission mit inkompletter hämatopoetischer Regeneration (CRI), das Erreichen einer zytogenetisch kompletten Remission (CRc), das Erreichen einer partiellen Remission (<i>Partial Remission</i>, PR), das Erreichen eines stabilen Krankheitsbildes (<i>Stable Disease</i>, SD) oder das Erreichen einer Krankheitsprogression (<i>Progressive Disease</i>, PD) sowie eines morphologischen Rezidivs (<i>morphologic Relapse</i>) definiert.</p> <p><u>Für die Parameter CR, CRI, CRc, PR und Rezidiv wurde die Definition der IWG herangezogen.</u></p> <p>CR: normales Blutbild (Neutrophile &gt;1.000/µl und Thrombozyten ≥100.000/µl), &lt;5 % Blasten im Knochenmarkspunktat und ≥200 kernhaltige Zellen, kein Nachweis von Blasten im peripheren Blut, keine Manifestation außerhalb des Knochenmarks (extramedullär). Unabhängigkeit von Transfusionen mindestens 1 Woche vor der Untersuchung.</p> <p>CRI: CR ohne volle Regeneration der Neutrophilen (Neutrophilenzahl &lt;1.000/µl) und Thrombozyten (Thrombozytenzahl &lt;100.000/µl).</p> <p>CRc: CR mit einer Umkehrung zu einem normalen Karyotyp. Für diese Studie ist der normale Karyotyp definiert als Fehlen klonaler Abnormalitäten (entspricht einem Minimum von 20 mitotischen Zellen).</p> <p>PR: Regeneration der Hämatopoese mit einer mindestens 50 %igen Reduktion des Blastenanteils im Knochenmark bis hin zu 5-25 %.</p> <p>Rezidiv: Wiederauftreten der AML nach CR mit Blasten im peripheren Blut oder mehr als 5 % Blasten im Knochenmark ohne andere Ursache oder neu aufgetretene extramedulläre Manifestation.</p> <p><u>Die Operationalisierung von CRp, SD und PD erfolgte gemäß Studienprotokoll.</u></p> <p>CRp: CR mit inkompletter Thrombozytenregeneration (Thrombozytenzahl &lt;100.000/µl).</p> <p>Die Ansprechdauer (<i>Duration of Response</i>) wurde gemessen für die Subgruppe der Patienten mit CR oder CRp. Zeitspanne zwischen einer CR bzw. CRp und einem Rezidiv. Patienten die verstarben, bevor sie ein Rezidiv erreichten oder deren Rezidiv-Status unklar war, wurden zensiert auf den Tag des Todes bzw. dem letzten Tag, an dem der jeweilige Studienteilnehmer dokumentiert am Leben war. Die kumulative Inzidenz eines Rezidiv wurde dazu genutzt, um die Dauer der CR mit Tod zu beschreiben, ohne das Rezidiv als konkurrierenden Faktor. Die Dauer der CR wurde aus einem Subset von Patienten beider Studienarme kalkuliert. Diese können nicht die Homogenität zu Studienbeginn haben, so dass kein statistischer Test durchgeführt wurde. Ergänzend wurden die Zeit bis zum besten Ansprechen (<i>Time to Best Response</i>) und die Zeit bis zum ersten Ansprechen (<i>Time to First Response</i>) ermittelt.</p> <p>SD: Patienten mindestens über zwei Monate die keine CR, CRp, PR oder PD haben.</p> <p>PD: Für den ersten Zyklus wurde eine fortschreitende Erkrankung durch eine Analyse des peripheren Blutes, der Nachweis einer neuen extramedullären Erkrankung und/oder durch Einschätzung des Prüfarztes festgestellt. Sofern kein Knochenmarksaspirat untersucht wurde, galt ein Anstieg der Blastenzahl im peripheren Blut von &gt;50 % über den Wert vor der Behandlung als PD. Wurde Knochenmarksaspirat entnommen, galt ein Anstieg der Blastenzahl &gt;25 % im Knochenmarksaspirat gilt als PD. Für die Folgezyklen galt eine Blastenzahl im peripheren Blut von &gt;50 % über dem Wert vor der Behandlung (wenn kein Knochenmarksaspirat untersucht wurde) bzw. ein Anstieg der Blastenzahl &gt;25 % im Knochenmarksaspirat oder der Nachweis einer extramedullären Erkrankung oder die Einschätzung des Prüfarztes. Patienten die drei und mehr Zyklen erhalten haben und wo nach Studienbeginn kein Knochenmarksaspirat untersucht wurde, wurden anhand der verfügbaren klinischen und hämatologischen Daten von unabhängigen Experten beurteilt.</p> <p>Ausschließlich für die Endpunkte CR, CRp (sekundäre Endpunkte) und CRc wurde eine Statistik durchgeführt.</p>
Quelle: [8;12;13;28].	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.*

Tabelle 4-12 C: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Response in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DACO-016	niedrig	Nein	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Auswertung der Response als klinischer Parameter, erfolgte durch ein unabhängiges und verblindetes Reviewkomitee. Ein Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegt nicht vor. Da auch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, ist das Verzerrungspotenzial der Erhebung der Response als Grundlage der Responsebezogenen-patientenrelevanten Endpunkte niedrig.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-12 D: Ergebnisse für Responsebezogene Endpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Responsebezogene Endpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
DACO-016	Abbildung 10: Subgruppen-Analyse der Patienten mit CR oder CRp (CCO 2009: ITT-Datensatz)	Abschnitt 4.4.4.4.2.1
	Tabelle 4-22 K: Ergebnisübersicht für CR und CRp (CCO 2009: ITT-Datensatz)	Abschnitt 4.4.4.4.2.1
	Tabelle 4-22 L: Ergebnisse zum Therapieansprechen (CCO 2009: ITT-Datensatz)	Abschnitt 4.4.4.4.2.1
	Tabelle 4-22 M: Interaktionstests zur Remission (CR + CRp) (CCO 2009: ITT-Datensatz)	Abschnitt 4.4.4.4.2.2

Die Darstellung der Ergebnisse zu den responseabhängigen Endpunkten erfolgt gemäß der Dossievorgabe für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens ausschließlich in Abschnitt 4.4.4.4.2.1.

#### 4.3.1.3.1.2 Endpunkt Progressionsfreies Überleben – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-12 E: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
DACO-016	Intervall zwischen dem Tag der Randomisierung und Tag der Progression oder Tag des Eintritts des Todes jedweder Ursache. Patienten, wo keine Krankheitsprogression dokumentiert wurde oder die verstorben waren, wurden zensiert auf den letzten Tag, an dem der jeweilige Studienteilnehmer dokumentiert am Leben war.
Quelle: [12;13;28].	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-12 F: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DACO-016	niedrig	Nein	ja	nein	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ ist ein kombinierter klinischer Endpunkt von Krankheitsprogression und Gesamtüberleben. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial der Feststellung einer Progression als responsebezogener Endpunkte (*Progressive Disease*, PD) ist niedrig (Tabelle 4-12 C), während das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund des *cross-overs* hoch ist (Tabelle 4-11). Zusammengefasst muss das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ als „hoch“ eingestuft werden. Da jedoch mit einem *cross-over* im Allgemeinen eine Überschätzung des Therapieeffektes im Kontrollarm einhergeht und eine Überschätzung des Effektes von Decitabin unwahrscheinlich ist, bleibt die Ergebnissicherheit von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials unberührt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-12 G: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
DACO-016	Abbildung 11: Progressionsfreies Überleben (Kaplan-Meier-Kurve) (CCO 2009: im ITT-Datensatz)	Abschnitt 4.4.4.5.1
	Abbildung 12: Subgruppenanalyse zum Progressionsfreien Überleben (CCO 2009: ITT-Datensatz)	Abschnitt 4.4.4.5.1
	Tabelle 4-22 O: Interaktionen zwischen der Behandlung und den Subgruppen zum Progressionsfreien Überleben (CCO 2009: ITT-Datensatz)	Abschnitt 4.4.4.5.1

Die Darstellung der Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben erfolgt gemäß der Dossiervorgabe für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens ausschließlich in Abschnitt 4.4.4.5.1.

#### 4.3.1.3.1.3 Endpunkt Ereignisfreies Überleben – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-12 H: Operationalisierung von Ereignisfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
DACO-016	Zeitspanne zwischen dem Tag der Randomisierung bis zum Tag des Therapieversagens (aufgrund von Tod, Krankheitsprogression oder behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen) oder Rückfall aus einer CR, Tod aufgrund jeglicher Ursache oder dem letzten Tag, an dem der jeweilige Studienteilnehmer dokumentiert am Leben war.  Patienten, die kein Therapieversagen hatten oder einen Rückfall aus einer CR oder Tod aufgrund jeglicher Ursache wurden zensiert auf den letzten Tag, an dem der jeweilige Studienteilnehmer dokumentiert am Leben war.
Quelle: [12;13;28].	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.*

Tabelle 4-12 I: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ereignisfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DACO-016	niedrig	Nein	ja	nein	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ ist ein kombinierter klinischer Endpunkt. Da das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund des *cross-overs* hoch ist (Tabelle 4-11), muss das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „ereignisfreies Überleben“ als „hoch“ eingestuft werden. Mit einem *cross-over* geht im Allgemeinen eine Überschätzung des Therapieeffektes im Kontrollarm einher. Eine Überschätzung des Effektes von Decitabin ist unwahrscheinlich. Aus diesen Gründen bleibt die Ergebnissicherheit von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials unberührt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-12 J: Ergebnisse für ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
DACO-016	Abbildung 13: Ereignisfreies Überleben (Kaplan-Meier-Kurve) (CCO 2009: Abschnitt 0 ITT-Datensatz)

Die Darstellung der Ergebnisse zum ereignisfreien Überleben erfolgt gemäß der Dossievorgabe für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens ausschließlich in Abschnitt 4.4.4.

#### 4.3.1.3.1.4 Endpunkt Nächte im Krankenhaus (Hospitalisierung) – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-12 K: Operationalisierung von Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
DACO-016	Die Zahl der Nächte im Krankenhaus (aus medizinischen oder behandlungsbezogenen Gründen) wurde errechnet aus der Anzahl Nächte im Krankenhaus während der Studie dividiert durch die Gesamtanzahl Studiennächte (z. B. Datum des Absetzens des Studienmedikaments minus Tag der Randomisierung).
Quelle: [12;13;28].	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-12 L: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DACO-016	niedrig	Nein	ja	nein	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das ITT-Prinzip bei der Erhebung der Daten zur Hospitalisierung wurde adäquat umgesetzt. Es lassen sich zudem weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte identifizieren. Es kann zwar aufgrund des offenen Studiendesigns und des Umstandes, dass die Studienärzte Kenntnis über die Gruppenzugehörigkeit von Studienteilnehmern hatten, nicht ausgeschlossen werden, dass die Entscheidung, Patienten in ein Krankenhaus einzuweisen, abhängig von der jeweiligen Gruppenzugehörigkeit erfolgt. Dieser Effekt erscheint jedoch nicht ausreichend, um von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Hospitalisierung“ daher als niedrig einzustufen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-12 M: Ergebnisse für Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
DACO-016	Tabelle 4-22 P: Nächte im Krankenhaus (CCO 2009)	Abschnitt 4.4.4.5.4

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt gemäß der Dossievorgabe für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens ausschließlich in Abschnitt 4.4.4.5.4.

#### 4.3.1.3.1.5 Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-12 N: Operationalisierung von Transfusionsunabhängigkeit

Studie	Operationalisierung
DACO-016	Es wurde die Anzahl der Studienteilnehmer, die mindestens 1 Woche vor der Feststellung einer kompletten Remission keine Erythrozyten- (EK) und Thrombozytenkonzentrate (TK) erhalten haben, bestimmt.  EK: zwei Einheiten wurden transfundiert, wenn der Hämoglobinwert unter 8 g/dl gefallen war oder gemäß institutionellen Vorgaben. Ob eine Transfusion bei einem Hämoglobinwert zwischen 8-10 g/dl erforderlich wurde, wurde der Einschätzung des Prüfarztes überlassen.  TK: fünf Einheiten wurden verabreicht (oder eine Einzelspende Thrombozyten) wenn die Thrombozytenzahl unter <10,000/µl gefallen war oder gemäß den institutionellen Vorgaben.
Quelle: [12;13;28].	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.*

Tabelle 4-12 O: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Transfusionsunabhängigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DACO-016	niedrig	nein	Ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die behandelnden Ärzte als Endpunkterheber sind unverblindet. Da jedoch die klinische Entscheidung, Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentrationen zu verabreichen, anhand von Schwellenwerten klinischer Parametern erfolgte, zudem das ITT-Prinzip eingehalten wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen, ist das Verzerrungspotenzial der Transfusionsunabhängigkeit als „niedrig“ einzuschätzen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-12 P: Ergebnisse für Transfusionsunabhängigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Transfusionsunabhängigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
DACO-016	Tabelle 4-22 Q: Transfusionsunabhängigkeit von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten (CCO 2009: ITT-Datensatz) <span style="float: right;">Abschnitt 4.4.4.5.5</span>

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt gemäß der Dossievorgabe für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens ausschließlich in Abschnitt 4.4.4.5.5.

#### 4.3.1.3.1.6 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-12 Q: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
DACO-016	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem EORTC QLQ-30 gemessen. Die Berechnung erfolgte mittels der Differenz aus dem Score am Tag 1 des dritten Zyklus‘ und dem Score vor der Randomisierung.
Quelle: [12;13;28].	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.*

Tabelle 4-12 R: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DACO-016	niedrig	Nein	unklar	nein	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da die Analyse des Studienreports auf die Daten zu Studienbeginn und dem ersten Tag des dritten Zyklus‘ beschränkt ist, ist nicht formell untersucht worden, ob das Fehlen eines erwarteten Fragebogens unabhängig von der Krankheitsschwere der jeweiligen Patienten erfolgt. Der Anteil der nicht ausgefüllten aber erwarteten Fragebögen war geringer als 95 %. Dieses ist jedoch bei der Erhebung der Lebensqualität nicht ungewöhnlich. Da eine Analyse der Korrelation zwischen der Wahrscheinlichkeit des Ausfüllens eines Fragebogens und der Krankheitsschwere nicht durchgeführt wurde, wird das Verzerrungspotenzial als unklar bewertet. Auch aufgrund des offenen Studiendesigns und der unklaren Umsetzung des ITT-Prinzips ist somit das Verzerrungspotenzial als „hoch“ einzuschätzen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-12 S: Ergebnisse für Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
DACO-016	Abbildung 14: Ergebnisse zum allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-30 (CCO 2009: ITT-Datensatz)	Abschnitt 4.4.4.5.6
	Abbildung 15: Ergebnisse zur Fatigue-Subskala des EORTC QLQ-30 (CCO 2009: ITT-Datensatz)	Abschnitt 4.4.4.5.6
	Tabelle 4-22 R: Ergebnisse zu Lebensqualität	Abschnitt 4.4.4.5.6

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels EORTC QLQ-C30 Fragebogen erhoben. Änderungen der Lebensqualität wurden anhand von Unterschieden der Scorewerte beurteilt, die in Kategorien von „wenig“ (Unterschied im Scorewert >5 bis 10), „moderat“ (Unterschied im Scorewert >10 bis 20), und „viel“ (Unterschied im Scorewert >20) eingeteilt sind. Ein Unterschied im Scorewert bis 5 wird als klinisch bedeutungslos eingestuft. Die Einteilung in die Kategorien wird im statistischen Analyseplan der Studie nicht definiert, wird aber angewandt, da sie allgemein akzeptiert ist (43).

Die Verschlechterung in den Gesundheitszuständen bewegen sich für alle Gruppen in den Kategorien „kein Unterschied“, „wenig“ bis „moderat“.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt gemäß der Dossievorgabe für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens ausschließlich in Abschnitt 4.4.4.5.6.

#### 4.3.1.3.1.7 Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12 T: Operationalisierung von Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
DACO-016	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden mit der Population des Safety-Datensatzes evaluiert. Alle UE wurden gemäß der letzten Version der <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA version 11.0) kodiert. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden nach Häufigkeit und nach NCI-CTCAE Grad, Version 3.0 dargestellt. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten NCI-CTCAE Grad gezählt.</p> <p>Die folgenden Informationen zu Verträglichkeit wurden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse Grad 3 und 4</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</li> </ul>
Quelle: [12;13;28].	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.*

Tabelle 4-12 U: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DACO-016	niedrig	nein	Nein <sup>1</sup>	nein	nein	niedrig
<sup>1</sup> vollständige Auswertung durch „Safety Analysis Set“ → daher kein Verzerrungspotenzial						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Auswertung der Verträglichkeit erfolgte auf der Grundlage der Safety-Population. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Das Vorliegen unerwünschter Ereignisse kann mit einer hinreichenden Objektivität festgestellt werden. Folglich ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ als „niedrig“ zu beurteilen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-12 V: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
DACO-016	Tabelle 4-22 T: Übersicht zu unerwünschten Ereignissen Decitabin versus TC (CCO 2009: Safety-Datensatz)	Abschnitt 4.4.4.6.1
	Tabelle 4-22 U: Übersicht zu unerwünschten Ereignissen Decitabin versus Cytarabin (CCO 2009: Safety-Datensatz)	Abschnitt 4.4.4.6.1
	Tabelle 4-22 V: Expositions-adjustierte Inzidenzraten (EAIR)* der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAE) pro 100 Patienten-Monate nach MedDRA Organklassensystem mit P-Wert für die Differenz zwischen Decitabin und TC (CCO 2009: Safety-Datensatz).	Abschnitt 4.4.4.6.1
	Tabelle 4-22 W: Übersicht zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen Grad 3 und 4 CCO 2009: Safety-Datensatz)	Abschnitt 4.4.4.6.1
	Tabelle 4-22 X: Übersicht zu den häufigsten SUE ( $\geq 5\%$ ) (CCO 2009: Safety-	Abschnitt

Datensatz)	4.4.4.6.1
Tabelle 4-22 Y: Übersicht zu UE von besonderem Interesse ( $\geq 5\%$ ) (CCO 2009: Safety-Datensatz)	Abschnitt 4.4.4.6.1
Tabelle 4-22 Z: Update zu unerwünschten Ereignissen Decitabin versus TC (CCO 2010: Safety-Datensatz)	Abschnitt 4.4.4.6.2

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt gemäß der Dossievorgabe für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens ausschließlich in Abschnitt 4.4.4.6.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Die Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionstests) werden in Abschnitt 4.4.4., das für *Orphan Drugs* auszufüllen ist, genauer beschrieben.

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Die Ergebnisse zu Decitabin werden in Abschnitt 4.4.4., das für *Orphan Drugs* auszufüllen ist, genauer beschrieben.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Le- bensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	Nein	Ja	ja	ja	Nein

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-13: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.*

Tabelle 4-17: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-19: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung –

*RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

*Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Bei DACO-017 handelt es sich um eine einarmige, nicht randomisierte und nicht kontrollierte Phase-II-Studie mit Decitabin bei älteren Patienten mit AML. Die eingeschlossenen Patienten waren mindestens 60 Jahre alt und hatten eine neudiagnostizierte histologisch bestätigte *de novo* oder sekundäre AML mit einer prognostisch schlechten oder mittelmäßig balancierten Zytogenetik. Der *ECOG Performance*-Status der Studienteilnehmer lag zwischen 0 und 2 und gemäß Laborwerten mussten sie eine ausreichende Nieren- und Leberfunktion haben.

Die Behandlung bestand aus 20 mg/m<sup>2</sup> KOF Decitabin verabreicht als einstündige intravenöse Infusion an fünf aufeinanderfolgenden Tagen alle vier Wochen.

Der primäre Endpunkt war die (morphologisch) komplette Remission (CR). Als sekundäre Endpunkte wurden erhoben: Gesamtüberleben (OS), zytogenetisch komplette Remission (CRc), komplette Remission mit inkompletter hämatopoetischer Regeneration (CRi), Remission mit inkompletter Thrombozytenregeneration (CRp), partielle Remission (PR), Zeit bis zur und Dauer der CR, ereignisfreies Überleben (EFS) und rezidivfreies Überleben (RFS).

Diese Studie wurde für die Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter berücksichtigt.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.*

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

##### 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.*

#### 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

#### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

##### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Bei Decitabin handelt es sich um ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) nach der Verordnung EG Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16.12.1999 (Europäisches Parlament 2000) zugelassen ist. Laut der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) [23] regelt §12 die besonderen Anforderungen an das Dossier nach §35a SGB V für Arzneimittel für seltene Leiden (*Orphan Drugs*) und beinhaltet, dass „*der medizinische Zusatznutzen nach §35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V... durch die Zulassung als belegt (gilt).*“

##### 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Die Zulassungsstudie zu Decitabin wird in Abschnitt 4.4.4., das für *Orphan Drugs* auszufüllen ist, genauer beschrieben.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-21: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

Die Zulassungsstudie zu Decitabin wird in Abschnitt 4.4.4., das für *Orphan Drugs* auszufüllen ist, genauer beschrieben.

#### 4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

*Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.*

#### 4.4.4.1 Fragestellung

Die hier zur Bewertung vorliegende Substanz Decitabin (Dacogen<sup>®</sup>) ist indiziert zur 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 [26].

Decitabin besitzt seit 2006 den *Orphan Drug*-Status für die Behandlung der akuten myeloischen Leukämie [18;21], sodass die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Decitabin auf Grundlage der Zulassungsstudie [28;30] erfolgt. Dies entspricht den Vorgaben des G-BA bei Arzneimitteln mit *Orphan Drug*-Status [24;25].

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers lautet, welches Ausmaß der therapeutische Zusatznutzen im Hinblick auf Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter AML unter Gabe von Decitabin im Vergleich zur Therapie der Wahl (unterstützende Maßnahmen oder niedrig dosiertes Cytarabin) hat (siehe auch Abschnitt 4.2.1).

Laut §5 Abs. 7, 2 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA [23] liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen dann vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne von §3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere:

- a) eine moderate Verlängerung der Lebensdauer,
- b) eine Abschwächung schwerwiegender Symptome,
- c) eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung,
- d) eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen (unerwünschter Ereignisse),
- e) eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen (unerwünschter Ereignisse).

Ausgehend von den genannten Punkten a.-e. wird im Folgenden nach Bestimmung der Patientengruppe auf die Einordnung der patientenrelevanten Endpunkte zu den einzelnen Kriterien eingegangen sowie die entsprechenden Ergebnisse aus der genannten Zulassungsstudie (Kriterien für den Einschluss siehe Abschnitt 4.2.2) dargestellt.

Die für die vorliegende Bewertung relevante Zulassungsstudie DACO-016 mit den dazugehörigen patientenrelevanten Endpunkten wurde ergänzend durch eine Studienregisterrecherche identifiziert (siehe auch Abschnitte 4.2.3.3, 4.2.3.4. und 4.3.1.1, 4.3.1.1.3, 4.3.1.1.4 sowie Anhang 4-B). DACO-017 wurde für die Bewertung ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2).

Die nachfolgend dargestellte Beschreibung und Begründung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie DACO-016. Die nachfolgende Ergebnisdarstellung stützt sich auf die Publikation [30] und den CSR [28].

Bei DACO-016 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, *Open-Label*, Phase-III-Zulassungsstudie zur Auswertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Decitabin. Ihr Design und die zugrunde liegende Population werden im Abschnitt 4.3.1.2 beschrieben. Detaillierte Ausführungen zur Operationalisierung der Endpunkte, die Herleitung und Einschätzung des Verzerrungspotenzials finden sich in Abschnitt 4.3.1.3. Nähere Informationen zu vordefinierten Subgruppen befinden sich in Abschnitt 4.2.5.5.

#### 4.4.4.2 Bestimmung der Patientengruppe

Patientenpopulation: Eingeschlossen in die vorliegende Phase-III-Studie wurden erwachsene Patienten im Alter  $\geq 65$  Jahre mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer AML mit einem Anteil an Blasten  $\geq 20$  % gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt, sowie Patienten mit einer prognostisch schlechten oder mittelmäßig balancierten Zytogenetik (*Poor- or Intermediate-Risk Cytogenetics*) nach der Kategorisierung der *Southwest Oncology Group* [40]. Weitere Einschlusskriterien waren ein ECOG PS 0-2, verschiedene hämatologische Parameter sowie eine wahrscheinlich verbleibende Lebenserwartung von über zwölf Wochen.

Weitere Angaben zu den Patientencharakteristika finden sich in Tabelle 4-22 A.

Über 70 % aller Patienten waren 70 Jahre oder älter, 35,3 % von ihnen litten unter der im Vergleich zu einer *de novo*-AML aggressiveren sekundären AML und 36 % der Patienten wiesen eine schlecht balancierte Zytogenetik auf. Die mittlere Blastenzahl im Knochenmark, die zu Beginn der Therapie gemessen wurde, betrug 46 %. Ein erheblicher Teil der Patienten war zudem in einem schlechten Allgemeinzustand (24,3 % mit einem ECOG PS von 2). Wie aus der nachfolgenden Tabelle 4-22 A ersichtlich, handelt es sich bei der eingeschlossenen Patientenpopulation um eine Hochrisiko-Population.

Die Einstufung des Risikos und die Prognose hinsichtlich eines Therapieansprechens kann anhand von patienten- und krankheitsbezogenen Faktoren definiert werden. Ein Therapieansprechen ist demnach abhängig von den folgenden Faktoren, die nicht unabhängig voneinander zu betrachten sind [6;7;11;33]:

- dem Alter (<60 Jahre,  $\geq 60$  Jahre)
- der Leistungsfähigkeit bzw. Pflegebedürftigkeit der Patienten im Alltag (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG PS] <2,  $\geq 2$ )
- der Leukozytenzahl ( $>9.000/\mu\text{l}$ )
- der Zytogenetik (Aberrationen (=Abweichungen) von Chromosom 5 oder 7, t(6;9), t(9;22), 11q23-Aberrationen, komplexe zytogenetische Aberrationen) und
- dem Leukämietyp (z. B. APL).

Tabelle 4-22 A: Patientencharakteristika von DACO-016 (CCO 2009: ITT-Datensatz)

	TC			Decitabin	Gesamt	
	SC n=28	Cytarabin n=215	TC insgesamt n=243	n=242	n=485	
<b>Alter (Jahre) / Altersgruppe, n (%)</b>						
N	28	215	243	242	485	
<65	0	1 (0,5)	1 (0,4)	3 (1,2)	4 (0,8)	
65-69	5 (17,9)	64 (29,8)	69 (28,4)*	68 (28,1)†	137 (28,2)	
70-74	8 (28,6)	66 (30,7)	74 (30,5)	76 (31,4)	150 (30,9)	
75-79	8 (28,6)	49 (22,8)	57 (23,5)	65 (26,9)	122 (25,2)	
≥80	7 (25,0)	35 (16,3)	42 (17,3)	30 (12,4)	72 (14,8)	
Median	75,00	73,00	73,00	73,00	73,00	
Spanne	(66,0-86,0)	(64,0-91,0)	(64,0-91,0)	(64,0-89,0)	(64,0-91,0)	
<b>Geschlecht, n (%)</b>						
N	28	215	243	242	485	
Männlich	20 (71,4)	131 (60,9)	151 (62,1)	137 (56,6)	288 (59,4)	
Weiblich	8 (28,6)	84 (39,1)	92 (37,9)	105 (43,4)	197 (40,6)	
<b>ECOG PS, n (%)</b>						
N	28	215	243	242	485	
0	7 (25,0)	40 (18,6)	47 (19,3)	42 (17,4)	89 (18,4)	
1	12 (42,9)	119 (55,3)	131 (53,9)	140 (57,9)	271 (55,9)	
2	9 (32,1)	56 (26,0)	65 (26,7)	60 (24,8)	125 (25,8)	
<b>Zytogenetik, n (%)</b>						
N	28	214	242	241	483	
Risiko	Mittleres	20 (71,4)	134 (62,6)	154 (63,6)	152 (63,1)	306 (63,4)
Risiko	Schlechtes	8 (28,6)	79 (36,9)	87 (36,0)	87 (36,1)	174 (36,0)
	NA	0 (0)	1 (0,5)	1 (0,4)	2 (0,8)	3 (0,6)
<b>AML Typ</b>						
N	28	215	243	242	485	
AML	De novo	17 (60,7)	140 (65,1)	157 (64,6)	155 (64,0)	312 (64,3)
AML	Sekundäre	11 (39,3)	73 (34,0)	84 (34,6)	87 (36,0)	171 (35,3)
	NA	0	2 (0,9)	2 (0,8)	0	2 (0,4)
<b>Zeit seit AML-Diagnosestellung (Tage)</b>						
N	27	212	239	241	480	
	Median	27,0	15,0	15,0	14,0	15,0
	Spanne	0,0-363,0	0,0-398,0	0,0-398,0	3,0-346,0	0,0-398,0
<b>KOF (m<sup>2</sup>)</b>						
N	27	213	240	241	481	
	Median	1,75	1,80	1,80	1,82	1,81
	Spanne	(1,3-2,4)	(1,4-2,7)	(1,3-2,7)	(1,4-2,6)	(1,3-2,7)

<b>Blastenzahl im Knochenmark ‡, n (%)</b>					
N	28	213	241	241	482
<20	2 (7,1)	6 (2,8)	8 (3,3)	4 (1,7)	12 (2,5)
20-30	5 (17,9)	53 (24,9)	58 (24,1)	65 (27,0)	123 (25,5)
>30-50	10 (35,7)	64 (30,0)	74 (30,7)	67 (27,8)	141 (29,3)
>50	11 (39,3)	90 (42,3)	101 (41,9)	105 (43,6)	206 (42,7)
Median	40,25	46,00	45,00	46,60	45,95
Spanne	(12,0-100,0)	(0,0-100,0)	(0,0-100,0)	(3,0-100,0)	(0,0-100,0)
<b>Hämoglobin [g/dl]</b>					
N	25	211	236	237	473
Median	9,3	9,4	9,4	9,3	9,3
Spanne	6,6-10,7	5,0-12,6	5,0-12,6	5,2-15,0	5,0-15,0
<b>Leukozyten [10<sup>9</sup>/l]</b>					
N	25	211	236	237	473
Median	2,73	3,71	3,69	3,10	3,43
Spanne	0,7-26,5	0,5-80,9	0,5-80,9	0,3-127,0	0,3-127,0
<b>Thrombozyten [10<sup>9</sup>/l]</b>					
N	22	191	213	225	438
Median	37,50	55,00	50,00	58,00	55,00
Spanne	(10,0-184)	(6,0-490)	(6,0-490)	(6,0-487)	(6,0-490)
Abkürzungen: AML = Akute Myeloische Leukämie, KOF = Körperoberfläche, ECOG PS = <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> , TC = <i>Treatment Choice</i> , SC = unterstützende Maßnahmen, NA: nicht auswertbar					
* Ein Patient (nicht eingeschlossen) war <65 Jahre alt.					
† Drei Patienten (nicht eingeschlossen) waren <65 Jahre alt.					
‡ Zwölf Patienten mit <20 % Blasten in der Verträglichkeitspopulation beinhalteten einen Patienten mit M6 AML (definiert nach Markerythrozyten), drei Patienten mit falsch-positiver Diagnose, fünf Patienten mit unbekannter Blastenzahl und drei Protokollverletzungen.					
Quelle: [28], S. 76, 78, 81 sowie [30], S. 3.					

Folgende Kriterien führten zu einem Ausschluss von Patienten aus der Studie: Die Erkrankung an einer akuten Promyelozytenleukämie (APL), einer Leukämie des zentralen Nervensystems (ZNS), andere aktive bösartige systemische Malignome sowie Karyotypen-Anomalien (*t (8;21)* oder *inv (16)*). Internistische Erkrankungen wie eine instabile Angina (*pectoris*) oder eine chronische Herzinsuffizienz (NYHA 3/4) führten ebenfalls zum Ausschluss. Darüber hinaus wurden Patienten, bei denen kein Knochenmark-Aspirat gewonnen werden konnte aus der Studie ausgeschlossen, ebenso wie Patienten mit Komorbiditäten und Organversagen oder akuten unkontrollierbaren Infektionen bzw. einer HIV-Infektion. Zusätzlich zu den genannten Faktoren führten verschiedene therapeutische Vorbehandlungen ebenfalls zu einem Ausschluss aus der Studienpopulation. So durften in Frage kommende Patienten weder in den letzten vier Wochen vor Randomisierung eine Behandlung mit einer Studienmedikation erhalten haben, noch eine vorangehende Chemotherapie aufgrund einer myeloproliferativen Erkrankung (von dieser Regelung nicht betroffen war der Wirkstoff Hydroxyurea, welcher bis Zyklus 1, Tag 15 begleitend verabreicht werden durfte) oder eine Radiotherapie aufgrund einer extramedullären Erkrankung erhalten haben. Ebenso wurden Patienten

ten ausgeschlossen, die innerhalb der vorangehenden zwölf Wochen potentielle Kandidaten für eine Stammzellen- oder Knochenmarkstransplantation gewesen waren.

Insgesamt bestand die zur Untersuchung der Wirksamkeit herangezogene *Intent-to-treat*- (ITT-) Patientenpopulation aus 485 Patienten (242 in der Decitabin-Gruppe vs. 243 in der TC-Gruppe). Die TC-Gruppe teilt sich weiter in Patienten auf, die eine Behandlung mit Cytarabin erhielten (n=215) und solche, welche ausschließlich SC erhielten (n=28). Die ITT-Population diente zur Berechnung der Wirksamkeits-Endpunkte. Die zur Erhebung der Verträglichkeit herangezogene Patientenpopulation bestand insgesamt aus 475 Patienten (Decitabin, n=238; Cytarabin, n=209; SC, n=28). Zum Zeitpunkt der ersten Auswertung (CCO 2009) hatten in der Decitabin-Gruppe 211 Patienten (87,2 %) und in der TC-Gruppe 228 Patienten (93,8 %) die Studie vorzeitig abgebrochen. Hauptgrund des vorzeitigen Abbruchs war das progressive Voranschreiten der AML. Einen Überblick hierzu bietet das folgende Flussdiagramm unter Anhang 4-F, das die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllt [39].

Subgruppen: Um im weiteren Verlauf der Analyse detailliertere Erkenntnisse über spezielle Patientengruppen zu erhalten, die besonders von einer Therapie mit Decitabin profitieren könnten, wurden verschiedene *a priori* definierte Subgruppen ausgewertet. Diese sind in der nachfolgenden Aufzählung aufgelistet [28]:

- Alter (<70; 70-74; ≥75 Jahre)
- Art der AML (*de novo* AML; sekundäre AML)
- Blastenzahl im Knochenmark (≥20 bis ≤30 %; >30 %)
- Zytogenetik (mittleres Risiko; schlechtes Risiko)
- ECOG PS (0-1; 2)
- nach Region (Nordamerika/Australien; Osteuropa; Westeuropa; Asien)

Zusätzlich zu den *a priori* definierten Subgruppen wurde auch das Geschlecht als Subgruppe ausgewertet. Die Auswertungen der einzelnen Subgruppenanalysen finden sich, dort wo indiziert, in den nachfolgenden Erläuterungen der einzelnen Kriterien nach der AM-NutzenV.

#### 4.4.4.3 Unterstützende Maßnahmen vor und während der Studie

Unterstützende Maßnahmen waren in der Studie nicht ausgeschlossen und wurden in allen Armen eingesetzt (siehe auch Beschreibung des Studiendesigns Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die nachfolgenden Tabellen geben die eingesetzten Maßnahmen vor und während der Studie wider.

Tabelle 4-22 B: Therapien vor Beginn der Studienmedikation (CCO 2009: Safety-Datensatz)

	TC			Decitabin (n=238)	Gesamt (n=475)
	SC (n=29)	Cytarabin (n=208)	TC insgesamt (n=237)		
Kategorie	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Anzahl Studienteilnehmer mit Therapie vor Studienbeginn	12 (41,4)	131 (63,0)	143 (60,3)	150 (63,0)	293 (61,7)
Therapie mit systemischen Antiinfektiva	12 (41,4)	125 (60,1)	137 (57,8)	145 (60,9)	282 (59,4)
Antibiotika	11 (37,9)	118 (56,7)	129 (54,4)	137 (57,6)	266 (56,0)
Antimykotika	5 (17,2)	71 (34,1)	76 (32,1)	71 (29,8)	147 (30,9)
Antivirale Mittel	1 ( 3,4)	19 (9,1)	20 ( 8,4)	23 ( 9,7)	43 (9,1)
Therapie mit lokalen Antiinfektiva	0	13 (6,3)	13 (5,5)	14 ( 5,9)	27 (5,7)
Wachstumsfaktoren/Zytokine	0	8 (3,8)	8 (3,4)	13 ( 5,5)	21 (4,4)
SC = unterstützende Maßnahmen, TC = Therapie der Wahl Anmerkung: Die Prozentwerte wurden berechnet mit der Anzahl der Teilnehmer in jeder Gruppe als Nenner.					
Quelle: [28], S. 83.					

Tabelle 4-22 C: Therapien zum Zeitpunkt der Studienmedikation (CCO 2009: Safety-Datensatz)

	TC			Decitabin (n=238)	Gesamt (n=475)
	SC (n=29)	Cytarabin (n=208)	TC insgesamt (n=237)		
Kategorie	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Anzahl Studienteilnehmer mit Begleittherapie	20 (69,0)	186 (89,4)	206 (86,9)	224 (94,1)	430 (90,5)
Therapie mit systemischen Antiinfektiva	20 (69,0)	184 (88,5)	204 (86,1)	220 (92,4)	424 (89,3)
Antibiotika	20 (69,0)	181 (87,0)	201 (84,8)	219 (92,0)	420 (88,4)
Antimykotika	9 (31,0)	121 (58,2)	130 (54,9)	156 (65,5)	286 (60,2)
Antivirale Mittel	5 (17,2)	51 (24,5)	56 (23,6)	85 (35,7)	141 (29,7)
Wachstumsfaktoren/Zytokine	2 (6,9)	47 (22,6)	49 (20,7)	83 (34,9)	132 (27,8)
Therapie mit lokalen Antiinfektiva	2 (6,9)	34 (16,3)	36 (15,2)	50 (21,0)	86 (18,1)
SC = unterstützende Maßnahmen, TC = Therapie der Wahl Anmerkung: Die Prozentwerte wurden berechnet mit der Anzahl der Teilnehmer in jeder Gruppe als Nenner.					
Quelle: [28], S. 84.					

Es zeigt sich im Decitabin-Arm ein höherer Einsatz von Antiinfektiva und Zytokinen. Dies ist auf das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wie z. B. Infektionen und febrile Neutropenien zurückzuführen, die aufgrund der längeren Expositionsdauer (Median vier Zyklen Decitabin vs. zwei Zyklen Cytarabin) im Decitabin-Arm öfter beobachtet wurden. Das Verträglichkeitsprofil von Decitabin ist jedoch insgesamt mit dem von Cytarabin als ähnlich zu bewerten, wie auch der Einsatz von Antiinfektiva und Zytokinen in beiden Studienarmen [20].

#### 4.4.4.4 Ergebnisse

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Zulassungsstudie in Bezug zu den Einzelkriterien für den Nachweis eines beträchtlichen Zusatznutzens nach AM-NutzenV dargestellt. Die Ergebnisse wurden zum vorgesehenen Auswertungszeitpunkt CCO 2009 erhoben. Ergebnisse der mit den Zulassungsbehörden vereinbarten zusätzlichen Datenanalyse zum Zeitpunkt CCO 2010 werden ebenfalls dargestellt.

##### 4.4.4.4.1 Verlängerung der Lebensdauer

Angesichts der Schwere der Erkrankung ist die Verlängerung der Lebensdauer ein für den Patienten entscheidendes Kriterium bei der Wahl der Therapie. Die AML führt jedoch besonders in der Patientengruppe der über 65-Jährigen auch heute noch innerhalb kürzester Zeit zum Tode. Ziel einer neuen Therapie muss es daher sein, die Gesamtüberlebenszeit zu verlängern und die Mortalität zu senken. In der hier zu Grunde liegenden Zulassungsstudie waren daher auch die Verlängerung der Gesamtüberlebensdauer sowie die damit einhergehende Verringerung der Mortalität die primären klinischen Endpunkte.

###### 4.4.4.4.1.1 Gesamtüberleben (CCO 2009)

Bereits in der protokollbedingten ersten Endauswertung der ITT-Population konnte ein deutlicher Trend zu einer verlängerten Gesamtüberlebenszeit für Decitabin nachgewiesen werden. So starben bis zu diesem Zeitpunkt insgesamt 396 Patienten (81,6 %), davon stammten 197 Patienten aus der Decitabin- und 199 aus der TC-Gruppe. Die mediane Überlebenszeit in der ITT-Population betrug unter einer Therapie mit Decitabin 7,7 Monate (95 % KI: 6,2-9,2 Monate), im TC-Arm 5,0 Monate (95 % KI: 4,3-6,3 Monate) mit einem *Hazard Ratio* (HR) von 0,85 (95 % KI: (0,69; 1,04) (Log-rank). Das Ergebnis erreichte keine statistische Signifikanz ( $p=0,1079$ ), es ergab sich für Decitabin jedoch eine Steigerung der Überlebenszeit um 54 % und eine klinisch bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zum TC-Arm. Grafisch dargestellt sind die Überlebensraten in der folgenden Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 3).

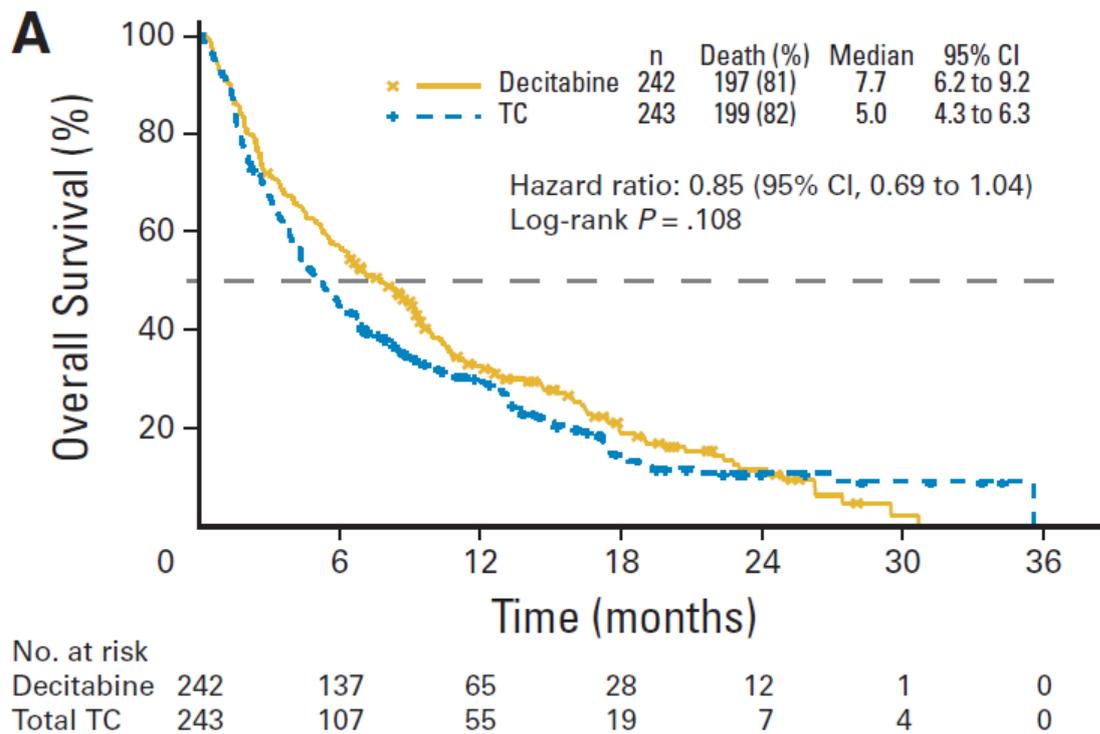
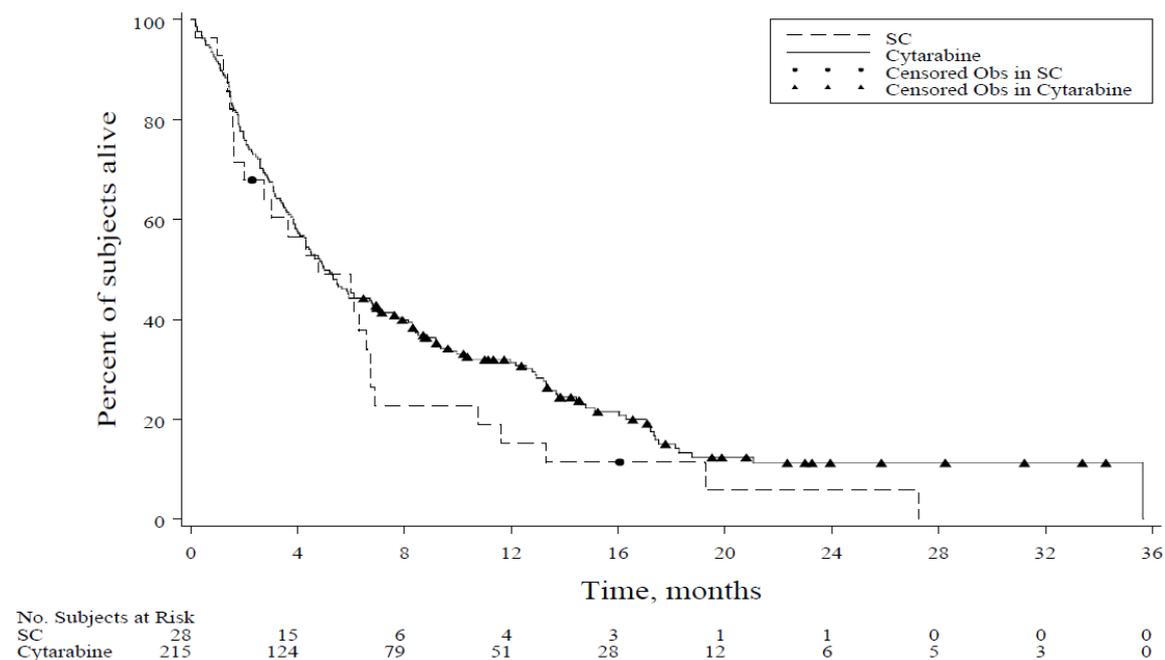


Abbildung 3: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurve) (CCO 2009: ITT-Datensatz)

Quelle: [30], S. 4.

Für die beiden Patientengruppen im TC-Arm (Cytarabin und SC) war das mediane OS vergleichbar (Tabelle 14.2.2. im CSR): 5,0 Monate (95 % KI: 4,2; 6,8) und 4,8 Monate (95 % KI: 2,7; 6,7) (Abbildung 4).



No.=number, Obs=observation, SC = supportive care.  
 treatment choice = patient's choice of treatment with physician's advice.  
 Page 1 of 1 generated by feff03.sas

Abbildung 4: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurve) der Patientengruppen im TC-Arm (CCO 2009: ITT-Datensatz)

Quelle: [28], S. 453.

41,0 % der Studienteilnehmer der ITT-Population (44,4 % und 37,6 % in dem TC bzw. Decitabin-Arm) erhielten mindestens eine der aufgeführten Therapien nachdem die Studienbehandlung abgesetzt wurde (Tabelle 4-22 D). Die Hierarchie lautet wie folgt: Induktionschemotherapie, Azacitidin oder Decitabin, andere Chemotherapie (hauptsächlich palliativ, Monotherapie wie z. B. Etoposid), niedrig dosiertes Cytarabin; andere Therapien (Mercaptopurin, Biologika, Studienmedikation) und die ausschließliche Behandlung mit Hydroxyurea. Eine nachfolgende Induktionstherapie erhielten 10,3 % der Patienten im TC- und Decitabin-Arm. Nach Absetzen der Studienmedikation erhielten 7,8 % im TC-Arm (alle aus der Gruppe Cytarabin) und 2,5 % des Decitabin-Arms eine nachfolgende Therapie mit einer hypomethylierenden Substanz (Azacitidin oder Decitabin).

Tabelle 4-22 D: Übersicht zu nachfolgenden Behandlungen (CCO 2009: ITT-Datensatz)

	TC			Decitabin (n=242)	Gesamt (n=485)
	SC (n=28)	Cytarabin (n=215)	TC insgesamt (n=243)		
	n (%)	n (%)	n (%)		
Anzahl Studienteilnehmer mit nachfolgender Behandlung	10 (35,7)	98 (45,6)	108 (44,4)	91 (37,6)	199 (41,0)
Induktionstherapie	1 (3,6)	24 (11,2)	25 (10,3)	25 (10,3)	50 (10,3)
Hydroxyurea (ausschließlich)	6 (21,4)	19 (8,8)	25 (10,3)	17 (7,0)	42 (8,7)
Niedrig dosiertes Cytarabin	2 (7,1)	9 (4,2)	11 (4,5)	21 (8,7)	32 (6,6)
Azacitidin	0	14 (6,5)	14 (5,8)	4 (1,7)	18 (3,7)
Andere Chemotherapie	0	9 (4,2)	9 (3,7)	4 (1,7)	13 (2,7)
Decitabin	0	5 (2,3)	5 (2,1)	2 (0,8)	7 (1,4)
Andere	1 (3,6)	18 (8,4)	19 (7,8)	18 (7,4)	37 (7,6)

SC = unterstützende Maßnahmen, TC = Therapie der Wahl  
Die Prozentwerte wurden berechnet mit der Anzahl der Teilnehmer in jeder Gruppe als Nenner.

Quelle: [28], S. 85.

Es wurde festgestellt, dass im Kontrollarm ein ausgeprägter Wechsel zu anderen Therapien insbesondere hin zu hypomethylierenden Substanzen, wie z. B. Azacitidin oder Decitabin stattfand. Dieser war sehr ausgeprägt für die Region Westeuropa (WE) zu beobachten. Insgesamt wechselten 17 von 31 (54,8 %) Studienteilnehmern im Cytarabin-Arm; 12 davon (70,6 %) wechselten zu Azacitidin (n=11) oder Decitabin (n=1). Im SC-Arm erhielt keiner der insgesamt drei Studienteilnehmer eine andere Therapie. Im Decitabin-Arm wechselten 23 von insgesamt 51 (45,1 %) Studienteilnehmern und davon 4 (17,4 %) jeweils zu gleichen Teilen zu Azacitidin oder Decitabin.

Tabelle 4-22 E: Übersicht zu nachfolgenden Behandlungen nach Region (CCO 2009: ITT-Datensatz)

	TC						Decitabin		Gesamt	
	SC		Cytarabin		TC insgesamt		Andere (n=191)	WE (n=51)	Andere (n=400)	WE (n=85)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)				
Anzahl Studienteilnehmer pro Region	Andere (n=25)	WE (n=3)	Andere (n=184)	WE (n=31)	Andere (n=209)	WE (n=34)	Andere (n=191)	WE (n=51)	Andere (n=400)	WE (n=85)
Anzahl Studienteilnehmer mit nachfolgender Behandlung	10 (40,0)	0	81 (44,0)	17 (54,8)	91 (43,5)	17 (50,0)	68 (35,6)	23 (45,1)	159 (39,8)	40 (47,1)
Induktionschemotherapie	1 (4,0)	0	22 (12,0)	2 (6,5)	23 (11,0)	2 (5,9)	19 (9,9)	6 (11,8)	42 (10,5)	8 (9,4)
Hydroxyurea (ausschließlich)	6 (24,0)	0	17 (9,2)	2 (6,5)	23 (11,0)	2 (5,9)	8 (4,2)	9 (17,6)	31 (7,8)	11 (12,9)
Niedrig dosiertes Cytarabin	2 (8,0)	0	8 (4,3)	1 (3,2)	10 (4,8)	1 (2,9)	20 (10,5)	1 (2,0)	30 (7,5)	2 (2,4)
Azacitidin	0	0	3 (1,6)	11 (35,5)	3 (1,4)	11 (32,4)	2 (1,0)	2 (3,9)	5 (1,3)	13 (15,3)
Andere Chemotherapie	0	0	9 (4,9)	0	9 (4,3)	0	3 (1,6)	1 (2,0)	12 (3,0)	1 (1,2)
Decitabin	0	0	4 (2,2)	1 (3,2)	4 (1,9)	1 (2,9)	0	2 (3,9)	4 (1,0)	3 (3,5)
Andere	1 (4,0)	0	18 (9,8)	0	19 (9,1)	0	16 (8,4)	2 (3,9)	35 (8,8)	2 (2,4)

SC = unterstützende Maßnahmen, TC = Therapie der Wahl

Quelle: [28], S. 428-429.

Um eine Einflussnahme durch potenziell krankheitsmodifizierende Folgetherapien (*Disease Modifying Therapies*; DMT) und einen Wechsel der Patienten in den jeweils anderen Behandlungsarm (*cross-over*) auszuschließen, wurden entsprechende Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese Analysen erfolgten auf Empfehlung vom CHMP [19]. Die Ergebnisse werden im Folgenden beschrieben.

Ausschluss DMT: Hierbei wurden Patienten, die nach Beendigung der Studientherapie noch weitere AML-Therapien (wie z. B. eine Induktionschemotherapie oder eine Therapie mit Azacitidin) erhalten haben, ausgeschlossen (Tabelle 4-22 F).

Tabelle 4-22 F: Krankheitsmodifizierende Folgetherapien (CCO 2009: ITT-Datensatz)

	TC			Decitabin (n=242)	Gesamt (n=485)
	SC (n=28)	Cytarabin (n=215)	TC insgesamt (n=243)		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Anzahl Studienteilnehmer	1 (3,6)	43 (20,0)	44 (18,1)	31 (12,8)	75 (15,5)
Induktionstherapie	1 (3,6)	24 (11,2)	25 (10,3)	25 (10,3)	50 (10,3)
Azacitidin	0	14 (6,5)	14 (5,8)	4 (1,7)	18 (3,7)
Decitabin	0	5 (2,3)	5 (2,1)	2 (0,8)	7 (1,4)

SC = unterstützende Maßnahmen, TC = Therapie der Wahl  
Die Prozentwerte wurden berechnet mit der Anzahl der Teilnehmer in jeder Gruppe als Nenner.

Quelle: [28], S. 92.

Dadurch wurden zum Zeitpunkt CCO 2009 im Decitabin-Arm nicht 197, sondern 169 Todesfälle bzw. nicht 199, sondern 165 im TC-Arm ausgewertet. Die von der Analyse ausgeschlossenen Patienten hatten vor dem Auswertungszeitpunkt weitere Chemotherapien erhalten, so dass für diese Patienten die auszuwertenden Effekte nicht alleine auf der Studienmedikation beruhen. Nach Ausschluss der genannten Patienten in beiden Armen ergab sich für die verbleibende Studienpopulation für Decitabin ein medianes Gesamtüberleben von 8,5 Monaten (95 % KI: 6,5-9,5 Monate) vs. 5,0 Monaten bei TC (95 % KI: 4,3-6,7 Monate) mit einem HR von 0,8 (95 % KI: 0,64; 0,99) (Log-rank). Dieses Ergebnis war statistisch signifikant ( $p=0,044$ ).

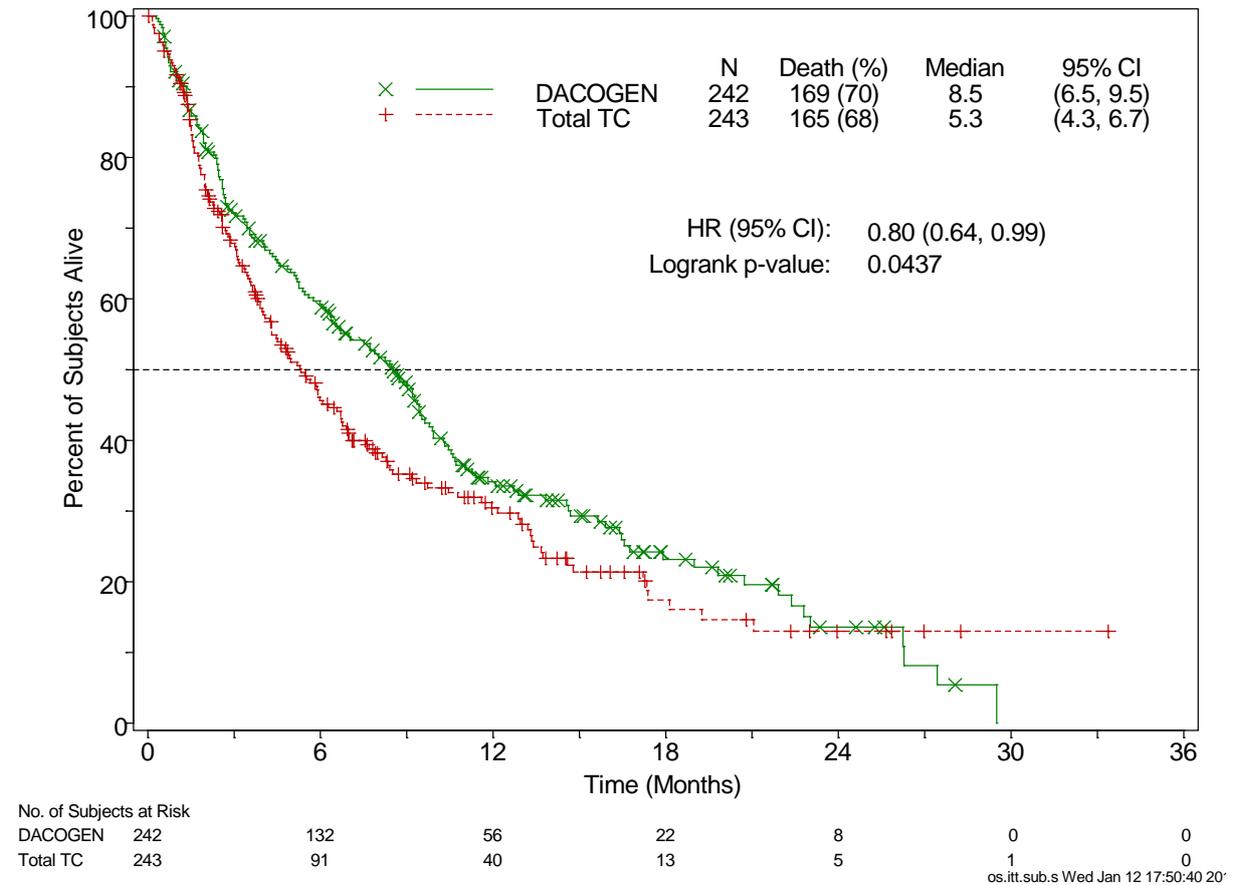


Abbildung 5: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurve), bei der die Patienten mit weiteren aktiven AML Therapien von der Analyse ausgeschlossen wurden (CCO 2009: ITT-Datensatz)  
Quelle: [29], S. 16.

Ausschluss cross-over: Nach Ausschluss der Patienten, die in den jeweils anderen Behandlungsarm wechselten (4 Patienten vom Decitabin-Arm in den TC-Arm und 19 Patienten vom TC-Arm in den Decitabin-Arm), betrug das mediane Gesamtüberleben dann 4,5 Monate (3,8-5,5) in der TC-Gruppe und 7,9 (6,0-9,3) im Decitabin-Arm (HR 0,77; 95 % KI: 0,62; 0,94) (Log-rank). Das Ergebnis war ebenfalls statistisch signifikant ( $p=0,0109$ ).

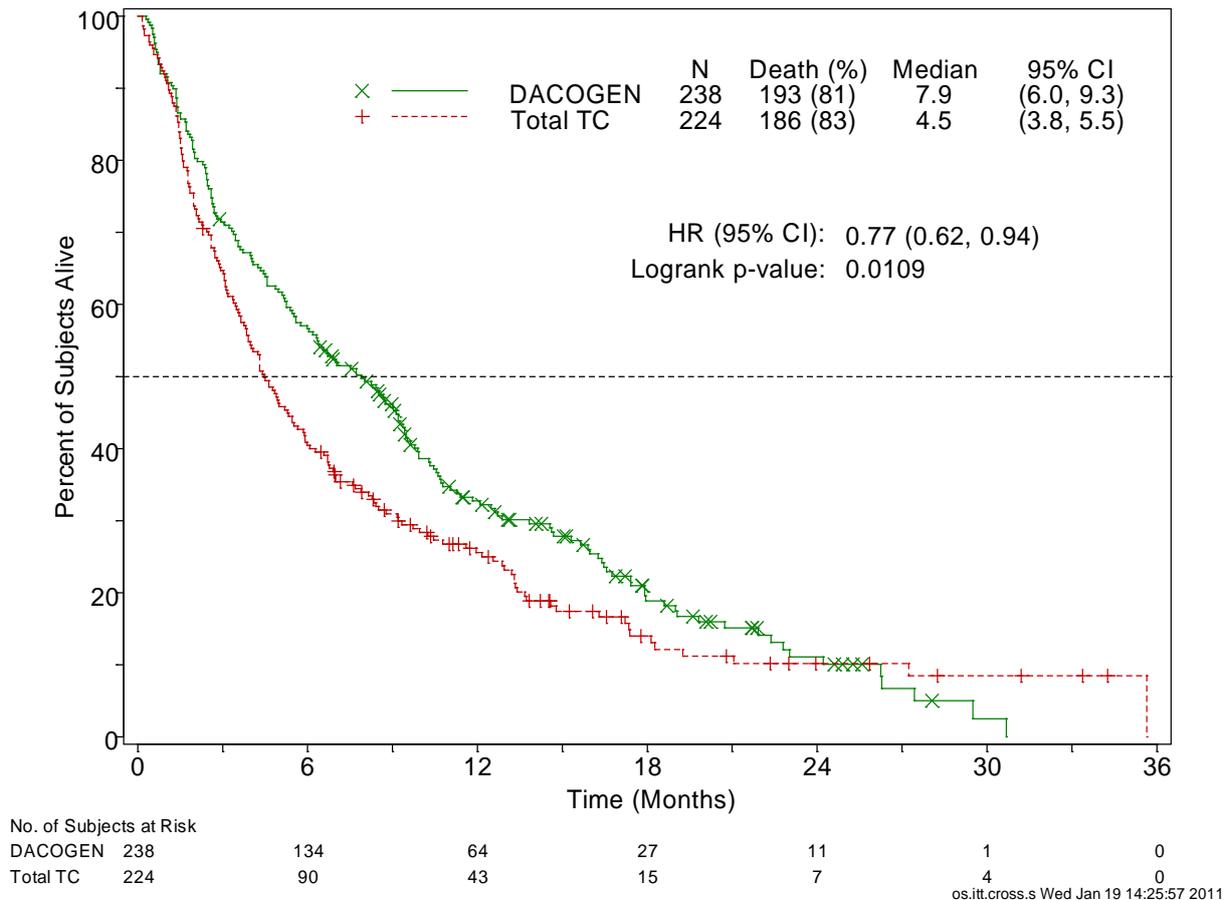


Abbildung 6: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurve) mit Ausschluss der Patienten, die in den anderen Behandlungsarm wechselten (CCO 2009: ITT-Datensatz)

Quelle: [29], S. 17.

#### Wilcoxon-Test:

Die größte Wahrscheinlichkeit (Power) einen tatsächlich vorhandenen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Kaplan-Meier-Kurven zu entdecken hat der Log-Rank-Test. Voraussetzung für den Log-Rank-Test ist allerdings, dass die Ereignisraten proportional zueinander sind. Einen ersten Eindruck von der Proportionalität der Ereignisse erhält man durch Betrachten der Kaplan-Meier Kurven. Wenn sich die Kurven, wie im hier vorliegenden Fall, kreuzen, dann ist eindeutig eine Abweichung von der Proportionalität der Ereignisse gegeben. In diesem Fall kann das Ergebnis des Log-Rank-Tests nicht interpretiert werden. In so einem Fall hat der generalisierte Wilcoxon-Test eine größere Power. Der generalisierte Wilcoxon-Test, auch Breslow-Test genannt, vergleicht wie der Log-Rank-Test die Anzahl erwarteter und beobachteter Ergebnisse zu jedem vorgegebenen Zeitpunkt miteinander. Allerdings gewichtet der Wilcoxon-Test die frühen Ereignisse im Vergleich zum Log-Rank-Test stärker.[42]

Tabelle 4-22 G: Auswertung der Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben - Log-Rank-Test im Vergleich zum Wilcoxon-Test (CCO 2009: ITT-Datensatz)

Test	Chi <sup>2</sup>	p-Wert
Log-Rank	2,3997	0,1214
Wilcoxon	4,6812	0,0305
Detaillierte Ergebnisse finden sich im Dokument Zusatzanalysen Quelle: [29], S. 23-25.		

Inverse probability of censoring weights (IPCW) Methode:

In der oben präsentierten ITT-Analyse – dem statistischen Goldstandard unter den Analysemethoden – wurden die Patienten jeweils dem Arm zugerechnet, in den sie zu Studienbeginn randomisiert wurden. Dadurch wurden Effekte, die durch ein späteres *cross-over* oder durch den zusätzlichen Einsatz krankheitsmodifizierender Therapien mit berücksichtigt und der TC-Arm bezüglich der Ergebnisparameter bevorteilt. Aus diesem Grund wurden parallel die zensierten Analysen der Daten vorgenommen. In dieser fanden die Ergebnisse der Patienten, die in der Zwischenzeit die Behandlung gewechselt hatten, keine Berücksichtigung – sie wurden „zensiert“. Auch dadurch wurde der Behandlungseffekt rechnerisch verzerrt, da dieses statistische Verfahren nicht in der Lage ist, den selektiven Wechsel, also die Ergebnisparameter ohne Wechsel, entsprechend einzubeziehen.

Im Jahr 2000 wurde eine neue Analyseverfahren, die IPCW-Analyse, erstmals von Robins und Finkelstein publiziert [38]. Mit dieser Methode lässt sich einschätzen, wie der klinische Effekt einer Substanz aussehen könnte, wenn kein selektives *cross-over* oder der Einsatz anderer krankheitsmodifizierender Therapien stattgefunden hätte.

Die IPCW-Methode verringert *cross-over*-bedingte Verzerrungen bei der Schätzung des Behandlungseffektes durch eine Gewichtung der Daten entsprechend der Wahrscheinlichkeit von *cross-over*-Ereignissen. Die Gewichtungsfaktoren werden durch eine logistische Regression ermittelt, welche die Wahrscheinlichkeit eines Therapiewechsels zeitabhängig modelliert. Eine multivariate logistische Regression erlaubt dabei, weitere Variablen zu berücksichtigen, die einen Therapiewechsel beeinflussen. Neben dem Behandlungsarm betraf dies in der vorliegenden Auswertung weitere sieben Variablen (Akute Myeloische Leukämie, ECOG Cooperative Oncology Group Performance Status, Alter, Blasten im Knochenmark (% der abnormalen Leukämiezellen), Rasse, Geschlecht, zytogenetisches Risiko basierend auf chromosomalen Abnormitäten). Die so ermittelten multivariaten Gewichtungsfaktoren finden dann Eingang in die eigentliche Überlebenszeitanalyse, die auf diese Weise bezüglich *cross-over*-Ereignissen adjustiert wurde und im Vergleich zur ungewichteten Schätzung als unverzerrter gilt, insbesondere wenn, wie in den meisten Studien und so auch in dieser Studie der Fall, die Wahrscheinlichkeit von *cross-over*-Ereignissen im Lauf der Zeit ansteigt [37].

Tabelle 4-22 H: Gesamtüberleben – Schätzung der Hazard Ratio anhand einer *inverse probability censored weighting* Analyse (IPCW) (CCO 2009: ITT-Datensatz)

Endpunkt	Parameter Schätzung (SE)	HR	95 % KI	p-Wert
Gesamtüberleben	-0,354 (0,164)	0,702	[0,509 – 0,969]	0,0313
SE = Standard Error, HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall Nach Robins and Finkelstein (2000) [38]				

#### 4.4.4.4.1.2 Gesamtmortalität (CCO 2009)

Die Gesamtmortalität unterschied sich in den Frühphasen der Studie in den einzelnen Studienarmen kaum voneinander. So betrug die Frühmortalität (erhoben nach 30 bzw. 60 Tagen nach der ersten Behandlung) unter Decitabin 9 % bzw. 19,7 % vs. 8 % bzw. 24,9 % unter TC (Cytarabin, 23 %; SC, 34,5 %). Während der Behandlung mit Decitabin starben n=77 Patienten (32 %), wohingegen unter Cytarabin-Therapie 59 Patienten (28 %) verstarben. Von diesen Todesfällen ließen sich 24 % (Decitabin) bzw. 19 % (Cytarabin) auf unerwünschte Ereignisse zurückführen. An einer Krankheitsprogression verstarben während der Therapie 7 % (Decitabin) bzw. 8 % (Cytarabin). Wie in Abschnitt 4.4.4.6 bzw. 4.4.4.6 dargestellt, erhielten Patienten unter einer Therapie mit Decitabin mehr Zyklen und damit eine länger andauernde Behandlung als Patienten unter TC. Nach einer Anpassung bezüglich der Behandlungsdauer mit dem jeweiligen Studienmedikament, welche im Cytarabin-Arm um 40 % geringer war als im Decitabin-Arm (956 vs. 1.610 Patientenmonate), ergab sich eine geringere Gesamtsterblichkeit für Decitabin (0,57; 95 % KI: 0,45; 0,72) als für Cytarabin (0,73, 95 % KI: 0,56; 0,94). Die Gesamtsterblichkeit aufgrund von UEs ausgedrückt in Todesrate pro Patientenjahr war für beide Behandlungsarme ähnlich: Decitabin (0,43; 95 % KI: 0,33; 0,56) und Cytarabin (0,48; 95 % KI: 0,34; 0,66).[30]

Das geschätzte HR für die Mortalität betrug (im Vergleich Decitabin gegenüber TC) 0,85 (95 % KI: 0,69; 1,04). Das Sterberisiko von Patienten, die mit Decitabin behandelt worden waren, war also in der Studiauswertung von 2009 um 15 % geringer als das Sterberisiko der Patienten im TC-Arm.

#### 4.4.4.4.1.3 Gesamtüberleben und Mortalität (CCO 2010)

Zusätzlich zum Analysezeitpunkt CCO 2009 wurde in Absprache mit dem Rapporteur beim CHMP eine weitere Analyse zu einem späteren Zeitpunkt (*Mature Survival*) sowie zur Verträglichkeit durchgeführt. Diese Analyse fand ein Jahr nach dem geplanten Studienende statt (CCO 2010).[19]

In dieser Analyse trat der in der Auswertung von 2009 gezeigte Trend deutlicher hervor. So waren ein Jahr später insgesamt n=446 Todesfälle (92,0 %) eingetreten (n=219 der mit Decitabin behandelten Patienten und n=227 der Patienten der TC-Gruppe). Das mediane Gesamtüberleben änderte sich unter der neuen Auswertung nicht, der HR verbesserte sich jedoch weiter zugunsten von Decitabin. So hatten Decitabin-Patienten ein weiter gesunkenes Morta-

litätsrisiko im Vergleich zu Patienten, die mit TC behandelt worden waren (HR 0,82; 95 % KI: 0,68; 0,99;  $p=0,037$ ) (Abbildung 7).

Dieses Ergebnis ergibt sich aus dem verlängerten *Follow-up* (CCO 2009 -> CCO 2010) und 53 weiteren Todesfällen, ohne dabei die Studiendurchführung zu verändern oder weitere Patienten zu rekrutieren. Wenn der Zeitpunkt CCO 2009 als Interimsanalyse angesehen wird, läge das angemessene Signifikanzlevel für die Beurteilung des Gesamtüberlebens in CCO 2010 bei 0,0396. Diese Einschätzung basiert auf der Methode nach *Lan-DeMets alpha spending function approach of the O'Brien-Fleming type* und der aktuellen Zeitpunkte für die vier OS-Analysen: die erste Interimsanalyse mit 128 Ereignissen und einem 2-seitigen  $\alpha < 0,0001$ ; die zweite Interimsanalyse mit 259 Ereignissen und  $\alpha = 0,0065$ ; die „dritte Interimsanalyse“ mit 396 Ereignissen (CCO 2009) und  $\alpha = 0,0340$ ; und die vierte „finale Analyse“ (CCO 2010) mit 446 Ereignissen und  $\alpha = 0,0396$  [27].

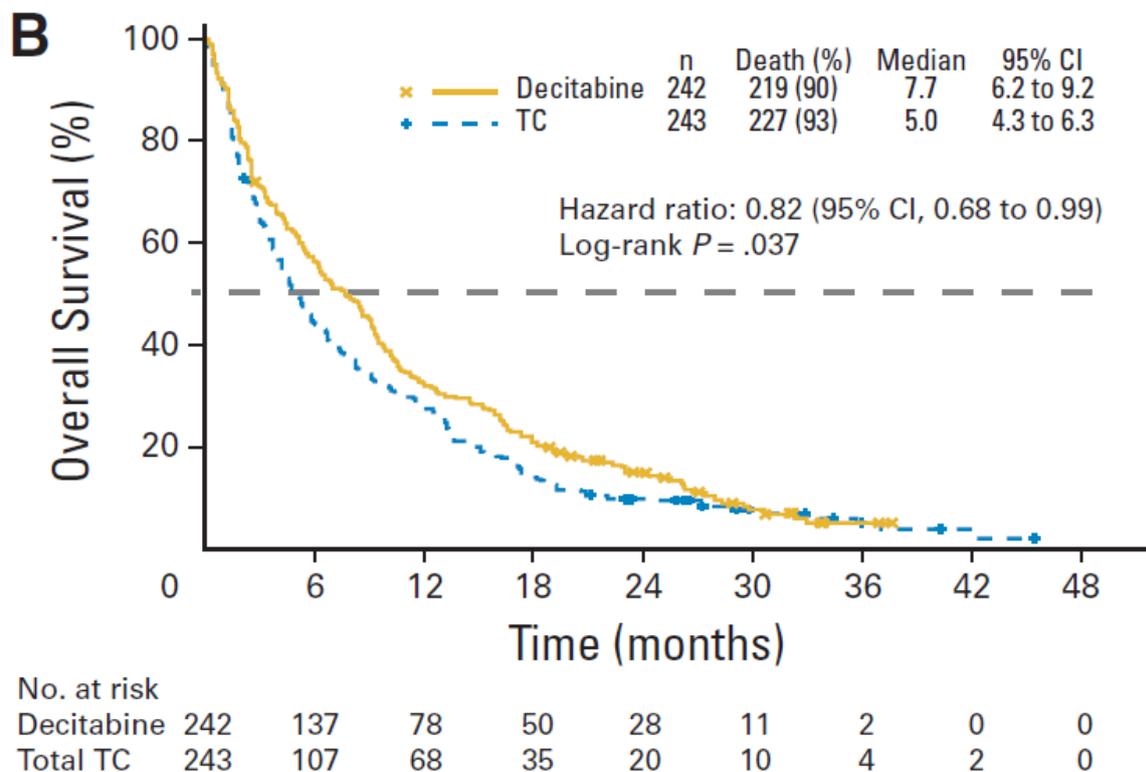


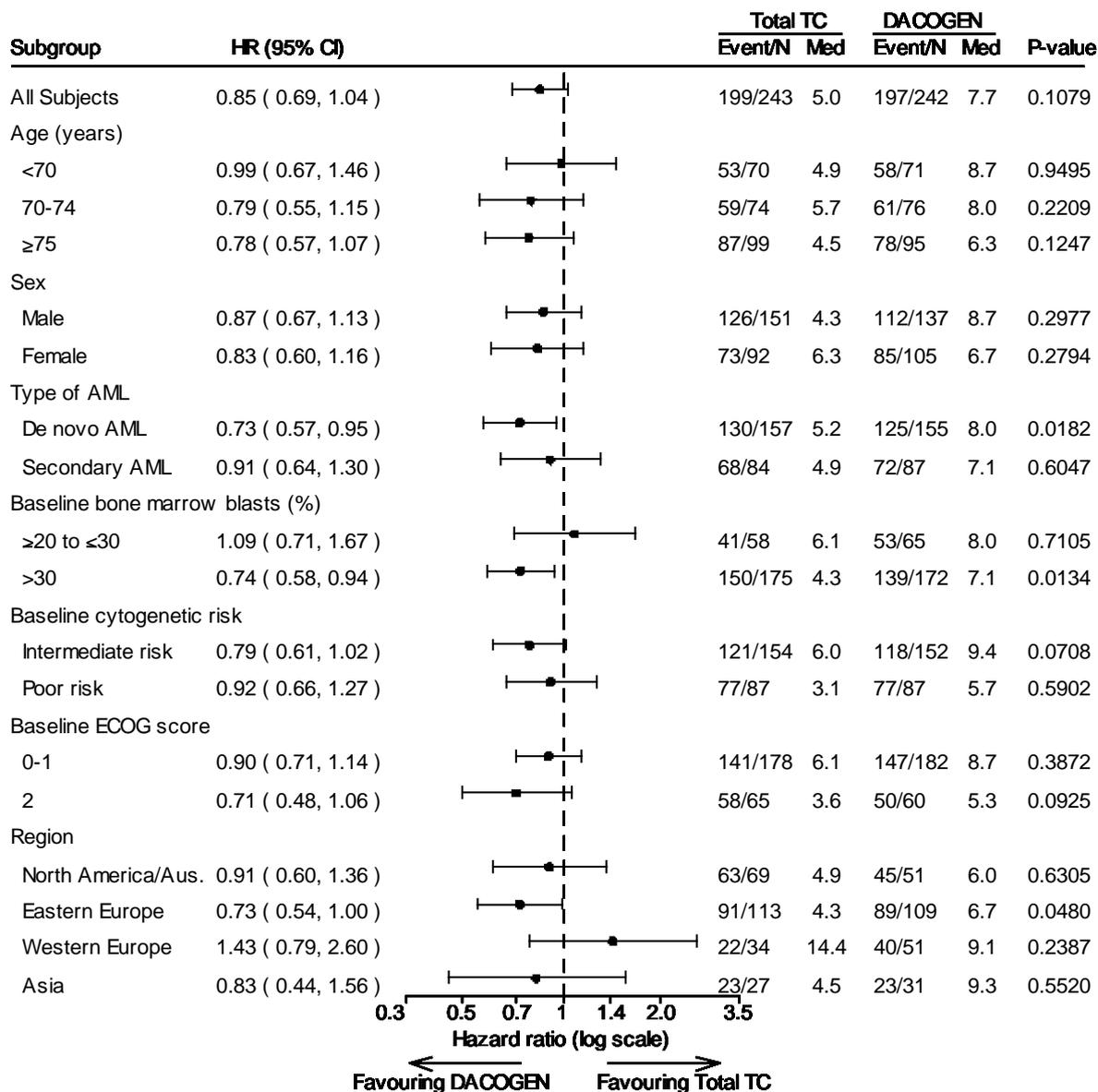
Abbildung 7: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurve) (CCO 2010: ITT-Datensatz)

Quelle: [30], S. 4.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für das Gesamtüberleben erwiesen sich im Vergleich zu CCO 2009 ebenfalls als konsistent [28].

#### **4.4.4.1.4 Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben**

Um eventuell auftretende Unterschiede in den einzelnen Subgruppen (Details siehe auch Abschnitt 4.2.5.5) aufdecken zu können, wurden diese mit Hilfe einer Cox-Regression analysiert. Die nachfolgenden Ergebnisse werden für die Datensätze CCO 2009 und CCO 2010 dargestellt.



AML = acute myeloid leukemia, Aus. = Australia, CI = confidence interval, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, HR = hazard ratio, Med = median (months), TC = patient's choice of treatment with physician's advice  
 Note: p-value is based on two sided log-rank test stratified by age, cytogenetic risk, ECOG performance status.

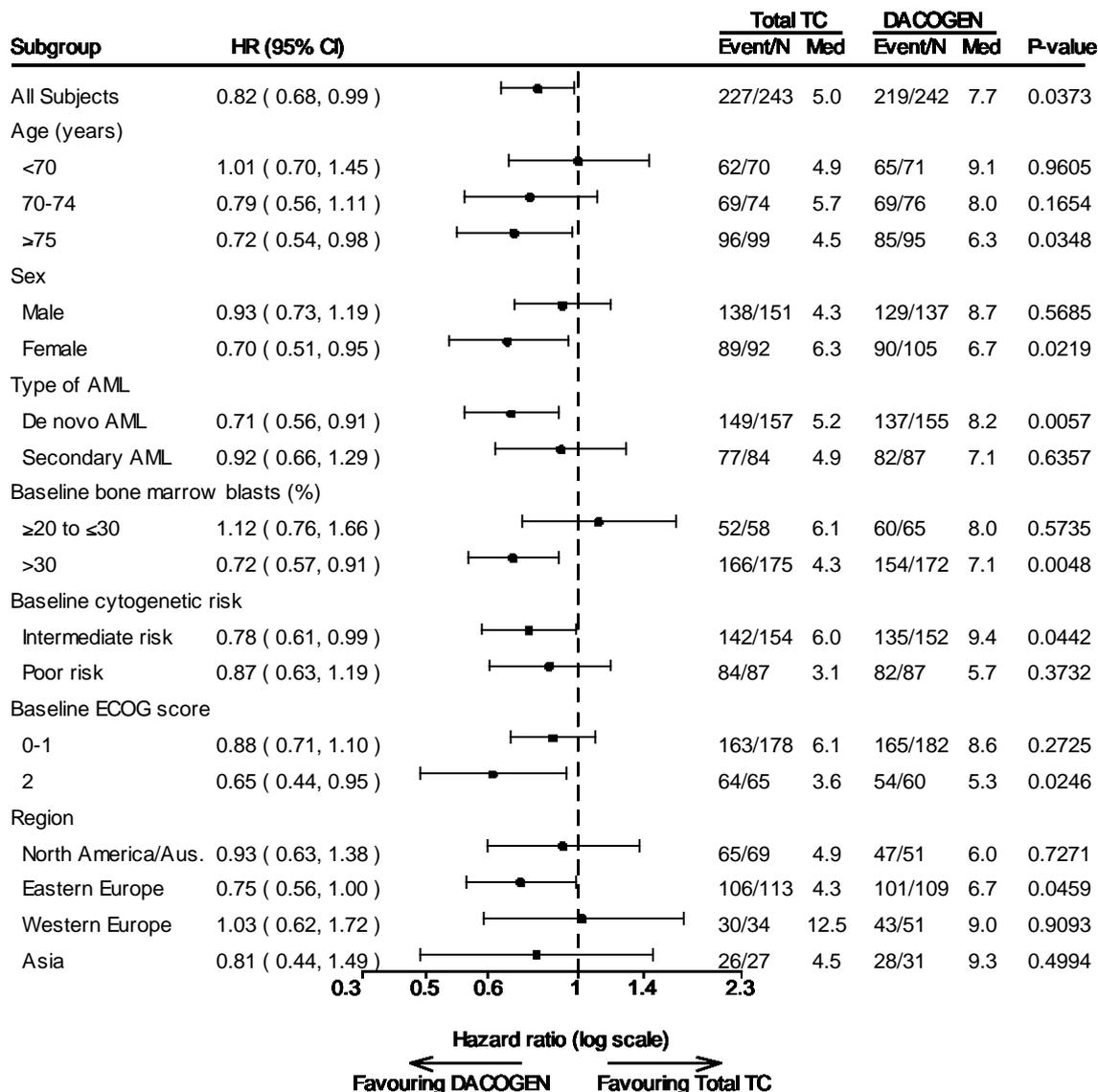
Generated by feff900.sas, 01AUG2012 0:59

Abbildung 8: Subgruppenanalyse zum Gesamtüberleben (CCO 2009: ITT-Datensatz)

Quelle: [30], S. 3.

Zum Auswertungszeitpunkt CCO 2010 ergab sich in den Subgruppen der Altersklasse 70-74 Jahre und der über 75-Jährigen ein Vorteil hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit für die mit Decitabin Behandelten. Es ergab sich für die Altersklasse 70-74 Jahre ein HR von 0,79 (95 % KI: 0,56; 1,11) und für die über 75-Jährigen ein HR von 0,72 (95 % KI: 0,54; 0,98). Die Sterbewahrscheinlichkeit war also unter Decitabin 21 % (Gruppe 70-74 Jahre) bzw. 28 % (Gruppe >75 Jahre) geringer als unter TC. Das Ergebnis der letztgenannten Subgruppe war signifikant (p=0,035).

Weitere signifikante Ergebnisse ergaben sich in der Analyse der Subgruppen auch für Hochrisiko-Patienten mit einer sekundären AML, einer höheren Blastenzahl im Knochenmark >30 %, bei einem mittleren zytogenetischen Risiko sowie einem ECOG PS 2 (Abbildung 9).



AML = acute myeloid leukemia, Aus. = Australia, CI = confidence interval, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, HR = hazard ratio, Med = median (months), TC = patient's choice of treatment with physician's advice  
 Note: p-value is based on two sided log-rank test stratified by age, cytogenetic risk, ECOG performance status.  
 Clinical study Report Addendum, clinical cut-off of 29 October 2010.

Generated by feff900\_add.sas, 01AUG2012 1:14

Abbildung 9: Subgruppenanalyse zum Gesamtüberleben (CCO 2010: ITT-Datensatz)

Quelle: [30], S. 2.

Um den Einfluss der Therapie auf die Subgruppen zu bestimmen, wurden Interaktionstests für die Zeiträume CCO 2009 und CCO 2010 (Tabelle 4-22 I, Tabelle 4-22 J) durchgeführt.

Tabelle 4-22 I: Interaktionstest zum Gesamtüberleben (CCO 2009: ITT-Datensatz)

Subgruppe/Kategorie	Decitabin vs. TC insgesamt		Interaktionstest
	HR [95 % KI]	p-Wert	p-Wert
<b>Alter (Jahre)</b>			0,5938
<70	1,01 [0,69; 1,47]	0,9651	
70-74	0,78 [0,54; 1,12]	0,1737	
≥75	0,82 [0,61; 1,12]	0,2143	
<b>Geschlecht</b>			0,9653
Männlich	0,85 [0,66; 1,10]	0,2269	
Weiblich	0,86 [0,63; 1,18]	0,3528	
<b>AML-Typ</b>			0,1828
<i>De novo</i> AML	0,76 [0,60; 0,98]	0,0317	
Sekundäre AML	1,01 [0,73; 1,41]	0,9504	
<b>Blastenzahl im Knochenmark (%)</b>			0,0504
20-30	1,19 [0,79; 1,79]	0,3965	
>30	0,75 [0,59; 0,94]	0,0136	
<b>Zytogenetisches Risiko</b>			0,2505
Mittleres Risiko	0,78 [0,61; 1,01]	0,0620	
Schlechtes Risiko	1,00 [0,72; 1,38]	0,9958	
<b>ECOG PS</b>			0,0898
0-1	0,94 [0,74; 1,18]	0,5871	
2	0,64 [0,44; 0,93]	0,0205	
<b>Region</b>			0,1794
Nordamerika/Australien	0,94 [0,64; 1,38]	0,7539	
Osteuropa	0,76 [0,56; 1,01]	0,0608	
Westeuropa	1,38 [0,82; 2,33]	0,2229	
Asien	0,67 [0,37; 1,19]	0,1682	
<p>AML = akute myeloische Leukämie, ECOG = <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>,  HR = Hazard Ratio, TC = Therapie der Wahl.  Anmerkung: Ein HR &lt;1 indiziert einen Vorteil für Decitabin.  <i>Clinical Study Report Addendum, clinical cut-off</i> of 29 October 2010.</p>			
Quelle: [29], S. 13.			

Tabelle 4-22 J: Interaktionstests zum Gesamtüberleben (CCO 2010: ITT-Datensatz)

	<b>Decitabin vs. TC insgesamt</b>		<b>Interaktionstest</b>
	HR [95 % KI]	p-Wert	p-Wert
<b>Subgruppe/Kategorie</b>			
<b>Alter (Jahre)</b>			0,5306
<70	0,98 [0,69; 1,39]	0,9175	
70-74	0,77 [0,55; 1,07]	0,1241	
≥75	0,78 [0,58; 1,04]	0,0926	
<b>Geschlecht</b>			0,2349
Männlich	0,91 [0,72; 1,16]	0,4682	
Weiblich	0,73 [0,54; 0,97]	0,0330	
<b>AML-Typ</b>			0,0810
<i>De novo</i> AML	0,72 [0,57; 0,91]	0,0066	
Sekundäre AML	1,03 [0,75; 1,40]	0,8737	
<b>Blastenzahl im Knochenmark (%)</b>			0,0599
20-30	1,11 [0,77; 1,62]	0,5767	
>30	0,73 [0,59; 0,91]	0,0057	
<b>Zytogenetisches Risiko</b>			0,3860
Mittleres Risiko	0,78 [0,62; 0,99]	0,0421	
Schlechtes Risiko	0,93 [0,68; 1,26]	0,6415	
<b>ECOG PS</b>			0,0492
0-1	0,91 [0,74; 1,14]	0,4223	
2	0,60 [0,42; 0,86]	0,0057	
<b>Region</b>			0,5157
Nordamerika/Australien	0,93 [0,64; 1,35]	0,7067	
Osteuropa	0,77 [0,58; 1,01]	0,0563	
Westeuropa	1,07 [0,67; 1,71]	0,7641	
Asien	0,69 [0,40; 1,18]	0,1802	
AML = akute myeloische Leukämie, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, HR = Hazard Ratio, TC = Therapie der Wahl. Anmerkung: Ein HR <1 indiziert einen Vorteil für Decitabin. <i>Clinical Study Report Addendum, clinical cut-off</i> of 29 October 2010.			
Quelle: [29], S. 14.			

Für den Analysezeitraum CCO 2010 zeigte sich, dass einige Interaktionstests einen Hinweis auf einen heterogenen Subgruppeneffekt ergeben. Der Interaktionstest in der Subgruppe ECOG PS lieferte einen Beleg für eine Interaktion. Zum vorgesehenen Auswertungszeitpunkt der Studie hat es dagegen nur Hinweise auf einen Subgruppeneffekt gegeben.

Insgesamt gesehen sollten die Interaktions-Analysen mit Zurückhaltung betrachtet werden, da in einigen Subgruppen nur sehr kleine Fallzahlen vorliegen und die Ergebnisse zufällig bzw. mit hoher Unsicherheit behaftet sein können. Grundsätzlich steigt mit der Anzahl der getesteten Subgruppen die Wahrscheinlichkeit, dass eine oder mehrere Subgruppen ein abweichendes Ergebnis von der Gesamtauswertung zeigen.

Um auszuschließen, dass es sich um ein zufälliges Ergebnis handelt, wäre eine biologische Rationale für ein besseres Ansprechen auf die Therapie notwendig. Nach unserem Kenntnisstand gibt es keine biologische Erklärung dafür, warum Patienten mit einem schlechteren Gesundheitszustand überproportional von der Therapie mit Decitabin profitieren sollten.

Bei den Interaktionsanalysen für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Remission konnte kein Beleg für eine Interaktion der Behandlung mit dem ECOG Performance-Score festgestellt werden. Somit ist der beim Gesamtüberleben festgestellte Beleg für eine Interaktion nicht konsistent über alle Endpunkte darstellbar.

#### 4.4.4.1.5 Fazit

Die erreichte mediane Gesamtüberlebensdauer von 7,7 vs. 5,0 Monaten in der Decitabin-Gruppe zeigt die Überlegenheit von Decitabin gegenüber einer Therapie der Wahl. Hinsichtlich der primären Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Mortalität“, konnte ein beträchtlicher Zusatznutzen von Decitabin gegenüber den in der Studie eingesetzten Vergleichstherapien in der Patientenpopulation 65 Jahre und älter, die neu an einer AML erkrankt sind, gezeigt werden.

Werden die Zeitpunkte CCO 2009 und CCO 2010 zusammen betrachtet, kann dieser Schluss bestätigt werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ muss aufgrund des *cross-overs* jedoch als „hoch“ eingeschätzt werden (Einschätzung des Verzerrungspotenzials siehe Abschnitt 4.3.1.3.1). Da jedoch *cross-over*-Ereignisse im Allgemeinen zu einer Überschätzung des Therapieeffektes im Kontrollarm führen, woraus dann eine Unterschätzung des Therapieeffektes von Decitabin resultiert, bleibt die Ergebnissicherheit von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials unberührt. Über die durchgeführte IPCW-Analyse wurden *cross-over*-bedingte Verzerrungen bei der Schätzung des Behandlungseffektes durch eine Gewichtung der Daten entsprechend der Wahrscheinlichkeit von *cross-over*-Ereignissen verringert.

#### 4.4.4.2 Abschwächung schwerwiegender Symptome

Patienten, die an einer AML erkrankt sind, zeigen das klinische Bild einer Knochenmarksinsuffizienz und leiden im Gegensatz zu anderen konsumierenden Erkrankungen (Krebs, Entzündungen) unter einer Vielzahl unterschiedlicher Symptome. Nicht selten führen diese unspezifischen Krankheitszeichen zur Diagnose AML. Hierunter fallen Erschöpfungszustände (Fatigue oder Asthenie), die mit Müdigkeit, physischer Schwäche sowie verminderter körperlicher Belastbarkeit und Belastungsdyspnoe einhergehen. Zurückzuführen sind die Symptome einer Fatigue auf eine Anämie, welche durch die Verdrängung und zahlenmäßige Verminderung der Erythrozyten durch die im Knochenmark übermäßig produzierten Myeloblasten verursacht wird.

Weitere typische Symptome einer AML sind häufige und hartnäckige fieberhafte Infekte, die durch eine Neutropenie hervorgerufen werden. [9] Die pathophysiologische Ursache einer Neutropenie liegt ebenfalls in einer peripheren Verdrängung bzw. Unterproduktion von

neutrophilen Granulozyten im Knochenmark, was durch die hohe klonale Vermehrung der Blasten begründet ist. Weitere Krankheitszeichen wie Hämatome sowie Einblutungen in Schleimhäute und eine verminderte Hämostase entstehen durch eine Thrombozytopenie (gleicher Pathomechanismus). Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium kommt es schließlich zu einem Ausschwemmen der klonalen Blasten nicht nur in das periphere Blut sondern auch in weitere Gewebe wie innere Organe (besonders Leber und Milz) sowie ZNS, die zusätzliche Krankheitszeichen verursachen. Insgesamt leiden Patienten im weiteren Verlauf unter progredienten Krankheitssymptomen, da der fortlaufende Anstieg der Blastenzahlen im Knochenmark bzw. peripheren Blut zu einer Reduktion der absoluten Erythrozyten-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen führt.

Zu einer Verbesserung der schwerwiegenden Symptome kommt es durch eine Verminderung der absoluten peripheren Blasten und der Blasten im Knochenmark, da so der Verdrängungsmechanismus sowie die Minderproduktion der betroffenen Zelllinien reduziert wird. So führt ein Anstieg der Hämoglobinkonzentration zu einer verbesserten Fatigue-Symptomatik, welches auch in einer Verbesserung in der Fatigue-Subskala des EORTC QLQ-30 zum Ausdruck kommt (siehe Abbildung 15). Die Patienten sind weniger erschöpft, weniger kurzatmig und insgesamt deutlich belastbarer. Gleiches gilt für die Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen. Durch eine Zunahme der Anzahl der genannten Zellen leiden Patienten seltener unter fieberhaften Infekten und lokalen bzw. disseminierten Blutungen. Mit der Erholung des Blutbildes ist auch eine Abnahme der Transfusionsabhängigkeit verbunden. Hier konnten Befragungen von Patienten mit MDS bereits zeigen, dass die Transfusionsfreiheit als relevanter Endpunkt von den Patienten eingeschätzt wird [41]. Die hier beschriebene Verbesserung der klinischen Symptomatik wird unter dem Begriff der Remission zusammengefasst.

Eine komplette Remission (*Morphologic Complete Remission*, CR) ist definiert als ein normales Blutbild (Neutrophile  $>1.000/\mu\text{l}$  und Thrombozyten  $>100.000/\mu\text{l}$ ), weniger als 5 % Blasten im Knochenmarkspunktat, kein Nachweis von Blasten im peripheren Blut sowie das Nichtvorhandensein extramedullärer Leukämie. Außerdem mussten die Patienten vor der Untersuchung mindestens eine Woche lang frei von Transfusionen sein. Es liegen weder klinische, radiologische, noch sonstige Zeichen der Krankheit über einen bestimmten Zeitraum vor. Unter einer kompletten Remission mit inkompletter Thrombozytenregeneration (*CR with Incomplete Platelet Recovery*, CRp) versteht man die teilweise Erholung oben genannter Parameter (außer der Thrombozytenzahl) (Operationalisierung des Endpunktes siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

#### 4.4.4.2.1 Responsebezogene Endpunkte (CCO 2009)

Das Erreichen einer CR, sowie einer CRp, geht mit einer Linderung der akuten Symptome der AML einher. Hinzu kommt, dass eine CR nur bei gleichzeitigem Vorliegen einer Transfusionsunabhängigkeit erreicht werden konnte. Das Erreichen einer Transfusionsunabhängigkeit ist patientenrelevant. Somit stellt das Erreichen einer CR einen relevanten Zusatznutzen für den Patienten dar. In der Zulassungsstudie (ITT-Population) konnte gezeigt werden, dass De-

Decitabin zu einer signifikant höheren Rate an partiellen (ohne vollständige Erholung der Thrombozytenzahl) oder vollständigen Remissionen als TC (17,8 % vs. 7,8 %) ( $p=0,001$ ) (Tabelle 4-22 K) führt. Es ergab sich ein *Odds Ratio* (OR) von 2,5 (95 % KI: 1,4; 4,8). Die mediane Zeit bis zur besten Response und die in der Folge mediane Dauer der besten Response betragen bei Patienten, die unter Decitabin eine vollständige oder teilweise Remission erreichten, 4,3 Monate (95 % KI: 3,8; 5,1) (vs. TC: 3,7 Monate (95 % KI: 2,8; 4,6)) bzw. 8,3 Monate (95 % KI: 6,2; 11,4) (vs. TC: 12,9 Monate (95 % KI: 4,2; nicht bestimmbar)) [28].

Tabelle 4-22 K: Ergebnisübersicht für CR und CRp (CCO 2009: ITT-Datensatz)

Ergebnisse	Decitabin n=242	TC n=243	p-Wert
CR + CRp	43 (17,8 %)	19 (7,8 %)	0,0011
	OR 2,5 (1,40; 4,78) <sup>a</sup>		
CR	38 (15,7 %)	18 (7,4 %)	-
CR = komplette Remission; CRp = komplette Remission mit unvollständiger Thrombozytenerholung, OR = <i>Odds Ratio</i> , HR = <i>Hazard Ratio</i> , TC = Therapie der Wahl - = nicht evaluierbar <sup>a</sup> 95 % Konfidenzintervall			
Quelle: [28].			

Die Abschwächung der schwerwiegenden Symptome einer AML kann also über CR und CRp messbar gemacht werden. Doppelt so viele Decitabin-Patienten wie TC-Patienten kamen in eine vollständige Remission mit und ohne vollständige Plättchenregeneration.

In der Subgruppe Cytarabin des Vergleichsarms betrug die Inzidenz einer CR + CRp 8,4 % (OR 2,3; 95 % KI: 1,3; 4,2), in der Subgruppe SC 3,6 % (OR 5,8; 95% KI: 0,77; 44,1). [29]

Eine Übersicht zu allen responsebezogenen Endpunkten liefert die nachfolgende Tabelle.

Tabelle 4-22 L: Ergebnisse zum Therapieansprechen (CCO 2009: ITT-Datensatz)

	TC			Decitabin n (%)
	SC n (%)	Cytarabin n (%)	TC insgesamt n (%)	
CR	1 (3,6)	17 (7,9)	18 (7,4)	38 (15,7)
CRi	1 (3,6)	6 (2,8)	7 (2,9)	24 (9,9)
CRp	0 (0)	1 (16,7)	1 (0,4)	5 (2,1)
CR + CRp	1 (3,6)	18 (8,4)	19 (7,8*)	43 (17,8*)
PR	1 (3,6)	8 (3,7)	9 (3,7)	6 (2,5)
SD	3 (10,7)	52 (24,2)	55 (22,6)	67 (27,7)
PD	10 (35,7)	69 (32,1)	79 (32,5)	50 (20,7)
Nicht auswertbar	12 (42,9)	63 (29,3)	75 (30,9)	57 (23,6)

Abk.: CR, komplette Remission; CRi, CR mit inkompletter hämatopoetischer Regeneration; CRp, CR mit inkompletter Thrombozytengeneration; TC, Therapie der Wahl; SC, unterstützende Maßnahmen.  
\*p=0,001 (Fisher's exact test); OR=2.5 (95 % KI: 1,40; 4,78).

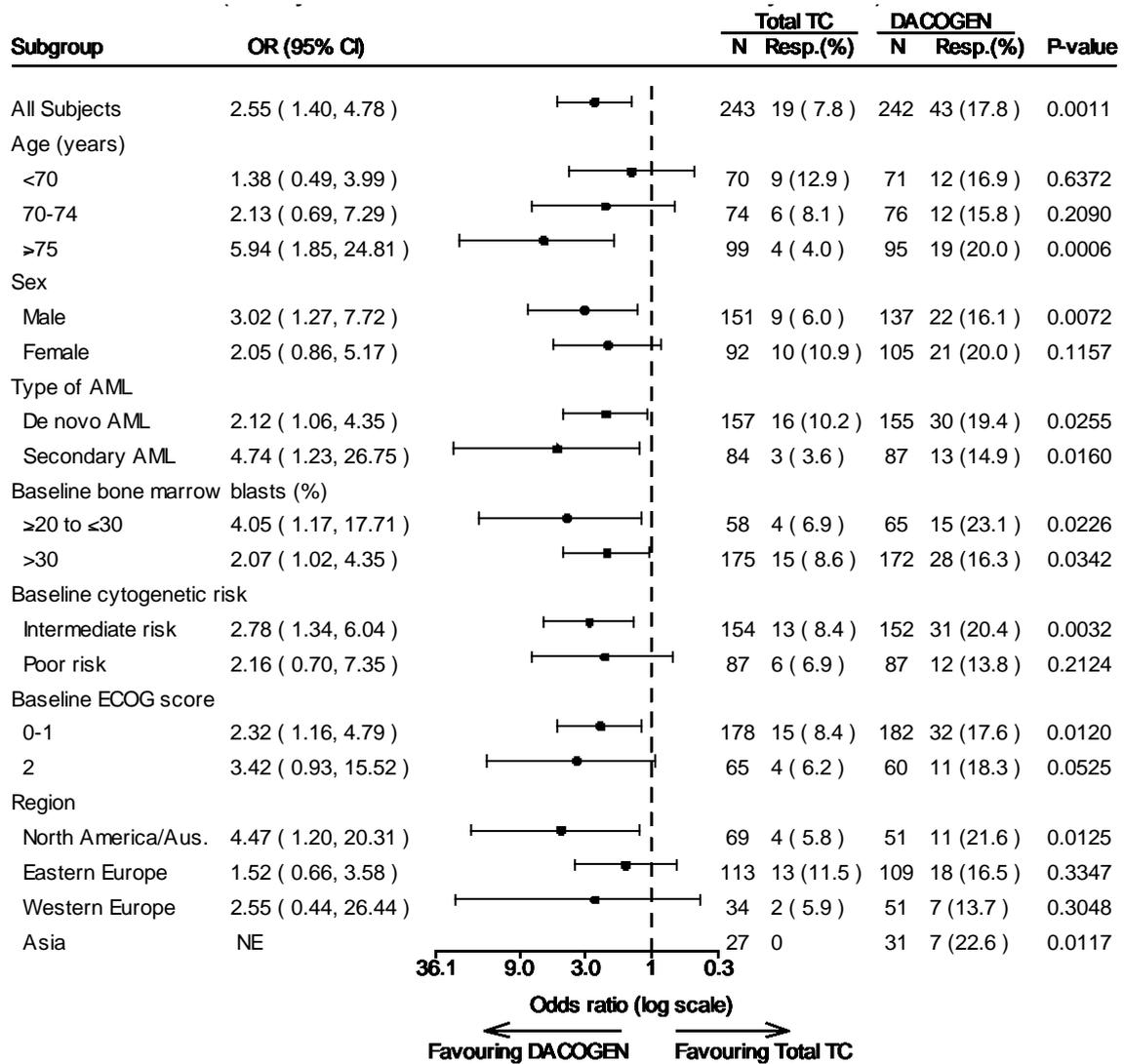
Quelle: [30].

#### 4.4.4.4.2 Subgruppenanalysen zu Patienten mit kompletter Remission (CR) oder kompletter Remission mit inkompletter Thrombozytenerholung

Um eventuell auftretende Unterschiede in den einzelnen Subgruppen aufdecken zu können, wurden diese mit Hilfe eines *Fisher's exact Tests* analysiert. Die nachfolgenden Ergebnisse werden für den Datensatz CCO 2009 dargestellt.

Die Subgruppenanalysen und Interaktionstests zeigen, dass sich keine Patientencharakteristika, die zur Baseline erhoben worden sind, als prognostisch oder prädiktiv in Bezug auf das Auftreten einer kompletten Remissionen (CR) oder kompletten Remission mit inkompletter Thrombozytenerholung von Decitabin erweisen.

Signifikante Ergebnisse ergaben sich für Patienten >75 Jahre, mit einer *de novo* oder sekundären AML, mit einer Blastenzahl im Knochenmark >20 %, bei einem mittleren zytogenetischen Risiko sowie einem ECOG PS von 0-1 (Abbildung 10).



AML = acute myeloid leukemia, Aus. = Australia, CI = confidence interval, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, NE = not estimable, OR = odds ratio, Resp. = responder, TC = patient's choice of treatment with physician's advice  
 Note: p-value is based on two-sided Fisher's exact test.  
 Note: odds ratio plot is flipped over the y-axis.

Generated by feff901.sas, 13AUG2012 17:05

Abbildung 10: Subgruppen-Analyse der Patienten mit CR oder CRp (CCO 2009: ITT-Datensatz)  
 Quelle: [29], S. 11.

Es wurden Interaktionstests in allen prädefinierten Subgruppen und dem Alter durchgeführt. Es ließen entsprechend der vom IQWiG vorgeschlagenen Kategorisierung zur Beurteilung von Interaktionen weder Hinweise noch Belege für einzelne Patientencharakteristika als Effektmodifikator finden.

Tabelle 4-22 M: Interaktionstests zur Remission (CR + CRp) (CCO 2009: ITT-Datensatz)

Subgruppe/Kategorie	Decitabin vs. TC insgesamt		Interaktionstest
	OR [95 % KI]	p-Wert	p-Wert
<b>Alter (Jahre)</b>			0,1411
<70	1,38 [0,54; 3,51]	0,5012	
70-74	2,12 [0,75; 6,00]	0,1545	
≥ 75	5,94 [1,94;18,19]	0,0018	
<b>Geschlecht</b>			0,5097
Männlich	3,02 [1,34; 6,81]	0,0078	
Weiblich	2,05 [0,91; 4,62]	0,0832	
<b>AML-Typ</b>			0,2748
<i>De novo</i> AML	2,12 [1,10; 4,06]	0,0245	
Sekundäre AML	4,74 [1,30;17,31]	0,0184	
<b>Knochenmarksblastenzahl (%)</b>			0,3294
20-30	4,05 [1,26;13,02]	0,0189	
>30	2,07 [1,07; 4,04]	0,0319	
<b>Zytogenetisches Risiko</b>			0,6904
Mittleres Risiko	2,78 [1,39; 5,55]	0,0038	
Schlechtes Risiko	2,16 [0,77; 6,04]	0,1425	
<b>ECOG PS</b>			0,5771
0-1	2,32 [1,21; 4,45]	0,0115	
2	3,42 [1,03;11,42]	0,0453	
AML = akute myeloische Leukämie, ECOG = <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> , OR = <i>Odds Ratio</i> , TC = Therapie der Wahl. Anmerkung: Kein Studienteilnehmer aus Asien erreichte eine CR oder PR im TC-Arm. Deshalb wurde kein Interaktionstest für die Kategorie „Region“ durchgeführt. Anmerkung: Ein OR >1 indiziert einen Vorteil für Decitabin.			
Quelle: [29], S. 12.			

Als Ergebnis zeigte sich, dass es für keine der Subgruppen einen Hinweis oder Beleg für Interaktionen mit der Behandlung gibt.

#### 4.4.4.2.3 Fazit

Im Verlauf einer AML steigen die Blastenzahlen (im Knochenmark wie auch im peripheren Blut) immer weiter an. Unter den dadurch verursachten Symptomen wie Müdigkeit und erhöhte Infekt- und Blutungsneigung leiden viele Patienten besonders. Nicht zuletzt erschweren die durch die Symptome hervorgerufenen Komplikationen den Krankheitsverlauf zunehmend. Ziel einer Therapie sollte es daher sein, die hohen Blastenzahlen im peripheren Blut und Knochenmark zu senken, um schwerwiegende Symptome der AML wie *Fatigue* sowie eine erhöhte Neigung zu fieberhaften Infekten und Blutungen zu lindern (Ergebnisse hierzu in den folgenden Abschnitten). Klinisch messbar wird dies unter anderem über die Rate an kompletten Remissionen mit und ohne vollständige Plättchenregeneration. Diesbezüglich konnte in der Phase-III-Zulassungsstudie [28;30] für Decitabin eine deutliche Überlegenheit gezeigt

werden. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Response“ wird als „niedrig“ eingestuft (Einschätzung des Verzerrungspotenzials siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

#### **4.4.4.5 Spürbare Linderung der Erkrankung**

Bei der AML handelt es sich um eine akut lebensbedrohliche Erkrankung, die gerade in der hier vorliegenden Alterspopulation schnell zum Tode führt. Von einer spürbaren Linderung der Erkrankung kann gesprochen werden, wenn es zu keiner weiteren Krankheitsprogression, also nicht zu einem Voranschreiten der Erkrankung kommt.

Neben den zuvor dargestellten Ergebnissen zum Therapieansprechen werden, ebenfalls unterstützend für den Endpunkt Gesamtüberleben, das ereignisfreie Überleben (EFS), das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie die Nächte im Krankenhaus und Transfusionshäufigkeit als patientenrelevante Endpunkte dargestellt. Ebenfalls wird auf den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ eingegangen.

##### **4.4.4.5.1 Progressionsfreies Überleben (CCO 2009)**

Definiert wurde eine PD als ein Anstieg der peripheren Blastenzahl >50 % im Vergleich zu der primär gemessenen peripheren Blastenzahl oder ein Anstieg der Blastenzahl im Knochenmark >25 %. Da die Krankheitsprogression zu einem vorzeitigen Abbruch der Gabe der Studienmedikation führte, wurde sie in regelmäßigen Abständen überwacht. Das progressionsfreie Überleben für die Patienten im Decitabin-Arm war mit 3,7 Monaten (95 % KI: 2,7; 4,6) signifikant länger als im Vergleich dazu 2,1 Monate (95 % KI: 1,9; 3,1) für die Patienten im TC-Arm (HR 0,75; 95 % KI: 0,62; 0,91). Das Ergebnis war statistisch signifikant ( $p=0,0031$ ) (Abbildung 11).

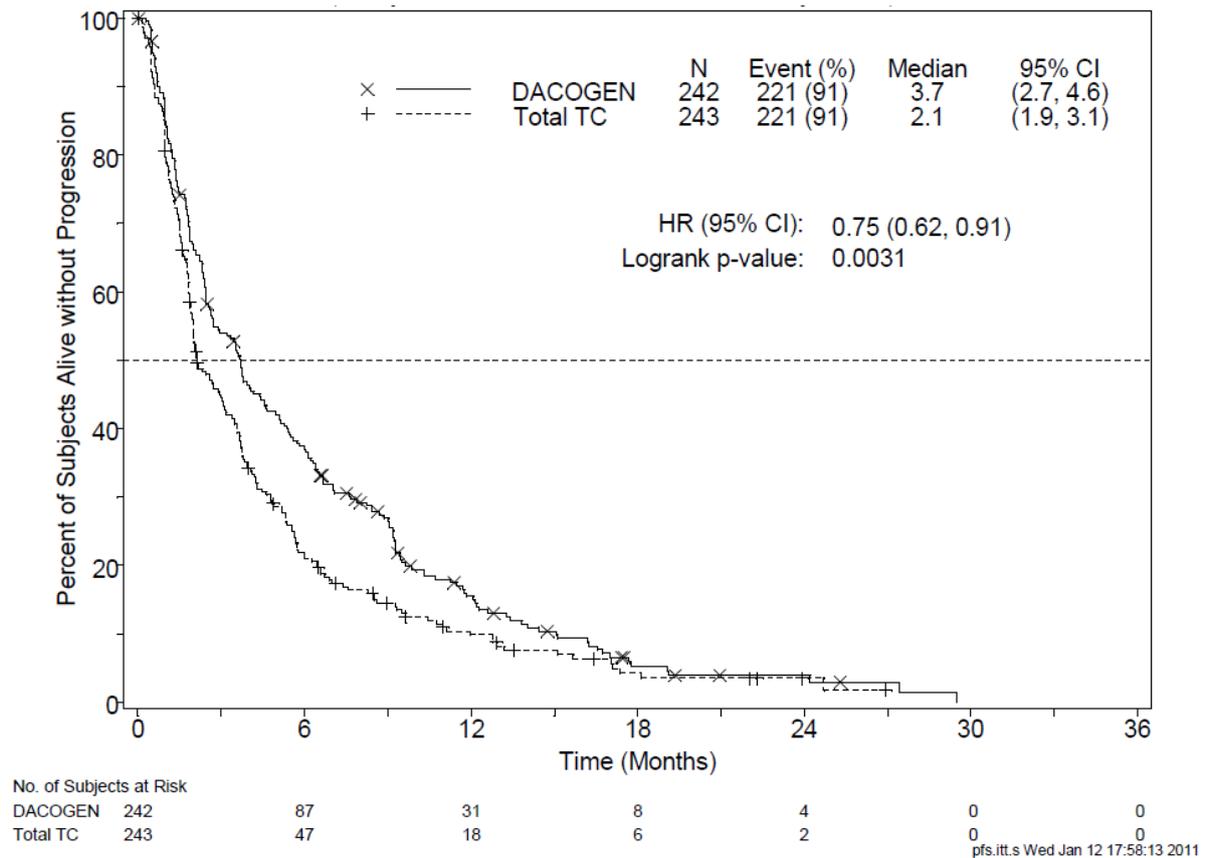


Abbildung 11: Progressionsfreies Überleben (Kaplan-Meier-Kurve) (CC0 2009: im ITT-Datensatz)

Quelle: [28], S. 108.

Um den Einfluss der *cross-over*-Ereignisse auf das Progressionsfreie Überleben zu ermitteln, wurde wie für das Gesamtüberleben eine IPCW-Analyse durchgeführt. Das Hazard Ratio betrug für die IPCW-Analyse 0,659 (95 % KI: 0,482; 0,901) bei einem p-Wert von 0,0090 (Tabelle 4-22 N). Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ muss jedoch aufgrund des *cross-overs* als „hoch“ eingestuft werden (Einschätzung des Verzerrungspotenzials siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Die Ergebnissicherheit bleibt von dieser Einschätzung jedoch unberührt, da ein *cross-over*, das maßgeblich für die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist, tendenziell, wie durch die IPCW-Analyse gezeigt, zu einer Unterschätzung des Therapieeffektes von Decitabin geführt hat.

Tabelle 4-22 N: Progressionsfreies Überleben – Schätzung der Hazard Ratio anhand einer *inverse probability censored weighting* Analyse (IPCW) (CCO 2009: ITT-Datensatz)

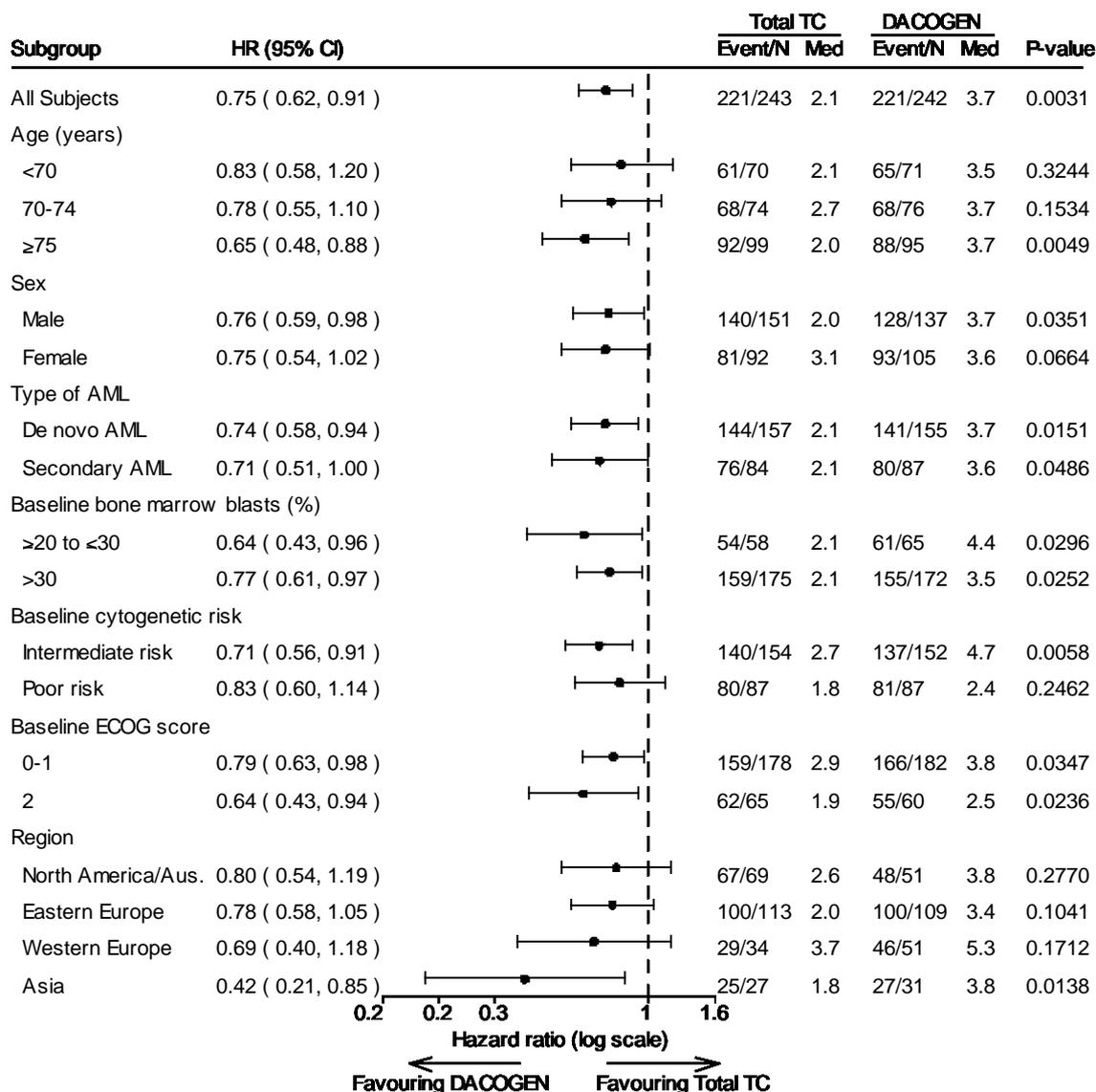
Endpunkt	Parameter Schätzung (SE)	HR	95 % KI	p-Wert
Progressionsfreies Überleben	-0,417 (0,160)	0,659	[0,482 – 0,901]	0,0090
SE = <i>Standard Error</i> , HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall				
[38] Robins and Finkelstein, Correcting for Non-compliance and Dependent Censoring in an AIDS Clinical Trial with Inverse Probability of Censoring Weighted (IPCW) Log-Rank Tests, Biometrics 2000.				

#### 4.4.4.5.2 Subgruppenanalysen zum Progressionsfreien Überleben

Um eventuell auftretende Unterschiede in den einzelnen Subgruppen aufdecken zu können, wurden diese mit Hilfe einer *Cox-Regression* genauer analysiert. Die nachfolgenden Ergebnisse werden für den Datensatz zum Studienprotokoll gemäß dem geplanten Auswertungszeitraum CCO 2009 dargestellt.

Die Subgruppenanalysen und Interaktionstests zeigen, dass sich keine Patientencharakteristika, die zur Baseline erhoben worden sind, als prognostisch oder prädiktiv in Bezug auf das progressionsfreie Überleben bei Anwendung von Decitabin erweisen.

Signifikante Ergebnisse ergaben sich für Patienten >75 Jahre, mit einer *de novo* AML, mit einer Blastenzahl im Knochenmark >20 %, bei einem mittleren zytogenetischen Risiko sowie allen ECOG PS (Abbildung 12).



AML = acute myeloid leukemia, Aus. = Australia, CI = confidence interval, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, HR = hazard ratio, Med = median (months), TC = patient's choice of treatment with physician's advice  
 Note: p-value is based on two sided log-rank test stratified by age, cytogenetic risk, ECOG performance status.

Generated by feff902.sas, 13AUG2012 17:01

Abbildung 12: Subgruppenanalyse zum Progressionsfreien Überleben (CCO 2009: ITT-Datensatz)

Quelle: [29], S. 10.

Es wurden Interaktionstests in allen prädefinierten Subgruppen und dem Alter durchgeführt. Es ließen entsprechend der vom IQWiG vorgeschlagenen Kategorisierung zur Beurteilung von Interaktionen weder Hinweise noch Belege für einzelne Patientencharakteristika als Effektmodifikator finden.

Tabelle 4-22 O: Interaktionen zwischen der Behandlung und den Subgruppen zum Progressionsfreien Überleben (CCO 2009: ITT-Datensatz)

Subgruppe/Kategorie	Decitabin vs. TC insgesamt		Interaktionstest
	HR [95 % KI]	p-Wert	p-Wert
<b>Alter (Jahre)</b>			0,8358
<70	0,81 [0,57;1,16]	0,2511	
70-74	0,78 [0,56;1,09]	0,1492	
≥ 75	0,71 [0,53;0,96]	0,0242	
<b>Geschlecht</b>			0,8533
Männlich	0,76 [0,60;0,96]	0,0239	
Weiblich	0,79 [0,58;1,06]	0,1154	
<b>AML-Typ</b>			0,9872
<i>De novo</i> AML	0,76 [0,60;0,96]	0,0217	
Sekundäre AML	0,76 [0,56;1,05]	0,0931	
<b>Blastenzahl im Knochenmark (%)</b>			0,6337
20-30	0,71 [0,49;1,02]	0,0626	
>30	0,78 [0,63;0,98]	0,0308	
<b>Zytogenetisches Risiko</b>			0,2722
Mittleres Risiko	0,71 [0,56;0,91]	0,0055	
Schlechtes Risiko	0,89 [0,65;1,21]	0,4552	
<b>ECOG PS</b>			0,2401
0-1	0,81 [0,65;1,01]	0,0588	
2	0,63 [0,44;0,91]	0,0127	
<b>Region</b>			0,5147
Nordamerika/Australien	0,81 [0,56;1,18]	0,2711	
Osteuropa	0,80 [0,61;1,06]	0,1240	
Westeuropa	0,77 [0,48;1,22]	0,2631	
Asien	0,51 [0,30;0,88]	0,0164	
AML = akute myeloische Leukämie, ECOG = <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> , HR = <i>Hazard Ratio</i> , TC = Therapie der Wahl. Anmerkung: Ein HR <1 indiziert einen Vorteil für Decitabin.			
Quelle: [29], S. 15.			

#### 4.4.4.5.3 Ereignisfreies Überleben (CCO 2009)

Das EFS wurde definiert als Therapieversagen (Abbruch aufgrund von Tod, Progression der Erkrankung oder behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse), Rezidiv, Tod aus anderem Grund oder letzte Nachuntersuchung. Die ereignisfreie Überlebenszeit wurde gezählt vom Tag der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Eintretens eines der oben genannten Ereignisse.

Die mediane ereignisfreie Überlebensdauer (*Event-Free Survival*, EFS) im TC-Arm war kürzer (2,1 Monate; 95 % KI: 1,9; 2,8) als im Decitabin-Arm (3,5 Monate; 95 % KI: 2,5; 4,1). Das HR beträgt 0,75 (95 % KI: 0,62; 0,90;  $p=0,0025$ ), was einer Risikoreduktion von 25 % durch eine Behandlung mit Decitabin entspricht (Abbildung 13).

Die Mehrzahl der Ereignisse waren Therapieversager, wovon mehr im TC-Arm als im Decitabin-Arm stattfanden (67,1 % vs. 65,7 %). Dabei handelte es sich in beiden Armen bei fast der Hälfte der Fälle um die Progression der Erkrankung (47,7 % vs. 40,5 %). Ein Rezidiv erlitten weniger Patienten im TC-Arm als im Decitabin-Arm (5,8 % vs. 15,3 %). Hingegen verstarben mehr Patienten im TC-Arm als im Decitabin-Arm (19,3 % vs. 11,2 %).

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „ereignisfreies Überleben“ muss jedoch aufgrund des *cross-overs* als „hoch“ eingestuft werden (Einschätzung des Verzerrungspotenzials siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3). Die Ergebnissicherheit bleibt von dieser Einschätzung jedoch unberührt, da ein *cross-over*, das maßgeblich für die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist, tendenziell zu einer Überschätzung des Therapieeffektes im Kontrollarm führt und somit den Therapieeffekt von Decitabin unterschätzt.

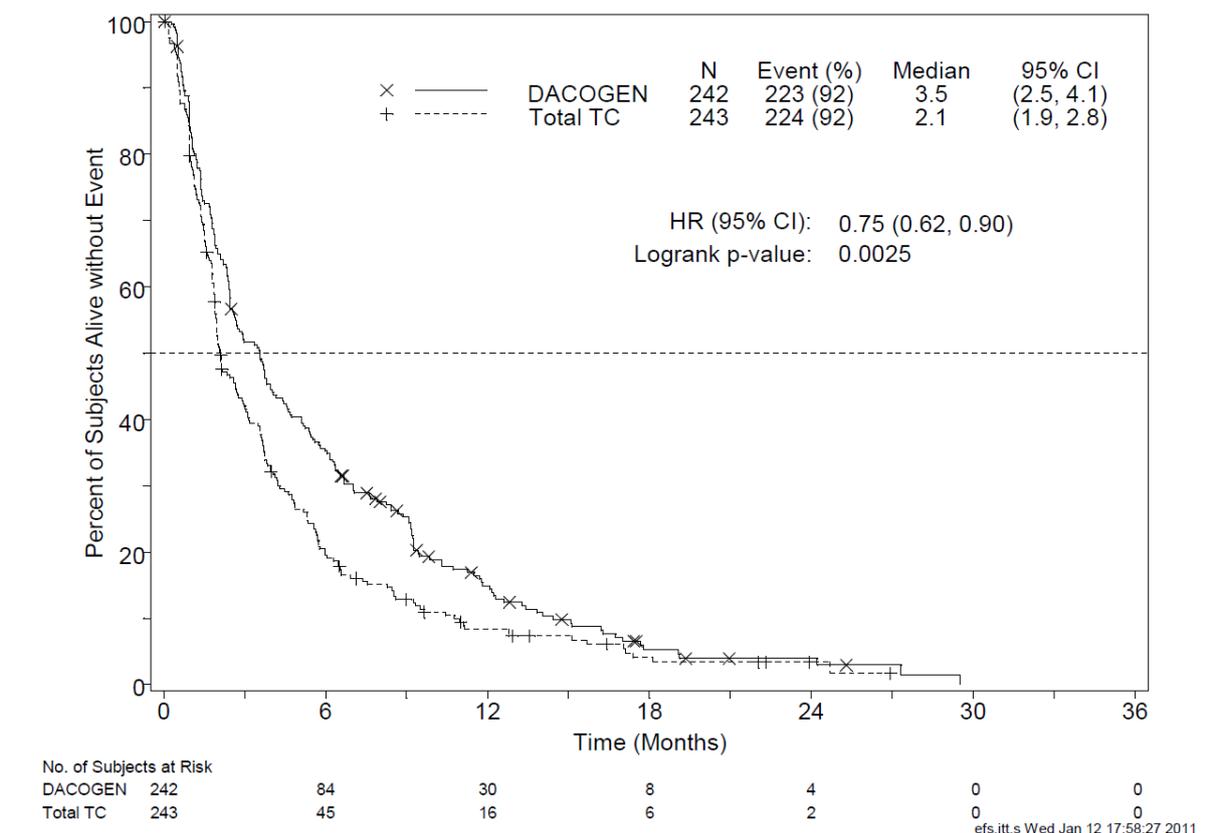


Abbildung 13: Ereignisfreies Überleben (Kaplan-Meier-Kurve) (CCO 2009: ITT-Datensatz)  
Quelle: [28], S. 106.

#### 4.4.4.5.4 Nächte im Krankenhaus (CCO 2009)

Neben verschiedenen weiteren bereits genannten Kriterien, wie die Abschwächung von Symptomen oder die Erreichung einer Remission, spielt auch die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus eine Rolle hinsichtlich der Morbidität eines Patienten. Für Patienten  $\geq 65$  Jahre stehen weiterhin Symptomkontrolle und Krankheitsstabilität als Therapieziele im Vordergrund. Dabei sollten lange Hospitalisierungen vermieden werden.

In der Studie DACO-016 wurden im Studienzeitraum in der Decitabin-Gruppe 42,1 % der Nächte und in der TC-Gruppe 43,2 % der Nächte im Krankenhaus verbracht (Tabelle 4-22 P).

Tabelle 4-22 P: Nächte im Krankenhaus (CCO 2009: ITT-Datensatz)

	TC (n=243)	Decitabin (n=242)
<b>Nächte im Krankenhaus (%)</b>		
N	182	191
Durchschnitt (SD)	43,2 (33,58)	42,1 (30,86)
Median	39,0	34,0
Spanne	(1;100)	(0;104)
<b>Nächte im Krankenhaus wegen UE (%)</b>		
N	100	132
Durchschnitt (SD)	25,3 (24,20)	28,0 (27,62)
Median	20,0	17,5
Spanne	(0;100)	(0;100)
UE = Unerwünschtes Ereignis; SD = <i>Standard Deviation</i> (Standardabweichung); TC = Therapie der Wahl Anmerkung: Anzahl der Nächte im Krankenhaus wurde adjustiert für das tatsächliche Eintreten, kalkuliert durch die Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit Krankenhausaufenthalt dividiert durch die Dauer der Studienbehandlung.		
Quelle: [28], S. 110.		

Trotz der höheren Anzahl an Behandlungszyklen aufgrund des längeren medianen Überlebens im Decitabin-Arm ist die berichtete gleiche Hospitalisierungsdauer als Vorteil von Decitabin-Patienten zu werten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hospitalisierung“ wird als „niedrig“ eingeschätzt (Einschätzung des Verzerrungspotenzials siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

#### 4.4.4.5 Transfusionsunabhängigkeit (CCO 2009)

Patienten leiden im fortschreitenden Verlauf der Erkrankung unter progredienten Krankheits-symptomen, da das Ansteigen der Blastenzahlen im Knochenmark bzw. peripheren Blut zu einer Verschlechterung der absoluten Erythrozyten-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen führt. Hämatologische, unerwünschte Ereignisse werden daher mittels frühzeitiger Anwendung einer unterstützenden Transfusionsgabe behandelt. Bei Anämie kann die Gabe eines Erythrozytenkonzentrats (EK), bei einer Thrombozytopenie die Gabe von Blutplättchen (Thrombozyten) indiziert sein. Sind keine oder nur geringe hämatologische unerwünschte Ereignisse vorhanden und müssen daher keine Transfusionen gegeben werden, spricht man von einer Transfusionsunabhängigkeit. Eine Transfusionsunabhängigkeit kann als eine mögliche Linderung oder Verzögerung der AML gedeutet werden. Da Transfusionen häufig nur in speziellen hämato-onkologischen Zentren verabreicht werden, die einen Mindestaufenthalt von mehreren Stunden erfordern und zudem jede Transfusion mit einem immanenten Infektions- und Immunsuppressionsrisiko behaftet ist, trägt darüber hinaus eine Transfusionsunabhängigkeit aufgrund der Einschränkungen des täglichen Lebens in hohem Maße zur Unabhängigkeit der an AML erkrankten Patienten bei [35].

Aber auch die Morbidität der Patienten könnte sich durch eine Vermeidung von Transfusionen und der damit verbundenen Verminderung des Risikos für akute Infektionen durch Übertragung von Bakterien, chronischen Infektionen durch Übertragung von Viren, von Transfusionsassoziiierter akuter Lungeninsuffizienz, von Immunmodulationen und von Komplikationen durch Verwechslung verbessern [32]. Bereits zu Beginn der Therapie erhielten 85 Patienten (35 %) im Decitabin-Arm sowie 83 Patienten (34 %) im TC-Arm Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten (TK). Aufgrund eines verbesserten hämatologischen Profils wurden von diesen Patienten im Laufe der Studie signifikant mehr Patienten unter Decitabin transfusionsunabhängig als unter TC (31 % vs. 13 %;  $p=0,0069$ ). Dies bedeutet, dass über einen Zeitraum von mindestens acht Wochen keine Thrombozytentransfusionen an die vormals transfusionspflichtigen Patienten verabreicht werden mussten. Ein ähnliches Ergebnis konnte auch für die Transfusionshäufigkeit von Erythrozytenkonzentraten gezeigt werden. Hier erhielten zu Beginn der Studie 168 Patienten (69 %) im Decitabin-Arm und 162 Patienten (67 %) im TC-Arm Erythrozytentransfusionen. Von diesen zu Beginn der Therapie transfusionspflichtigen Patienten bekamen über mindestens acht Wochen 44 Patienten (26 %) aus der Decitabin-Gruppe und 21 Patienten (13 %) aus der TC-Gruppe keine weiteren Erythrozytenkonzentrate. Dieses Ergebnis war ebenfalls statistisch signifikant ( $p=0,0026$ ). [10]

Hinsichtlich der Gesamtdauer der Transfusionsunabhängigkeit der zu Beginn der Studie transfusionsabhängigen Patienten waren insgesamt sowohl hinsichtlich der Thrombozyten- als auch der Erythrozytenkonzentratgaben jeweils signifikant mehr Patienten unter Decitabin-Therapie transfusionsunabhängig als unter TC. So waren beispielsweise 74 Patienten (31 %) unter Decitabin vs. 45 Patienten (19 %) unter TC länger als 20 Wochen ohne Thrombozytentransfusionen ( $p=0,002$ )

Mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer, die zu Beginn der Studie unabhängig von einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten war, wurde im Verlauf der Studie transfusionsabhängig (Decitabin = 61 % / TC = 68 %). Es zeigte sich allerdings kein Unterschied zwischen beiden Armen ( $p=0,3583$ ). Dagegen waren im Decitabin-Arm nach Studienbeginn im Vergleich zu TC signifikant weniger Patienten abhängig von einer Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (43 % vs. 54 %,  $p=0,0375$ ), die zu Studienbeginn transfusionsunabhängig waren.

Tabelle 4-22 Q: Transfusionsunabhängigkeit von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten (CCO 2009: ITT-Datensatz)

<b>Erythrozytenkonzentrate</b>			
	<b>TC insgesamt (n=243)</b>	<b>Decitabin (n=242)</b>	
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>p-Wert(a)</b>
<b>Transfusionsunabhängig zu Studienbeginn</b>	81/243 (33)	74/242 (31)	
unabhängig während der Studie (≥8 Wochen)	26/81 (32)	29/74 (39)	
abhängig während der Studie	55/81 (68)	45/74 (61)	0,3583
<b>Transfusionsabhängig zu Studienbeginn</b>	162/243 (67)	168/242 (69)	
unabhängig während der Studie (≥8 Wochen)	21/162 (13)	44/168 (26)	
abhängig während der Studie	141/162 (87)	124/168 (74)	0,0026
<b>Unabhängig während der Studie (≥8 Wochen)</b>	47/243 (19)	73/242 (30)	
95 % KI	(14,6; 24,9)	(24,5; 36,4)	
<b>Dauer der Transfusionsunabhängigkeit</b>			
≥8 Wochen	47/243 (19)	73/242 (30)	0,0058
≥12 Wochen	38/243 (16)	59/242 (24)	0,0162
≥16 Wochen	30/243 (12)	52/242 (21)	0,0073
≥20 Wochen	25/243 (10)	46/242 (19)	0,0067
≥24 Wochen	22/243 (9)	40/242 (17)	0,0138
TC = Therapie der Wahl			
<sup>(a)</sup> p-Wert nach dem <i>Cochran Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test</i>			
Quelle: [29], S. 7.			

<b>Thrombozytenkonzentrate</b>			
	<b>TC insgesamt (n=243)</b>	<b>Decitabin (n=242)</b>	
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>p-Wert(a)</b>
<b>Transfusionsunabhängig zu Studienbeginn</b>	160/243 (66)	157/242 (65)	
unabhängig während der Studie (≥8 Wochen)	73/160 (46)	90/157 (57)	
abhängig während der Studie	87/160 (54)	67/157 (43)	0,0375
<b>Transfusionsabhängig zu Studienbeginn</b>	83/243 (34)	85/242 (35)	
unabhängig während der Studie (8 Wochen)	11/83 (13)	26/85 (31)	
abhängig während der Studie	72/83 (87)	59/85 (69)	0,0069
<b>Unabhängig während der Studie (≥8 Wochen)</b>	84/243 (35)	116/242 (48)	
95 % KI	(28.6; 40.9)	(41.5; 54.4)	
<b>Dauer der Transfusionsunabhängigkeit</b>			
≥8 Wochen	84/243 (35)	116/242 (48)	0,0028
≥12 Wochen	61/243 (25)	100/242 (41)	0,0002
≥16 Wochen	52/243 (21)	86/242 (36)	0,0006
≥20 Wochen	45/243 (19)	74/242 (31)	0,0020
≥24 Wochen	38/243 (16)	65/242 (27)	0,0025
TC = Therapie der Wahl			
<sup>(a)</sup> p-Wert nach dem <i>Cochran Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test</i>			
Quelle: [29], S. 7.			

Die Transfusionsunabhängigkeit der Patienten ist unter anderen ein Kriterium für das Erreichen einer kompletten Remission der AML. Die Erholung des Knochenmarks in der Phase der Remission führt dazu, dass Erythrozyten und Thrombozyten wieder in ausreichender Zahl produziert werden. Insofern korrelieren die signifikanten Ergebnisse zum Vorteil von Decitabin hinsichtlich kompletter Remissionen (CR) oder kompletter Remissionen mit inkompletter Thrombozytenerholung mit der Transfusionsunabhängigkeit der Patienten. Hiervon haben insbesondere die zu Beginn der Studie transfusionsabhängigen Patienten signifikant profitiert. Damit ist das Erreichen einer Remission der Patienten häufig mit einer patientenrelevanten Unabhängigkeit der Patienten von Transfusionen verbunden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Transfusionsunabhängigkeit“ wird als „niedrig“ bewertet (Einschätzung des Verzerrungspotenzials siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5).

#### 4.4.4.5.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CCO 2009)

Zur Messung der Lebensqualität wurde ein Fragebogen *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-30)* eingesetzt, der von den Patienten zu definierten Zeitpunkten der Studie auszufüllen war. Dieser Fragebogen ist kein AML-spezifischer Fragebogen, sondern entspricht dem allgemeinen Standard der Onkologie bei der Durchführung von klinischen Studien.

Die Lebensqualität wurde zu Studienbeginn und am ersten Tag von Zyklus 3, 4 und 6 sowie am Ende der Studienbehandlung gemessen. Der Anteil der ausgefüllten Fragebögen nahm mit jedem Erfassungszeitpunkt in jedem Studienarm ab. Insgesamt betrug der Anteil zurück erhaltener Fragebögen 69,1 % (Decitabin 66,3 % / Gesamt TC 72,2 %).

Die Lebensqualität unter Decitabin gegenüber der Vergleichstherapie erscheint vergleichbar, eventuell leicht verbessert zu sein.

Tabelle 4-22 R: Ergebnisse zu Lebensqualität

	<b>TC insgesamt</b>	<b>Decitabin</b>	<b>p-Wert</b>
	N (%)	N (%)	
<b>Allgemeiner Gesundheitsstatus</b>			
Änderung zum Ausgangswert* > -10 Punkte	74 (68,5)	80 (70,8)	
Änderung zum Ausgangswert* ≤ -10 Punkte	34 (31,5)	33 (29,2)	
Gesamt	108	113	0,7704
<b>Fatigue-Subskala</b>			
Änderung zum Ausgangswert* > -10 Punkte	69 (63,9)	72 (63,7)	
Änderung zum Ausgangswert* ≤ -10 Punkte	39 (36,1)	41 (36,3)	
Gesamt	108	113	1,0000
* Differenz aus dem Wert am Tag 1 des dritten Zyklus und dem Score vor der Randomisierung.			
Quelle: [20], und [28], S. 552 und 557.			

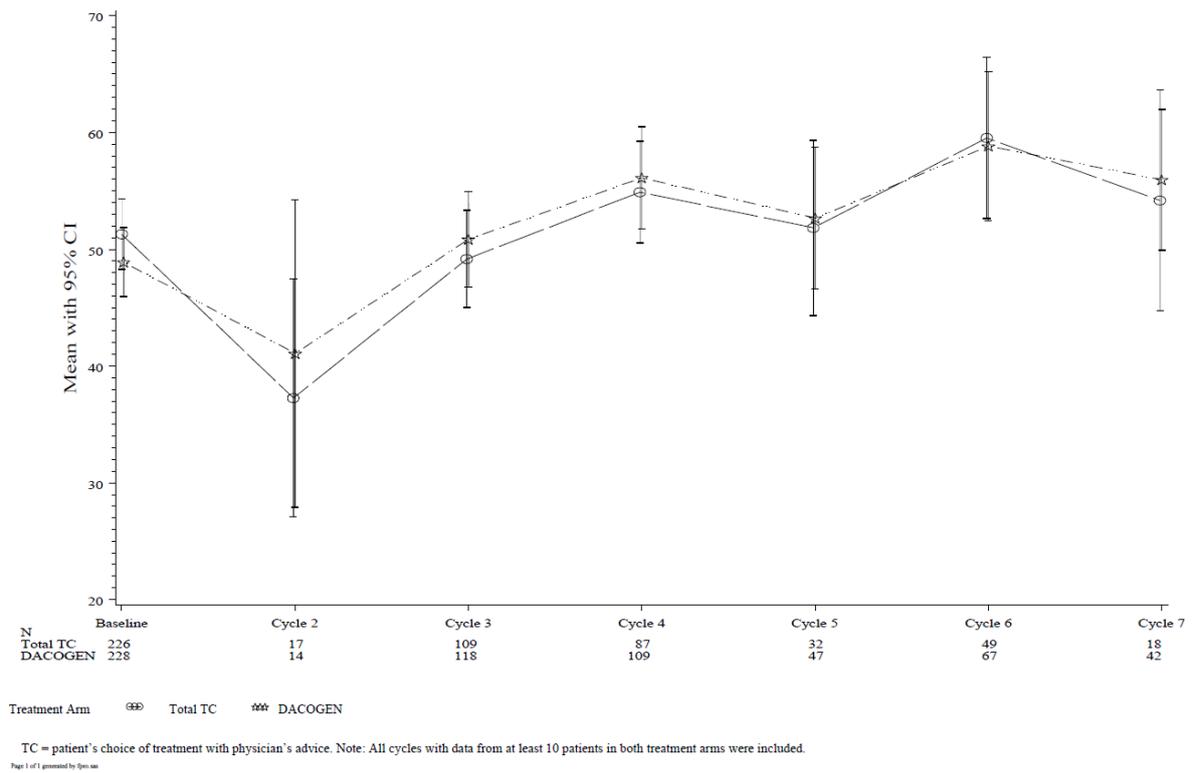


Abbildung 14: Ergebnisse zum allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-30 (CCO 2009: ITT-Datensatz)  
 Quelle: [28], S. 715.

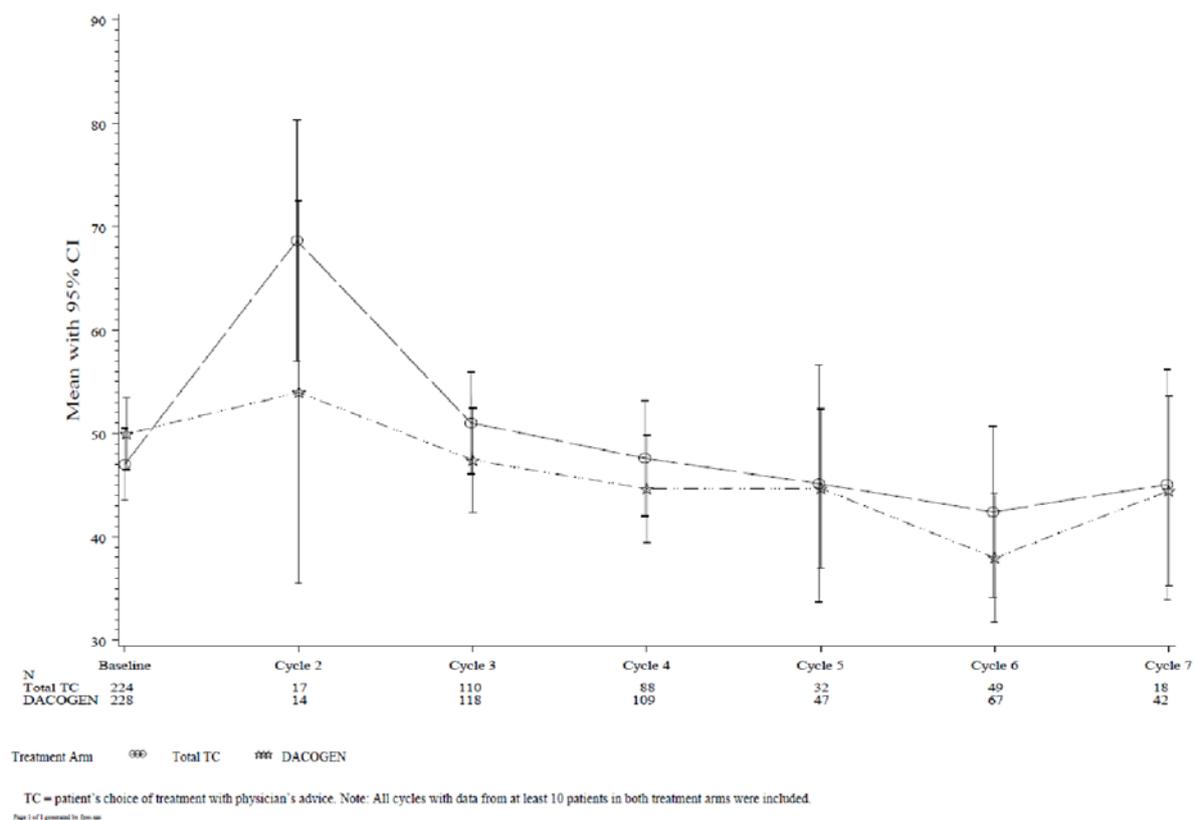


Abbildung 15: Ergebnisse zur Fatigue-Subskala des EORTC QLQ-30 (CCO 2009: ITT-Datensatz)

Quelle: [28], S. 721.

Aufgrund des festgestellten Rücklaufs und da es sich beim EORTC QLQ-30 um keinen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Lebensqualität handelt, erscheint eine Interpretation der Ergebnisse nicht eindeutig. In allen Studienarmen waren Maßnahmen zur Steigerung der Lebensqualität zugelassen. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wird folglich als „hoch“ eingeschätzt (Einschätzung des Verzerrungspotenzials siehe Abschnitt 4.4.4.5.6).

#### 4.4.4.5.7 Fazit

Da aufgrund der Schwere der AML eine Heilung generell und vor allem in der hier vorliegenden älteren Studienpopulation nur in Ausnahmefällen vorkommt, besteht eine spürbare Linderung der Erkrankung für die Patienten darin, den progredienten und vor allem raschen Krankheitsverlauf zu verzögern, sowie die krankheitsbedingte Morbidität zu verringern und die Lebensqualität zu verbessern. Gemessen wurde diese Verzögerung als progressionsfreies Überleben. Hier zeigten sich in der Auswertung Vorteile von Decitabin gegenüber Cytarabin. Decitabin führte zu einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben und bei transfusionsabhängigen Patienten zu einer signifikanten Transfusionsunabhängigkeit. Hinsichtlich der Verringerung der Nächte im Krankenhaus und einer Verbesserung der Lebensqualität ist Decitabin gegenüber den Vergleichstherapien mindestens als gleichwertig, möglicherweise als leicht vorteilhaft anzusehen. Zusammenfassend trägt Decitabin somit zu einer

deutlich spürbaren Linderung der Erkrankung gerade in der Patientenpopulation der über 65-Jährigen bei. Damit konnte auch für die Linderung der Erkrankung ein Zusatznutzen für die ältere Patientenpopulation mit einer AML, für die eine Standardtherapie nicht mehr in Frage kommt, gezeigt werden.

#### **4.4.4.6 Relevante Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) und Bedeutsame Vermeidung anderer unerwünschter Ereignisse (UE)**

Aufgrund der Morbidität als Folge der Schwere der Erkrankung und der körperlich sehr belastenden therapeutischen Darreichung von Zytostatika kommt es im Behandlungsverlauf einer AML naturgemäß zum gehäuften Auftreten von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen (SUE). Zusätzlich muss in Betracht gezogen werden, dass es sich bei der hier vorliegenden Studienpopulation um eine Hochrisiko-Population handelt, der die normale Hochdosis-Chemotherapie nicht mehr zugemutet werden kann. Dieses erklärt das vermehrte Maß an während der Studie aufgetretenen (S)UEs.

Unerwünschte Ereignisse werden folgendermaßen eingeteilt [36]:

- Geringe/leichte unerwünschte Ereignisse (Grad I) klingen spontan und ohne spezielle therapeutische Gegenmaßnahmen ab. Die vorgesehene onkologische Therapie kann ohne Unterbrechung fortgesetzt werden.
- Mäßige/deutliche unerwünschte Ereignisse (Grad II) sind in der Regel ambulant und mit einfachen Medikamenten zu behandeln und verursachen keine wesentliche Verzögerung (<10 %), Modifikation oder kurze Unterbrechung der onkologischen Therapie.
- Starke/ausgeprägte unerwünschte Ereignisse (Grad III) führen zur Einweisung ins Krankenhaus und Einleitung intensiver medikamentöser/supportiver Maßnahmen (z. B. zentral wirksame Analgetika, PEG-Anlage); sie führen oft zu Unterbrechung bzw. Verzögerung oder Dosismodifikation (>10 %) der geplanten Therapie.
- Lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse (Grad IV) führen zur notfallmäßigen Aufnahme ins Krankenhaus und zu intensivmedizinischen oder chirurgischen Intervention; meist kommt es zum Therapieabbruch, da sonst in kurzer Zeit der Tode eintreten kann.

Aber auch fehlende (Grad 0) und letale UE (Grad 5) werden dokumentiert. Im Alltag müssen ausgeprägte und lebensbedrohliche UE besonders sorgfältig im Verlauf und in ihrer Intensität charakterisiert werden.

In Tabelle 4-22 S sind die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse gemäß Fachinformation [26] für Decitabin dargestellt. Die unerwünschten Ereignisse werden nach Häufigkeitskategorien aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien werden wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die unerwünschten Ereignisse in absteigender Reihenfolge ihres Schweregrads gemäß der Angabe in der Fachinformation angeführt.

Tabelle 4-22 S: Unerwünschte Ereignisse (CCO 2009: Safety-Datensatz)

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	unerwünschtes Ereignis	Häufigkeit	
			Alle Grade <sup>a</sup> (%)	Grad 3-4 <sup>a</sup> (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Pneumonie*	24	20
		Harnwegsinfektion	15	7
	Häufig	Septischer Schock*	6	4
		Sepsis*	9	8
		Sinusitis	3	1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Febrile Neutropenie*	34	32
		Neutropenie	32	30
		Thrombozytopenie <sup>b</sup>	41	38
		Anämie	38	31
		Leukopenie	20	18
	Gelegentlich	Panzytopenie*	<1	<1
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit einschließlich anaphylaktischer Reaktionen <sup>c</sup>	1	<1
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen	16	1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Sehr häufig	Epistaxis	14	2
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe	31	2
		Erbrechen	18	1
		Übelkeit	33	< 1
	Häufig	Stomatitis	7	1
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom)	<1	nicht beobachtet
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Darreichungsort	Sehr häufig	Pyrexie	48	9
<sup>a</sup> schwerster Grad nach den <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) des National Cancer Institute <sup>b</sup> einschließlich Blutung in Verbindung mit Thrombozytopenie, einschließlich Fälle mit letalem Ausgang <sup>c</sup> einschließlich der bevorzugten Termini: Überempfindlichkeit, Arzneimittelüberempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, anaphylaktoide Reaktion, anaphylaktoider Schock. * umfasst Ereignisse mit letalem Ausgang.				
Quelle: [26].				

#### 4.4.4.6.1 Unerwünschte Ereignisse CCO 2009

Die meisten Patienten erlitten im Verlauf der Studie mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Decitabin 80 %; Cytarabin 72 %; SC 41 %) [28].

Tabelle 4-22 T: Übersicht zu unerwünschten Ereignissen Decitabin versus TC (CCO 2009: Safety-Datensatz)

Endpunkt Studie	Decitabin/SC		TC/SC insgesamt		Decitabin/SC vs. TC/SC	
	Gesamt N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert
UE	238	237 (>99)	237	231 (97)	1,02 [1,00; 1,04]	0,052
SUE	238	190 (80)	237	162 (68)	1,16 [1,05; 1,33]	0,005
SUE behandlungsbedingt	238	86 (36)	237	66 (28)	1,33 [1,00; 1,69]	0,057
Abbruch wegen UE	238	90 (38)	237	96 (41)	0,93 [0,75; 1,16]	0,563
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Darreichungsort	238	193 (81)	237	178 (75)	1,08 [0,98; 1,19]	0,111
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	238	184 (77)	237	142 (60)	1,28 [1,14; 1,47]	0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	238	183 (77)	237	154 (65)	1,18 [1,05; 1,33]	0,005
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	238	170 (71)	237	158 (67)	1,08 [0,95; 1,20]	0,261
UE = unerwünschtes Ereignis, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, SC = unterstützende Maßnahmen, TC = Therapie der Wahl Anmerkung: Auftreten basiert auf der Anzahl der Individuen, nicht der Ereignisse. Anmerkung: Ein unerwünschtes Ereignis wurde als behandlungsbedingt gewertet, wenn es als „möglich“, „vermutlich“ oder „sicher“ behandlungsbedingt berichtet wurde. p-Wert aus unbedingtem exakten Test (Methode nach <i>Boschloo (Barnard-Test)</i> ) Quellen: [29], S. 26.						

Zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie aufgrund von behandlungsbedingten UE kam es bei 14 Decitabin-Patienten und bei 17 Patienten, die Cytarabin erhielten (6 % vs. 8 %) [28]. Insgesamt gab es 58 Todesfälle aufgrund von UE im Decitabin-Arm vs. 46 Todesfälle im TC-Arm. Eine Anpassung an die verlängerte Exposition von Decitabin (1609.7 Patientenmonate) im Vergleich zum TC-Arm (1076.9 Patientenmonate) ergab, dass die Gesamtmortalität pro Patientenjahr bei 0,43 (95 % KI: 0,33; 0,56) für Dacogen und bei 0,51 (95 % KI: 0,38; 0,68) für TC lag [28].

Tabelle 4-22 U: Übersicht zu unerwünschten Ereignissen Decitabin versus Cytarabin (CCO 2009: Safety-Datensatz)

Endpunkt Studie DACO-016	Decitabin/SC		Cytarabin/SC		Decitabin/SC vs. Cytarabin/SC	
	Gesamt N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p- Wert
UE	238	237 (>99)	208	208 (100)	1,00 [0,99; 1,00]	1,000
SUE	238	190 (80)	208	150 (72)	1,11 [1,00; 1,23]	0,053
SUE behandlungsbe- dingt	238	86 (36)	208	66 (32)	1,14 [0,88; 1,47]	0,352
Abbruch wegen UE	238	90 (38)	208	93 (45)	0,85 [0,68; 1,05]	0,142
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Darreichungsort	238	193 (81)	208	162 (78)	1,04 [0,94; 1,15]	0,393
Infektionen und para- sitäre Erkrankungen	238	184 (77)	208	130 (63)	1,23 [1,09; 1,41]	0,002
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems	238	183 (77)	208	145 (70)	1,10 [0,98; 1,23]	0,098
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	238	170 (71)	208	146 (70)	1,02 [0,89; 1,15]	0,825
UE = unerwünschtes Ereignis, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, SC = unterstützende Maßnahmen, TC = Therapie der Wahl						
Anmerkung: Auftreten basiert auf der Anzahl der Individuen, nicht der Ereignisse.						
Anmerkung: Ein unerwünschtes Ereignis wurde als behandlungsbedingt gewertet, wenn es als „möglich“, „vermutlich“ oder „sicher“ behandlungsbedingt berichtet wurde.						
Quelle: [29], S. 27.						

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte folgendes einbezogen werden: Insgesamt erhielten Patienten, die dem Decitabin-Arm zugeteilt waren, eine länger andauernde Behandlung als Patienten, die im Cytarabin-Arm waren (im Median 4,4 Monate vs. 2,4 Monate), verbunden mit weniger Behandlungszyklen (im Median 4,0 vs. 2,0). Umgerechnet auf Patienten-Monate bedeutet dies eine Exposition von 1.610 Patienten-Monaten für Decitabin gegenüber 969 Patienten-Monaten für Cytarabin. Diese verlängerte Exposition gegenüber Decitabin im Vergleich zu Cytarabin geht gleichzeitig auch mit einer verlängerten Berichtsperiode von unerwünschten Ereignissen einher und kann eine mögliche Erklärung für die ebenfalls etwas höhere Rate an unerwünschten Ereignissen in diesem Studien-Arm sein.

Um den Einfluss der Expositionszeit auf die Rate der unerwünschten Ereignisse zu ermitteln, wurden Expositions-adjustierte Inzidenzraten bestimmt. Bei dieser Analyse wurde die Dauer bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ermittelt und die Rate bezogen auf 100 Patienten-Monate hochgerechnet. Bei dieser Analyse zeigt sich nunmehr kein signifikanter

Nachteil ( $p=0,2160$ ) mehr für Decitabin im Bereich der Organklassen Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Tabelle 4-22 V). Für die Organklassen „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden“ sowie „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ zeigen sich nunmehr statistisch signifikant weniger Ereignisse im Decitabin-Arm. In Bezug auf die Anzahl aller Patienten mit UE ist eine Behandlung mit Decitabin auch unter Berücksichtigung eines adjustierten Signifikanzniveaus aufgrund von multiplem Testen signifikant von Vorteil ( $p=0,0001$ ).

Tabelle 4-22 V: Expositions-adjustierte Inzidenzraten (EAIR)\* der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAE) pro 100 Patienten-Monate nach MedDRA Organklassensystem mit P-Wert für die Differenz zwischen Decitabin und TC (CCO 2009: Safety-Datensatz).

Organklassensystem nach MedDRA	Decitabin/SC		TC/SC insgesamt		Differenz Decitabin/SC - TC/SC **		
	Rate	[95 %-KI]	Rate	[95 %-KI]	Rate	[95 %-KI]	p-Wert
<b>DACO-016</b>							
UE	0,018	[0,015 - 0,020]	0,026	[0,022 - 0,029]	-0,008	[-0,012 - -0,004]	0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Darreichungsort	0,200	[0,172 - 0,228]	0,274	[0,234 - 0,315]	-0,074	[-0,123 - -0,025]	0,0031
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,084	[0,071 - 0,096]	0,096	[0,080 - 0,112]	-0,013	[-0,032 - -0,007]	0,2160
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,508	[0,435 - 0,5829]	0,629	[0,530 - 0,729]	-0,121	[-0,245 - -0,003]	0,0552
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,099	[0,084 - 0,114]	0,137	[0,116 - 0,159]	-0,038	[-0,064 - -0,012]	0,0044
TC = Therapie der Wahl MedDra = <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung) * [31], wobei sich die EAIR auf die Dauer bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses beziehen ** Differenz = Decitabin – Total TC: Negative Werte sind zu Gunsten von Decitabin. Die signifikanten p-Werte sind zu Gunsten von Decitabin.							
Quelle: [29], S. 29.							

Die häufigsten Grad III bzw. IV Ereignisse, die durch die Medikation bedingt waren (*Treatment-Emergent Adverse Event* – TEAE) waren Thrombozytopenien (Decitabin: 40 %; Cytarabin: 35 %; SC: 14 %) sowie Anämien (Decitabin: 34 %; Cytarabin: 27 %; SC: 14 %) (Tabelle 4-22 W).

Tabelle 4-22 W: Übersicht zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen Grad 3 und 4 (CCO 2009: Safety-Datensatz)

	TC		Cytarabin		TC insgesamt		Decitabin (n=238)	
	SC (n=29)		(n=208)		(n=237)			
Unerwünschtes Ereignis	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Jedes UE Grad 3 oder 4	16	55	188	90	204	86	221	93
Thrombozytopenie	4	14	73	35	77	32	95	40
Anämie	4	14	56	27	60	25	80	34
Febrile Neutropenie	0	0	51	25	51	22	76	32
Neutropenie	1	3	41	20	42	18	76	32
Leukopenie	0	0	20	10	20	8	47	20
Pneumonie	4	14	39	19	43	18	51	21
Bronchopneumonie	3	10	9	4	12	5	10	4
Krankheitsprogression	2	7	46	22	48	20	43	18
Verschlechterung des Allgemeinzustands	5	17	33	16	38	16	30	13
Pyrexie	3	10	17	8	20	8	24	10
Hypokaliämie	5	17	19	9	24	10	27	11
Dyspnoe	3	10	11	5	14	6	16	7
SC = unterstützende Maßnahmen, TC = Therapie der Wahl								
Quelle: [30], S. 6.								

Die häufigsten SUE waren febrile Neutropenien (Decitabin: 24 %; Cytarabin: 16 %; SC: 0 %), Pneumonien (Decitabin: 20 %; Cytarabin: 16 %; SC: 10 %) sowie eine Krankheitsprogression (Decitabin: 11 %; Cytarabin: 14 %; SC: 7 %) (Tabelle 4-22 X).

Tabelle 4-22 X: Übersicht zu den häufigsten SUE ( $\geq 5\%$ ) (CCO 2009: Safety-Datensatz)

	TC			Decitabin (n=238)
	SC (n=29)	Cytarabin (n=208)	TC insgesamt (n=237)	
Unerwünschtes Ereignis	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)
Febrile Neutropenie	0 (0)	33 (16)	33 (14)	57 (24)
Thrombozytopenie	0 (0)	11 (5)	11 (5)	21 (9)
Anämie	0 (0)	12 (6)	12 (5)	15 (6)
Neutropenie	0 (0)	7 (3)	7 (3)	15 (6)
Pneumonie	3 (10)	33 (16)	36 (15)	48 (20)
Sepsis	1 (3)	9 (4)	10 (4)	15 (6)
Septischer Schock	0 (0)	8 (4)	8 (3)	15 (6)
Bronchopneumonie	3 (10)	9 (4)	12 (5)	9 (4)
Krankheitsprogression	2 (7)	29 (14)	31 (13)	27 (11)
Pyrexie	2 (7)	18 (9)	20 (8)	23 (10)
Verschlechterung des Allgemeinzustands	1 (3)	13 (6)	14 (6)	15 (6)
SC= unterstützende Maßnahmen, TC = Therapie der Wahl				
Quelle: [30], S. 6.				

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften von Decitabin erfolgt die Darstellung der unerwünschten Ereignisse und Einbeziehung unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (*UE of Special Interest*) (Tabelle 4-22 Y).

Tabelle 4-22 Y: Übersicht zu UE von besonderem Interesse ( $\geq 5\%$ ) (CCO 2009: Safety-Datensatz)

	TC						Decitabin (n=238)					
	SC (n=29)			Cytarabin (n=208)			TC insgesamt (n=237)					
	Ge- samt n (%)	Toxizitäts- grad, n (%)		Ge- samt n (%)	Toxizitäts- grad, n (%)		Ge- samt n (%)	Toxizitäts- grad, n (%)		Ge- samt n (%)	Toxizitäts- grad, n (%)	
	3	4		3	4		3	4		3	4	
Anzahl Patienten mit UE	10 (34)			127 (61)			137 (58)			167 (70)		
<b>Infektionen</b>	<b>9 (31)</b>	<b>5 (17)</b>	<b>4 (14)</b>	<b>106 (51)</b>	<b>76 (37)</b>	<b>30 (14)</b>	<b>115 (49)</b>	<b>81 (34)</b>	<b>34 (14)</b>	<b>150 (63)</b>	<b>91 (38)</b>	<b>59 (25)</b>
Febrile Neutropenie	0	0	0	51 (25)	41 (20)	10 (5)	51 (22)	41 (17)	10 (4)	76 (32)	59 (25)	17 (7)
Pneumonie	4 (14)	2 (7)	2 (7)	39 (19)	30 (14)	9 (4)	43 (18)	32 (14)	11 (5)	51 (21)	34 (14)	17 (7)
Harnwegsinfekt	1 (3)	1 (3)	0	5 (2)	5 (2)	0	6 (3)	6 (3)	0	15 (6)	14 (6)	1 (<1)
Sepsis	1 (3)	0	1 (3)	8 (4)	3 (1)	5 (2)	9 (4)	3 (1)	6 (3)	14 (6)	7 (3)	7 (3)
Septischer Schock	0	0	0	5 (2)	1 (<1)	4 (2)	5 (2)	1 (<1)	4 (2)	13 (5)	2 (1)	11 (5)
Bronchopneumonie	3 (10)	1 (3)	2 (7)	9 (4)	7 (3)	2 (1)	12 (5)	8 (3)	4 (2)	10 (4)	6 (3)	4 (2)
<b>Blutung</b>	<b>2 (7)</b>	<b>2 (7)</b>	<b>0</b>	<b>29 (14)</b>	<b>20 (10)</b>	<b>9 (4)</b>	<b>31 (13)</b>	<b>22 (9)</b>	<b>9 (4)</b>	<b>25 (11)</b>	<b>19 (8)</b>	<b>6 (3)</b>
<b>Andere kardiale Erkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>10 (5)</b>	<b>4 (2)</b>	<b>6 (3)</b>	<b>10 (4)</b>	<b>4 (2)</b>	<b>6 (3)</b>	<b>20 (8)</b>	<b>11 (5)</b>	<b>9 (4)</b>
<b>Herzrhythmusstörung</b>	<b>3 (10)</b>	<b>3 (10)</b>	<b>0</b>	<b>15 (7)</b>	<b>8 (4)</b>	<b>7 (3)</b>	<b>18 (8)</b>	<b>11 (5)</b>	<b>7 (3)</b>	<b>17 (7)</b>	<b>15 (6)</b>	<b>2 (1)</b>
Vorhofflimmern	2 (7)	2 (7)	0	9 (4)	5 (2)	4 (2)	11 (5)	7 (3)	4 (2)	9 (4)	9 (4)	0
<b>Hautausschlag</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3 (1)</b>	<b>3 (1)</b>	<b>0</b>	<b>3 (1)</b>	<b>3 (1)</b>	<b>0</b>	<b>10 (4)</b>	<b>8 (3)</b>	<b>2 (1)</b>
<b>Zentrales Nervensys- tem</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>5 (2)</b>	<b>2 (1)</b>	<b>3 (1)</b>	<b>5 (2)</b>	<b>2 (1)</b>	<b>3 (1)</b>	<b>5 (2)</b>	<b>1 (&lt;1)</b>	<b>4 (82)</b>
SC = unterstützende Maßnahmen, TC = Therapie der Wahl												
Quelle: [28], S. 155.												

#### 4.4.4.6.2 Unerwünschte Ereignisse CCO 2010

Wie schon zum Zeitpunkt CCO 2009 beobachtet, war die mediane Behandlungsdauer im Decitabin-Arm zum Zeitpunkt CCO 2010 länger als im TC-Arm (4,4 vs. 2,4 Monate). Dies muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Ein Update der Ergebnisse für den CCO 2010 zeigte, dass die Gesamtzahl der Patienten mit einem UE nahezu dieselbe wie zum CCO 2009 war, mit einem minimalen Anstieg ( $\leq 3\%$ ) in einigen Kategorien. Wie bereits bei der primären Analyse war die Inzidenz von UE in vielen UE-Kategorien in der Cytarabin-Gruppe und im Decitabin-Arm ähnlich (Tabelle 4-22 Z).

Tabelle 4-22 Z: Update zu unerwünschten Ereignissen Decitabin versus TC (CCO 2010: Safety-Datensatz)

Endpunkt Studie	Decitabin/SC		TC/SC insgesamt		Decitabin/SC vs. TC/SC	
	Gesamt N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert
UE	238	237 (>99)	237	231 (97)	1,02 [1,00; 1,04]	0,052
SUE	238	194 (82)	237	163 (69)	1,19 [1,06; 1,32]	0,002
SUE behandlungsbedingt	238	86 (36)	237	67 (28)	1,28 [0,98; 1,67]	0,066
Abbruch wegen UE	238	98 (41)	237	100 (42)	0,97 [0,78; 1,22]	0,849
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Darreichungs-ort	238	196 (82)	237	177 (75)	1,10 [1,00; 1,20]	0,041
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	238	186 (78)	237	142 (60)	1,30 [1,15; 1,47]	0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	238	184 (77)	237	154 (65)	1,19 [1,06; 1,33]	0,004
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	238	173 (73)	237	158 (67)	1,09 [0,97; 1,23]	0,156
UE = unerwünschtes Ereignis, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, SC = unterstützende Maßnahmen, TC = Therapie der Wahl Anmerkung: Auftreten basiert auf der Anzahl der Individuen, nicht der Ereignisse. Anmerkung: Ein unerwünschtes Ereignis wurde als behandlungsbedingt gewertet, wenn es als „möglich“, „vermutlich“ oder „sicher“ behandlungsbedingt berichtet wurde.						
Quelle: [29], S. 28.						

Insgesamt entsprechen die unter Decitabin erfassten UE und SUE in Anzahl und Zusammensetzung den in anderen klinischen Studien zur AML beobachteten UE [26].

#### 4.4.4.6.3 Fazit

Beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen gibt es bei der Auswertung der Anzahl dieser Ereignisse signifikante Unterschiede zum Nachteil von Decitabin im Vergleich zu TC. Statistisch signifikant war das Auftreten von SUE sowie UE in den Organklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“. Die mit Decitabin in Zusammenhang stehenden schweren unerwünschten Ereignisse (SUE behandlungsbedingt) waren zu keinem Zeitpunkt signifikant und entsprechen den bisher beobachteten unerwünschten Ereignissen bestehender Therapien [26]. Unter Berücksichtigung der längeren Behandlungsdauer gibt es keine Nachteile mehr für Decitabin hinsichtlich der Inzidenz und der Schwere von unerwünschten Ereignissen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch oder zu Todesfällen geführt haben. Bei der Auswertung der Expositionszeit bis zum Auftreten eines behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisses zeigt sich eine niedrigere Rate pro

Zeiteinheit für fast alle MedDRA Organklassen und eine statistisch signifikant niedrigere Rate aller behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei der Behandlung mit Decitabin. Diese Ergebnisse sind besonders vor dem Hintergrund, dass bisher für ältere AML-Patienten aufgrund der hohen Toxizität der Chemotherapeutika nur sehr limitierte Behandlungsoptionen zur Verfügung standen, von tragender Bedeutung. Mit Decitabin steht nun gerade für die besonders von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betroffene ältere AML-Patientenpopulation eine neue Therapie zur Verfügung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ ist als „niedrig“ zu beurteilen (Einschätzung des Verzerrungspotenzials siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7).

#### 4.4.4.7 Zusammenfassung

Basierend auf den dargestellten Ergebnissen und den in Abschnitt 4.3.1.3 definierten patientenrelevanten Endpunkten, erscheint die Einstufung des Zusatznutzens als „beträchtlich“ plausibel. Das Verzerrungspotenzial in den patientenrelevanten Endpunkten kann überwiegend als „niedrig“ eingestuft werden, so dass von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen ist.

Vom beträchtlichen Zusatznutzen profitiert die gesamte Zielpopulation der älteren Patienten  $\geq 65$  Jahre mit neudiagnostizierter *de novo* oder sekundärer AML gemäß WHO-Klassifikation, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt. So konnte für die primären Endpunkte (Gesamtüberleben und Mortalität) der vorliegenden multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie ein signifikanter Vorteil gegenüber den Vergleichstherapien gezeigt werden. Es ergab sich eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,7 Monate sowie eine Reduktion der Mortalität um 18 %. Auch die sekundären Endpunkte (CR, CRp, EFS, PFS) traten unter der Decitabin-Therapie signifikant häufiger ein. Insgesamt erreichten unter Decitabin mehr als doppelt so viele Patienten eine Remission. Hinsichtlich der Verringerung der krankheitsbedingten Morbidität profitierten insbesondere zu Beginn der Studie transfusionsabhängige Patienten, da sie signifikant häufiger transfusionsunabhängig wurden. Bei der Verbesserung der Lebensqualität ist Decitabin gegenüber den Vergleichstherapien mindestens als gleichwertig anzusehen. Die mit Decitabin in Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignisse entsprechen den bisher beobachteten unerwünschten Ereignissen unter anderen, vergleichbaren Therapieoptionen. Unter Berücksichtigung der längeren Behandlungsdauer und damit einhergehender längerer Berichtszeit ergibt sich ein Vorteil hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen für Decitabin. Zusammenfassend betrachtet ergibt sich daher für Decitabin bei der hier definierten älteren Patientenpopulation, für die eine Induktionschemotherapie nicht mehr in Betracht kommt, ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Tabelle 4-22 AA: Zusammenfassung des Verzerrungspotenzials

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
DACO-016	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

patientenrelevanter Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gesamtüberleben	niedrig	nein	Ja	nein	ja	hoch
Responsebezogene Endpunkte	niedrig	nein	Ja	nein	nein	niedrig
Progressionsfreies Überleben	niedrig	nein	Ja	nein	ja	hoch
Ereignisfreies Überleben	niedrig	nein	Ja	nein	ja	hoch
Nächte im Krankenhaus	niedrig	nein	Ja	nein	ja	niedrig
Transfusionsunabhängigkeit	niedrig	nein	Ja	nein	nein	niedrig
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	niedrig	nein	Unklar	nein	nein	hoch
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	niedrig	nein	Nein <sup>1</sup>	nein	nein	niedrig

Tabelle 4-22 BB: Übersicht zu den Ergebnissen in den patientenrelevanten Endpunkten

Patientenrelevanter Endpunkt	Decitabin vs. TC [95 %-KI]	p-Wert
<b>CCO 2009</b>		
Gesamtüberleben (Log-Rank)	HR 0,85 [0,69; 1,04]	0,1079
Gesamtüberleben (Log-Rank)	Chi <sup>2</sup> 2,3997	0,1214

Gesamtüberleben (Wilcoxon-Rank)	Chi <sup>2</sup> 4,6812	0,0305
Gesamtüberleben (IPCW)	HR 0,70 [0,51; 0,97]	0,0313
Response (CR + CRp)	OR 2,5 [1,40; 4,78]	0,0011
Progressionsfreies Überleben	HR 0,75 [0,62; 0,91]	0,0031
Progressionsfreies Überleben (IPCW)	HR 0,67 [0,48; 0,90]	0,0090
Ereignisfreies Überleben	HR 0,75 [0,62; 0,90]	0,0025
Hospitalisierung	-	-
Transfusionsabhängigkeit (EK) - transfusionsunabhängig zu Studienbeginn	-	0,3583
Transfusionsunabhängigkeit (EK) - transfusionsabhängig zu Studienbeginn	-	0,0026
Transfusionsabhängigkeit (TK) - transfusionsunabhängig zu Studienbeginn	-	0,0375
Transfusionsunabhängigkeit (TK) - transfusionsabhängig zu Studienbeginn	-	0,0069
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	-	0,7704
Gesamt TEAE, EAIR	Rate -0,008 [-0,012 - -0,004]	0,0001
Gesamt UE, die zum Studienabbruch führten	RR 0,93 [0,75; 1,16]	0,563
Gesamt UE	RR 1,02 [1,00; 1,04]	0,052
Gesamt SUE	RR 1,16 [1,05; 1,33]	0,005
Gesamt SUE behandlungsbedingt	RR 1,33 [1,00; 1,69]	0,057
CCO 2010		
Gesamtüberleben	HR 0,82 [0,68; 0,99]	0,037
Gesamt UE, die zum Studienabbruch führten	RR 0,97 [0,78; 1,22]	0,849
Gesamt UE	RR 1,02 [1,00; 1,04]	0,052
Gesamt SUE	RR 1,19 [1,06; 1,32]	0,002
Gesamt SUE behandlungsbedingt	RR 1,28 [0,98; 1,67]	0,066
OR = Odds Ratio; HR = Hazard Ratio; RR = Relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; CCO = <i>Clinical Cut-off</i> ; IPCW = <i>Inverse probability of censoring weights</i> ; CR = <i>Complete Remission</i> ; CRp = <i>Complete Remission with incomplete recovery of platelets</i> ; EK = Erythrozytenkonzentrat; TK = Thrombozytenkonzentrat; UE = Unerwünschtes Ereignis; SUE = Schweres Unerwünschtes Ereignis, TEAE = Treatment-emergent Adverse Event; EAIR = Expositions-adjustierte Inzidenzrate (hier bezogen auf 100 Patientenmonate)		

Tabelle 4-22 CC: Überblick zu dem patientenrelevanten Zusatznutzen

Patientenrelevanter Endpunkt (Tabelle 4-9)	Einstufung des Zusatznutzens
Mortalität	Beträchtlich
Morbidität infolge der Erkrankung	
Response (komplette Remissionen mit Transfusionsunabhängigkeit, Transfusionsunabhängigkeit der zu Studienbeginn transfusionsabhängigen Patienten)	Beträchtlich
Nächte im Krankenhaus	Kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Kein Zusatznutzen

Gesamtrate (S)UE	Geringeres Schadenpotenzial
------------------	-----------------------------

*Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-22: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene 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	Beträchtlich

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.6 Liste der eingeschlossenen Studien**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.*

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Decitabin wurde die Studie “Randomized Phase 3 Trial of Decitabine Versus Patient's Choice with Physician's Advice of Either Supportive Care or Low-dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia” gelistet im International Clinical Trials Registry der WHO unter der Nummer. 2005-004503-11 [5]. Die Studie wurde von Kantarjian *et al.* (2012) wie folgt publiziert [30]:

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

#### **4.7 Referenzliste**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

1. Anonym. [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov): Abfrage zu Studien mit Decitabin (Stand: 04.09.2012). 2012 [Zugriff: 4.9.2012].
2. Anonym. [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov): Detaillierte Abfrage zu AML Studien mit Decitabin (Stand: 04.09.2012) [unveröffentlicht]. 4-9-2012.
3. Anonym. [clinicaltrials.ifpma.org](http://clinicaltrials.ifpma.org): Abfrage zu Studien mit Decitabin (Stand: 04.09.2012). 2012 [Zugriff: URL: <http://clinicaltrials.ifpma.org>].

4. Anonym. clinicaltrialsregister.eu: Abfrage zu Studien mit Decitabin (Stand: 04.09.2012). 2012 [Zugriff: 4.9.2012]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
5. Anonym. who.int: Abfrage zu Studien mit Decitabin (Stand: 04.09.2012). 2012 [Zugriff: 4.9.2012]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch>.
6. Braess J, Subklewe M. Akute myeloische Leukämie: Therapie einschließlich Risikofaktoren. In: Tumorzentrum München (Ed.). Manual Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome. 3. ed. München: W. Zuckerschwerdt Verlag GmbH; 2009. S. 35-49.
7. Buechner T, Berdel WE, Wormann B, Schoch C, Haferlach T, Schnittger S, et al. Treatment of older patients with AML. Crit Rev Oncol Hematol 2005; 56 (2): 247-259.
8. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 2003; 21 (24): 4642-4649.
9. Christ O, Heilmeier B, Braess J. Akute myeloische Leukämie: Klassifikation. In: Tumorzentrum München (Ed.). Manual Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome. 3. ed. München: W.Zuckerschwerdt Verlag GmbH; 2009. S. 32-5.
10. Dass, RN, Howes, A, Spencer, M, Thomas, X, and Al-Dakkak, I. Decitabine reduces transfusion dependence in older patients with acute myeloid leukaemia: results from a post-hoc analysis of a randomised phase III trial (angenommen zur Präsentation auf der ISPOR 2012 in Berlin). 2012. Abstract.
11. Doehner H, Estey E, Amadori S, Appelbaum F, Büchner T, Burnett A, 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.
12. Eisai Inc. Clinical Protocol: Randomized Phase 3 Trial of Decitabine Versus Patient's Choice With Physician's Advice of Either Supportive Care or Low-dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia [unveröffentlicht]. 18-7-2005.
13. Eisai Inc. Statistical Analysis Plan: Randomized Phase 3 Trial of Decitabine Versus Patient's Choice With Physician's Advice of Either Supportive Care or Low-dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia [unveröffentlicht]. 13-11-2009.
14. Eisai Inc. (EudraCT Number: 2005-004503-11 ) Trial of Decitabine in Patients With Acute Myeloid Leukemia. 20.9.2011 [Zugriff: 28.6.2012]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=decitabine+OR+2%27-deoxy-5-azacytidine+OR+5-aza-2%27-deoxycytidine+OR+5-azadeoxycytidine+OR+5-deoxyazacytidine+OR+nsc+127716+OR+nsc-127716+OR+JNJ-30979754>.

15. Eisai Inc. (NCT00260832) Trial of Decitabine in Patients With Acute Myeloid Leukemia [online]. www clinicaltrials gov. 2011 [Zugriff: 28.06.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00260832?term=NCT00260832&rank=1>.
16. Eisai Inc. (NCT00260832) Trial of Decitabine in Patients With Acute Myeloid Leukemia. 20.9.2012 [Zugriff: 28.6.2012]. URL: [http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/no\\_cache/de/suche/index.htm](http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/no_cache/de/suche/index.htm).
17. Eisai Inc. (NCT00260832) Trial of Decitabine in Patients With Acute Myeloid Leukemia. 20.9.2012 [Zugriff: 28.6.2012]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx>.
18. European Medicines Agency. Public summary of positive opinion for orphan designation of decitabine for the treatment of acute myeloid leukemia [online]. European Medicines Agency. 2006 [Zugriff: 12.07.2012]. URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/1/1/human\\_orphan\\_000636.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/1/1/human_orphan_000636.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b).
19. European Medicines Agency. Dacogen CoRapporteurs' Day 80 Critical Assessment Report Clinical Aspects [unveröffentlicht]. 2012.
20. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002221/WC500133571.pdf).
21. European Medicines Agency. EMA/COMP/558969/2012: Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Dacogen (decitabine) for the treatment of acute myeloid leukaemia [unveröffentlicht].
22. 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.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. 5. Kapitel der Verfahrensordnung: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, in der Fassung vom 20.01.2011 [online]. www g-ba de. 2011 [Zugriff: 28.06.2012]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-634/VerfO\\_2012-06-21.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-634/VerfO_2012-06-21.pdf).
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Fragen zum Sonderfall Orphan Drugs. 22.3.2012 [Zugriff: 25.7.2012]. URL: <http://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/nutzenbewertung35a/fragen/#abschnitt-4>.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Protokolle zum Expertengespräch vom 22. März 2012 "Die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln Umsetzung - Erfahrungen - Folgerungen" [online]. www g-ba de. 2012 [Zugriff: 25.07.2012]. URL: <http://www.g-ba.de/institution/service/veranstaltungen/veranstaltungen-amnog/>.

26. Janssen-Cilag GmbH. Dacogen® 50mg Pulver, Stand: September 2012 [unveröffentlicht]. 10-10-2012.
27. Janssen-Cilag Limited. Response to Day 120 CHMP Clinical Questions on Marketing Authorisation Application EMEA/H/C/002221/0000 for DACOGEN® [unveröffentlicht]. 8-3-2012.
28. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC, Eisai Inc. Clinical Study Report: Randomized Phase 3 Trial of Decitabine Versus Patient's Choice With Physician's Advice of Either Supportive Care or Low-dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia [unveröffentlicht]. 4-4-2011.
29. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC, Eisai Inc. Zusatzanalysen: Randomized Phase 3 Trial of Decitabine Versus Patient's Choice With Physician's Advice of Either Supportive Care or Low-dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia [unveröffentlicht]. 4-4-2012.
30. 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
31. Liu GF, Wang J, Liu K, Snavely DB. Confidence intervals for an exposure adjusted incidence rate difference with applications to clinical trials. *Stat Med* 2006; 25 (8): 1275-1286.
32. Michl M. Hämatologie: Bluttransfusion und Transfusionsreaktionen. *Hämatologie*. 2 ed. München: Urban & Fischer; 2011. S. 46-7.
33. Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO, Bond L, Swirsky D, Craddock C, et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. *Br J Haematol* 2006; 135 (4): 450-474.
34. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology [online]. [www.nccn.org](http://www.nccn.org). 2012 [Zugriff: 21.06.2012]. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf).
35. Pinchon DJ, Stanworth SJ, Doree C, Brunskill S, Norfolk DR. Quality of life and use of red cell transfusion in patients with myelodysplastic syndromes. A systematic review. *Am J Hematol* 2009; 84 (10): 671-677.
36. Preiß, J, Dornoff, W, Hagmann, FG, and Schmieder, A. Onkologie 2012/13 - Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie. 2012 [Zugriff: URL: <http://www.onkologie2012.de/> > Nebenwirkungen > Prinzipien.

37. Rimawi M, Hilsenbeck SG. Making sense of clinical trial data: is inverse probability of censoring weighted analysis the answer to crossover bias? *J Clin Oncol* 2012; 30 (4): 453-458.
38. Robins JM, Finkelstein DM. Correcting for noncompliance and dependent censoring in an AIDS Clinical Trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log-rank tests. *Biometrics* 2000; 56 (3): 779-788.
39. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.
40. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 2000; 96 (13): 4075-4083.
41. Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lubbert M, et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7: 81.
42. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: e39-41.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	<i>clinicaltrials.gov</i>
<b>Internetadresse</b>	<i>http://www.clinicaltrials.gov</i>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

<b>Studienregister</b>	<i>clinicaltrials.gov</i>
<b>Internetadresse</b>	<i>http://www.clinicaltrials.gov</i>
<b>Datum der Suche</b>	04.09.2012
<b>Suchstrategie</b>	decitabine OR 2'-deoxy-5-azacytidine OR 5-aza-2'-deoxycytidine OR 5-azadeoxycytidine OR 5-deoxyazacytidine OR nsc 127716 OR nsc-127716 OR JNJ-30979754   Phase 2, 3, 4
<b>Treffer</b>	81

<b>Studienregister</b>	WHO
<b>Internetadresse</b>	<i>http://apps.who.int/trialsearch</i>
<b>Datum der Suche</b>	04.09.2012
<b>Suchstrategie</b>	decitabine OR 5-aza-2'-deoxycytidine OR JNJ-30979754
<b>Treffer</b>	193

<b>Studienregister</b>	<i>ClinicalTrials.ifpma.org</i>
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://ClinicalTrials.ifpma.org">http://ClinicalTrials.ifpma.org</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.09.2012
<b>Suchstrategie</b>	decitabine OR 2'-deoxy-5-azacytidine OR 5-aza-2'-deoxycytidine OR 5-azadeoxycytidine OR 5-deoxyazacytidine OR nsc 127716 OR nsc-127716 OR JNJ-30979754
<b>Treffer</b>	225

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrialsRegister.eu
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">http://www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.09.2012
<b>Suchstrategie</b>	decitabine OR 2'-deoxy-5-azacytidine OR 5-aza-2'-deoxycytidine OR 5-azadeoxycytidine OR 5-deoxyazacytidine OR nsc 127716 OR nsc-127716 OR JNJ-30979754 AND phase II AND phase III AND phase IV
<b>Treffer</b>	19

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund**

*Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.*

Es wurde keine bibliographische Recherche durchgeführt.

**Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-23 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

**Anhang 4-E Liste der laufenden Studien**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-24 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

**Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-25 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-25 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-25 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DACO-016

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Wirksamkeit und Verträglichkeit von Decitabin bei erwachsenen Patienten $\geq 65$ Jahre mit neudiagnostizierter <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, im Vergleich zur Therapie der Wahl (unterstützende Maßnahmen oder Cytarabin).
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, <i>open-label</i> , Phase III Zulassungsstudie. Parallelgruppendesign; zweiarmig (Decitabin 20 mg/m <sup>2</sup> vs. Therapie der Wahl (TC). Randomisierung im Verhältnis 1:1 (permutierte Block Methode), stratifiziert nach Alter, zytogenetischem Risiko und ECOG PS.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nach Beendigung der Studie fand eine weitere (ungeplante) Analyse des Gesamtüberlebens und der arzneimittelsicherheitsrelevanten Parameter statt. Die ungeplante Analyse fand 1 Jahr ( <i>Clinical Cut-off</i> 2010) nach der eigentlich angesetzten Auswertung ( <i>Clinical Cut-off</i> 2009) statt. Begründung: Nachfrage der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA). Nachträgliche Anwendung des <i>cross-over</i> Analyseverfahrens hinsichtlich der Folgetherapien in der Region Westeuropa zu den Zeitpunkten <i>Cut-off</i> 2009 und <i>Cut-off</i> 2010. Begründung: In der Region „Western Europe“ kam es zu Imbalancen im Gesamtüberleben der ITT-Population gegenüber den anderen Regionen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten $\geq 65$ Jahre mit neudiagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einem Anteil an Blasten $\geq 20$ % gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt Patienten mit einer prognostisch schlechten oder mittelmäßig balancierten Zytogenetik ( <i>Poor- Or Intermediate-Risk Cytogenetics</i> ) nach der Kategorisierung der <i>Southwest</i>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Oncology Group.</i>            ECOG PS <math>\leq 2</math>            Leukozytenzahl <math>\leq 40.000/\text{mm}^3</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilirubin <math>\leq 1,5</math>fach über Normalniveau</li> <li>• AST oder ALT <math>\leq 2,5</math>fach über Normalniveau</li> <li>• Kreatinin Clearance <math>\geq 40</math> ml/min</li> <li>• Lebenserwartung von über 12 Wochen</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erkrankung an einer akuten Promyelozytenleukämie</li> <li>• Leukämie des zentralen Nervensystems (ZNS)</li> <li>• Andere aktive bösartige systemische Malignome</li> <li>• Karyotypen-Anomalien (t(8;21) oder inv(16))</li> <li>• Instabile Angina (pectoris)</li> <li>• Chronische Herzinsuffizienz (NYHA 3/4)</li> <li>• Patienten, bei denen kein Knochenmark-Aspirat gewonnen werden konnte</li> <li>• Patienten mit Komorbiditäten und Organversagen oder akuten unkontrollierbaren Infektionen bzw. HIV-Infektionen</li> <li>• Patienten, die in den letzten vier Wochen vor Randomisierung eine Behandlung mit einer Studienmedikation erhalten haben</li> <li>• Patienten, die eine vorangehende Chemotherapie aufgrund einer myeloproliferativen Erkrankung erhalten haben (Ausnahme: Hydroxyurea bis Zyklus 1 Tag 15)</li> <li>• Patienten, die eine Radiotherapie aufgrund einer extramedullären Erkrankung erhalten haben</li> <li>• Patienten, die innerhalb der vorangehenden 12 Wochen Kandidaten für eine Stammzellen- oder Knochenmarkstransplantation gewesen waren</li> </ul>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Studienmedikation: Gabe von 20 mg/m <sup>2</sup> Decitabin als i. v. Infusion über die Dauer von 1 Stunde an 5 aufeinanderfolgenden Tagen. Unter Berücksichtigung des klinischen Ansprechens und der beobachteten Toxizität sollte der Behandlungszyklus alle 4 Wochen wiederholt werden. Die Behandlung konnte fortgesetzt werden, solange ein Therapieansprechen, ein klinischer Nutzen oder eine

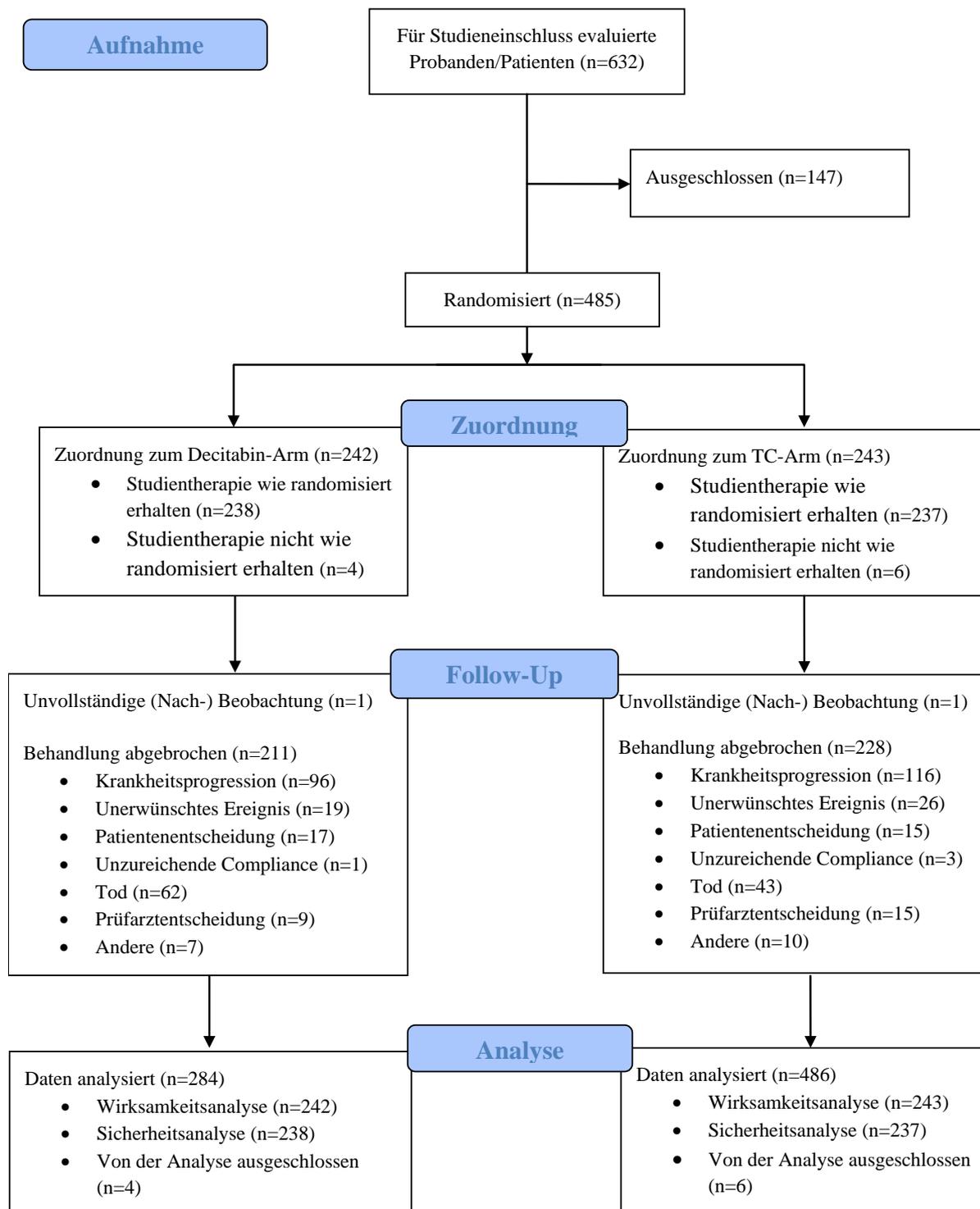
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Stabilisierung der Krankheit aufzuweisen war, d. h. solange keine offensichtliche Krankheitsprogression vorlag.</p> <p>Vergleichstherapie: Verglichen wurde Decitabin mit der „Therapie der Wahl“ (<i>Treatment Choice</i>; TC) des Patienten, welche sich entweder aus unterstützenden Maßnahmen oder aus niedrig dosiertem Cytarabin zusammensetzte. Cytarabin wurde in einer Dosierung von 20 mg/m<sup>2</sup> als s. c. Injektion an 10 aufeinanderfolgenden Tagen gegeben. Dieser Behandlungszyklus konnte ebenfalls alle 4 Wochen wiederholt werden.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Erhebung des Gesamtüberlebens (OS).</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vollständige Remission (CR)</li> <li>• Remission ohne Normalisierung der Thrombozytenzahl (CRp)</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul> <p><u>Tertiäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Symptomfreies Überleben (SFS)</li> <li>• Rezdivfreies Überleben (RFS)</li> <li>• Progressionsfreies Überleben (PFS)</li> <li>• Zytogenetische Remission (CRc)</li> <li>• Erhebung von Daten zur Pharmakokinetik</li> </ul> <p>Daten zur Remission (CR, CRp und CRc) wurden von einer unabhängigen Expertenkommission bewertet.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>Arm 1:</u> Decitabin (n=242)</p> <p><u>Arm 2:</u> Therapie der Wahl (n=243), davon Cytarabin: 215; unterstützende Maßnahmen: 28</p> <p>Die Fallzahl basiert auf dem primären Endpunkt OS. Bei einem Signifikanzniveau von 5 % und einer Power von <math>\geq 80</math> %, sind mindestens 240 auswertbare Patienten pro Gruppe nötig (480 gesamt). Dabei wurde eine Reduktion der Mortalität um 25 % unter Decitabin erwartet. Es wurde eine mittlere Überlebenszeit von 8 Monaten unter Decitabin-Therapie vs. 6 Monaten unter TC angenommen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es fanden zwei geplante Interimsanalysen statt. Eine zum Zeitpunkt an dem ca. 1/3 aller erwarteten Todesfälle eingetreten waren, die zweite als ca. 2/3 aller erwarteten Todesfälle eingetreten waren. Es fand kein vorzeitiger Studienabbruch statt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte nach der permutierten Block Methode.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1. Stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• zytogenetischem Risiko</li> <li>• ECOG PS.</li> </ul>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<i>Open Label Study</i> Die Randomisierung und Gewährleistung der Geheimhaltung wurde durch das <i>Data Monitoring Committee</i> (DMC - unabhängige multidisziplinäre Gruppierung aus einem Biostatistiker und Klinikärzten) vorgenommen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung und Durchführung der Studie wurde durch das <i>Data Monitoring Committee</i> (DMC - unabhängige multidisziplinäre Gruppierung aus einem Biostatistiker und Klinikärzten) vorgenommen.
11	Verblindung	Es handelte sich um eine <i>open-label</i> Studie. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationsarten der Studienmedikationen (i. v. vs. s. c. vs. nach Bedarf) und der Auswahlmöglichkeit der Patienten (Entscheidung für/gegen TC) war eine Verblindung nicht notwendig.
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine <i>open-label</i> Studie. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationsarten der Studienmedikationen (i. v. vs. s. c. vs. nach Bedarf) und der Auswahlmöglichkeit der Patienten (Entscheidung für/gegen TC) war eine Verblindung nicht notwendig.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die beiden Studienmedikationen wurden entweder als intravenöse Infusion (Decitabin) oder als subkutane Injektion (Cytarabin) verabreicht. Die unterstützenden Maßnahmen erfolgten nach Bedarf und symptomorientiert.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben: Basierend auf der ITT-Population. Logistisches Regressionsmodell stratifiziert nach Alter, zytogenetischem Risiko und ECOG PS. Darstellung der Überlebensraten mit der Ka-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>plan-Meier-Kurve. HR und 95 % KI wurden mit dem Cox PH Model, stratifiziert nach Alter, zytogenetischem Risiko und ECOG PS berechnet. Signifikanzniveau von 5 %</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remission (CR und CRp): Basierend auf der ITT-Population. Vergleich der beiden Studienarme mit dem Fisher's Exakt-Test. Signifikanzniveau von 5 %.</li> <li>• Lebensqualität: Gleichbleibende oder verbesserte Lebensqualität zum Zeitpunkt Zyklus 3 Tag 1. Vergleich der beiden Studienarme mit dem Fisher's Exakt-Test.</li> <li>• EFS und RFS werden mit dem Kaplan-Meier-Schätzer (Produkt-Limit-Schätzer) beschrieben. HR und 95 % KI wurden mit dem Cox PH Model berechnet (nur EFS).</li> <li>• CRc: Vergleich der beiden Studienarme mit dem Fisher's Exakt-Test.</li> </ul> <p>Zur Erhebung arzneimittelsicherheitsrelevanter Daten wurde die Safety Population (alle Patienten die mindestens einmal eine Studienmedikation erhalten hatten) herangezogen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalyse:</u> Um detailliertere Erkenntnisse über spezielle Patientengruppen zu erhalten wurden verschiedene Subgruppen gebildet und mit Cox PH Modell betrachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt;70; 70-74; ≥75)</li> <li>• Art der AML (de novo AML; sekundäre AML)</li> <li>• Blastenzahl im Knochenmark (≥ 20 bis ≤30 %; &gt;30 %)</li> <li>• Zytogenetik (mittleres Risiko; schlechtes Risiko)</li> <li>• ECOG PS (0-1; 2)</li> <li>• nach Region (Nordamerika/Australien; Osteuropa; Westeuropa; Asien)</li> </ul> <p><u>Sensitivitätsanalyse:</u> Bezüglich der Folge-therapien wurden, aufgeschlüsselt nach Studienarm, die die unterschiedlichen Medikamente betrachtet um einen Einfluss auf das Studienergebnis ausschließen zu können.</p>
-	<b>Resultate</b>	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	S. Flussdiagramm im Anschluss an Tabelle Randomisiert: 485 (Decitabin: 242; TC: 243) Behandelt: 475 (Decitabin: 238; TC: 237)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Analysiert (Wirksamkeit): 485 (Decitabin: 242; Cytarabin: 243) Analysiert (Verträglichkeit): 475 (Decitabin: 238; Cytarabin: 237)
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	s. Flussdiagramm im Anschluss an Tabelle
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Beobachtung: 12 Januar 2006 Letzte Beobachtung: 28 Oktober 2009
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde studienprotkollgemäß beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.*



**Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-26 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DACO-016

### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie:   DACO-016  

### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll DACO-016 [12], Statistischer Analyseplan [13], Studienbericht DACO-016 [28]	DACO-016

**Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, *open-label*, Phase-III-Zulassungsstudie

---

**1.****für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 (Decitabin oder TC unter Verwendung der permutierten Block Methode). Wenn ein Studienteilnehmer formal identifiziert wurde, musste das teilnehmende Studienzentrum das IVR (*Interactive Voice Response*) anrufen um den Patienten für die Studienbehandlung einschreiben zu lassen. Die Einschreibung in die Studie wurde dann per Fax oder Email bestätigt.

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
  - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
  - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nur der Patient, der Prüfarzt, des Zentrumspersonal und der Sponsor wussten von der Einschreibung in den Behandlungsarm nach dem der Patient für die Studie randomisiert wurde.

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

**unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Verblindung von Patienten und Behandlern

#### Patient

**ja:** Die Patienten waren verblindet.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der unterschiedlichen Applikationsarten der Studienmedikationen (i. v. vs. s. c. vs. nach Bedarf) und der Auswahlmöglichkeit der Patienten (Entscheidung für/gegen TC) war eine Verblindung nicht möglich.

---

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der unterschiedlichen Applikationsarten der Studienmedikationen (i. v. vs. s. c. vs. nach Bedarf) und der Auswahlmöglichkeit der Patienten (Entscheidung für/gegen TC) war eine Verblindung nicht notwendig.

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*

- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da alle Analysen gemäß dem statistischen Analyseplan durchgeführt wurden.

---

## 5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*

- *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
- *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
- *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
- *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde adäquat und transparent durchgeführt und berichtet. Es fanden sich keine Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

---

**B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt:** Gesamtüberleben

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention-to-treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *Lost-to-follow-up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zu Gunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und *Lost-to-follow-up*-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial muss aufgrund des *cross-overs* als hoch eingeschätzt werden. Die Ergebnissicherheit bleibt hiervon unberührt, da eine Überschätzung des Therapieeffektes unwahrscheinlich ist

---

**Endpunkt:** Prognostionsfreies/Ereignisfreies Überleben

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention-to-treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *Lost-to-follow-up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und *Lost-to-follow-up*-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit*

„hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial muss aufgrund des *cross-overs* aufgrund der Einstufung des Verzerrungspotenzials des Gesamtüberlebens als diaggregierter Endpunkt als hoch eingeschätzt werden. Die Ergebnissicherheit bleibt hiervon unberührt, da eine Überschätzung des Therapieeffektes unwahrscheinlich ist

---

**Endpunkt:** Response

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschied-*

lich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention-to-treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *Lost-to-follow-up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zu Gunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und *Lost-to-follow-up*-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Beurteilung der Response erfolgt anhand im Studienprotokoll definierter und objektiv beurteilbarer Kriterien.

---

**Endpunkt:** Hospitalisierung

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Entscheidung, Patienten in ein Krankenhaus einzuweisen, erfolgte durch die Prüfarzte, die unverblindet waren.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention-to-treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *Lost-to-follow-up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zu Gunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und *Lost-to-follow-up*-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es kann zwar aufgrund des offenen Studiendesigns und des Umstandes, dass die Studienärzte Kenntnis über die Gruppenzugehörigkeit von Studienteilnehmern haben, nicht ausgeschlossen werden, dass die Entscheidung, Patienten in ein Krankenhaus einzuweisen, unabhängig von der jeweiligen Gruppenzugehörigkeit erfolgt. Dieser Effekt erscheint jedoch nicht ausreichend, um von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Hospitalisierung“ daher als niedrig einzustufen.

---

**Endpunkt:** Transfusionsunabhängigkeit

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die behandelnden Ärzte als Endpunkterheber sind unverblindet.

---

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention-to-treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *Lost-to-follow-up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zu Gunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und *Lost-to-follow-up*-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die klinische Entscheidung, eine Transfusion mit Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentrationen vorzunehmen, oblag den Prüfarzten. Diese erfolgt jedoch auf der Grundlage von Schwellenwerten klinischer Parametern, sodass das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ einzuschätzen.

---

**Endpunkt:** Gesundheitsbezogene Lebensqualität

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention-to-treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *Lost-to-follow-up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zu Gunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und *Lost-to-follow-up*-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Anteil der nicht ausgefüllten aber erwarteten Fragebögen war geringer als 95 %. Dieses ist jedoch bei der Erhebung der Lebensqualität nicht ungewöhnlich. Da eine Analyse, ob eine Korrelation zwischen der Wahrscheinlichkeit des Ausfüllens eines Fragebogens und der Krankheitsschwere nicht durchgeführt wurde, wird das Verzerrungspotenzial als unklar bewertet.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- unplausible Angaben*
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit*

„hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

s. Einstufung Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

---

**Endpunkt:** Unwünschte Ereignisse

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-*

Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention-to-treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenteilung ausgewertet (ggf. müssen bei *Lost-to-follow-up*-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *Lost-to-follow-up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zu Gunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und *Lost-to-follow-up*-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung und Beurteilung unerwünschter Ereignisse erfolgt auf der Grundlage der MedDRA-Codierung. Diese erlaubt eine ausreichende Objektivität und Differenzierung einzelner Ereignisse.

---