

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Decitabin

Datum der Veröffentlichung: 1. Februar 2013

Inhalt

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Hintergrund	6
1. Einführung	12
2. Nutzenbewertung.....	15
2.1. Fragestellung	15
2.2. Zulassungsbegründende Studien	15
2.3. Liste der verwendeten Quellen	16
2.4. Studiencharakteristika	16
2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente.....	28
2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen	38
2.7. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU	67
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	68
3.1. Design und Methodik der Studien.....	68
3.2. Endpunkte und Effekte	70
3.3. Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse.....	79
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
Referenzen.....	82
Anhang.....	84

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: FAB-Klassifikation

Tabelle 2: WHO-Klassifikation

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 6: Verteilung der Strata

Tabelle 7: Matrix der vom pU als patientenrelevant bezeichneten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen

Tabelle 8: Matrix weiterer, in den Zulassungsstudien erhobener Endpunkte ohne Eingang in die vorliegende Bewertung

Tabelle 9: Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene (Decitabin vs. TC)

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente der Kategorie Mortalität

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente der Kategorie Morbidität

Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 13: Studienergebnisse der Studie DACO-016 zur Wirksamkeit

Tabelle 14: Darstellung der nachfolgenden Behandlungen

Tabelle 15: Darstellung der nachfolgenden Behandlungen nach Region

Tabelle 16: Ergebnisse der Nebenwirkungen (Decitabin vs. TC)

Tabelle 17: Ergänzende Auswertung der Nebenwirkungen unter Decitabin durch die EMA

Tabelle 18: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
BSC	Best Supportive Care
CR	Komplette Remission
CRc	Das Erreichen einer zytogenetisch kompletten Remission
CRI	Zytogenetisch komplette Remission Komplette Remission mit inkompletter hämatopoetischer Regeneration
CRp	Komplette Remission plus die Remission ohne Erholung der Thrombozytenanzahl
CTCAE	United States National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events
DMC	Data Monitoring Committee
DMT	Disease Modifying Therapy (krankheitsmodifizierende Therapie)
EAIR	Exposure-adjusted incidence rate
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Erythrozytenkonzentrate
ELN	LeukemiaNet
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAB	French-American-British
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FDA	Food and Drug Administration
HRQoL	Health-related-quality-of-life
i. d. R.	in der Regel
i.v.	intravenös
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IVRS	Interactive voice response system
KOF	Körperoberfläche
MDS	Myelodysplastischen Syndroms
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl
n. a.	nicht auswertbar
PPS	Per Protocol Set
PRO	Patient-reported outcome
PS	Performance Status
PT	Preferred Term

pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized Controlled Trial
s.c.	subkutan
SC	Supportive Care
SD	Standard Deviation
SOC	Systemorganklasse (System-Organ-Class)
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TK	Thrombozytenkonzentrate
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung
WE	Westeuropa
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Hintergrund

Decitabin ist zugelassen als Arzneimittel 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. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahin gehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und das Arzneimittel damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Decitabin zieht der G-BA die Zulassung, die Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die pivotalen Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Decitabin in seiner Sitzung am 29. Januar 2013 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 2. November 2012 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. Februar 2013 zusammen mit der Bewertung der Therapie-
kosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>)
veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber
hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens
beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

Zusammenfassung der Bewertung

Bei Decitabin handelt es sich um ein Arzneimittel aus der Wirkstoffklasse der Pyrimidinanaloga; es gehört zur Gruppe der Zytostatika bzw. DNA-Methyltransferase-Inhibitoren. Decitabin ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der WHO, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.

Die Unterlagen zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Decitabin basieren auf der Zulassungsstudie DACO-016. Die Bewertung wird gegenüber dem in dieser Studie verwendeten Komparator vorgenommen. DACO-016 ist eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, offene Vergleichsstudie der Phase III. Dabei wurde Decitabin gegenüber einer Therapie der Wahl (TC), definiert als Cytarabin oder unterstützende Maßnahmen (individuell verschieden), geprüft. Es lag im Ermessen des Prüfarztes, ob die Patienten darüber hinaus unterstützende Maßnahmen gemäß Studienprotokoll erhielten.

Die methodische Durchführung der Studie wird als adäquat beurteilt. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die a priori geplanten Auswertungen als niedrig, für die ergänzenden post-hoc Analysen als hoch eingestuft. Auf Endpunktebene sind, insbesondere durch das offene Studiendesign und der Möglichkeit eines Crossovers bei Krankheitsprogression, Verzerrungen möglich.

Der primäre Studienendpunkt war das Gesamtüberleben. Weitere Endpunkte dienten der Erfassung responsebezogener Parameter, des progressionsfreien (PFS), des ereignisfreien (EFS) und des rezidivfreien Überlebens (RFS), der Anzahl und Dauer von Hospitalisierungen bzw. Nächten im Krankenhaus, der Lebensqualität und der Untersuchung der Sicherheit.

Im Folgenden werden die wesentlichen Ergebnisse zusammenfassend dargestellt.

Mortalität

Die Studie DACO-016 wurde dafür ausgelegt eine Überlegenheit von Decitabin gegenüber TC zu zeigen. Primärer Analysezeitpunkt für den primären Endpunkt Gesamtüberleben war der Clinical Cut-off (CCO) 2009 und erfolgte (protokollbedingt), wenn eine vorab definierte Anzahl an Todesfällen (385 Todesfälle) eingetreten war. Nach Beendigung der Studie fand eine weitere (ungeplante) Analyse des Gesamtüberlebens und der arzneimittelsicherheitsrelevanten Parameter statt (CCO 2010).

Es konnte zum primären Erhebungszeitpunkt ein statistisch nicht signifikanter Überlebensvorteil von 2,7 Monaten unter Decitabin beobachtet werden, welcher zum späteren Analysezeitpunkt (CCO 2010) eine statistische Signifikanz erreichte. Dieser positive Effekt zeigte sich, zu beiden Zeitpunkten, fortsetzend hinsichtlich durchgeführter Sensitivitätsanalysen in denen Patienten hinsichtlich einer nachfolgenden krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) zensiert bzw. bei Erhalt einer hypomethylierenden Substanz nach Absetzen der Studienmedikation ausgeschlossen wurden.

Die Daten zum Zeitpunkt CCO 2010 und die Sensitivitätsanalyse im Bezug auf den Ausschluss von Patienten, die nach Beendigung der Studie eine hypomethylierende Substanz erhielten, sind als ungeplante post-hoc Auswertungen zu werten. Datengetriebene post-hoc

Analysen sind kritisch zu sehen, da hier die Wahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse besonders hoch ist.

Morbidität

Hinsichtlich der a priori definierten Morbiditätsendpunkte in der DACO-016-Studie konnten statistisch signifikante Vorteile unter Decitabin hinsichtlich des EFS, des PFS und des Parameters „komplette Remission plus Remission ohne Erholung der Thrombozytenanzahl“ (CR+CRp) erreicht werden. Das Ansprechkriterium der kompletten Remission (CR) als eigenständiger Studienendpunkt und die Anzahl der Nächte im Krankenhaus wurden lediglich deskriptiv dargestellt. Wenn auch ohne statistischen Vergleich, konnten positive Effekte unter Decitabin beobachtet werden. Der Endpunkt CR kann als wichtiger Prognosefaktor gesehen werden, welcher für die Therapieentscheidung relevant ist.

Bei den Zielgrößen PFS und EFS handelt es sich jeweils um kombinierte Endpunkte, die jeweils aus Morbiditätsparametern und dem Gesamtüberleben zusammengesetzt sind. Die Endpunktkomponente „Tod“ wird bereits über den primären Endpunkt erhoben. Die weiteren Endpunktkomponenten sind als Surrogatendpunkte zu sehen bzw. erscheinen in ihrer Patientenrelevanz aufgrund der vorliegenden Operationalisierung nicht abschließend beurteilbar. Aufgrund der Möglichkeit eines Crossovers nach Progression ist das Verzerrungspotential, insbesondere hinsichtlich der Endpunktkomponente des Gesamtüberlebens, als hoch einzustufen.

Die responsebezogenen Endpunkte hingegen können als niedrig verzerrt angesehen werden, da die Erhebung nach objektiven Kriterien der 'International Working Group' (IWG) erfolgte. Das Ansprechkriterium CR+CRp bleibt jedoch in seiner Validierung auf patientenrelevante Endpunkte (z. B. Gesamtüberleben) fraglich. Die Remission kann durch das Kriterium der CR als ausreichend bewertet angesehen werden. Ferner muss der relativ hohe Anteil an Patienten, die nicht für ein morphologisches Ansprechen auswertbar waren, bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Zusätzlich wurde in der DACO-016-Studie die Transfusionsunabhängigkeit als Kriterium einer CR ausgewertet und zeigte dabei statistisch signifikante Vorteile unter Decitabin gegenüber der TC-Gruppe. Dieser Endpunkt stellte keinen vorab definierten sekundären Endpunkt der Studie dar, sondern wurde im gesamten Verlauf der Studie zu vorgegebenen Zeitpunkten routinemäßig erhoben und post-hoc ausgewertet. Die Analysen gelten daher als Auswertungen mit explorativem Charakter. In der Studie lag die Entscheidung einer Transfusionsgabe bei Patienten mit einer Hämoglobinkonzentration zwischen 8 und 10 g/dl im Ermessen des Prüfers. Ein potentiell verzerrender Einfluss dieses subjektiven Entscheidungskorridors kann nicht ausgeschlossen werden.

Bei der Studie DACO-016 handelt es sich um eine international und multizentrisch durchgeführte Studie. Ein möglicherweise unterschiedlicher Versorgungskontext mit differierenden Standards der jeweiligen Länder bzw. auch innerhalb Deutschlands, müssen bei den Endpunkten der Transfusionsunabhängigkeit und der Anzahl an Nächten im Krankenhaus berücksichtigt werden. Da keine Stratifizierung nach Zentren stattfand, ist ein verzerrender Einfluss nicht auszuschließen.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der DACO-016-Studie anhand des generischen Fragebogens QLQ-C30 der EORTC bestimmt. Es wurden sowohl der allgemeine Gesundheitszustand („Overall QoL“) als auch die Fatigue erhoben. Insbesondere die Erhebung der Fatigue gilt als patientenrelevant für diese Indikation. Die Operationalisierung des „Overall QoL“ ist nicht eindeutig aus den Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (pU) abzuleiten. Die Beschreibung des ‘Overall QoL score’ lässt vermuten, dass es sich um eine Subdomäne handelt und nicht der Gesamtscore des EORTC QLQ-C30 gemeint ist. In den vorliegenden Auswertungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Lebensqualitätsparameter. Neben dem allgemein geringen Anteil an zurückerhaltenen Fragebögen und einer unzureichenden Darstellung des (adäquaten) Umgangs mit Lost-to-follow-up Patienten und Protokollverletzern führt das offene Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt. Auch die fehlende Krankheitsspezifität des QLQ-C30-Fragebogens ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Nebenwirkungen

Es liegen deskriptive Angaben zu der Anzahl der Patienten vor, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten ist. Ein statistischer Gruppenvergleich wurde teilweise durchgeführt. Die Erhebung und Beurteilung erfolgte auf der Grundlage der objektiven MedDRA-Kodierung. Es kann insgesamt von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für die erfassten unerwünschten Ereignisse ausgegangen werden. Bei der Ergebnisinterpretation sollte jedoch die längere Expositionsdauer unter Decitabin berücksichtigt werden.

In der DACO-016-Studie trat bei fast allen Patienten (97 % bis > 99 %) zu beiden Analysezeitpunkten mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Die meisten unerwünschten Ereignisse (UE) betrafen die MedDRA-Systemorganklassen (SOCs) „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (insbesondere Grad 3/4 Thrombozytopenien, Anämien und febrile Neutropenien) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Diese traten im Vergleich zu der TC-Gruppe meist häufiger unter Decitabin auf, während zwischen Decitabin und Cytarabin die Häufigkeiten vergleichbar waren. Schwerwiegende UE (SUE) kamen ebenfalls häufiger unter Decitabin vor, darunter insbesondere febrile Neutropenien, Pneumonien, und Krankheitsprogression. Die Therapieabbrüche aufgrund eines UE waren hingegen vergleichbar zwischen den Armen. Ein Drittel der Patienten starb während der Studie oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation (zu beiden Zeitpunkten). Hauptgründe waren UE, insbesondere Infektionen.

UE von besonderem Interesse, die meist häufiger unter Decitabin auftraten, betrafen Infektionen, Blutungen, kardiale Störungen, Hautausschläge und schwere Störungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (insbesondere intrakranielle Blutungen).

Geplante Subgruppenanalysen und expositions-adjustierte Analysen

Insgesamt zeigte sich der positive Effekt unter Decitabin hinsichtlich des Gesamtüberlebens, dem PFS und der Ansprechrate auch in den a priori geplanten Subgruppenanalysen. Lediglich drei Subgruppen unterschieden sich von den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Bei Patienten < 70 Jahre, Patienten mit einem Anteil an Blasten im Knochenmark zwischen 20 % und 30 % und Patienten aus der westeuropäischen Region, wurde der positive Effekt unter Decitabin nicht bestätigt. Ungleichgewichte zwischen den Gruppen welche die TC-Gruppe bevorteilten, können als mögliche Erklärung dienen.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sollten jedoch, insbesondere aufgrund der geringen Fallzahlen in einigen Gruppen, mit Zurückhaltung betrachtet werden.

Eine beobachtete längere Expositionszeit unter Decitabin führte zu einer Durchführung von expositions-adjustierten Auswertungen hinsichtlich der Endpunkte Gesamtüberleben, Anzahl an UE und Transfusionsunabhängigkeit. Eine Anpassung führte insgesamt zu verbesserten Ergebnissen unter Decitabin. Diese Ergebnisse sollten jedoch mit Zurückhaltung interpretiert werden, da eine Durchführung dieser Analysen nicht vorab im Studienprotokoll bzw. statistischen Analyseplan (SAP) vorgesehen war.

1. Einführung

Bei Decitabin (Handelsname Dacogen®) handelt es sich um einen Wirkstoff aus der Gruppe der Zytostatika. Der Wirkstoff wurde im Mai 2006 als Orphan Drug ausgewiesen. Basierend auf einer klinischen Studie mit über 220 Patienten, die zwischen 2003 und 2009 durchgeführt wurde, wurde Decitabin 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, durch die Europäische Kommission am 20. September 2012 zugelassen.

Decitabin ist ein Antimetabolit von Cytosin und wirkt hypomethylierend bzw. demethylierend. Dies bedeutet, dass der Wirkstoff die Desoxyribonukleinsäure (DN)-Methyltransferase inhibiert, wodurch letztere keine Methylgruppen mehr an die DNA anhängen kann. Eine Hypomethylierung der DNA geht unter anderem mit einem veränderten Mechanismus der Proteinbiosynthese einher, woraus wiederum der Zelltod abnormer hämatopoetischer Zellen im Knochenmark resultiert.

Decitabin wird laut Fachinformation in einer Dosierung von täglich 20 mg/m² Körperoberfläche als intravenöse Infusion über eine Stunde an 5 aufeinanderfolgenden Tagen alle vier Wochen verabreicht.

Krankheitsbild und Symptomatik

Die akute myeloische Leukämie (AML) – ICD-10: C92.0 – ist eine maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, das für die Bildung von Granulozyten, Monozyten, Erythrozyten und Megakaryozyten verantwortlich ist (Myelopoese). Die AML führt zu einer teils massiven Vermehrung unreifer Vorstufen der Myelopoese im Knochenmark und in der Mehrzahl der Fälle auch im Blut (Leukozytose). Die leukämischen Zellen breiten sich im Knochenmark und Blut aus und können dadurch auch Lymphknoten, Milz und weitere Organe, in seltenen Fällen auch das Zentralnervensystem, durchsetzen. Folglich wird die normale Blutbildung (Hämatopoese) verdrängt, wodurch ein Mangel an Erythrozyten, Blutplättchen und funktionsfähigen reifen Granulozyten entsteht. Man unterscheidet eine primäre (de novo) AML von einer sekundären AML. Beide Formen unterscheiden sich hinsichtlich der Biologie der Erkrankung und dem therapeutischen Ansprechen. Eine sekundäre AML hat sich aus einer schon bestehenden Knochenmarkerkrankung weiter entwickelt. Auch AML-Erkrankungen, die nach Chemotherapie oder Bestrahlung entstehen, werden als sekundär bezeichnet. Die sekundäre AML weist insgesamt, verglichen mit der primären Form, eine schlechtere Prognose auf, da bei der sekundären Form oft mehrere genetische Veränderungen vorliegen.

Bei der großen Mehrzahl aller Patienten mit AML sind die auslösenden Faktoren für die Erkrankung nicht bekannt. Vererbung (z. B. Down- oder Klinefelter-Syndrom), Strahlung, chemische und berufliche Expositionen (u. a. Benzinverbindungen) sowie Arzneimittel (insbesondere Alkylanzien oder Topoisomerase-II-Inhibitoren) werden mit der Entstehung einer AML in Verbindung gebracht.

Patienten mit einer AML weisen meistens unspezifische Symptome auf, die schleichend oder plötzlich einsetzen und Folge einer Anämie, Leukozytose, Leukopenie, Leukozytenfehlfunktion oder Thrombozytopenie sind. Die Symptome bei der AML sind vorwiegend auf die Knochenmarkinsuffizienz zurückzuführen. Aufgrund des raschen Verlaufes treten die Symptome in der Regel wenige Wochen vor der Diagnosestellung auf. Bei ca. der Hälfte der Patienten ist Fatigue das Leitsymptom. Andere typische Symptome sind u. a.:

- Blässe
- Nachtschweiß
- Zeichen von Blutgerinnungsstörungen (Blutungen)
- Infektionen unterschiedlicher Lokalisationen (z. B. Lungen- oder Mandelentzündung) oder Fieber
- Entzündungen der Mundschleimhaut, Mundsoor
- Eher seltener mäßige Milzvergrößerung und/oder Lymphknotenschwellungen, Zahnfleischschwellungen

Einteilung

Die Klassifikation der WHO unterscheidet biologisch eigenständige Gruppen zusätzlich zur Morphologie anhand von Immunphänotyp, klinischen Merkmalen, zytogenetischen und molekularen Anomalien. Die WHO Einordnung bezieht sich entgegen dem vorher gebräuchlichen French-American-British (FAB)-Schema, weniger auf die Zytochemie. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Klassifikationen liegt im Schnittpunkt der AML und dem MDS. Nach der WHO wird eine AML bei mindestens 20 % Blasten im Knochenmark gegenüber mindestens 30 % nach FAB angenommen. Zudem definiert die WHO Klassifikation erstmals AML-Subgruppen anhand von genetischen neben morphologischen Merkmalen (siehe Tabellen 1 und 2).

Tabelle 1: FAB-Klassifikation (Quelle: Brandts et al. 2010)

AML-Subtyp	Morphologie
M0	AML ohne Ausreifung
M1	AML mit minimaler Ausreifung
M2	AML mit Ausreifung
M3	Akute Promyelozytenleukämie
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie
M5a	Akute Monoblastenleukämie ohne Ausreifung
M5b	Akute Monoblastenleukämie mit Ausreifung
M6	Akute Erythroleukämie
M7	Akute Megakaryoblastenleukämie

Tabelle 2: WHO-Klassifikation (Quelle: Brandts et al. 2010)

AML-Subtyp	Morphologie
AML mit wiederkehrenden zytogenetischen Abnormalitäten	mit t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO) mit inv(16)(p13;q22) oder t(16;16)(p13;q22), (CBFb/MYH11) akute Promyelozytenleukämie: mit t(15;17)(q22;q12), (PML/RARa) und Varianten mit 11q23 (MLL) Abnormalitäten
AML mit Dysplasie mehrerer Zellreihen (multilineär)	mit MDS-Vorphase ohne MDS-Vorphase
AML und myelodysplastisches Syndrom, therapiebedingt	nach alkylierenden Substanzen nach Topoisomerase-Inhibitoren
AML ohne weitere Kategorie	FAB-M1 bis M7 akute Basophilen-Leukämie akute Panmyelose mit Myelofibrose myeloisches Sarkom
Akute Leukämie unklarer Zellreihen	---

Therapie und Prognose

Eine Reihe von prognostischen Faktoren lässt eine Abschätzung hinsichtlich des Ansprechens auf eine Therapie zu. Diese Faktoren sind jedoch nicht voneinander unabhängig. Prognostisch ungünstige Faktoren sind beispielsweise:

- Hohes Alter und/oder schlechter Allgemeinzustand bei Diagnosestellung
- Hohe Leukozytenzahl
- Vorangegangene hämatologische Erkrankung (z. B. MDS), sekundäre AML
- Ungünstige Zytogenetik (z. B. Trisomie 8)
- FAB-Klassifikation M0; M6; M7

Die Behandlung einer AML ist üblicherweise in zwei Phasen aufgeteilt. Zum einen wird eine Induktionstherapie mit dem Ziel der Remission durchgeführt, zum anderen erfolgt ein Postremissionsmanagement. Eine spezielle Therapie für die sekundäre AML existiert nicht, man therapiert sie analog zur primären Form.

2. Nutzenbewertung

2.1. Fragestellung

Decitabin ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“ zur Behandlung der AML. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt 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. Für diese Fälle wird eine zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung nicht herangezogen. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus erwachsene Patienten mit einer neu diagnostizierten (de novo) oder sekundären AML gemäß der WHO-Klassifikation eingeschlossen, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt. Die Bewertung von Decitabin erfolgte gegenüber dem in der Zulassungsstudie verwendeten Komparator.

Die Zulassungsstudien werden mit ihren Charakteristika und den gewählten Endpunkten dargestellt. Für die eingeschlossenen Studien und die als relevant betrachteten Endpunkte wird jeweils das Verzerrungspotenzial bestimmt, die relevanten Ergebnisse dargestellt und einer Bewertung unterzogen.

2.2. Zulassungsbegründende Studien

Pivotal (Phase-III-)Studie:

- Studie DACO-016: Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene, parallele Phase III Studie, in der Decitabin gegenüber einer Therapie der Wahl (TC), definiert als Cytarabin oder unterstützende Maßnahmen (individuell verschieden), bei erwachsenen Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter oder sekundärer AML gemäß der Klassifikation der WHO, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt, geprüft wurde.

Supportive Studie:

- Studie DACO-017: Einarmige, nicht randomisierte, nicht kontrollierte Phase II Studie. In dieser Studie wurde Decitabin bei älteren Patienten mit AML untersucht. Die Patienten waren mindestens 60 Jahre alt und hatten eine neu diagnostizierte histologisch bestätigte de novo oder sekundäre AML mit einer prognostisch schlechten oder mittelmäßig balancierten Zytogenetik. Diese Studie wird im öffentlichen Beurteilungsbericht der EMA (EPAR) als ergänzend betrachtet. Sie ist aufgrund ihres Designs nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet und geht nicht in die vorliegende Bewertung ein. Der pU schloss diese Studie bei seiner Bewertung aus.

2.3. Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Decitabin wurde folgende Studie herangezogen:

Studie DACO-016:

- “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.

Die Studie wurde von Kantarjian et al. (2012) wie folgt publiziert:

- 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.

2.4. Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Decitabin basieren auf der Zulassungsstudie DACO-016. Diese wird in der folgenden Tabelle 3 charakterisiert.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Studie	DACO-016
Design	vergleichend, kontrolliert, multizentrisch, offen, parallel, Phase III
Population	Erwachsene Patienten (≥ 65 Jahre) mit einer neu diagnostizierten oder sekundären AML ¹⁾ gemäß der WHO-Klassifikation, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.
Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	<u>Intervention:</u> Decitabin 20 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als einstündige intravenöse (i.v.) Infusion für 5 aufeinanderfolgende Tage (Behandlungszyklus). Wiederholung des Behandlungszyklus alle 4 Wochen.^{2),3),4)} Es lag im Ermessen des Prüfarztes, ob die Patienten darüber hinaus unterstützende Maßnahmen ('Supportive Care' [SC]) gemäß Studienprotokoll erhielten. N (Anzahl)=242 Therapie der Wahl (TC) (durch Patienten und Prüfarzt): Definiert als entweder: - Niedrig dosiertes Cytarabin 20 mg/m² KOF als subkutane (s.c.) Injektion für 10 aufeinanderfolgende Tage (Behandlungszyklus). Wiederholung des Behandlungszyklus alle 4 Wochen.^{4),5)} Auch hier lag die zusätzliche Gabe von SC gemäß Studienprotokoll im Ermessen des Prüfarztes.

Studie	DACO-016
	oder: (patientenindividuelle) unterstützende Maßnahmen (SC).^{3),4)} Dabei sukzessive in einem 4-Wochen Intervall ab dem ersten Tag der Randomisierung begonnen und endeten mit Studienbeendigung. N=243 (darunter Cytarabin: N=215 vs. SC: N=28)
Studiendauer	Decitabin und Cytarabin wurden in den beschriebenen Zyklen so lange fortgesetzt bis ein Rezidiv auftrat bzw. eine (offensichtliche) Krankheitsprogression vorlag. Außerdem führten unakzeptable Toxizitätserscheinungen, eine unzureichende klinische Wirksamkeit oder neu auftretende Erkrankungen, die eine Weiterbehandlung verhinderten, zu einem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie. Die Patienten wurden bis zu ihrem Tod bzw. bis eine Nachbeobachtung nicht mehr möglich war (Lost-to-follow-up-Patienten) nachbeobachtet. Lost-to-Follow-up-Patienten wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt an dem sie gelebt haben zensiert. Als primärer Analysezeitpunkt für den primären Endpunkt Gesamtüberleben galt der Clinical Cut-off (CCO) 2009. Die sogenannte Primäranalyse erfolgte (protokollbedingt), wenn eine vorab definierte Anzahl an Todesfällen eingetreten war. <i>In diesem Fall:</i> 385 Ereignisse (bei Einschluss von 480 Patienten). Nach Beendigung der Studie fand eine weitere (ungeplante) Analyse des Gesamtüberlebens und der arzneimittelsicherheitsrelevanten Parameter statt. Die nicht a priori geplante Analyse wurde 1 Jahr (CCO 2010) nach der a priori geplanten Auswertung (CCO 2009) durchgeführt.
Ort und Zeitraum der Durchführung	Multizentrische Studie in 65 klinischen Zentren aus Europa, Nordamerika/Australien und Asien Verteilung: <u>Osteuropa:</u> Insgesamt 222 Patienten (45,8 %) → TC (total): 113 (46,5 %) (SC: 12 [42,9 %]; Cytarabin: 101 [47,0 %] vs. Decitabin: 109 (45,0 %)) <u>Westeuropa:</u> Insgesamt 85 Patienten (17,5 %) → TC (total): 34 (14,0 %) (SC: 3 [10,7 %]; Cytarabin: 31 [14,4 %] vs. Decitabin: 51 (21,1 %)) <u>Nordamerika/Australien:</u> Insgesamt 120 Patienten (24,7 %) → TC (total): 69 (28,4 %) (SC: 9 [32,1 %]; Cytarabin: 60 [27,9 %] vs. Decitabin: 51 (21,1 %)) <u>Asien:</u> Insgesamt 58 (12,0 %) → TC (total): 27 (11,1 %) (SC: 4 [14,3 %]; Cytarabin: 23 [10,7 %] vs. Decitabin: 31 (12,8 %)) Initiiert: 1/2006 Abgeschlossen: 10/2009 ⁶⁾
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte	Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Sekundäre Endpunkte: - komplette Remission (CR) ⁷⁾ - Freiheit von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) ⁸⁾ - komplette Remission plus die Remission ohne Erholung der Thrombozytenanzahl (CR+CRp) ⁷⁾.

Studie	DACO-016
	• komplette Remission mit inkompletter hämatopoetischer Regeneration (CRi) • Dauer der CR und CRp ⁹⁾ • Ergänzend wurden die Zeit bis zum besten Ansprechen (Time to Best Response) und die Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to First Response) ermittelt ¹⁰⁾. Tertiäre Endpunkte: Hinweis: Diese sind nach Wichtigkeit für den Sponsor geordnet • Das Erreichen einer zytogenetisch kompletten Remission (CRc) ⁷⁾ • Ereignisfreies Überleben (EFS) • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Rezidivfreies Überleben (RFS) ⁹⁾ • Lebensqualitätsmessungen: - o Gesundheitsbezogene Lebensqualität - o Fatigue Subskala • Nächte im Krankenhaus (Hospitalisierungen) Sicherheit und Verträglichkeit: Es wurden allgemein folgende Sicherheitsaspekte erhoben: • Nebenwirkungen allgemein • Schwere Nebenwirkungen • Nebenwirkungen von besonderem Interesse • Klinische Labortests
Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen	Subgruppenanalysen (anhand Cox PH Modell): • Alter (< 70; 70-74; ≥ 75) • 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) Sensitivitätsanalysen: unterschiedliche Folgetherapien (aufgeschlüsselt nach Studienarm; z. B. Azacitidin, Induktionschemotherapie, Decitabin)

¹⁾ Alle Subtypen der AML waren akzeptiert, außer die akute Promyelozytenleukämie (M3 Klassifikation).

²⁾ Fünf Infusionen in einem Behandlungszyklus. Wiederholung des Behandlungszyklus alle 4 Wochen, solange ein klinischer Nutzen aus der Therapie gezogen wurde.

³⁾ SC war in den Studien erlaubt und wurde (teilweise) eingesetzt. Dabei war ein Behandlungszyklus der SC wie folgt definiert: sukzessive 4-Wochen Intervall ab dem ersten Tag der Randomisierung (Beginn) bis zur Studienbeendigung (Ende). Als zulässig für SC galten: Die Behandlung mit Antibiotika, Antimykotika, Erythrozytenkonzentraten oder Vollbluttransfusionen, Frischplasma, Thrombozytenkonzentraten, Nahrungsergänzungsmitteln (enteral oder parenteral) und/oder gezielter externer Bestrahlung zur Schmerzsymptomkontrolle. Ausgeschlossen waren: chirurgische Eingriffe, Immuntherapien, Biologika-Therapien, Strahlentherapie (mit Ausnahme einer palliativen Intention), Antitumorale Hormontherapien und orale oder systemische Chemotherapien. Die Patienten-

- ten durften Erythropoetin und Darbepoetin erhalten. Dagegen war der Einsatz von G-CSF und GM-CSF ausschließlich zugelassen für die Behandlung von schweren Infektionen.
- 4) Der Einsatz von SC wurde durch den behandelnden Arzt bestimmt. SC war in beiden Armen (sowohl Decitabin als auch bei der TC) erlaubt. Der pU geht davon aus, dass SC grundlegender Bestandteil der Behandlung ist, folglich in beiden Armen mit gleicher Häufigkeit erbracht wird.
 - 5) Zehn Injektionen in einem Behandlungszyklus. Wiederholung des Behandlungszyklus alle 4 Wochen, solange ein klinischer Nutzen aus der Therapie gezogen wurde.
 - 6) Klinischer 'cut-off' der vollständig erhobenen Daten zu Überlebenszeit und Verträglichkeit: 10/2009. Zusätzlich zum Analysezeitpunkt CCO 2009 wurde auf Nachfrage der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) 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).
 - 7) Daten zur Remission (CR, CRp) wurden von einer unabhängigen Expertenkommission bewertet.
 - 8) Dieser Endpunkt wurde im Dossier mit seinen Ergebnissen als Endpunkt dargestellt. Dies weicht von dem Studienbericht/protokoll ab, in dem dieses Zielkriterium nicht explizit aufgeführt ist. Der pU beschreibt die Transfusionsabhängigkeit als ein Kriterium für die komplette Remission.
 - 9) Ein Rezidiv war wie folgt definiert: „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.“
 - 10) Wurde im Dossier nicht bei den patientenrelevanten Endpunkten aufgeführt. Dies weicht vom Studienbericht/-protokoll ab, da hier dieser Endpunkt als sekundäres Zielkriterium explizit gelistet ist. Dieser Endpunkt stellt eine Teilmenge der Patienten mit einer CR, CRp oder partiellen Remission (PR) dar.

Die DACO-016-Studie ist eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, offene Vergleichsstudie der Phase III. Die stratifizierte Randomisierung wurde hinsichtlich der Parameter Alter, zytogenetisches Risiko und ECOG PS vorgenommen. In dieser Studie wurde Decitabin gegenüber einer Therapie der Wahl, definiert als Cytarabin oder unterstützende Maßnahmen (individuell verschieden), bei erwachsenen Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter oder sekundärer AML gemäß der Klassifikation der WHO, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt, untersucht. Die Entscheidung, ob und welche unterstützenden Maßnahmen die Patienten erhielten lag im Ermessen des jeweiligen Prüfarztes. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationsarten der Studienmedikationen (i.v. vs. s.c. vs. nach Bedarf/symptomorientiert) und der Auswahlmöglichkeit der Patienten sich für oder gegen eine TC zu entscheiden, war nach Angaben des pU eine Verblindung nicht notwendig. Die Studienmedikationen Decitabin und Cytarabin wurden solange fortgesetzt, bis ein Rezidiv auftrat bzw. eine offensichtliche Krankheitsprogression vorlag. Weiterhin führten unakzeptable Toxizitätsereignisse, eine unzureichende klinische Wirksamkeit oder neu auftretende Erkrankungen, die zu einer Behinderung der Fortführung der Studienbehandlung führten, zu einem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie (vgl. Tabellen 3 und 4).

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen

Studie	Intervention	Kontrolle	
DACO-016	Decitabin 20 mg/m ² KOF als einstündige i.v. Infusion für 5 aufeinanderfolgende Tage (Behandlungszyklus). Wiederholung des Behandlungszyklus alle 4 Wochen.	Therapie nach Wahl; bestehend aus entweder Cytarabin oder SC.	
		Cytarabin 20 mg/m ² KOF als s.c. Injektion für 10 aufeinanderfolgende Tage (Behandlungszyklus). Wiederholung des Behandlungszyklus alle 4 Wochen.	Die SC (individuell verschieden) wurde sukzessive in einem 4-Wochen Intervall ab dem ersten Tag der Randomisierung begonnen und endete mit Studienbeendigung.
Vorherige Medikation und Begleitmedikation: Folgende vorherige und begleitende Therapieoptionen waren erlaubt: • Hydroxyurea: Für alle Patienten bis Tag 15 des ersten Zyklus. • Transfusion von Erythrozytenkonzentraten: Bei einem Abfall der Hämoglobinkonzentration unter 8 g/dl wurde eine Gabe von 2 Einheiten vorgenommen. Die Entscheidung einer Transfusionsgabe bei Patienten mit einer Hämoglobinkonzentration zwischen 8 und 10 g/dl, lag im Ermessen des Prüfers. • Transfusion von Thrombozytenkonzentraten: Bei einem Abfall der Thrombozytenanzahl unter < 10,000/μL wurde eine Gabe von 5 Einheiten (oder 1 Einheit des Einzelspenderthrombozyten) vorgenommen. • Prophylaktische Antibiotika wurden gemäß den jeweiligen institutionellen Standards verabreicht. • Management der febrilen Neutropenie: Febrile Patienten wurden anhand einer körperlichen Untersuchung, dem kompletten Blutbild und einer Bestimmung der Blutkultur beurteilt. • Patienten mit febriler Neutropenie oder Verdacht auf Sepsis (basierend auf einer körperlichen Untersuchung) mussten für eine adäquate Abdeckung mit Breitbandantibiotikum (gemäß der Ansprechbarkeit der lokalen Erreger) ins Krankenhaus eingeliefert werden. • Wachstumsfaktoren: Patienten durften während der Studie Erythropoietin und Darbepoetin erhalten. Die Einnahme von G-CSF und GM-CSF war hingegen auf die Behandlung schwerer Infektionen beschränkt. • Vorangegangene Chemotherapie: Patienten durften keine Chemotherapie inklusive Azacitidin, Decitabin und Cytarabin, vor Randomisierung der Studie erhalten haben. • Sonstiges: Patienten durften keine experimentellen Therapien innerhalb von 4 Wochen oder Strahlentherapie für extramedulläre Erkrankungen innerhalb von 2 Wochen vor Studienrandomisierung erhalten haben. Außerdem war eine Erholung der Patienten von jeglichen therapiebedingten Toxizitäten erforderlich. Die Verabreichung anderer Chemotherapien, neben der Studienmedikation, war nicht erlaubt. Ausschluss der Patienten von der Therapie oder Auswertung: Patienten konnten solange unter der Studienbehandlung bleiben, bis eins der folgenden Ereignisse eintrat: • Tod; • Rezidiv, Progression der Erkrankung oder kein weiterer klinisch positiver Nutzen			

Studie	Intervention	Kontrolle
	unter der Therapie (Decitabin oder Cytarabin); • Unakzeptable Toxizitäten; • Zwischenzeitliche Erkrankung, die eine weitere Gabe der Studienmedikation verhinderte; • auf Verlangen des Patienten/Prüfarztes; • Allgemeine oder spezifische Zustandsveränderungen des Patienten, welche eine Weiterführung der Behandlung nach Ermessen des Forschers nicht möglich machte.	

Die Patienten wurden bis zu ihrem Tod nachbeobachtet bzw. bis eine Nachbeobachtung nicht mehr möglich war (Lost-to-follow-up-Patienten). Lost-to-Follow-up-Patienten wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem sie gelebt haben, zensiert.

Der in der Studie gehandhabte primäre Analysezeitraum bezog sich auf vorhandene Daten bis Ende Oktober 2009 (CCO 2009). Zusätzlich wurde eine ergänzende Analyse der vollständig erhobenen Überlebenszeit (Mature Survival) sowie der Daten zur Verträglichkeit durchgeführt. Diese post-hoc Analyse fand ein Jahr nach dem anfänglich geplanten Studienende statt (Oktober 2010 [CCO 2010]). Auf Basis dessen finden sich in den Studienunterlagen des pU zusätzliche Studienergebnisse zum Zeitpunkt CCO 2010, welche die primäre Analyse ergänzen sollen.

Zielpopulation in DACO-016 waren erwachsene Patienten in einem Alter von mindestens 65 Jahren mit neu diagnostizierter oder sekundärer AML gemäß der Klassifikation der WHO, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt und die eine prognostisch schlechte oder mittelmäßig balancierte Zytogenetik nach den Kriterien der Southwest Oncology Group (SWOG) aufwiesen. Weitere Einschlusskriterien waren ein ECOG PS 0-2, verschiedene hämatologische Parameter sowie eine wahrscheinlich verbleibende Lebenserwartung von über zwölf Wochen.

Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Für den primären Endpunkt und die sekundären Endpunkte wurden jeweils a priori Subgruppenanalysen geplant. Diese wurden hinsichtlich des Alters, dem AML-Typ, der Blastenanzahl im Knochenmark, der geografischen Region, dem zytogenetischen Risiko, dem ECOG PS durchgeführt. Ergänzend fand eine Auswertung des Geschlechtes und der Behandlungspräferenz vor Randomisierung (Cytarabin vs. SC) statt. Weitere Endpunkte in der DACO-016-Studie dienten der Erfassung der responsebezogenen Parameter, dem progressionsfreien, ereignisfreien, und rezidivfreien Überleben, der Anzahl und Dauer von Hospitalisierungen, der Lebensqualität und der Untersuchung der Sicherheit. Um den möglichen Einfluss krankheitsmodifizierender Folgetherapien (DMT) abschätzen zu können führte der pU Sensitivitätsanalysen in Bezug auf die unterschiedlichen Medikamente (z. B. Azacitidin, Induktionschemotherapie etc.) durch, aufgeschlüsselt nach Studienarm (vgl. Tabellen 3 und 4).

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen [Intention-to-treat (ITT) bzw. Safety-Population; Analysezeitraum CCO 2009]

Studie	DACO-016				
	TC			Decitabin	Gesamt
	SC	Cytarabin	TC gesamt		
Wirksamkeits-analyse; N	28	215	243	242	485
	CCO 2010: Zum Zeitpunkt der finalen Analyse CCO 2010, waren 475 (97,9 %) der Patienten nicht mehr in der Studie. Es verblieben lediglich noch 10 Patienten (2,1 %) unter der Behandlung (7 [2,9 %] im Decitabinarm und 3 [1,2 %] im TC-Arm [alle in der Cytarabingruppe]).				
Sicherheitsanalyse; N	29 ¹⁾	208	237	238	475
Studienabbrecher; N (%)	28 (100 %) Gründe: Progressive Erkrankung: 4 (14,3 %) UE: 1 (3,6 %) Entscheidung Patient: 19 (35,7 %) Non-Compliance: 2 (7,1 %) Tod: 8 (28,6 %) Entscheidung Prüfer ²⁾ : 0 (0 %) Sonstige ²⁾ : 3 (10,7 %)	200 (93 %) Gründe: Progressive Erkrankung: 112 (52,1 %) UE: 25 (11,6%) Entscheidung Patient: 5 (2,3 %) Non-Compliance: 1 (0,5 %) Tod: 35 (16,3 %) Entscheidung Prüfer ²⁾ : 15 (7 %) Sonstige ²⁾ : 7 (3,3 %)	228 (93,8 %) Gründe: Progressive Erkrankung: 116 (47,7 %) UE: 26(10,7%) Entscheidung Patient: 15 (6,2 %) Non-Compliance: 3 (1,2 %) Tod: 43 (17,7 %) Entscheidung Prüfer ²⁾ : 15 (6,2 %) Sonstige ²⁾ : 10 (4,1 %)	211 (87,2 %) Gründe: Progressive Erkrankung: 96 (39,7 %) UE: 19 (7,9 %) Entscheidung Patient: 17 (7 %) Non-Compliance: 1 (0,4 %) Tod: 62 (25,6 %) Entscheidung Prüfer ²⁾ : 9 (3,7 %) Sonstige ²⁾ : 7 (2,9 %)	439 (90,5 %) Gründe: Progressive Erkrankung: 212 (43,7 %) UE: 45 (9,3 %) Entscheidung Patient: 32 (6,6 %) Non-Compliance: 4 (0,8 %) Tod: 105 (21,6 %) Entscheidung Prüfer ²⁾ : 24 (4,9 %) Sonstige ²⁾ : 17 (3,5 %)

Studie	DACO-016				
	TC			Decitabin	Gesamt
	SC	Cytarabin	TC gesamt		
Alter in Jahren	N, medianes Alter (Spanne): 28, 75 (66-86) Altersgruppe, n (%): ≤ 65: 0 von 28 (0) 65-69: 5 von 28 (17,9) 70-74: 8 von 28 (28,6) 75-79: 8 von 28 (28,6) ≥ 80: 7 von 28 (25)	N, medianes Alter (Spanne): 215, 73 (64-91) Altersgruppe, n (%): ≤ 65: 1 von 215 (0,5) 65-69: 64 von 215 (29,8) 70-74: 66 von 215 (30,7) 75-79: 48 von 215 (22,8) ≥ 80: 35 von 215 (16,3)	N, medianes Alter (Spanne): 243, 73 (64-91) Altersgruppe, n (%): ≤ 65: 1 von 243 (0,4) 65-69: 69 von 243 (28,4)² 70-74: 74 von 243 (30,5) 75-79: 57 von 243 (23,5) ≥ 80: 42 von 243 (17,3)	N, medianes Alter (Spanne): 242, 73 (64-89) Altersgruppe, n (%): ≤ 65: 3 von 242 (1,2) 65-69: 68 von 242 (28,1)¹ 70-74: 76 von 242 (31,4) 75-79: 65 von 242 (26,9) ≥ 80: 30 von 242 (12,4)	N, medianes Alter (Spanne): 485, 73 (64-91) Altersgruppe, n (%): ≤ 65: 4 von 485 (0,8) 65-69: 137 von 485 (28,2) 70-74: 150 von 485 (30,9) 75-79: 122 von 485 (25,2) ≥ 80: 72 von 485 (14,8)
Geschlecht w/m, N (%)	8 von 28 (28,6 %) / 20 von 28 (71,4 %)	84 von 215 (39,1 %) / 131 von 215 (60,9 %)	92 von 243 (37,9 %) / 151 von 243 (62,1 %)	105 von 242 (43,4 %) / 137 von 242 (56,6 %)	197 von 485 (40,6 %) / 288 von 485 (59,4 %)
Ethnizität, N (%)	<u>Kaukasier</u>: 24 von 28 (85,7 %) <u>Schwarze</u>: 0 von 28 (0 %) <u>Asiaten</u>: 4 von 28 (14,3 %)	<u>Kaukasier</u>: 189 von 215 (87,9 %) <u>Schwarze</u>: 3 von 215 (1,4 %) <u>Asiaten</u>: 23 von 215 (10,7 %)	<u>Kaukasier</u>: 213 von 243 (87,7 %) <u>Schwarze</u>: 3 von 243 (1,2 %) <u>Asiaten</u>: 27 von 243 (11,1 %)	<u>Kaukasier</u>: 209 von 242 (86,4 %) <u>Schwarze</u>: 0 von 242 (0 %) <u>Asiaten</u>: 33 von 242 (13,6 %)	<u>Kaukasier</u>: 422 von 485 (87 %) <u>Schwarze</u>: 3 von 485 (0,6 %) <u>Asiaten</u>: 60 von 485 (12,4 %)

Studie	DACO-016				
	TC			Decitabin	Gesamt
	SC	Cytarabin	TC gesamt		
ECOG PS, n (%)	ECOG 0: 7 von 28 (25 %) ECOG 1: 12 von 28 (42,9 %) ECOG 2: 9 von 28 (32,1 %)	ECOG 0: 40 von 215 (18,6 %) ECOG 1: 119 von 215 (55,3 %) ECOG 2: 56 von 215 (26 %)	ECOG 0: 47 von 243 (19,3 %) ECOG 1: 131 von 243 (53,9 %) ECOG 2: 65 von 243 (26,7 %)	ECOG 0: 42 von 242 (17,4 %) ECOG 1: 140 von 242 (57,9 %) ECOG 2: 60 von 242 (24,8 %)	ECOG 0: 89 von 485 (18,4 %) ECOG 1: 271 von 485 (55,9 %) ECOG 2: 125 von 485 (25,8 %)
Zytogenetik, n (%)	Mittel: 20 von 28 (71,4 %) Schlecht: 8 von 28 (28,6 %) N.A: 0 von 28 (0 %)	Mittel: 134 von 214 (62,6 %) Schlecht: 79 von 214 (36,9 %) N.A: 1 von 214 (0,5 %)	Mittel: 154 von 242 (63,6 %) Schlecht: 87 von 242 (36 %) N.A: 1 von 242 (0,4 %)	Mittel: 152 von 241 (63,1 %) Schlecht: 87 von 241 (36,1 %) N.A: 2 von 241 (0,8 %)	Mittel: 306 von 483 (63,4 %) Schlecht: 174 von 483 (36 %) N.A: 3 von 483 (0,6 %)
AML-Typ, n (%)	<i>De novo</i> AML: 17 von 28 (60,7 %) Sekundäre AML: 11 von 28 (39,3 %) N.A: 0 von 28 (0 %)	<i>De novo</i> AML: 140 von 215 (65,1 %) Sekundäre AML: 73 von 215 (34 %) N.A: 2 von 215 (0,9 %)	<i>De novo</i> AML: 157 von 243 (64,6 %) Sekundäre AML: 84 von 243 (34,6 %) N.A: 2 von 243 (0,8 %)	<i>De novo</i> AML: 155 von 242 (64 %) Sekundäre AML: 87 von 242 (36 %) N.A: 0 von 242 (0 %)	<i>De novo</i> AML: 312 von 485 (64,3 %) Sekundäre AML: 171 von 485 (35,3 %) N.A: 2 von 485 (0,4 %)
Typ der sekundären AML, n (%)	MDS: 10 von 11 (90,9 %) Myelopro- liferative Erkrankung: 1 von 11 (9,1 %) Bestätigte leukämo- genetische Aussetzung: 0 von 11 (0 %)	MDS: 64 von 73 (87,7 %) Myelopro- liferative Erkrankung: 7 von 73 (9,6 %) Bestätigte leukämo- genetische Aussetzung: 2 von 73 (2,7 %)	MDS: 74 von 84 (88,1 %) Myelopro- liferative Erkrankung: 8 von 84 (9,5 %) Bestätigte leukämo- genetische Aussetzung: 2 von 84 (2,4 %)	MDS: 59 von 87 (67,8 %) Myelopro- liferative Erkrankung: 16 von 87 (18,4 %) Bestätigte leukämo- genetische Aussetzung: 12 von 87 (13,8 %)	MDS: 133 von 171 (77,8 %) Myelopro- liferative Erkrankung: 24 von 171 (14 %) Bestätigte leukämo- genetische Aussetzung: 14 von 171 (8,2 %)

Studie	DACO-016				
	TC			Decitabin	Gesamt
	SC	Cytarabin	TC gesamt		
Zeit seit AML-Diagnosestellung in Tagen, Median (N; Spanne)	27 (N=27; 0-363)	15 (N=212; 0-398)	15 (N=239; 0-398)	14 (N=241; 3-346)	15 (N=480; 0-398)
AML-Diagnose zum Zeitpunkt der Randomisierung in Tagen, Durchschnittswert (SD)/Median (N; Spanne)	44,67 (70,5) / 27 (N=27; 0-363)	25,21 (42,1) / 15 (N=212; 0-398)	27,41 (46,37) / 15 (N=239; 0-398)	19,05 (25,08) / 14 (N=241; 3-346)	23,21 (37,43) / 15 (N=480; 0-398)
KOF (m ²), Median (N; Spanne)	1,75 (N=27; 1,3-2,4)	1,80 (N=213; 1,4-2,7)	1,80 (N=240; 1,3-2,7)	1,82 (N=241; 1,4-2,6)	1,81 (N=481; 1,3-2,7)
Blastenanzahl im Knochenmark, n (%) ³⁾	< 20: 2 (7,1 %; N=28; median: 40,25; Spanne: 12-100)	< 20: 6 (2,8 %; N=213; median: 46; Spanne: 0-100)	< 20: 8 (3,3 %; N=241; median: 45; Spanne: 0-100)	< 20: 4 (1,7 %; N=241; median: 6,60; Spanne: 3-100)	< 20: 12 (2,5 %; N=482; median: 45,95; Spanne: 0-100)
	20-30: 5 (17,9 %; N=28; median: 0,25; Spanne: 3-100)	20-30: 53 (24,9 %; N=213; median: 46; Spanne: 0-100)	20-30: 58 (24,1 %; N=241; median: 45; Spanne: 0-100)	20-30: 65 (27,0 %; N=241; median: 6,60; Spanne: 3-100)	20-30: 123 (25,5 %; N=482; median: 45,95; Spanne: 0-100)
	> 30-50: 10 (35,7 %; N=28; median: 0,25; Spanne: 3-100)	> 30-50: 64 (30,0 %; N=213; median: 46; Spanne: 0-100)	> 30-50: 74 (30,7 %; N=241; median: 45; Spanne: 0-100)	> 30-50: 67 (27,8 %; N=241; median: 6,60; Spanne: 3-100)	> 30-50: 141 (29,3 %; N=482; median: 45,95; Spanne: 0-100)
	> 50: 11 (39,3 %; N=28; median: 0,25; Spanne: 3-100)	> 50: 90 (42,3 %; N=213; median: 46; Spanne: 0-100)	> 50: 101 (41,9 %; N=241; median: 45; Spanne: 0-100)	> 50: 105 (43,6 %; N=241; median: 6,60; Spanne: 3-100)	> 50: 206 (42,7 %; N=482; median: 45,95; Spanne: 0-100)
Hämoglobin (g/dl), median (N; Spanne)	9,3 (N=25; 6,6-10,7)	9,4 (N=211; 5-12,6)	9,4 (N=236; 5-12,6)	9,3 (N=237; 5,2-15)	9,3 (N=473; 5-15)
Leukozyten (10 ⁹ /l), median (N; Spanne)	2,73 (N=25; 0,7-26,5)	3,71 (N=211; 0,5-80,9)	3,69 (N=236; 0,5-80,9)	3,10 (N=237; 0,3-127)	3,43 (N=473; 0,3-127)

Studie	DACO-016				
	TC			Decitabin	Gesamt
	SC	Cytarabin	TC gesamt		
Thrombozyten (10 ⁹ /l), median (N; Spanne)	37,50 (N=22; 10-184)	55 (N=191; 6-490)	50 (N=213; 6-490)	58 (N=225; 6-487)	55 (N=438; 6-490)

¹⁾ Ein Patient, welcher der TC-Gruppe zugeteilt wurde und Cytarabin als präferierte Behandlung vor der Randomisierung gewählt hatte, erhielt zum späteren Zeitpunkt kein Cytarabin. Dieser Patient wurde daraufhin für die Analysen der SC-Gruppe zugeordnet.

²⁾ Unter der Kategorie „Entscheidung des Prüfers“ und „Sonstige“ wurden folgende Gründe subsummiert: unzureichender klinischer Nutzen; weitergehende komplette Remission; keine AML-Diagnose zu Baseline; Rückfall der Erkrankung; oder die Einnahme von nachfolgenden/begleitenden verbotenen Medikationen.

³⁾ It. pU beinhalteten 12 Patienten mit < 20 % Blasten in der Verträglichkeitspopulation einen Patienten mit M6 AML (definiert nach Markerythrozyten), drei Patienten mit falsch positiver Diagnose, fünf Patienten mit unbekannter Blastenzahl und drei Protokollverletzungen.

Zum Zeitpunkt der primären Auswertung (CCO 2009) befanden sich insgesamt 439 (90,5 %) Patienten nicht mehr in der Studie. Darunter 211 (87,2 %) in der Decitabin-Gruppe und 228 (93,8 %) in der TC-Gruppe (Cytarabin: 200 [93 %] und SC: 28 [100 %]). Zum Zeitpunkt der ergänzenden Analyse CCO 2010, stieg der Anteil weiter auf 475 (97,9 %) Patienten. Es verblieben lediglich noch 10 Patienten (2,1 %) unter einer Behandlung (7 [2,9 %] im Decitabin-Arm und 3 [1,2 %] im TC-Arm; darunter alle in der Cytarabin-Gruppe). Hauptgrund des vorzeitigen Abbruchs war zu beiden Analysezeitpunkten das progressive Voranschreiten der Erkrankung (vgl. Tabelle 5).

Die demografischen und Baseline-Charakteristika sind zum größten Teil vergleichbar. Das mediane Alter der Patienten lag bei 73 Jahren (Spanne 64 bis 91 Jahre). 59,4 % der Patienten war männlich; 87 % waren Kaukasier. Die meisten Studienteilnehmer hatten einen ECOG-Status von 1 (55,9 %) oder 2 (25,8 %). Die mediane Zeit seit der AML-Diagnose zum Zeitpunkt der Randomisierung lag bei 15 Tagen. 2/3 der Studienteilnehmer wiesen eine *de novo* AML auf (64,3 %). Patienten mit einer sekundären AML (35,3 %) hatten meist ein MDS (77,8 %). Der Großteil der Patienten (63,4 %) wies ein intermediäres Risiko auf; 36 % hatten ein schlechtes zytogenetisches Risiko. Der mittlere Anteil an Blasten im Knochenmark, die zu Beginn der Therapie gemessen wurde, betrug 46 %.

Unterschiede zwischen den Studienarmen waren bezüglich des sekundären AML-Typen erkennbar. Diesbezüglich hatten Patienten unter Decitabin häufiger eine vorherige myeloproliferative Erkrankung (18,4 %) verglichen mit der TC-Gruppe (9,5 %). Auch der Anteil an Studienteilnehmern mit einer bestätigten leukämogenetischen Exposition war unter Decitabin höher (13,8 % vs. 2,4 %; siehe Tabelle 5).

Die Randomisierung wurde nach Alter, dem zytogenetischen Risiko und dem ECOG-Performance-Status der Patienten, unter Zuhilfenahme des IVRS (interactive voice response system), stratifiziert. Die Verteilung der Patienten zwischen den Studienarmen war dabei über die verschiedenen Strata vergleichbar (vgl. Tabelle 6 und Datenextraktionsbogen).

Tabelle 6: Verteilung der Strata (ITT-Population)

Studie: DACO-016		
Strata ¹	Alter in Jahren; n (%)	<u>≤ 70</u> Gesamt: (N=485/485): 141 (29,1 %) • Decitabin (N=242/242): 71 (29,3 %) • TC (N=243/243): 70 (28,8 %) - o Cytarabin (N=215/215): 65 (30,2 %) - o SC (N=28/28): 5 (17,9 %) <u>≥ 70</u> Gesamt: (N=485/485): 344 (70,9 %) • Decitabin (N=242/242): 171 (70,7 %) • TC (N=243/243): 173 (71,2 %) - o Cytarabin (N=215/215): 150 (69,8 %) - o SC (N=28/28): 23 (82,1 %)
	Zytogenetische Klassifikation des Risikos, n (%)	<u>Prognostisch mittelmäßig</u> Gesamt: (N=485/485): 329 (67,8 %) • Decitabin (N=242/242): 165 (68,2 %) • TC (N=243/243): 164 (67,5 %) - o Cytarabin (N=215/215): 143 (66,5 %) - o SC (N=28/28): 21 (75 %) <u>Prognostisch Schlecht</u> Gesamt: (N=485/485): 156 (32,2 %) • Decitabin (N=242/242): 77 (31,8 %) • TC (N=243/243): 79 (32,5 %) - o Cytarabin (N=215/215): 72 (33,5 %) - o SC (N=28/28): 7 (25 %)
	ECOG PS, n (%)	<u>0 oder 1</u> Gesamt: (N=485/485): 367 (75,7 %) • Decitabin (N=242/242): 184 (76 %) • TC (N=243/243): 183 (75,3 %) - o Cytarabin (N=215/215): 164 (76,3 %) - o SC (N=28/28): 19 (67,9 %) <u>≥ 2</u> Gesamt: (N=485/485): 118 (24,3 %) • Decitabin (N=242/242): 58 (24 %) • TC (N=243/243): 60 (24,7 %) - o Cytarabin (N=215/215): 51 (23,7 %) - o SC (N=28/28): 9 (32,1 %)

¹⁾ Anhand ITT-Population

2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente

2.5.1. In der Nutzenbewertung berücksichtigte und nicht berücksichtigte Endpunkte (und deren Datenverfügbarkeit)

In Tabelle 7 werden alle Endpunkte aufgeführt, die in die Nutzenbewertung eingeflossen sind. Dabei umfasste die Darstellung der durch den pU als patientenrelevant eingeschätzten Endpunkte im Dossier alle Parameter, die in der Studie erhoben wurden. Es entfiel die Darstellung zusätzlicher als relevant erachteter Endpunkte. In Tabelle 8 werden weitere Endpunkte aufgelistet, die nicht unmittelbar in die Nutzenbewertung eingeflossen sind. Diese Endpunkte sind entweder nicht direkt als patientenrelevant einzustufen, sind zu Validierungszwecken erhoben worden oder führen aufgrund ihrer Operationalisierung nicht zu einem zusätzlichen Erkenntnisgewinn bei der Beantwortung der vorliegenden Fragestellung (z. B. Zeit bis zum ersten oder besten Ansprechen, CRc, CRi, weitere Domänen des EORTC QLQ-C30). Die in Tabelle 8 aufgelisteten Endpunkte können jedoch für die Interpretation der Ergebnisse von Interesse sein und wurden zum Teil im Extraktionsbogen ergänzend dargestellt.

Tabelle 7: Matrix der vom pU als patientenrelevant bezeichneten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen; Datenverfügbarkeit

	Mortalität	Morbidität							QoL		NW
Studie	Gesamtüberleben	komplette Remission (CR)	Freiheit von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) ¹⁾	Dauer der CR und CRp ²⁾	Ereignisfreies Überleben (EFS)	Rezidivfreies Überleben (RFS)	Nächte im Krankenhaus (Hospitalisierungen)	komplette Remission plus die Remission ohne Erholung der Thrombozytenanzahl (CR+CRp)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ³⁾	Fatigue Subskala 3)	Verträglichkeit ⁴⁾
DACO-016	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

¹⁾ Als Kriterium für komplette Remission. Nicht explizit als sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll gelistet.

²⁾ Stellt eine Teilmenge der Patienten mit CR oder CRp dar.

³⁾ Anhand des EORTC QLQ-C30.

⁴⁾ Unerwünschte Ereignisse allgemein, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse die zu einem Studienabbruch führten, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

QoL = Lebensqualität; NW = Nebenwirkungen

Tabelle 8: Matrix weiterer, in den Zulassungsstudien erhobener Endpunkte ohne Eingang in die vorliegende Bewertung; Datenverfügbarkeit

Studie	Zeit bis zum ersten Ansprechen ¹⁾	Zeit bis zum besten Ansprechen ¹⁾	Andere Domänen des EORTC QLQ-C30 zur Messung der Lebensqualität ²⁾	Erreichen einer zytogenetisch kompletten Remission (CRc) ³⁾	Komplette Remission mit inkompletter hämatopoetischer Regeneration (CRi) ³⁾	Rezidivfreies Überleben (RFS) ³⁾
DACO-016	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

¹⁾ Nicht als patientenrelevant im Dossier gelistet, jedoch als sekundärer Zielparameter im Studienbericht/protokoll definiert. Stellt eine Teilmenge der Patienten mit CR, CRp oder PR dar.

²⁾ Symptomskalen wie: Übelkeit/Erbrechen; Schmerz; Dyspnoe; Appetitlosigkeit; Durchfall; finanzielle Schwierigkeiten; Schlaflosigkeit; Obstipation oder funktionelle Skalen wie: körperliche, emotionale, kognitive, soziale Funktionsfähigkeit und Rollenfunktion.

³⁾ Nicht als patientenrelevant im Dossier gelistet, jedoch als sekundärer Zielparameter im Studienbericht/protokoll definiert.

2.5.2. Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotential der Studien wurde mit dem 'Risk of Bias Tool' sowohl auf Studienebene als auch zu einzelnen Endpunkten getrennt eingeschätzt (vgl. IQWiG-Methodenpapier 4.0, S. 117 ff oder Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0, Chapter 8). Eine vollständige Übersicht in Tabellenform hinsichtlich der Darstellung des Verzerrungspotentials einzelner Endpunkte findet sich im Extraktionsbogen der Studie (siehe Anhang).

Es handelt sich bei der DACO-016-Studie um eine insgesamt adäquat durchgeführte randomisierte, kontrollierte, vergleichende Studie. Das Verzerrungspotential auf Studienebene kann für die vorab geplanten Analysen als niedrig betrachtet werden. In Bezug auf die ergänzenden post-hoc Analysen wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft. Auf Endpunktebene muss bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials vor allem die fehlende Verblindung und die Möglichkeit eines Crossovers nach Progression berücksichtigt werden (vgl. Tabelle 9 und Datenextraktionsbogen zur Begründung der Einschätzung des Verzerrungspotenzials).

Tabelle 9: Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene (Decitabin vs. TC)

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Endpunkt										
		Gesamtüberleben	Responsebezogene Endpunkte			Freiheit von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit)	Ereignisfreies Überleben (EFS)	Progressionsfreies Überleben (PFS)	Nächte im Krankenhaus (Hospitalisierungen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Fatigue Subskala	Verträglichkeit
			komplette Remission (CR)	komplette Remission plus die Remission ohne Erholung der Thrombozytenanzahl (CR+CRp)	Dauer der CR und CRp							
DACO-016	n ¹⁾	h	n	n	n	h	h	h	u	h	h	n

¹⁾ in Bezug auf die vorab geplanten Analysen.

n= niedrig; u= unklar; h= hoch

2.5.3. Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut Verfahrensordnung gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier und die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in Tabelle 10, Tabelle 11 oder in Tabelle 12.

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente der Kategorie Mortalität (basierend auf Angaben aus dem Dossier und Studienbericht)

Mortalität	
Endpunkt / Messinstrument	Gesamtüberleben (primärer Endpunkt)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU[#]	Operationalisierung: Wurde definiert als „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“. Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben: Der pU führt aus, dass angesichts der Schwere der Erkrankung die Verlängerung der Lebensdauer ein entscheidendes Kriterium bei der Wahl der Therapie darstellt. Eine AML führt besonders bei der Patientengruppe der über 65-Jährigen noch heute in kürzester Zeit zum Tode. Das Ziel

	einer neuen Therapie sollte lt. pU daher die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und die damit einhergehende Reduktion der Mortalität sein. Es wird vom pU bezüglich dieses Endpunkts ein beträchtlicher Zusatznutzen konstatiert.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	Laut Verfahrensordnung (VerfO) zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V gilt folgendes: „Der Nutzen eines Arzneimittels ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, <u>der Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ (siehe VerfO; 3. Auflage; § 3 Abs. 1).
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID	---

[#] Lt. dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 der VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden.

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente der Kategorie Morbidität (basierend auf Angaben aus dem Dossier und Studienbericht)

Morbidität	
Endpunkt / Messinstrument	Responsebezogene Endpunkte (CR; CR+CRp; Dauer der CR+CRp)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU [#]	Operationalisierung: CR: Normales Blutbild (> 1.000 Neutrophile/μl und $\geq$ 100.000 Thrombozyten/μl), < 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/μl). Dauer der CR und CRp¹⁾: Die Ansprechdauer wurde nach Angaben der Studienunterlagen gemessen für die Subgruppe der Patienten mit CR oder CRp als Zeitspanne zwischen einer CR bzw. CRp und einem Rezidiv. Patienten, die vor einem Rezidiv verstarben, oder deren Rezidiv-Status unklar war, wurden zensiert auf den Tag des Todes bzw. dem letzten Tag, an dem der Studienteilnehmer dokumentiert am Leben war. Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben: Zusammenfassend beschreibt der pU, dass im Verlauf der AML die Anzahl an Blasten (Knochenmark und peripheren Blut) immer weiter ansteigt. Die dadurch verursachten Symptome wie z. B. Fatigue und erhöhte Infektions- und Blutungsneigungen plus mit den Symptomen einhergehende Folgekomplikationen führen zu einem besonderen Patientenleiden. Der pU betrachtet daher als Therapieziel, die hohen Blastenzahlen im peripheren Blut und Knochenmark zu senken und somit schwerwiegende Symptome zu lindern. Klinisch messbar soll dies u. a. über die Rate an kompletten Remissionen mit und ohne vollständige Plättchenregeneration gemacht werden (CR mit oder ohne CRp).

	Spezifisch zum Endpunkt CR sowie der CRp wird ausgeführt, dass mit dem Erreichen dieser Endpunkte eine Linderung der akuten Symptome einhergeht. In dieser Studie konnte eine CR nur bei Vorliegen einer Transfusionsunabhängigkeit erreicht werden. Der pU gibt an, dass die signifikanten Ergebnisse zum Vorteil von Decitabin hinsichtlich CR oder CRp mit der Transfusionsunabhängigkeit korrelieren. Die Transfusionsunabhängigkeit wird somit als patientenrelevant und das Erreichen einer CR entsprechend als relevanter Zusatznutzen für den Patienten gesehen. Es wird vom pU bezüglich der Responsebezogenen Endpunkte ein beträchtlicher Zusatznutzen konstatiert. <u>Hinweis:</u> Detaillierte Ausführungen zur Transfusionsunabhängigkeit werden im Abschnitt „Freiheit von Transfusionen“ dargestellt.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<u>Relevante Quellenangaben im Dossier und in den Studienberichten:</u> Cheson et al., 2003 Der pU leitet für die Operationalisierung der hier genannten Zielparameter die Definitionen der 'International Working Group' (IWG) für responsebezogene Endpunkte in AML-Studien ab. Der hierzu zitierte Review von Cheson et al. (2003) enthält eine überarbeitete Übersicht diverser Empfehlungen für die Diagnose, Standardisierung von Responsekriterien sowie Studienendpunkten und Standards zur Berichterstattung therapeutischer Studien der AML. Allgemein decken sich die Definitionen mit denen in der DACO-016-Studie bzw. wird den dort genannten Empfehlungen zu einer adäquaten Operationalisierung gefolgt. Bei den responsebezogenen Endpunkten handelt es sich um kombinierte Endpunkte, die sich aus verschiedenen Komponenten zusammensetzen. Die Endpunkte wurden in der vorliegenden Bewertung unter der Endpunktkategorie Morbidität bewertet. Zur Validierung dieser Endpunkte liegen keine Unterlagen vor. In der Quelle von Cheson et al. (2003) wird die CR als 'the most important initial response reported in phase III trials because it is the sole outcome currently associated with improved survival' gesehen und stellt das initiale Therapieziel bei AML-Patienten dar. Dieser Aussage liegt allerdings keine Literaturquelle zugrunde. Es wurde eine fokussierte Recherche nach möglichen aktuellen (Recherchezeitraum letzten 10 Jahre) Validierungsstudien durchgeführt, die eine Korrelation zwischen den responsebezogenen Endpunkten (vorrangig CR) und einem patientenrelevanten Endpunkt (u. a. Gesamtüberleben) in der Indikation AML belegen. Im Rahmen dieser Recherche konnte eine Publikation von Walter et al. (2010) identifiziert werden. Aus dieser retrospektiven Studie und einer dort zitierten (älteren) Publikation von Freireich et al. (1961) können Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen CR und dem Endpunkt Gesamtüberleben bei AML-Patienten abgeleitet werden. Walter et al. (2010) beschreibt, dass durch die IWG seit dem Jahr 2003 weniger strenge Responsekriterien eingeführt wurden, darunter vor allem der Endpunkt CRp. Dieser Endpunkt scheint in seiner Signifikanz hinsichtlich des Gesamtüberlebens fraglich, wird aber dennoch zunehmend als Kombinationsendpunkt (CR+CRp) in Studien erhoben. Auf Basis der Ergebnisse von Walter et al. (2010) wird geschlussfolgert, dass Patienten die eine CR erreichten u. a. ein längeres rezidivfreies Überleben (RFS) und eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit auf ein 3 bzw. 5 Jahresüberleben, gegenüber Patienten mit einer CRp, aufwiesen.

	Die Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes CR+CRp (+Dauer) ist nicht abschließend einschätzbar. Es kann festgehalten werden, dass die CR einen wichtigen Prognosefaktor darstellt, welcher relevant für die Therapieentscheidung ist.
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID	---
Endpunkt / Messinstrument	Freiheit von Transfusionen (sekundärer Endpunkt)²⁾
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU[#]	<u>Operationalisierung:</u> Die Transfusionsunabhängigkeit wurde wie folgt operationalisiert: „Anzahl der Studienteilnehmer, die mindestens 1 Woche vor der Feststellung einer kompletten Remission keine Erythrozyten- (EK) und Thrombozytenkonzentrate (TK) erhalten haben“. • <u>EK:</u> 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. • <u>TK:</u> fünf Einheiten wurden verabreicht (oder eine Einzelspende Thrombozyten) wenn die Thrombozytenzahl unter < 10,000/µl gefallen war oder gemäß den institutionellen Vorgaben. <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Die Transfusionsunabhängigkeit diente in der Studie als ein Kriterium zur Beurteilung kompletter Remissionen. Diese wurde vom pU als patientenrelevant und als morbiditätsbezogener klinischer Parameter ausgewertet. Der pU gibt an, dass eine Transfusionsunabhängigkeit als eine mögliche Linderung oder Verzögerung der AML gesehen werden kann. Es wird geschildert, dass Transfusionen häufig nur in speziellen Zentren verabreicht werden können und dadurch eine zusätzlich Einschränkung des täglichen Lebens für den Patienten darstellen (reduziertes Maß an Unabhängigkeit der AML-Patienten). Ferner wird erläutert, dass auch die Morbidität, durch eine Vermeidung von Transfusionen und der damit einhergehenden Verminderung des Risikos für Infektionen, verbessert werden kann.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<u>Relevante Quellenangaben im Dossier und in den Studienberichten:</u> • Szende et al., 2009 • Pinchon et al., 2009 Für die Darstellung der Patientenrelevanz einer Transfusionsunabhängigkeit werden insbesondere die Quellen von Szende et al. (2009) und Pinchon et al. (2009) zitiert. Bei der Quelle von Szende et al. (2009) handelt es sich um eine Befragung von insgesamt 47 MDS-Patienten aus den USA (8), Frankreich (9), Deutschland (9) und England (21), nach ihrer Einschätzung zur Wertigkeit einer Transfusionsunabhängigkeit bzw. einer (reduzierten) Transfusionsabhängigkeit. Das Ergebnis dieser Befragungen zeigte, dass MDS-Patienten eine Transfusionsfreiheit als einen relevanten Parameter einschätzen. Die Publikation von Pinchon et al. (2009) ist ein systematischer Review, in dem Studien identifiziert wurden, die Health-related-quality-of-life

	(HRQoL)-Instrumente bei Patienten mit MDS untersucht haben. Insgesamt wurden in diesem Review 17 Studien eingeschlossen, die insgesamt 14 HRQoL-Instrumente anwandten. In den meisten Studien wurde eine Verwendung des 'Functional Assessment of Cancer Therapy' (FACT) und des EORTC QLQ-C30 gewählt. Zusätzlich zeigte sich in dieser Arbeit, dass es bisher keinen Konsens hinsichtlich eines optimalen Transfusionsregimes für die Verbesserung der HRQoL in transfusionsabhängigen MDS-Patienten gibt. Zu Beginn einer AML-Therapie ist die Notwendigkeit einer Gabe von Transfusionen gegeben (aufgrund von Krankheitssymptomen sowie auch Folgen einer Therapie). Diese Gabe kann als Teil der supportiven Maßnahmen gesehen werden. Im späteren Verlauf hingegen spielt die Gabe an Transfusionen eine eher untergeordnete Rolle (Knochenmark bildet wieder Blutzellen). Die Frage nach der Patientenrelevanz einer Transfusionsunabhängigkeit als eigenständiger Studienendpunkt, kann daher nicht abschließend beantwortet werden.
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID	---
Endpunkt / Messinstrument	Ereignisfreies Überleben (EFS; tertiärer Endpunkt)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU[#]	<u>Operationalisierung:</u> Definiert als: 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. <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU führt aus, dass das EFS unterstützend für den Endpunkt Gesamtüberleben als patientenrelevanter Endpunkt dargestellt wird. Weitere Ausführungen sind den Studienunterlagen nicht zu entnehmen.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<u>Relevante Quellenangaben im Dossier und in den Studienberichten:</u> Keine Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Morbiditätsparametern und dem Gesamtüberleben zusammensetzt. Der Endpunkt wurde in der vorliegenden Bewertung unter der Endpunktkategorie Morbidität bewertet. Zur Validität dieses Endpunktes liegen keine Unterlagen vor. Die Endpunktkomponente „Tod“ wird bereits über den primären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt erhoben. Die weiteren Endpunktkomponenten stellen Surrogatendpunkte dar, daher erscheint die Patientenrelevanz dieser Endpunkte aufgrund der Operationalisierung nicht beurteilbar.
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID	---

Endpunkt / Messinstrument	Progressionsfreies Überleben (PFS; tertiärer Endpunkt)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU[#]	<u>Operationalisierung:</u> Definiert als: <i>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.</i> Eine Krankheitsprogression wurde lt. Studienbericht wie folgt definiert: • <u>‘Progressive Disease During the First Cycle</u> – Determination of progression during the first cycle will be based on peripheral blood counts, evidence of new extramedullary disease and/or the clinical judgment of the investigator. If the blast count in peripheral blood increases by > 50 % over the pre-treatment value during the first cycle, the patient may be removed from the study for progressive disease. Bone marrow assessment is recommended in order to determine disease progression for a patient having an > 50 % increase in peripheral blasts. An > 25 % increase in the blast count from baseline on bone marrow aspirate is considered progressive disease.’ <u>UND:</u> • <u>‘Progressive Disease During Subsequent Cycles</u> – During the subsequent cycles, progressive disease will be defined as > 50 % increase in peripheral blast count from baseline, > 25 % increase in the blast count from baseline on bone marrow aspirate collected at least 7 days prior to every 2nd cycle beginning at Cycle 3 (and at 1 and 3 cycles post-documentation of CR) or as clinically indicated, evidence of new extramedullary disease or the clinical judgment of the investigator. ‘ <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU führt aus, dass das PFS unterstützend für den Endpunkt Gesamtüberleben als patientenrelevanter Endpunkt dargestellt wird. Weitere Ausführungen sind den Studienunterlagen nicht zu entnehmen.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<u>Relevante Quellenangaben im Dossier und in den Studienberichten:</u> Keine Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Morbiditätsparametern und dem Gesamtüberleben zusammensetzt. Der Endpunkt wurde in der vorliegenden Bewertung unter der Endpunktkategorie Morbidität bewertet. Die Morbiditätsparameter sind jedoch aufgrund ihrer Zusammensetzung basierend auf zellhistologischen Befunden in ihrer Patientenrelevanz als fraglich anzusehen. Zur Validität dieses Endpunktes liegen keine Unterlagen vor. Die Endpunktkomponente „Tod“ wird bereits über den primären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt erhoben. Die weiteren Endpunktkomponenten stellen Surrogatendpunkte dar, daher erscheint die Patientenrelevanz dieser Endpunkte aufgrund der Operationalisierung nicht beurteilbar.
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID	---

Endpunkt / Messinstrument	Nächte im Krankenhaus/Hospitalisierungen (tertiärer Endpunkt)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU[#]	<u>Operationalisierung:</u> Aufgrund von medizinischen oder behandlungsbezogenen Gründen. Die Hospitalisierungen wurden wie folgt berechnet: „Anzahl an der Nächte im Krankenhaus während der Studie dividiert durch die Gesamtzahl an Studiennächten (z. B. Datum des Absetzens des Studienmedikamentes minus Tag der Randomisierung).“ <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU führt an, dass neben den bereits genannten Kriterien auch die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus eine Rolle hinsichtlich der Morbidität eines Patienten spielt. Für Patienten ≥ 65 Jahren stehen Symptomkontrolle und Krankheitsstabilität als Therapieziele im Vordergrund. Lange Hospitalisierungen sollen vermieden werden. Es wird vom pU zu diesem Endpunkt kein Zusatznutzen konstatiert. <u>Relevante Quellenangaben im Dossier und in den Studienberichten:</u> Keine
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<u>Relevante Quellenangaben im Dossier und in den Studienberichten:</u> Keine. Eine Verminderung von Krankenhausaufenthalten kann als patienten-relevant angesehen werden. Aufgrund des international unterschiedlichen Versorgungskontexts ist jedoch die Validität dieses Endpunkts fraglich.
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID	---

¹⁾ Ausschließlich für den Endpunkt CR+CRp wurde eine statistische Analyse durchgeführt.

²⁾ Als Kriterium für komplette Remission. Wurde nicht explizit als sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll gelistet.

[#] Lt. dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 der VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden.

Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (basierend auf Angaben aus dem Dossier und Studienbericht)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Endpunkt / Messinstrument	Allgemeiner Gesundheitszustand mit Subdomäne Fatigue (tertiärer Endpunkt)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> Definiert als: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (mit der Subdomäne Fatigue; siehe unten) wurde mit dem EORTC QLQ-C30 gemessen. Die Berechnung erfolgte mittels der Differenz aus dem Score am Tag 1 des dritten Zyklus und dem Score vor der Randomisierung. Laut Studienprotokoll wurde die Lebensqualität am ersten Tag des Zyklus 3, 4 und 6 sowie am Ende der Studienbehandlung untersucht. Diese Angaben sind in den Studienunterlagen zu finden. Es ist jedoch darauf hinzu-

	weisen, dass der pU im Dossier nur die Ergebnisse zum Zeitpunkt „1. Tag des dritten Zyklus“ (wie oben operationalisiert) aufführt. <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU gibt in seinen Unterlagen an, dass er das Ausmaß des Zusatznutzens anhand patientenrelevanter Endpunkte wie die Lebensqualität beurteilt. Die Lebensqualität wurde anhand des EORTC QLQ-30 erhoben. Es handelt sich dabei nicht um einen AML-spezifischen Fragebogen sondern entspricht nach Angaben des pU dem allgemeinen Standard der Onkologie bei der Durchführung von klinischen Studien. Spezifisch zu dem Symptom Fatigue, wird folgendes dargelegt: Erschöpfungszustände wie Fatigue und Asthenie, die mit Müdigkeit, physischer Schwäche sowie verminderter körperlicher Belastbarkeit und Belastungsdyspnoe einhergehen, sind häufige Krankheitszeichen einer AML. Die Symptome einer Fatigue sind dabei auf eine Anämie (Verdrängung und Verminderung der Erythrozyten durch die im Knochenmark übermäßig produzierten Myeloblasten) zurückzuführen. Ein Anstieg der Hämoglobinkonzentration führt demnach zu einer verbesserten Fatigue-Symptomatik. Die Patienten sind weniger erschöpft, weniger kurzatmig und insgesamt deutlich belastbarer. Es wird vom pU zu diesen Endpunkten kein Zusatznutzen konstatiert.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<u>Relevante Quellenangaben im Dossier und in den Studienberichten:</u> EORTC-Website, 2005 Allgemein gilt der EORTC QLQ-C30 als ein etabliertes Erhebungsinstrument. Kritisch ist allerdings anzumerken, dass der Fragebogen nicht speziell für Patienten mit AML validiert ist und folglich krankheitsspezifische Auswirkungen auf die Lebensqualität nur schwer erfassen kann. Die Validität der Fatigue Subskala des EORTC QLQ-C30 wurde in einer Studie aus dem Jahr 2003 für physische Fatigue nachgewiesen (Knobel et al, 2003). Die Fatigue-Subskala besteht aus den drei Fragen 10, 12 und 18 („Did you need to rest“, „Have you felt tired“, „Where you tired“). Die Antworten werden auf einer 4 Punkte Likert Skala abgetragen, von 'not at all' bis 'very much'. Ein systematischer Review aus dem Jahr 2008 empfiehlt zur Abbildung des krebsbezogenen Fatigue die Nutzung des EORTC QLQ-C30 Subskala (Minton et al, 2008). Es wird jedoch einschränkend beschrieben, dass bei Patienten mit fortgeschrittenem Krebs ein Ceiling-Effekt eintritt, sodass die Validität der Subskala für Patienten, die eine palliative Behandlung erhalten, fraglich ist (Knobel et al, 2003). Die Erhebung der Fatigue ist insbesondere für dieses Indikationsgebiet als patientenrelevant einzuschätzen. Es konnten keine Validierungsstudien hinsichtlich der 'Global Health Status'-Subskala aus den Studienunterlagen entnommen werden. Auch eine eigenständige fokussierte Recherche konnte keine Studie im Indikationsgebiet identifizieren, sodass die Validität dieser Subskala unklar bleibt.
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID[#]	Im Dossier wird beschrieben, dass die Änderungen der Lebensqualität anhand von Unterschieden der Score-Werte beurteilt wurden. Eine Validierung der genannten Kategorien fand anhand der Publikation von Osboa et al (1998) statt. Danach bildet eine Punktwertänderung von 5 bis 10 Punkten eine geringe Änderung zum Besseren oder Schlechteren, eine Punktwertänderung von 10 bis 20 Punkten eine moderate Änderung und

	eine Punktwertänderung von mehr als 20 Punkten eine sehr große Änderung ab. Der pU gibt an, dass die Einteilung in die Kategorien nicht im statistischen Analyseplan der Studie definiert wurde, aber es sich um allgemein akzeptierte Schwellenwerte handelt. Im Analyseplan ist folgende Operationalisierung zu finden: <i>'The incidence of patients who have a stabilized or an improved Fatigue subscale score at Day 1 of Cycle 3 (> -10 point change from pre-randomization) will be summarized and a Fisher's Exact test will be performed to compare between the treatment arms.'</i>
--	---

Lt. dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 der VerO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden.

2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gehen die in der folgenden Tabelle patientenrelevanten bzw. vom pU als patientenrelevant angesehenen Endpunkte ein (siehe Tabelle 7). Die Ergebnisse basieren, soweit nicht anders angegeben, auf der 'intention to treat' (ITT)-Population für die Wirksamkeit und auf der 'Safety'-Population hinsichtlich der Sicherheitsaspekte. Die ITT-Population beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden und stellt die primäre Population für alle Wirksamkeitsanalysen dar. Unter der Safety-Population werden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Decitabin oder Cytarabin) verstanden. Patienten, die der TC-Gruppe zugeteilt wurden und unterstützende Maßnahmen erhielten wurden ebenfalls in die Safety-Population eingeschlossen. Es werden primär die Ergebnisse zu Decitabin gegenüber TC dargestellt. Sofern Ergebnisse aus den Studienunterlagen hinsichtlich der Subgruppe der TC (Cytarabin und/oder SC) zu entnehmen waren, werden diese ergänzend aufgeführt.

Als primäre Datenquelle zur Bewertung dient der Studienbericht.

Es wurden unterschiedliche statistische Methoden zur Bewertung des primären Endpunkts und der sekundären Zielkriterien gewählt. In Bezug auf das Gesamtüberleben wurde ein logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Alter, zytogenetischem Risiko und ECOG PS, angewandt. Lost-to-follow-up-Patienten wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt an dem sie gelebt haben (rechts-)zensiert. Der primäre Analysezeitraum war CCO 2009. Nach Angaben aus dem Studienprotokoll bzw. dem statistischen Analyseplan (SAP) waren zwei Interimsanalysen geplant und wurden entsprechend für den primären Endpunkt durchgeführt (angepasstes Signifikanzlevel für 2 Interimsanalysen: 0,0462). Die erste Interimsanalyse erfolgte zum Zeitpunkt an dem ca. 1/3 der erwarteten Todesfälle eingetreten waren (ca. 128 Todesfälle), die zweite Interimsanalyse wurde nach ca. 2/3 der erwarteten Todesfälle durchgeführt (ca. 257 Todesfälle). Ergänzend wurden eine weitere Analyse der vollständig erhobenen Überlebenszeit ('Mature Survival') sowie Daten zur Verträglichkeit erhoben. Dies erfolgte ein Jahr nach Beendigung der eigentlichen Studie (CCO 2010). Die Ergebnisse dieser Zusatzanalyse sind den Studienunterlagen des pU für den primären Endpunkt und den Sicherheitsaspekten zu entnehmen und werden, sofern vorhanden, zusätzlich dargestellt. Der pU merkt an, dass bei einer Betrachtung des Analysezeitpunktes CCO 2009 als zusätzliche Interimsanalyse, eine Veränderung des p-Wertes erfolgen muss. Das angemessene

Signifikanzlevel entspräche in diesem Falle für die jeweiligen Zwischenauswertungen folgenden Werten: Erste Interimsanalyse mit 128 Ereignissen und einem 2-seitigen $\alpha < 0,0001$; zweite Interimsanalyse mit 259 Ereignissen und einem α von 0,0065; „dritte Interimsanalyse“ mit 396 Ereignissen (CCO 2009) und einem α von 0,0340; vierte „finale Analyse“ (CCO 2010) mit 446 Ereignissen und einem α von 0,0396. Die Bestimmung des Signifikanzlevels erfolgte anhand der alpha-spending Funktion mit O'Brien-Fleming Stoppgrenzen. Zum Endpunkt Gesamtüberleben erfolgte eine Darstellung der Überlebensraten mit der Kaplan-Meier-Kurve (Log-Rank-Test). Hazard Ratios (HR) und 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden mit dem Cox-Modell, ebenfalls stratifiziert nach Alter, zytogenetischem Risiko und ECOG PS, berechnet. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von 5 % festgelegt. Remissionsendpunkte wurden hinsichtlich beider Studienarme mit dem Fisher's Exakt-Test bei einem Signifikanzniveau von 5 % verglichen. Das EFS wurde mit dem Kaplan-Meier-Schätzer (Produkt-Limit-Schätzer) dargestellt und auch hier wurden der HR und das 95 %-KI mit dem Cox-Modell berechnet. Hinsichtlich der Lebensqualität wurde eine gleichbleibende oder verbesserte Lebensqualität zum Zeitpunkt des 1. Tages in Zyklus 3 anhand des Fisher's Exakt-Tests abgebildet. Die Ergebnisse werden in den Tabellen 13 und 14 gemäß den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen dargestellt.

Tabelle 13: Studienergebnisse der Studie DACO-016 zur Wirksamkeit (Decitabin vs. TC; basierend auf der ITT-Population zum Zeitpunkt CCO 2009. Sofern vorhanden ergänzende Darstellung der Daten zum Zeitpunkt CCO 2010)

TC (SC oder Cytarabin [20 mg/m ² KOF])		Decitabin (20 mg/m ² KOF)		Intervention vs. Kontrolle (TC vs. Decitabin)	
Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied, HR oder OR (95 %-KI)	p-Wert
Mortalität					
Gesamtüberleben (primärer Endpunkt; CCO 2009 und ergänzend CCO 2010)					
CCO 2009: Total: 243/243 SC: 28/28 Cytarabin: 215/215	CCO 2009: Total: 199 Todesfälle (81,9 %) Medianes Überleben: 5,0 Monate (4,3;6,3) SC: 26 Todesfälle (92,9 %) Medianes Überleben: 4,8 Monate	CCO 2009: 242/242	CCO 2009: 197 Todesfälle (81,4 %) Medianes Überleben: 7,7 Monate (6,2;9,2)	CCO 2009: Log-Rank-Test: 0,85 (0,69;1,04) Wilcoxon-Rank- Test: Chi ² : 4,6812	CCO 2009: Log-Rank-Test: 0,1079 Wilcoxon-Rank- Test: p=0,0305

TC (SC oder Cytarabin [20 mg/m ² KOF])		Decitabin (20 mg/m ² KOF)		Intervention vs. Kontrolle (TC vs. Decitabin)	
Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied, HR oder OR (95 %-KI)	p-Wert
	(2,7-6,7) Cytarabin: 173 Todesfälle (80,5 %) Medianes Überleben: 5 Monate (4,2-6,8)				
CCO 2010: 243/243	CCO 2010: Ereignisse: 227 (93,4 %) Medianes Überleben: 5,0 Monate (4,3; 6,3)	CCO 2010: 242/242	CCO 2010: Ereignisse: 219 (90,5 %) Medianes Überleben: 7,7 Monate (6,2; 9,2)	CCO 2010: Log-Rank-Test: HR: 0,82 (0,68;0,99)	CCO 2010: Log-Rank-Test: 0,0373
Sensitivitätsanalysen					
Zensiert für DMT					
CCO 2009: 243/243	CCO 2009: 165 Ereignisse (67,9 %) Medianes Überleben: 5,3 Monate (4,3; 6,7)	CCO 2009: 242/242	CCO 2009: 169 Ereignisse (69,8 %) Medianes Überleben: 8,5 Monate (6,5; 9,5)	CCO 2009: Log-Rank-Test: HR: 0,80 (0,64;0,99)	CCO 2009: Log-Rank-Test: 0,0437
CCO 2010: 243/243	CCO 2010: 183 Ereignisse (75 %) Medianes Überleben: 5,3 Monate (95 %-KI: 4,3;6,7)	CCO 2010: 242/242	CCO 2010: 190 Ereignisse (78 %) Medianes Überleben: 8,6 Monate (95 %-KI: 6,5;9,5)	CCO 2010: Log-Rank-Test: HR: 0,79 (0,65;0,98)	CCO 2010: Log-Rank-Test: 0,0295

TC (SC oder Cytarabin [20 mg/m ² KOF])		Decitabin (20 mg/m ² KOF)		Intervention vs. Kontrolle (TC vs. Decitabin)	
Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied, HR oder OR (95 %-KI)	p-Wert
Ausschluss von Patienten die zu einem DNA-Methyltransferase-Inhibitor gewechselt sind (Crossover)					
CCO 2009: 224/224	CCO 2009: 186 Ereignisse (83 %) Medianes Überleben: 4,5 Monate (3,8;5,5)	CCO 2009: 238/238	CCO 2009: 193 Ereignisse (81,1 %) Medianes Überleben: 7,9 Monate (6,0;9,3)	CCO 2009: Log-Rank-Test: HR: 0,77 (0,62;0,94)	CCO 2009: Log-Rank-Test: 0,0109
CCO 2010: 221/221	CCO 2010: 208 Ereignisse (94,1 %) Medianes Überleben: 4,4 Monate (3,7;5,5)	CCO 2010: 238/238	CCO 2010: 215 Ereignisse (90,3 %) Medianes Überleben: 7,9 Monate (6,0;9,3)	CCO 2010: Log-Rank-Test: HR: 0,73 (0,60;0,88)	CCO 2010: Log-Rank-Test: 0,0014
Schätzung der Hazard Ratio anhand einer inverse probability censored weighting Analyse (IPCW) Methode					
CCO 2009: Nicht angegeben	CCO 2009: Nicht angegeben	CCO 2009: Nicht angegeben	CCO 2009: Nicht angegeben	CCO 2009: HR: 0,702 (95 %-KI: 0,509;0,969)	CCO 2009: 0,0313
<u>Expositions-adjustierte Analyse CCO 2009:</u> Anzahl an Todesfällen (Todesrate): Decitabin (N=77/238): 0,57 (0,45;0,72) vs. - TC (total; N=67/237): 0,75 (0,58;0,95) - Cytarabin (N= 59/208): 0,73 (0,56;0,94) - SC (N=8/29): 0,89 (0,39;1,76) Todesfälle aufgrund einer Progression: Decitabin (N=16/238): 0,12 (0,07;0,19) vs. - TC (total; N=18/237): 0,20 (0,12;0,32) - Cytarabin (N=17/208): 0,21 (0,12;0,34) - SC (N=1/29): 0,11 (0,00;0,62) Todesfälle aufgrund eines UE: Decitabin (N=58/238): 0,43 (0,33-0,56) vs. - TC (total; N=46/237): 0,51 (0,38;0,68) - Cytarabin (N=39/208): 0,48 (0,34;0,66) - SC (N=7/29): 0,78 (0,31;1,61) <u>Expositions-adjustierte Analyse CCO 2010:</u> Anzahl an Todesfällen (Todesrate): Decitabin (N=81/238): 0,53 (0,42;0,66) vs. - TC (total; N=70/237): 0,72 (0,56;0,91) - Cytarabin (N= 62/208): 0,71 (0,54;0,91)					

TC (SC oder Cytarabin [20 mg/m² KOF])		Decitabin (20 mg/m² KOF)		Intervention vs. Kontrolle (TC vs. Decitabin)	
Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied, HR oder OR (95 %-KI)	p-Wert
- SC (N=8/29): 0,89 (0,39;1,76) Todesfälle aufgrund einer Progression: Decitabin (N=16/238): 0,11 (0,06;0,17) vs. - TC (total; N=18/237): 0,19 (0,11;0,29) - Cytarabin (N=17/208): 0,19 (0,11;0,31) - SC (N=1/29): 0,11 (0,00;0,62) Todesfälle aufgrund eines UE: Decitabin (N=62/238): 0,41 (0,31;0,52) vs. - TC (total; N= 49/237): 0,51 (0,37;0,67) - Cytarabin (N=42/208): 0,48 (0,34;0,65) - SC (N=7/29): 0,78 (0,31;1,61)					
Morbidität					
Komplette Remission (CR; sekundärer Endpunkt) ¹⁾					
243/243	Total: 18 Patienten (7,4 %) SC: 1 (3,6 %) Cytarabin: 17 (7,9 %)	242/242	38 Patienten (15,7 %)	Kein statistischer Vergleich durchgeführt	
Freiheit von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit; Hinweis: nicht explizit als sekundärer Endpunkt im Studienprotkoll gelistet) ²⁾					
Erythrozytenkonzentrate					
Transfusionsunabhängig zu Studienbeginn					
243	81/243 (33)	242	74/242 (31)	---	
	<u>unabhängig während der Studie (≥ 8 Wochen):</u> 26/81 (32 %) <u>abhängig während der Studie:</u> 55/81 (68 %)		<u>unabhängig während der Studie (≥ 8 Wochen):</u> 29/74 (39 %) <u>abhängig während der Studie:</u> 45/74 (61 %)	---	0,3583

TC (SC oder Cytarabin [20 mg/m ² KOF])		Decitabin (20 mg/m ² KOF)		Intervention vs. Kontrolle (TC vs. Decitabin)	
Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied, HR oder OR (95 %-KI)	p-Wert
Transfusionsabhängig zu Studienbeginn					
243	162/243 (67)	242	168/242 (69)		
	<u>unabhängig während der Studie (≥ 8 Wochen):</u> 21/162 (13 %) <u>abhängig während der Studie:</u> 141/162 (87 %)		<u>unabhängig während der Studie (≥ 8 Wochen):</u> 44/168 (26 %) <u>abhängig während der Studie:</u> 124/168 (74 %)	---	0,0026
Unabhängig während der Studie (≥ 8 Wochen)					
243	47/243 (19 %) 95 %-KI: 14,6;24,9	242	73/242 (30 %) 95 %-KI: 24,5;36,4	Siehe jeweiliges Feld	---
Dauer der Transfusionsunabhängigkeit					
243	≥ 8 Wochen: 47/243 (19 %) ≥ 12 Wochen: 38/243 (16 %) ≥ 16 Wochen: 30/243 (12 %) ≥ 20 Wochen: 25/243 (10 %) ≥ 24 Wochen: 22/243 (9 %)	242	≥ 8 Wochen: 73/242 (30 %) ≥ 12 Wochen: 59/242 (24 %) ≥ 16 Wochen: 52/242 (21 %) ≥ 20 Wochen: 46/242 (19 %) ≥ 24 Wochen: 40/242 (17 %)	---	≥ 8 Wochen: 0,0058 ≥ 12 Wochen: 0,0162 ≥ 16 Wochen: 0,0073 ≥ 20 Wochen: 0,0067 ≥ 24 Wochen: 0,0138
Thrombozytenkonzentrate					
Transfusionsunabhängig zu Studienbeginn					
243	160/243 (66)	242	157/242 (65)	---	
	<u>unabhängig während der Studie (≥ 8 Wochen):</u> 73/160 (46 %) <u>abhängig während der Studie:</u> 87/160 (54 %)		<u>unabhängig während der Studie (≥ 8 Wochen):</u> 90/157 (57 %) <u>abhängig während der Studie:</u> 67/157 (43 %)	---	0,0375

TC (SC oder Cytarabin [20 mg/m ² KOF])		Decitabin (20 mg/m ² KOF)		Intervention vs. Kontrolle (TC vs. Decitabin)	
Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied, HR oder OR (95 %-KI)	p-Wert
Transfusionsabhängig zu Studienbeginn					
243	83/243 (34)	242	85/242 (35)	---	
	<u>unabhängig während der Studie (≥ 8 Wochen):</u> 11/83 (13 %) <u>abhängig während der Studie:</u> 72/83 (87 %)		<u>unabhängig während der Studie (≥ 8 Wochen):</u> 26/85 (31 %) <u>abhängig während der Studie:</u> 59/85 (69 %)	---	0,0069
Unabhängig während der Studie (≥ 8 Wochen)					
	84/243 (35 %) 95 %-KI: 28,6;40,9		116/242 (48 %) 95 %-KI: 41,5;54,4	Siehe jeweiliges Feld	---
Dauer der Transfusionsunabhängigkeit					
	≥ 8 Wochen: 84/243 (35 %) ≥ 12 Wochen: 61/243 (25 %) ≥ 16 Wochen: 52/243 (21 %) ≥ 20 Wochen: 45/243 (19 %) ≥ 24 Wochen: 38/243 (16 %)		≥ 8 Wochen: 116/242 (48 %) ≥ 12 Wochen: 100/242 (41 %) ≥ 16 Wochen: 86/242 (36 %) ≥ 20 Wochen: 74/242 (31 %) ≥ 24 Wochen: 65/242 (27 %)	---	≥ 8 Wochen: 0,0028 ≥ 12 Wochen: 0,0002 ≥ 16 Wochen: 0,0006 ≥ 20 Wochen: 0,0020 ≥ 24 Wochen: 0,0025
<u>Expositions-adjustierte Analyse CCO 2009:</u> Erythrozytentransfusion: Decitabin (N=226/242): 1,76 (1,70;1,83) vs. TC (total; N=213/243): 1,84 (1,76;1,93) Thrombozytentransfusion: Decitabin (N=173/242): 1,52 (1,46;1,58) vs. TC (total; N=177/243): 1,56 (1,48;1,64)					

TC (SC oder Cytarabin [20 mg/m² KOF])		Decitabin (20 mg/m² KOF)		Intervention vs. Kontrolle (TC vs. Decitabin)	
Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied, HR oder OR (95 %-KI)	p-Wert
Komplette Remission (CR) ¹⁾					
243/243	TC (total): 18 (7,4 %) Cytarabin: 17 (7,9 %) SC: 1 (3,6 %)	242/242	38 (15,7 %)	Kein statistischer Vergleich durchgeführt	
Komplette Remission plus die Remission ohne Erholung der Thrombozytenanzahl (CR+CRp; sekundärer Endpunkt) ¹⁾					
243/243	19 Patienten (7,8 %)	242/242	43 Patienten (17,8 %)	Unterschied (Rate): 9,9 % (4,07;15,83) OR: 2,5 (1,40;4,78)	0,0011
CR mit inkompletter Thrombozytenregeneration (CRp; sekundärer Endpunkt) ¹⁾					
243/243	TC (total): 1 (0,4 %) Cytarabin: 1 (16,7 %) SC: 0 (0%)	242/242	5 (2,1 %)	Kein statistischer Vergleich durchgeführt	
Dauer der CR und CRp (sekundärer Endpunkt)					
19/19 ⁷⁾	TC (total): 19 Patienten (7,8 %); 9 Ereignisse (47,4) Cytarabin: 18 (8,4 %) SC: 1 (3,6) Mediane Dauer: 12,9 Monate (95 %-KI: 4,2;N.A)	43/43	43 Patienten (17,8 %); 24 Ereignisse (55,8) Mediane Dauer: 8,3 Monate (95 %-KI: 6,2;11,4)	Kein statistischer Vergleich durchgeführt	

TC (SC oder Cytarabin [20 mg/m ² KOF])		Decitabin (20 mg/m ² KOF)		Intervention vs. Kontrolle (TC vs. Decitabin)	
Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied, HR oder OR (95 %-KI)	p-Wert
Ereignisfreies Überleben (EFS; tertiärer Endpunkt)					
243/243	224 Ereignisse (92,2 %)	242/242	223 Ereignisse (92,1 %)	HR: 0,75 (0,62;0,90)	0,0025
Progressionsfreies Überleben (PFS; tertiärer Endpunkt)					
243/243	221 Ereignisse (90,9 %)	242/242	221 Ereignisse (91,3 %)	HR: 0,75 (0,62;0,91)	0,0031
Schätzung der Hazard Ratio anhand einer inverse probability censored weighting Analyse (IPCW) Methode					
CCO 2009: Nicht angegeben	CCO 2009: Nicht angegeben	CCO 2009: Nicht angegeben	CCO 2009: Nicht angegeben	CCO 2009: HR: 0,659 (95 %-KI: 0,48;0,9)	0,0090
Nächte im Krankenhaus (Hospitalisierungen; tertiärer Endpunkt)					
<u>Allgemein</u> 182/243 <u>Hospitalisie- rungen auf- grund von UE:</u> 100/243	<u>Allgemein:</u> Durchschnitt: 43,2 Nächte (SD: 33,58) Median: 39,0 Nächte (Spanne: 1;100) <u>Hospitalisie- rungen auf- grund von UE:</u> Durchschnitt: 25,3 Nächte (SD: 24,20) Median: 20 Nächte (Spanne: 0;100)	<u>Allgemein</u> 191/242 <u>Hospitalisie- rungen auf- grund von UE:</u> 132/242	<u>Allgemein:</u> Durchschnitt: 42,1 Nächte (SD: 30,86) Median: 34 Nächte (Spanne: 0;104) <u>Hospitalisie- rungen auf- grund von UE:</u> Durchschnitt: 28,0 Nächte (SD: 27,62) Median: 17,5 (Spanne: 0;100)	Kein statistischer Vergleich durchgeführt	

TC (SC oder Cytarabin [20 mg/m ² KOF])		Decitabin (20 mg/m ² KOF)		Intervention vs. Kontrolle (TC vs. Decitabin)	
Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied, HR oder OR (95 %-KI)	p-Wert
(gesundheitsbezogene) Lebensqualität³⁾					
Allgemeiner Gesundheitsstatus (tertiärer Endpunkt; anhand EORTC QLQ-C30)³⁾					
108/243	<u>Änderung zum Ausgangswert > -10 Punkte:</u> 74 Patienten (68,5 %) <u>Änderung zum Ausgangswert ≤ -10 Punkte:</u> 34 Patienten (31,5 %)	113/242	<u>Änderung zum Ausgangswert > -10 Punkte:</u> 80 Patienten (70,8 %) <u>Änderung zum Ausgangswert ≤ -10 Punkte:</u> 33 Patienten (29,2 %)	Nicht angegeben	0,7704
Fatigue Subskala (tertiärer Endpunkt; anhand EORTC QLQ-C30)³⁾					
108/243	<u>Änderung zum Ausgangswert > -10 Punkte:</u> 69 Patienten (63,9 %) <u>Änderung zum Ausgangswert ≤ -10 Punkte:</u> 39 Patienten (36,1 %)	113/242	<u>Änderung zum Ausgangswert > -10 Punkte:</u> 72 Patienten (63,7 %) <u>Änderung zum Ausgangswert ≤ -10 Punkte:</u> 41 Patienten (36,3 %)	Nicht angegeben	1,0000

¹⁾ Die Auswertung der Response erfolgte durch ein unabhängiges und verblindetes Reviewkomitee.

²⁾ Einzelkriterium für komplette Remission.

³⁾ Differenz aus dem Wert am Tag 1 des dritten Zyklus und dem Score vor der Randomisierung.

Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der DACO-016-Studie zum primären Analysezeitpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Es zeigte sich ein Trend zu einer verlängerten Gesamtüberlebenszeit (2,7 Monate) unter Decitabin gegenüber der TC-Gruppe. Innerhalb der TC-Gruppe war das mediane Gesamtüberleben vergleichbar (5,0 vs. 4,8 Monate). Zu diesem Analysezeitpunkt verstarben insgesamt 396 Patienten (81,6 %) in vergleichbarem Maße zwischen beiden Armen (197 unter Decitabin und 199 unter TC-Gruppe). Ein Abgleich mit der Per-Protocol (PP)-Analyse, wies konsistente Ergebnisse auf (vgl. Datenextraktionsbogen).

In der ergänzenden Analyse CCO 2010 zeigten sich keine weiteren Veränderung hinsichtlich der medianen Überlebenszeit, bei einem jedoch etwas günstigerem HR im Vergleich zum

Auswertungszeitpunkt CCO 2009 (CCO 2009: HR: 0,85 [95 %-KI: 0,69;1,04] vs. CCO 2010: HR: 0,82 [95 %-KI: 0,68;0,99]). Zu diesem Zeitpunkt stieg die Anzahl an verstorbenen Patienten weiter auf 446 Patienten (92 %), darunter nun vermehrt unter der TC-Gruppe (219 Decitabin vs. 227 TC). Sollte die ergänzende Analyse (CCO 2010) als „finale“ Analyse betrachtet werden, so lautet das adäquate Signifikanzlevel nach Berechnungen des pU $p=0,0396$ (Angaben aus Dossier). Mit einem p-Wert von 0,037 zum Zeitpunkt CCO 2010 wäre somit ein statistisch signifikanter Vorteil unter Decitabin ableitbar.

Zum Zeitpunkt CCO 2009 wurde ein vergleichbarer Anteil an Patienten in jedem Arm für die Analyse des Gesamtüberlebens zensiert (18,1 % unter TC vs. 18,6 % unter Decitabin). Ein Studienteilnehmer in jedem Arm war Lost-to-follow-up. Zum Zeitpunkt CCO 2010 veränderte sich die Anzahl an Lost-to-follow-up-Patienten nicht (1 in jedem Arm [0,4 %]), jedoch wurden zu diesem Zeitpunkt mehr Patienten (die überlebt hatten) unter Decitabin zensiert (22 [9,1 %] vs. 15 [6,2 %]).

Der pU merkt an, dass bei sich überschneidenden Kaplan-Meier-Kurven die auf einem Log-Rank-Test basierenden Ergebnisse nicht interpretierbar sind. Als alternativer Ansatz wird der Wilcoxon-Test aufgeführt. Ergebnisse unter Zuhilfenahme dieses Testes sind jedoch den Studienunterlagen nur selektiv für den primären Endpunkt zum Zeitpunkt CCO 2009 zu entnehmen.

Tabelle 14: Darstellung der nachfolgenden Behandlungen (CCO 2009; basierend auf der ITT-Population)

	TC			Decitabin (N=242) N (%)	Gesamt (N=485) N (%)
	SC (N=28) N (%)	Cytarabin (N=215) N (%)	TC insges. (N=243) 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)

Tabelle 14 zeigt, dass insgesamt 41 % der Patienten mindestens eine nachfolgende Behandlung erhalten haben, nachdem die Studienbehandlung abgesetzt wurde. Es fand ein ausgeprägter Wechsel zu anderen Therapien, insbesondere zu hypomethylierenden Substanzen (Azacitidin bzw. Decitabin) statt. Dieser Trend zeigte sich besonders in einer ergänzenden Auswertung hinsichtlich der Region Westeuropa (WE) (vgl. Tabelle 15). Insgesamt wechselten 17 von 31 Patienten (54,8 %) Patienten aus Westeuropa vom Cytarabin-Arm zu einer anderen Therapie. Darunter 12 Patienten zu Azacitidin (N=11) und Decitabin (N=1). Es fand kein Wechsel in der SC-Gruppe statt. Unter den Patienten aus Westeuropa, die sich im Decitabin-Arm befanden, wechselten 21 von 51 Patienten (45,1 %) zu einer anderen Therapie. Darunter kam der Wechsel zu einer hypomethylierenden Substanz in einem vergleichbaren Maße vor (2 Patienten zu Azacitidin und 2 Patienten zu Decitabin) (vgl. Tabelle 15).

Tabelle 15: Darstellung der nachfolgenden Behandlungen nach Region (CCO 2009; basierend auf der ITT-Population)

	TC						Decitabin N (%)		Gesamt N (%)	
	SC N (%)		Cytarabin N (%)		TC insgesamt N (%)					
Anzahl Studienteilnehmer pro Region	Andere (N=25)	WE (N=3)	Andere (N=184)	WE (N=31)	Andere (N=209)	WE (N=34)	1	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	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 Chemo-therapie	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)

Um einen möglichen Effekt krankheitsmodifizierender Therapien (DMT) und/oder Wechsel der Patienten in einen anderen Behandlungsarm (Crossover) auszuschließen, hat der pU Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Bei der Analyse in der DMTs ausgeschlossen wurden, zeigte sich ein stärkerer Vorteil unter Decitabin auf die Gesamtüberlebenszeit (zu beiden Analysezeitpunkten). Nach Ausschluss der Crossover-Patienten zeigte sich dieser Effekt ebenfalls stärker unter Decitabin (zu beiden Analysezeitpunkten; vgl. Tabelle 13).

Es ist anzumerken, dass auch hier die Ergebnisse, trotz der sich überkreuzenden Kaplan-Meier-Kurven, auf Basis des vorab durch den pU kritisierten Log-Rank-Test dargestellt wurden. Ergebnisse unter Zuhilfenahme des Wilcoxon-Tests sind den Studienunterlagen nicht zu entnehmen.

Neben den oben genannten Sensitivitätsanalysen führt der pU in den Studienunterlagen (Angaben aus Dossier) zusätzlich Ergebnisse zum Gesamtüberleben anhand einer 'inverse probability of censoring weights (IPCW)'-Methode auf. Auch diese Methode soll einer entzerrten Darstellung möglicher Crossover bedingten Einflüsse bei der Schätzung des Behandlungseffektes dienen. Unterschied zu der vorherigen Sensitivitätsanalyse ("Ausschluss Crossover") ist, dass hier eine Gewichtung der Daten entsprechend der Wahrscheinlichkeit von Crossover-Ereignissen stattfindet.

Allgemein zeigte sich unter Anwendung dieser Analyse für den primären Auswertungszeitpunkt (CCO 2009) ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil unter Decitabin ($p=0,0313$; vgl. Tabelle 13). Ergebnisse zum Zeitpunkt CCO 2010 lassen sich den Studienunterlagen nicht entnehmen.

Ein statistisch signifikant geringerer Anteil an Patienten unter TC (7,8 %) erreichte eine CR+CRp verglichen mit der Decitabin-Gruppe (17,8 %). Der absolute Unterschied zwischen den Behandlungsarmen betrug 9,9 % (OR: 2,5; $p=0,0011$). Zusätzlich wurde die Ansprechdauer ('Duration of Response') für die Gruppe der Patienten mit einer CR+CRp erhoben. Diese betrug unter TC 12,9 Monate gegenüber 8,3 Monaten unter Decitabin.

Hinsichtlich der weiteren responsebezogenen Endpunkte (CR) zeigte sich jeweils, wenn auch ohne Durchführung eines statistischen Vergleiches, ein höheres Ansprechen unter Decitabin gegenüber der TC-Gruppe (vgl. Tabelle 13). Die Interpretierbarkeit eines morphologischen Ansprechens hing von folgenden Kriterien ab: *'a subject required a baseline bone marrow and peripheral blood count and at least 1 post-baseline bone marrow (BM) examination and complete blood counts (CBC).'* Insgesamt konnten 75 Patienten (30,9 %) unter TC und 57 Patienten (23,6 %) unter Decitabin nicht evaluiert werden.

Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS wiesen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Decitabin gegenüber der TC-Gruppe auf ($p=0,0031$; vgl. Tabelle 13). Darunter erfuhren 130 Patienten (53,5 %) unter TC und 135 Patienten (55,8 %) unter Decitabin eine Krankheitsprogression, während 91 Patienten (37,4 %) unter TC und 86 Patienten (35,5 %) unter Decitabin verstarben. Analog zum primären Endpunkt wurde auch hier eine IPCW-Analyse durchgeführt. Es zeigte sich, zum primären Analysezeitpunkt, ein statistisch

signifikanter Vorteil unter Decitabin ($p=0,0090$; vgl. Tabelle 13). Angaben zum Zeitpunkt CCO 2010 sind nicht vorhanden.

Einen weiteren statistisch signifikanten Vorteil ergab sich unter Decitabin in Bezug auf den Endpunkt EFS ($p=0,0025$; vgl. Tabelle 13). Darunter war die Mehrzahl der Patienten Therapieversager (TC: 67,1 % vs. Decitabin: 65,7 %), worunter die Hälfte auf eine fortschreitende Erkrankung (47,7 % vs. 40,5 %) zurückzuführen ist. Ein Rezidiv erlitten dabei 5,8 % im TC-Arm und 15,3 % im Decitabin-Arm; dem Tod erlagen 19,3 % unter TC und 11,2 % unter Decitabin.

Als weiterer Morbiditätsendpunkt wurde die Anzahl und Dauer der Nächte im Krankenhaus erhoben. Dabei war die mediane Dauer der Patienten, die während der Behandlungsperiode in der Studie hospitalisiert wurden, wenn auch ohne statistischen Vergleich, geringfügig länger unter der TC-Gruppe im Vergleich zu Decitabin (39 Nächte vs. 34 Nächte). Dies war ebenso für Hospitalisierungen aufgrund von einem UE der Fall (20 Nächste vs. 17,5 Nächte; vgl. Tabelle 13).

Ferner wurde die Transfusionsunabhängigkeit als Kriterium für das Erreichen einer kompletten Remission ausgewertet. Bereits zu Beginn der Behandlung erhielten 35 % (85 Patienten) unter Decitabin bzw. 34 % (83 Patienten) unter TC Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten. Erythrozytenkonzentrate zu Beginn der Studie erhielten 69 % (168 Patienten) unter Decitabin bzw. 67 % (162 Patienten) unter TC. Es zeigten sich im Laufe der Studie in beiden Fällen statistisch signifikante Verbesserungen unter Decitabin (Thrombozytenkonzentrattransfusionen: 31 % vs. 13 %; $p=0,0069$ / Erythrozytenkonzentrattransfusion: 26 % vs. 13 %; $p=0,0026$). Etwa die Hälfte der Patienten, die zu Beginn der Studie transfusionsunabhängig von Erythrozytenkonzentraten waren (Decitabin 61 % vs. TC 68 %), wurden im Verlauf der Studie transfusionsabhängig. Dieser Unterschied zeigte jedoch keine statistische Signifikanz zwischen den beiden Armen (vgl. Tabelle 13). Entgegen dem zeigten sich nach Studienbeginn im Decitabin-Arm gegenüber TC statistisch signifikant weniger thrombozytenkonzentrattransfusionsabhängige Patienten (43 % vs. 54 %; $p=0,0375$), die zu Studienbeginn transfusionsunabhängig waren. Bezüglich der Gesamtdauer der Transfusionsabhängigkeit waren in beiden Fällen (Thrombozytenkonzentrate und Erythrozytenkonzentrate) jeweils statistisch signifikante Vorteile bis hin zu ≥ 24 Wochen unter Decitabin zu erkennen (vgl. Tabelle 13).

Hinsichtlich der Ergebnisse zur Lebensqualität zeigten sich weder in der Domäne „allgemeiner Gesundheitszustand“ noch in der Domäne „Fatigue“ des EORTC QLQ-30 Fragebogens, zum definierten Auswertungszeitpunkt (1. Tag des 3. Zyklus) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (vgl. Tabelle 11). Es ist darauf hinzuweisen, dass der Anteil der unausgefüllten aber erwarteten Fragebögen zu diesem Zeitpunkt bei insgesamt 37,4 % lag. Der absolute Anteil an zurückerhaltenen Fragebögen betrug 69,1 % (66,3 % in der Decitabin-Gruppe; 72,2 % in der TC-Gruppe).

Tabelle 16: Ergebnisse der Nebenwirkungen (Decitabin vs. TC; basierend auf der Safety-Population)

Endpunkte Studie	TC (SC oder Cytarabin [20 mg/m ² KOF])		Decitabin (20 mg/m ² KOF)		Intervention vs. Kontrolle ¹⁾ (Decitabin vs. TC oder Cytarabin)
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	RR / P-Wert
Unerwünschte Ereignisse					
DACO-016	CCO 2009: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2009: Total TC: 231 (97) SC: 23 (79) Cytarabin: 208 (100) UE assoziiert mit Studienmedi- kation: Total: 154 (65) SC: 2 (7) Cytarabin: 152 (73)	CCO 2009: N=238	CCO 2009: 237 (> 99) UE assoziiert mit Studienmedi- kation: 175 (74)	CCO 2009: Decitabin vs. TC: RR: 1,02 (1,00;1,04) p=0,052 Decitabin vs. Cytarabin: RR: 1,00 (0,99;1,00) p=1,000
	CCO 2010: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2010: Total TC: 231 (97) SC: 23 (79) Cytarabin: 208 (100) UE assoziiert mit Studienmedi- kation: Total TC: 155 (65) SC: 2 (7) Cytarabin: 153 (74)	CCO 2010: N=238	CCO 2010: 237 (> 99) UE assoziiert mit Studienmedi- kation: 177 (74)	CCO 2010: Decitabin vs. TC: RR: 1,02 (1,00;1,04) p=0,052 Decitabin vs. Cytarabin: Nicht angegeben
	<u>Expositions-adjustierte Analyse CCO 2009:</u> Decitabin: 0,018 (0,015-0,020) vs. TC (total): 0,026 (0,022-0,029); Unterschied: -0,008 (-0,012;-0,004); p=0,0001 <u>Hinweis:</u> Differenz = Decitabin - Total TC: Negative Werte sind zu Gunsten von Decitabin. Die signifikanten p-Werte sind zu Gunsten von Decitabin.				

Endpunkte Studie	TC (SC oder Cytarabin [20 mg/m ² KOF])		Decitabin (20 mg/m ² KOF)		Intervention vs. Kontrolle ¹⁾ (Decitabin vs. TC oder Cytarabin)
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	RR / P-Wert
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	CCO 2009: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2009: Total TC: 178 (75) SC: 16 (55) Cytarabin: 162 (78)	CCO 2009: N=238	CCO 2009: 193 (81)	CCO 2009: Decitabin vs. TC: RR: 1,08 (0,98;1,19) p=0,111 Decitabin vs. Cytarabin: RR: 1,04 (0,94;1,15) p=0,393
	CCO 2010: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2010: Total TC: 177 (75) SC: 16 (55) Cytarabin: 161 (77)	CCO 2010: N=238	CCO 2010: 196 (82)	CCO 2010: Decitabin vs. TC: RR: 1,10 (1,00; 1,20) p=0,041 Decitabin vs. Cytarabin: Nicht angegeben
	<u>Expositions-adjustierte Analyse CCO 2009:</u> Decitabin: 0,200 (0,172-0,228) vs. TC (total): 0,274 (0,234-0,315); Unterschied: -0,074 (-0,123;-0,025); p=0,0031 <u>Hinweis:</u> Differenz = Decitabin - Total TC: Negative Werte sind zu Gunsten von Decitabin. Die signifikanten p-Werte sind zu Gunsten von Decitabin.				
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
	CCO 2009: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2009: Total TC: 154 (65) SC: 9 (31) Cytarabin: 145 (70)	CCO 2009: N=238	CCO 2009: 183 (77)	CCO 2009: Decitabin vs. TC: RR: 1,18 (1,05;1,33) p=0,005 Decitabin vs. Cytarabin: RR: 1,10 (0,98;1,23) p=0,098

Endpunkte Studie	TC (SC oder Cytarabin [20 mg/m ² KOF])		Decitabin (20 mg/m ² KOF)		Intervention vs. Kontrolle ¹⁾ (Decitabin vs. TC oder Cytarabin)
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	RR / P-Wert
	CCO 2010: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2010: Total TC: 154 (65) SC: 9 (31) Cytarabin: 145 (70)	CCO 2010: N=238	CCO 2010: 184 (77)	CCO 2010: Decitabin vs. TC: RR: 1,19 (1,06;1,33) p=0,004 Decitabin vs. Cytarabin: Nicht angegeben
	<u>Expositions-adjustierte Analyse CCO 2009:</u> Decitabin: 0,508 (0,435-0,5829) vs. TC (total): 0,629 (0,530-0,729); Unterschied: -0,121 (-0,245; -0,003); p=0,0552 <u>Hinweis:</u> Differenz = Decitabin - Total TC: Negative Werte sind zu Gunsten von Decitabin. Die signifikanten p-Werte sind zu Gunsten von Decitabin.				
	Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes				
	CCO 2009: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2009: Total TC: 158 (67) SC: 12 (41) Cytarabin: 146 (70)	CCO 2009: N=238	CCO 2009: 170 (71)	CCO 2009: Decitabin vs. TC: RR: 1,08 (0,95;1,20) p=0,261 Decitabin vs. Cytarabin: RR: 1,02 (0,89;1,15) p=0,825
	CCO 2009: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2010: Total TC: 158 (67) SC: 12 (41) Cytarabin: 146 (70)	CCO 2010: N=238	CCO 2010: 173 (73)	CCO 2010: Decitabin vs. TC: RR: 1,09 (0,97;1,23) p=0,156 Decitabin vs. Cytarabin: Nicht angegeben
	<u>Expositions-adjustierte Analyse CCO 2009:</u> Decitabin: 0,099 (0,084-0,114) vs. TC (total): 0,137 (0,116-0,159); Unterschied: -0,038 (-0,064; -0,012); p=0,0044 <u>Hinweis:</u> Differenz = Decitabin - Total TC: Negative Werte sind zu Gunsten von Decitabin. Die signifikanten p-Werte sind zu Gunsten von Decitabin.				

Endpunkte Studie	TC (SC oder Cytarabin [20 mg/m ² KOF])		Decitabin (20 mg/m ² KOF)		Intervention vs. Kontrolle ¹⁾ (Decitabin vs. TC oder Cytarabin)
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	RR / P-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
DACO-016	CCO 2009: N (total)=237 SC=29 Cytarabin 208	CCO 2009: Total TC: 162 (68) SC: 12 (41) Cytarabin: 150 (72) SUE assoziiert mit Studienmedi- kation: Total: 66 (28) SC: 0 (0) Cytarabin: 66 (32)	CCO 2009: N=238	CCO 2009: 190 (80) SUE assoziiert mit Studienmedi- kation: 86 (36)	CCO 2009: Decitabin vs. TC: RR: 1,16 (1,05;1,33) p=0,005 Behandlungs- bedingt: RR: 1,33 (1,00;1,69) p=0,057 Decitabin vs. Cytarabin: RR: 1,11 (1,00;1,23) p=0,053 Behandlungs- bedingt: RR: 1,14 (0,88;1,47) p=0,352
	CCO 2010: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2010: Total TC: 163 (69) SC: 12 (41) Cytarabin: 151 (73) UE assoziiert mit Studienmedi- kation: Total TC: 67 (28) SC: 0 (0) Cytarabin: 67 (32)	CCO 2010: N=238	CCO 2010: 194 (82) UE assoziiert mit Studienmedi- kation: 86 (36)	CCO 2010: Decitabin vs. TC: 0,002 (RR: 1,19; 95 %- KI: 1,06;1,32) Behandlungs- bedingt: 0,066 (RR: 1,28; 95 %- KI: 0,98;1,67) Decitabin vs. Cytarabin: Nicht angegeben

Endpunkte Studie	TC (SC oder Cytarabin [20 mg/m ² KOF])		Decitabin (20 mg/m ² KOF)		Intervention vs. Kontrolle ¹⁾ (Decitabin vs. TC oder Cytarabin)
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	RR / P-Wert
	Pneumonien ²⁾				
	CCO 2009: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2009: Total TC:36 (15) SC: 3 (10) Cytarabin: 33 (16)	CCO 2009: N=238	CCO 2009: 48 (20)	Nicht angegeben
	CCO 2010: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2010: Total TC: 36 (15) SC: 3 (10) Cytarabin: 33 (16)	CCO 2010: N=238	CCO 2010: 50 (21)	Nicht angegeben
	Febrile Neutropenien ²⁾				
	CCO 2009: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2009: Total TC:33 (14) SC: 0 (0) Cytarabin: 33 (16)	CCO 2009: N=238	CCO 2009: 57 (24)	Nicht angegeben
	CCO 2010: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2010: Total TC: 34 (14) SC: 0 (0) Cytarabin: 34 (16)	CCO 2010: N=238	CCO 2010: 61 (26)	Nicht angegeben
	Krankheitsprogression ²⁾				
	CCO 2009: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2009: Total TC: 31 (13) SC: 2 (7) Cytarabin: 29 (14)	CCO 2009: N=238	CCO 2009: 27 (11)	Nicht angegeben
	CCO 2010: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2010: Total TC: 31 (13) SC: 2 (7) Cytarabin: 29 (14)	CCO 2010: N=238	CCO 2010: 27 (11)	Nicht angegeben

Endpunkte Studie	TC (SC oder Cytarabin [20 mg/m ² KOF])		Decitabin (20 mg/m ² KOF)		Intervention vs. Kontrolle ¹⁾ (Decitabin vs. TC oder Cytarabin)
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	RR / P-Wert
Unerwünschte Ereignisse Grad 3 oder 4					
DACO-016	CCO 2009: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2009: Total TC: 204 (86) SC: 16 (55) Cytarabin: 188 (90) UE assoziiert mit Studienmedi- kation: Total TC: 115 (49) SC: 1 (3) Cytarabin: 114 (55)	CCO 2009: N=238	CCO 2009: 221 (93) UE assoziiert mit Studienmedi- kation: 141 (59)	Nicht angegeben
	CCO 2010: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2010: Total TC: 206 (87) SC: 16 (55) Cytarabin: 190 (91) UE assoziiert mit Studienmedi- kation: Total TC: 117 (49) SC: 1 (3) Cytarabin: 116 (56)	CCO 2010: N=238	CCO 2010: 223 (94) UE assoziiert mit Studienmedi- kation: 142 (60)	Nicht angegeben

Endpunkte Studie	TC (SC oder Cytarabin [20 mg/m ² KOF])		Decitabin (20 mg/m ² KOF)		Intervention vs. Kontrolle ¹⁾ (Decitabin vs. TC oder Cytarabin)
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	RR / P-Wert
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse					
DACO-016	CCO 2009: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2009: Total TC: 96 (41) SC: 3 (10) Cytarabin: 93 (45) Therapieab- brüche assoziiert mit Studienmedi- kation: Total TC:17 (7) SC: 0 (0) Cytarabin: 17 (8)	CCO 2009: N=238	CCO 2009: 90 (38) Therapieab- brüche assoziiert mit Studienmedi- kation: 14 (6)	CCO 2009: Decitabin vs. TC: RR: 0,93 (0,75;1,16) p=0,563 Decitabin vs. Cytarabin: RR: 0,85 (0,68;1,05) p=0,142
	CCO 2010: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2010: Total TC: 100 (42) SC: 3 (10) Cytarabin: 97 (47) Therapieab- brüche assoziiert mit Studienmedi- kation: Total TC:17 (7) SC: 0 (0) Cytarabin: 17 (8)	CCO 2010: N=238	CCO 2010: 98 (41) Therapieab- brüche assoziiert mit Studienmedi- kation: 15 (6)	CCO 2010: Decitabin vs. TC: 0,849 Decitabin vs. Cytarabin: Nicht angegeben
Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse					
DACO-016	CCO 2009: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2009: Total TC:57 (24) SC: 4 (14) Cytarabin: 53 (25) Tod assoziiert mit Studienmedi- kation: Total TC:11 (5) SC: 0 (0) Cytarabin: 11 (5)	CCO 2009: N=238	CCO 2009: 66 (28) Tod assoziiert mit Studienmedi- kation: 15 (6)	Nicht angegeben

Endpunkte Studie	TC (SC oder Cytarabin [20 mg/m ² KOF])		Decitabin (20 mg/m ² KOF)		Intervention vs. Kontrolle ¹⁾ (Decitabin vs. TC oder Cytarabin)
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	RR / P-Wert
	CCO 2010: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2010: Total TC:59 (25) SC: 4 (14) Cytarabin: 55 (26) Tod assoziiert mit Studienmedi- kation: Total TC:12 (5) SC: 0 (0) Cytarabin: 12 (6)	CCO 2010: N=238	CCO 2010: 70 (29) Tod assoziiert mit Studienmedi- kation: 15 (6)	Nicht angegeben
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse					
DACO-016	Infektionen				
	CCO 2009: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2009: Grad 3 und 4: Total TC: 115 (49) SC: 9 (31) Cytarabin: 106 (51)	CCO 2009: N=238	CCO 2009: Grad 3 und 4: 150 (63)	Nicht angegeben
	CCO 2010: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2010: Grad 3 und 4: Total TC: 115 (49) SC: 9 (31) Cytarabin: 106 (52)	CCO 2010: N=238	CCO 2010: Grad 3 und 4: 152 (64)	Nicht angegeben
	Blutungen				
	CCO 2009: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2009: Grad 3 und 4: Total TC: 31 (13) SC: 2 (7) Cytarabin: 29 (14)	CCO 2009: N=238	CCO 2009: Grad 3 und 4: 25 (11)	Nicht angegeben

Endpunkte Studie	TC (SC oder Cytarabin [20 mg/m ² KOF])		Decitabin (20 mg/m ² KOF)		Intervention vs. Kontrolle ¹⁾ (Decitabin vs. TC oder Cytarabin)
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	RR / P-Wert
	CCO 2010: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2010: Grad 3 und 4: Total TC: 32 (14) SC: 2 (7) Cytarabin: 30 (14)	CCO 2010: N=238	CCO 2010: Grad 3 und 4: 27 (11)	Nicht angegeben
	kardiale Störungen				
	CCO 2009: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2009: Grad 3 und 4 Herzrhythmus- störungen: Total TC: 18 (8) SC: 3 (10) Cytarabin: 15 (7) Grad 3 und 4 andere kardiale Störungen: Total TC: 10 (4) SC: 0 (0) Cytarabin: 10 (5)	CCO 2009: N=238	CCO 2009: Grad 3 und 4 Herzrhythmus- störungen: 17 (7) Grad 3 und 4 andere kardiale Störungen: 20 (8)	Nicht angegeben
	CCO 2010: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2010: Grad 3 und 4 Herzrhythmus- störungen: Total TC: 18 (8) SC: 3 (10) Cytarabin: 15 (7) Grad 3 und 4 andere kardiale Störungen: Total TC: 10 (4) SC: 0 (0) Cytarabin: 10 (5)	CCO 2010: N=238	CCO 2010: Grad 3 und 4 Herzrhythmus- störungen: 17 (7) Grad 3 und 4 andere kardiale Störungen: 19 (8)	Nicht angegeben

Endpunkte Studie	TC (SC oder Cytarabin [20 mg/m² KOF])		Decitabin (20 mg/m² KOF)		Intervention vs. Kontrolle ¹⁾ (Decitabin vs. TC oder Cytarabin)
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	RR / P-Wert
	Hautausschlag				
	CCO 2009: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2009: Total TC: 3 (1) SC: 0 (0) Cytarabin: 3 (1)	CCO 2009: N=238	CCO 2009: Grad 3 und 4: 10 (4)	Nicht angegeben
	CCO 2010: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2010: Total TC: 3 (1) SC: 0 (0) Cytarabin: 3 (1)	CCO 2010: N=238	CCO 2010: Grad 3 und 4: 10 (4)	Nicht angegeben
	schwere Störungen des zentralen Nervensystems (ZNS)				
	CCO 2009: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2009: Total TC: 5 (2) SC: 0 (0) Cytarabin: 5 (2)	CCO 2009: N=238	CCO 2009: Grad 3 und 4: 5 (2)	Nicht angegeben
	CCO 2010: N (total)=237 SC=29 Cytarabin=208	CCO 2010: Total TC: 6 (3) SC: 0 (0) Cytarabin: 6 (3)	CCO 2010: N=238	CCO 2010: Grad 3 und 4: 6 (3)	Nicht angegeben

¹⁾ Die Ergebnisse wurden abweichend vom Studienbericht/protokoll im Dossier dargestellt. Im Studienprotokoll bzw. statistischen Analyse Plan (SAP) war ein statistischer Vergleich nicht vorgesehen.

²⁾ Auftreten in mindestens 5 % der Patienten in einem der Behandlungsarme basierend auf der SOC und PT.

Im Studienbericht liegen deskriptive Angaben zu Patientenanteilen mit (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen (S[UE]) vor. Ein statistischer Vergleich der (S)UE war im SAP vorgesehen. Ergebnisse der statistischen Analysen (p-Werte) sind sowohl aus den eingereichten Zusatzanalysen des pU als auch dem Dossier zu entnehmen. Statistische Vergleiche liegen jedoch nur für einige Parameter vor. UE wurden mit Hilfe der 'Medical Dictionary for Regulatory Activities' (MedDRA)-Terminologie kodiert. Die Überblicke umfassen dabei den Preferred Term (PT) und/oder die SOC. UE wurden nach der 'United States National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events' (CTCAE; Version 3.0) eingestuft. UE, die nicht nach der CTCAE-Terminologie eingestuft werden konnten sind als mild (Grad 1); moderat (Grad 2); schwer (Grad 3) oder lebensbedrohlich (Grad 4) klassifiziert worden.

Zur Evaluation der UE wurde jeweils die Safety-Population verwendet. Vor der Randomisierung wurden alle Patienten nach ihrer präferierten Behandlung (Cytarabin oder SC) im Falle einer Zuteilung zur TC-Gruppe befragt. Lediglich ein Patient, welcher der

TC-Gruppe zugeteilt wurde und Cytarabin als präferierte Behandlung vor der Randomisierung gewählt hatte, erhielt zum späteren Zeitpunkt kein Cytarabin. Dieser Patient wurde daraufhin der SC-Gruppe zugeordnet.

Allgemein erhielten die Patienten zum Zeitpunkt der primären Analyse in der Cytarabin-Gruppe weniger (Cytarabin = median 2 Zyklen; Spanne: 1-30 vs. Decitabin = median 4 Zyklen; Spanne: 1-29) und kürzere Therapiezyklen im Vergleich zu den Patienten in der Decitabin-Gruppe (Cytarabin = median 2,35 Monate vs. Decitabin = median 4,35 Monate). 91 (38,2 %) der mit Decitabin behandelten Patienten blieben für 7 oder mehr Zyklen bzw. 63 (26,5 %) Patienten für 9 oder mehr Zyklen in der Studie. Dies war bei 40 (19,2 %) bzw. 32 (15,4 %) Patienten, die mit Cytarabin behandelt wurden, der Fall. Die mediane relative Dosisintensität war für beide Medikationen ähnlich (meist 1). Dies bedeutet, dass die meisten Patienten hinsichtlich der meisten Zyklen die vollständige Dosierung erhielten.

Unveränderte Ergebnisse lieferte auch die Auswertung zum Zeitpunkt CCO 2010. Eine detaillierte Gesamtübersicht über die Dauer und/oder Anzahl an erhaltenen Zyklen zu beiden Analysezeitpunkten ist dem Datenextraktionsbogen zu entnehmen (vgl. Datenextraktionsbogen im Anhang).

Insgesamt benötigten ca. 40 % der Patienten im Decitabin- und TC-Arm mindestens eine Dosisreduktion und/oder Verzögerung der Studienmedikation. Ein erhöhter Anteil an Patienten unter Decitabin verglichen mit der TC-Gruppe (30 % vs. 20,2 %) beanspruchte eine Dosisverzögerung ('dose-delay') aufgrund eines SUE (vgl. Datenextraktionsbogen).

Die meisten Patienten erlitten im Verlauf der Studie mindestens ein UE (CCO 2009: 97 bis > 99 %), darunter sehr häufig auch ein SUE (CCO 2009: Decitabin: 80 %; Cytarabin: 72 %; SC: 41 % / CCO 2010: Decitabin: 82 %; Cytarabin: 73 %; SC: 41 %). Während die allgemeinen UE numerisch häufiger unter Decitabin auftraten, war der Unterschied hinsichtlich SUE statistisch signifikant zuungunsten von Decitabin. Ein frühzeitiger Studienabbruch aufgrund von UE wurde bei 6 % (14 Patienten) unter Decitabin verglichen mit 8 % (17 Patienten) unter Cytarabin dokumentiert. UE, die zum Todesfall führten kamen in einem Verhältnis von 58 Todesfällen unter Decitabin bzw. 46 Todesfällen unter der TC vor. Die Ergebnisse der ergänzenden Analyse CCO 2010 zeigten, dass die Gesamtanzahl an Patienten mit einem UE beinahe identisch mit einem minimalen Anstieg um ≤ 3 % in einigen Kategorien, zu den Ergebnissen der primären Analyse waren (vgl. Datenextraktionsbogen).

Insgesamt starben zum Zeitpunkt CCO 2009 144 Patienten (30,3 %) während der Studie oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Darunter 67 (28,3 %) unter TC (59 [28,4 %] unter Cytarabin) und 77 (32,4 %) unter Decitabin. Der häufigste Grund dafür waren UE, insbesondere Infektionen (23 Patienten [10 %] unter TC und 24 [10 %] unter Decitabin) inklusive eines septischen Schocks (7 Patienten [3 %] unter TC und 11 Patienten [5 %] unter Decitabin) und Pneumonien (9 Patienten [4 %] unter TC und 6 Patienten [3 %] unter Decitabin). Ein frühzeitiger Todesfall, d. h. innerhalb 30 Tage nach der ersten Studienmedikation, trat bei insgesamt 40 Patienten (8,4 %) auf (19 Patienten [8 %] unter TC; davon 17 Patienten [8,2 %] unter Cytarabin und 21 Patienten [8,8 %] unter Decitabin). Auch hier war der häufigste Grund ein UE. Zum Zeitpunkt CCO 2010 stieg die Anzahl an Todesfällen während der Studie oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation weiter an, mit insgesamt 155 Patienten (31,8 %). Darunter 70 Patienten (29,5 %)

unter TC (62 [29,8 %] Cytarabin) und 81 (34 %) Patienten unter Decitabin. UE waren analog zur primären Analyse der Hauptgrund für einen Todesfall.

Eine detaillierte Darstellung aller Ergebnisse findet sich in den Tabellen 16 und 17 bzw. im Datenextraktionsbogen.

Die meisten und dabei häufiger unter Decitabin vorkommenden spezifischen therapiebedingten UE traten in den SOC's „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (178 Patienten [75 %] unter TC vs. 193 [81 %] unter Decitabin); „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (154 Patienten [65 %] unter TC vs. 183 [77 %] unter Decitabin) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (158 [67 %] unter TC vs. 170 [71 %] unter Decitabin) auf. Häufige therapiebedingte SUE, die mindestens bei 5 % der Patienten in einem der Arme auftraten, waren: Febrile Neutropenien, Pneumonien und eine Krankheitsprogression. Dies war auch zum Analysezeitpunkt CCO 2010 der Fall. Die am häufigsten aufgetretenen UE mit Grad 3 oder 4, zu beiden Analysezeitpunkten, gehörten zur SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“. Darunter sind insbesondere Grad 3-4 Thrombozytopenien, Anämien und febrile Neutropenien zu nennen (vgl. für detaillierte Ergebnisse den Datenextraktionsbogen).

Ferner wurden UE von besonderem Interesse gesondert ausgewertet. Diese beinhalteten UE, die entweder mit der Morbidität oder Mortalität der AML assoziiert waren oder UE, welche Bedenken beim DMC aufkommen ließen bzw. solche UE, deren Inzidenz ungleich zwischen den Behandlungsarmen auftraten. Als UE von speziellem Interesse, die in den meisten Fällen vermehrt unter Decitabin zu finden waren, können aus den Studienunterlagen zu beiden Analysezeitpunkten folgende genannt werden: Infektionen, Blutungen, kardiale Störungen, Hautausschläge und schwere Störungen des zentralen Nervensystems (insbesondere intrakranielle Blutungen). Dabei war die Inzidenz zwischen den zwei Analysezeitpunkten ähnlich (Unterschied < 1 %) (vgl. für detaillierte Ergebnisse Tabelle 16 und den Datenextraktionsbogen). Weitere Hinweise auf spezifische UE, die von Seiten der EMA unter Decitabin vermehrt vorkommen, sind Tabelle 17 zu entnehmen. Die in dieser Tabelle berichteten UE entsprechen den Angaben der Fachinformation zu Decitabin. Die Kategorien der Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis < $1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis < $1/1.000$), sehr selten (< $1/10.000$).

Tabelle 17: Ergänzende Auswertung der Nebenwirkungen unter Decitabin durch die EMA (Quelle: EPAR; S.65)

System Organ Class	Frequency (all Grades)	Adverse Drug Reaction	Frequency	
			All Grades ^a (%)	Grades 3-4 ^a (%)
Infections and infestations	Very common	pneumonia*	24	20
		urinary tract infection*	15	7
	Common	septic shock*	6	4
		sepsis*	9	8
		sinusitis	3	1
Blood and lymphatic disorders	Very common	febrile neutropenia*	34	32
		neutropenia*	32	30
		thrombocytopenia ^b *	41	38
		anaemia	38	31
		leukopenia	20	18
	Uncommon	pancytopenia*	<1	<1
Immune system disorders	Common	hypersensitivity including anaphylactic reaction ^c	1	<1
Nervous system disorders	Very common	headache	16	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	epistaxis	14	2
Gastrointestinal disorders	Very common	diarrhoea	31	2
		vomiting	18	1
		nausea	33	<1
	Common	stomatitis	7	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome)	< 1	NA
General disorders and administration site conditions	Very common	pyrexia	48	9

^a Worst National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Grade

^b Including haemorrhage associated with thrombocytopenia, including fatal cases

^c Including preferred terms hypersensitivity, drug hypersensitivity, anaphylactic reaction, anaphylactic shock, anaphylactoid reaction, anaphylactoid shock.

*Includes events with a fatal outcome

NA=Not applicable

Expositions-adjustierte Analysen:

Um den Effekt der vorab beschriebenen längeren Expositionszeit unter Decitabin auf das Gesamtüberleben, die Anzahl an UE und die Transfusionsunabhängigkeit abzuschätzen, sind in den Studienunterlagen, insbesondere den Zusatzanalysen des pU, expositions-adjustierte Analysen (Inzidenzraten) dargestellt. Bei Anwendung expositions-adjustierter Inzidenzraten

wurde die Dauer bis zum Auftreten eines UE ermittelt und die Rate bezogen auf 100 Patientenmonate hochgerechnet.

Gesamtüberleben:

Die Anpassung zeigte, dass die Gesamtmortalität zum Zeitpunkt der geplanten primären Analyse bei 0,75 unter TC (SC: 0,89 / Cytarabin: 0,73) und bei 0,57 unter Decitabin lag. Hinsichtlich der Todesfälle aufgrund von einem UE pro Patientenjahr fanden sich Werte von 0,43 unter Decitabin und 0,51 unter TC (SC: 0,78 / Cytarabin: 0,48). Todesfälle aufgrund von einer Krankheitsprogression wiesen folgende Werte nach Anpassung auf: 0,51 unter TC (SC: 0,78 / Cytarabin: 0,48) bzw. 0,43 unter Decitabin.

Diese vorteiligen Ergebnisse zeigten sich auch zum Zeitpunkt CCO 2010 (vgl. Tabelle 13 und Datenextraktionsbogen).

UE:

Weiterhin wurde zum Zeitpunkt der primären Analyse der vorher statistisch signifikant nachteilige Effekt unter Decitabin hinsichtlich der „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ relativiert und zeigte keine statistische Signifikanz mehr. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden bzw. „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ waren nach dieser Adjustierung nun statistisch signifikant seltener unter Decitabin (vgl. Tabelle 16 und Datenextraktionsbogen). Eine adjustierte Analyse zum Zeitpunkt CCO 2010 liegt nicht vor.

Transfusionsunabhängigkeit:

Insgesamt war die Behandlungsexposition unter TC 35 % niedriger verglichen mit Decitabin (1029 vs. 1591 Patientenmonate). Nach Anpassung dieses Ungleichgewichtes zeigten sich vergleichbare Transfusionsraten zwischen den Armen (vgl. Tabelle 13 und Datenextraktionsbogen). Eine adjustierte Analyse zum Zeitpunkt CCO 2010 liegt nicht vor.

Ergebnisse aus Subgruppenanalysen

In der Studie DACO-016 waren Subgruppenanalysen für Alter, Typ der AML, Anteil Blasten im Knochenmark, zytogenetisches Risiko, ECOG-Status und geografische Region (sofern ausreichend Patientenzahlen vorhanden waren) für den primären Endpunkt Gesamtüberleben und für die Endpunkte PFS und CR+CRp a priori geplant. Zusätzlich zu den im Studienprotokoll prädefinierten Subgruppen wurde auch das Geschlecht als Subgruppe ausgewertet. Um den Einfluss der Therapie auf diese Subgruppen einzuschätzen, wurden Interaktionstests durchgeführt. Anzumerken ist, dass abweichend zu den anderen Endpunkten, die Subgruppenanalysen und jeweiligen Interaktionstests für den primären Endpunkt zu beiden Auswertungszeitpunkten (CCO 2009 und CCO 2010) vorlagen. Weitere Subgruppenanalysen in Bezug auf den primären Endpunkt wurden ergänzend für zensierte Daten (zensiert für nachfolgende Behandlung mit DMT) und der Behandlungspräferenz im Kontrollarm vor Randomisierung durchgeführt (*'Pre-randomization treatment choice'*). In dieser Analyse erfolgte ein statistischer Vergleich zwischen Decitabin und SC bzw. Decitabin und Cytarabin. Diesbezüglich waren, konsistent zur ITT-Auswertung, keine statistisch signifikanten Überlebensvorteile unter Decitabin erkennbar (vgl. Datenextraktionsbogen).

Die relevantesten Resultate der a priori geplanten Subgruppenanalysen werden im Folgenden beschrieben, eine vollständige Übersicht der Ergebnisse für beide Zeitpunkte ist dem Datenextraktionsbogen zu entnehmen.

Die Ergebnisse der prä-definierten Subgruppen wiesen überwiegend mit den Resultaten der primären ITT-Analyse konsistente Ergebnisse auf. Hierbei zeigte sich für den primären Endpunkt Gesamtüberleben in den meisten Fällen ein vorteilhafter Effekt unter Decitabin gegenüber der TC-Gruppe. Diese Vorteile waren zum Zeitpunkt CCO 2009 in den Subgruppen der Patienten mit einer *de novo* AML, Patienten mit > 30 % Blasten im Knochenmark und Patienten aus Osteuropa statistisch signifikant. Zusätzlich wurden die Unterschiede zugunsten der Decitabin-Gruppe zum Zeitpunkt CCO 2010 in der Subgruppe der Patienten ≥ 75 Jahre, der Patienten mit intermediären Risiko und den Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand (ECOG 2) statistisch signifikant. Ergebnisse der Interaktionstests für das Gesamtüberleben zeigten zum Zeitpunkt CCO 2009 einen Trend ($p=0,0898$), zum Zeitpunkt CCO 2010 einen Beleg ($p=0,0492$) für eine Interaktion in der Subgruppe ECOG-Performance-Status. Ferner waren Hinweise auf heterogene Subgruppeneffekte hinsichtlich des AML-Typ, der Blastenanzahl im Knochenmark und der geografischen Region erkennbar. Abweichend davon zeigten sich in drei Subgruppen keine Vorteile bzw. Nachteile unter Decitabin. Die Subgruppe der Patienten < 70 Jahre wies ein HR von knapp 1 (kein Unterschied) auf, die Subgruppe der Patienten mit einem Blastenanteil im Knochenmark zwischen 20 - 30 % wies ein HR > 1 auf, was auf einen Trend zugunsten der TC-Gruppe hinweist. Deutlich ist ein gegensätzlicher Effekt bei Betrachtung der Region West- und Osteuropa. Dem deutlich positiven Effekt unter Decitabin bei Patienten aus der osteuropäischen Region, steht ein deutlicher Trend zuungunsten der Patienten aus Westeuropa entgegen.

In Bezug auf die Endpunkte PFS und CR+CRp zeigten sich in allen Subgruppen vorteilhafte Effekte unter Decitabin, darunter waren für PFS statistisch signifikant: Patienten ≥ 75 Jahren; sowohl *de novo* als auch sekundäre AML-Patienten; sowohl Patienten mit ≥ 20 bis ≤ 30 % Blasten im Knochenmark als auch Patienten > 30 % Blasten im Knochenmark, Patienten mit intermediärem Risiko; sowohl Patienten mit einem ECOG-Status von 0-1 als auch Patienten mit einem ECOG-Status von 2 und Patienten aus der asiatischen Region. Abweichend zu den Ergebnissen des Gesamtüberlebens, lässt sich aus den Interaktionstests zum PFS und CR+CRp weder ein Beleg noch ein Hinweis für eine Interaktion des ECOG-Status ableiten. Auch waren keine weiteren Belege oder Hinweise auf andere heterogene Subgruppeneffekte erkennbar.

Allgemein merkt der pU an, dass die Interaktionstests mit Zurückhaltung betrachtet werden sollten, da in einigen Subgruppen sehr kleine Fallzahlen vorliegen und die Ergebnisse zufällig bzw. mit hoher Unsicherheit behaftet sein können.

2.7. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

Der pU leitet aus den Daten der pivotalen Phase III Studie DACO-016 einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation ab. Der pU begründet seine Einschätzung zusammengefasst wie folgt:

„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 ≥ 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 Induktionstherapie nicht mehr in Betracht kommt, ein beträchtlicher Zusatznutzen.“

Für die einzelnen Endpunkte führt der pU folgende Einstufung des Zusatznutzens auf:

- Mortalität – Beträchtlich
- Response (komplette Remission mit Transfusionsunabhängigkeit, Transfusionsunabhängigkeit der zu Studienbeginn transfusionsabhängigen Patienten) – Beträchtlich
- Nächte im Krankenhaus – Kein Zusatznutzen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Kein Zusatznutzen
- Gesamtrate (S)UE – Geringeres Schadenspotential.

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1. Design und Methodik der Studien

Die folgenden Ausführungen beziehen sich – soweit nicht anderweitig angegeben – auf die pivotale DACO-016-Studie, deren Ergebnisse der pU im Dossier primär als Grundlage für seine Ausführungen zum Zusatznutzen heranzieht. Ferner existiert eine ergänzende Studie (DACO-017). Diese Studie untersuchte Decitabin bei älteren AML-Patienten (≥ 60 Jahre) anhand eines einarmigen, nicht randomisierten, nicht kontrollierten Phase II Studiendesigns. Die Ergebnisse dieser unterstützenden Studie sind konsistent mit den Ergebnissen der zur Bewertung relevanten pivotalen DACO-016-Studie.

Bei der DACO-016-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase III Studie, in der Decitabin in einer Dosierung von 20 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über eine Dauer von einer Stunde an 5 aufeinanderfolgenden Tagen wiederholt alle vier Wochen verabreicht wurde. Ein Vergleich wurde gegenüber einer Therapie der Wahl (TC), definiert als entweder niedrig dosiertes Cytarabin 20 mg/m² KOF, anhand einer subkutanen Injektion über eine Dauer von 10 aufeinanderfolgenden Tagen wiederholt alle vier Wochen oder der Anwendung von supportiven Maßnahmen (SC) durchgeführt. Die Zuteilung im Kontrollarm erfolgte dabei nach Patientenpräferenz. Der überwiegende Teil der TC-Gruppe erhielt eine aktive Therapie mit Cytarabin (88 %). Sowohl im Decitabin-Arm als auch im Cytarabin-Arm durften während der Studie unterstützende Therapieoptionen gegeben werden. Die Entscheidung lag im Ermessen des jeweiligen Prüfarztes. Patienten erhielten solange eine Therapie bis ein klinisch positiver Nutzen nicht mehr abgeleitet werden konnte. Einschlusskriterien der Zielpopulation beinhalteten insbesondere: Ein Alter ≥ 65 Jahren; eine neu diagnostizierte oder sekundäre AML gemäß der WHO-Klassifikation; ein schlechtes oder intermediäres zytogenetisches Risikoprofil; ein ECOG-Performance-Status von 0-2; eine adäquate Organfunktion (bestimmt durch Laboruntersuchung) und eine Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen. Decitabin ist indiziert bei Patienten für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt. Eine (Un)tauglichkeit für eine Induktionstherapie wurde jedoch nicht explizit als Ein- oder Ausschlusskriterium formuliert. Nach Angaben der EMA, waren ca. 6 % der eingeschlossenen Patienten noch für eine Induktionstherapie geeignet. Es bleibt daher unklar, ob Patienten, die möglicherweise noch von einer Induktionstherapie hätten profitieren können, die Ergebnisse dieser Studie verzerrt haben. Hinzu kommt der hohe Anteil an Patienten (60 %) im Alter von < 74 Jahren. Nach Empfehlungen eines internationalen Expertenpanels im Auftrag des European LeukemiaNet (ELN) können ältere Patienten aus klinischer Perspektive in die Alterskategorien 60 - 74 Jahre oder ≥ 75 Jahre eingeteilt werden. Nach Empfehlungen bei Patienten in einem Alter zwischen 60 und 74 Jahren, einem ECOG-Performance-Status unter 2 und einer Abwesenheit von Komorbiditäten, wird die Standardinduktionstherapie noch als plausible Therapieoption geraten (Döhner et al., 2010).

Anzumerken ist, dass vier Patienten ein Alter < 65 Jahre aufwiesen. Dies widersprach den Einschlusskriterien der Studie, in der ausschließlich Patienten ab einem Alter von 65 Jahren eingeschlossen werden durften.

Demografische und Ausgangs-Charakteristika der Erkrankung und anderen prognostischen Faktoren waren größtenteils vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Abweichend wiesen Patienten mit einer sekundären AML häufiger eine vorherige myeloproliferative Erkrankung unter Decitabin auf. Ferner war der Anteil an Studienteilnehmern mit einer bestätigten leukämogenetischen Exposition höher unter Decitabin im Vergleich zu der TC-Gruppe. Bei einer allgemein heterogenen Regionalverteilung der Patienten in der Studie, war der größte Anteil an untersuchten Patienten osteuropäischer Abstammung.

Ein leichtes Ungleichgewicht zwischen den Studienarmen war auch hinsichtlich der begleitenden Gabe an Antiinfektiva und Zytokinen zu erkennen (Decitabin: 94 % vs. TC: 87 %), vor allem verursacht durch eine häufigere Gabe an Wachstumsfaktoren/Zytokinen unter Decitabin (vgl. Datenextraktionsbogen). Die höhere Gabe ist dabei möglicherweise auf die längere Expositionsdauer zurückzuführen.

Der Stichprobenumfang wurde mit einem Signifikanzlevel von 5 % und einer Power von 80 % berechnet und verfolgte das Ziel, eine Überlegenheit von Decitabin gegenüber TC zu zeigen. Dabei wurde eine Reduktion der Mortalität um 25 % unter Decitabin erwartet. Es wurden mehr Patienten randomisiert als vorab vorgesehen (485 von geplanten 480 Patienten). Darunter wurden 243 Patienten dem TC-Arm (SC: N=28; Cytarabin: N=215) und 242 Patienten dem Decitabin-Arm zugeteilt. Diese Patienten stellten die (konservative) ITT-Population dar, welche als primäre Analyse für die Wirksamkeitsendpunkte gewählt wurde. Aufgrund der Durchführung von 2 Interimsanalysen, wurde das Signifikanzlevel unter der Anwendung des 'alpha spending function'-Ansatzes mit Verwendung des O'Brien-Fleming Verfahrens angepasst ($p=0,046$). Prädefinierte Stoppgrenzen wurden in beiden Zwischenauswertungen nicht erreicht, sodass das Data Monitoring Committee (DMC) in beiden Fällen die Fortsetzung der Studie empfahl. Die geplante primäre Analyse erfolgte, sobald 385 Todesfälle eingetreten waren. Letztendlich traten zum Analysezeitpunkt CCO 2009 insgesamt 396 Todesfälle ein. Post-hoc wurde eine weitere Analyse im Jahr 2010 (CCO 2010) durchgeführt. Für diese ergänzende Analyse war weder im Studienprotokoll noch im SAP eine Anpassung des Signifikanzlevels (mit Berücksichtigung des multiplen Testens) vorgesehen. Lediglich im Dossier merkt der pU an, dass bei Betrachtung des Zeitpunktes CCO 2009 als Interimsanalyse, das angemessene Signifikanzlevel für die Beurteilung des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt CCO 2010 bei 0,0396 läge. Die ergänzende Analyse ist daher mit Vorsicht zu interpretieren.

Das Verzerrungspotential der DACO-016-Studie wird hinsichtlich der a priori geplanten Auswertungen niedrig eingeschätzt. Ergänzende post-hoc Analysen müssen jedoch als hoch verzerrt angesehen werden.

Die fehlende Verblindung der Studie wird durch die unterschiedlichen Applikationsarten der Studienmedikationen (i.v. vs. s.c. vs. nach Bedarf/symptomorientiert) und der Auswahlmöglichkeit sich für oder gegen eine TC zu entscheiden erklärt, muss aber vor allem bei der Beurteilung der, zum Teil subjektiv erhobenen, sekundären Endpunkte beachtet werden. Zudem stellt die Möglichkeit eines Crossovers nach Progression einen weiteren zu berücksichtigenden Einflussfaktor dar. Es ist jedoch davon auszugehen, dass aufgrund der konservativen ITT-Auswertung keine Überschätzung der Therapieeffekte hinsichtlich der Wirksamkeit aufgrund der Crossover-Patienten erfolgt ist. Ein Abgleich mit den Ergebnissen

der PP-Analyse, wies konsistente Ergebnisse auf (vgl. Datenextraktionsbogen für primären Endpunkt).

Darstellungen des Verzerrungspotentials auf einzelne Endpunkte erfolgt in den jeweiligen Diskussionsabschnitten.

3.2. Endpunkte und Effekte

3.2.1. Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt der DACO-016-Studie war das Gesamtüberleben, definiert als 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.

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Parameter und ist durch seine Objektivität leicht und präzise messbar. Dennoch ist dieser Endpunkt als primärer Studienendpunkt gewissen Einschränkungen unterworfen. Neben der Einbeziehung von nicht krebsbedingten Todesfällen, können Crossover-Patienten und Folgetherapien die Gesamtüberlebenszeit beeinflussen und die Wahrscheinlichkeit, Unterschiede im Gesamtüberleben zu messen, reduzieren. Diese Einflussfaktoren spielen auch eine Rolle in der zu bewertenden DACO-016-Studie, sodass eine mögliche Ergebnisverzerrung trotz konservativer ITT-Auswertung nicht ausgeschlossen werden kann. Das Verzerrungspotential wird für diesen Endpunkt als hoch eingeschätzt.

Es zeigte sich zum Zeitpunkt der geplanten primären Analyse (CCO 2009) ein nicht signifikanter Überlebensvorteil von 2,7 Monaten und eine 15%ige Mortalitätsreduktion unter Decitabin gegenüber der TC-Gruppe. Eine ergänzende Analyse in Bezug auf die Behandlungspräferenz vor Randomisierung im Kontrollarm (SC oder Cytarabin) wies konsistente Ergebnisse auf. Die Verbesserung im Gesamtüberleben von 2,7 Monaten wird von der EMA als klinisch relevant angesehen. Die post-hoc durchgeführte Analyse zum Zeitpunkt CCO 2010 wies keine weitere Veränderung des medianen Überlebens auf, bei jedoch nun statistischem Vorteil unter Decitabin (HR 0,82; 95 %-KI: 0,68;0,99; $p=0,037$). Im Dossier des pU wird ein angepasstes Signifikanzlevel für 3 Interimsanalysen angegeben, eine ursprüngliche Anpassung des Signifikanzlevels unter Berücksichtigung des multiplen Testens war jedoch nicht im Studienprotokoll/-bericht bzw. SAP geplant. Die ergänzenden Ergebnisse sollten mit Vorsicht interpretiert werden, da es sich bei dieser Auswertung um eine nicht vorab geplante Auswertung handelt. Ferner wird vom pU im Dossier auf eine Abweichung der Proportionalität hingewiesen. Bei sich überschneidenden Kaplan-Meier-Kurven, wie im hier vorliegenden Fall, kann nach Aussagen des pU das Ergebnis des Log-Rank-Tests nicht interpretiert werden. Eine Alternative wird mit der Anwendung des Wilcoxon-Tests gegeben. Es werden jedoch lediglich zum Zeitpunkt CCO 2009 angepasste Werte unter Anwendung des Wilcoxon-Tests dargestellt. Dabei zeigte sich, abweichend von den Ergebnissen des Log-Rank-Tests, ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil unter Decitabin (χ^2 : 4,6812; $p=0,0305$). Weitere Ergebnisse basieren jedoch fortlaufend auf dem im SAP vorab definierten Log-Rank-Test. Das selektive Berichten und die Tatsache, dass eine Anwendung des

Wilcoxon-Tests im Studienprotokoll/SAP nicht vorgesehen war, sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Etwa 41 % der Patienten erhielten mindestens eine Nachfolgetherapie nach Absetzen der Studienbehandlung (vgl. Tabelle 14). Bei einem vergleichbaren Anteil an Patienten zwischen den Armen, die nachfolgend eine Induktionstherapie erhielten, ist vor allem der stärkere Wechsel auf eine nachfolgende Therapie mit einer hypomethylierenden Substanz (Azacitidin und Decitabin) unter Cytarabin (keine in SC-Gruppe) verglichen mit Decitabin zu nennen. Dieser auffällige Wechsel, vor allem hin zu hypomethylierenden Mitteln, war nach Angaben einer zusätzlichen Analyse des pU vor allem für die westeuropäische Region zu verzeichnen (vgl. Tabelle 15). Auch diese Analyse ist lediglich als unterstützend anzusehen, da die Durchführung lt. Studienprotokoll nicht vorgesehen war.

Um eine Einflussnahme durch potenziell krankheitsmodifizierende Folgetherapien (DMTs) und einen Wechsel der Patienten in den jeweils anderen Behandlungsarm (*Crossover*) einzuschätzen, hat der pU entsprechende Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Sowohl die Zensierung der Patienten, die eine nachfolgende Behandlung mit einem DMT erhalten haben, als auch der Ausschluss von Patienten, die ein hypomethylierendes Mittel als Folgetherapie bekamen, führten zu einer Ungleichverteilung in beiden Gruppen.

Nach Ausschluss der Patienten mit einer nachfolgenden DMT zeigte sich ein artifizieller medianer Anstieg des Gesamtüberlebens unter Decitabin (8,5 Monate vs. 5,3 Monate; $p=0,0437$). Die zensierte Analyse für eine Folgetherapie mit einem hypomethylierenden Mittel wies ebenfalls einen stärkeren Überlebensvorteil unter Decitabin gegenüber der TC-Gruppe auf (8,5 Monate vs. 5,3 Monate; 20 % Reduktion des Mortalitätsrisikos). Die ergänzende Analyse CCO 2010 zeigte konsistente Ergebnisse, wenn Patienten hinsichtlich einer Folgetherapie mit einem DMT zensiert wurden (vgl. Tabelle 13). Nicht alle Sensitivitätsanalysen waren vorab im Studienprotokoll/SAP vorgesehen und sollten daher mit Vorsicht interpretiert werden.

Neben den genannten Sensitivitätsanalysen führt der pU in seinem Dossier zusätzlich Ergebnisse zum Gesamtüberleben anhand der IPCW-Methode nach Robins und Finkelstein (2000) auf. Grund ist, dass nach Angaben des pU sowohl eine ITT-Analyse (Berücksichtigung von *Crossover* und DMTs) als auch die zensierten Analysen der Daten (keine Berücksichtigung eines selektiven Behandlungswechsels) die Ergebnisse verzerrt. Anhand der IPCW-Methode wird eine Gewichtung der Daten entsprechend der Wahrscheinlichkeiten von *Crossover*-Ereignissen vorgenommen. Somit kann der Effekt ohne selektiven Wechsel oder Einsatz von DMTs abgeschätzt werden. Laut pU erfolgt durch eine logistische Regression die Ermittlung der Gewichtungsfaktoren, welche die Wahrscheinlichkeit eines Therapiewechsels zeitabhängig modelliert. Die multivariate logistische Regression erlaubt dabei weitere Variablen zu berücksichtigen, die einen Therapiewechsel beeinflussen können. Im Dossier wird darauf verwiesen, dass neben dem Behandlungsarm folgende Parameter zusätzlich berücksichtigt wurden: AML, ECOG-Performance-Status, Alter, Anteil Blasten im Knochenmark (% der abnormalen Leukämiezellen), Ethnizität, Geschlecht, zytogenetisches Risiko (basierend auf chromosomalen Abnormitäten). Die Gewichtungsfaktoren fanden anschließend Eingang in die Überlebenszeitanalyse. Es zeigte sich unter Verwendung dieser Methodik ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben unter Decitabin ($p=0,0313$; vgl. Tabelle

13). Auch diese ergänzende Analyse war nicht im SAP bzw. Studienprotokoll vorgesehen. Ferner liegt auch hier ein selektives Berichten vor (lediglich Angaben für den Zeitpunkt CCO 2009), sodass die Ergebnisse mit Zurückhaltung betrachtet werden sollten.

Auch zu beachten ist der bereits zum Zeitpunkt der primären Analyse hohe Anteil an Todesfällen (N=396; 81,6 %) und Studienbeendigungen aus anderen Gründen als Tod (N=334; 68,9 %). Es befanden sich lediglich noch 46 Patienten (31 Decitabin-Patienten vs. 15 TC-Patienten, alle unter Cytarabin) in der Studie. Den Hauptgrund für einen Studienabbruch stellte eine progressive Erkrankung dar. Dennoch ist darauf hinzuweisen, dass ein größerer Anteil an Patienten im Decitabin-Arm aufgrund eines Todesfalls aus der Studie ausschied (vgl. Datenextraktionsbogen). Der pU führt dies auf die längere Expositions-dauer unter Decitabin zurück. Zum Zeitpunkt CCO 2010 stieg der Anteil an Todesfällen und Studienabbrüchen weiter an, sodass zu diesem Auswertungszeitpunkt nur noch 10 Patienten (3 TC-Patienten und 7 Decitabin-Patienten) die Studie fortführten. Auch hier war der Hauptgrund für eine Studienbeendigung das progressive Fortschreiten der Erkrankung, mit einer höheren Anzahl an Studienausscheidern unter Decitabin aufgrund von Todesfällen (vgl. Datenextraktionsbogen).

3.2.2. Weitere Endpunkte

Morbidität

PFS, EFS:

Die in der DACO-016-Studie erhobenen Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Ereignisfreies Überleben wurden in der Endpunktkategorie Morbidität bewertet. Diese im Studienprotokoll als tertiäre Endpunkte definierten Parameter zeigten einen vorteilhaften Effekt unter Decitabin. Dabei war ein statistisch signifikant längeres PFS und EFS unter Decitabin im Vergleich zu der TC-Gruppe zu verzeichnen, mit einer jeweils 25%igen Risikoreduktion hinsichtlich eines Ereignisses bzw. einer Progression oder Tod. Analog zu den Analysen des Gesamtüberlebens wurde für den Endpunkt PFS ergänzend die IPCW-Methode angewandt. Unter Anwendung dieser Methodik bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil unter Decitabin (vgl. Tabelle 13). Die vorab angemerkten methodischen Kritikpunkte (vgl. Abschnitt „primärer Endpunkt“), sollten jedoch auch hier berücksichtigt werden.

Insgesamt handelt es sich bei diesen Zielgrößen jeweils um kombinierte Endpunkte, die sowohl aus Morbiditätsparametern (Krankheitsprogression, Rezidiv, leukämiefreies Stadium etc.) und dem Gesamtüberleben bestehen (vgl. Tabelle 11). Eine statistische Auswertung, sofern vorhanden, bezieht sich auf den jeweils zusammengesetzten Kombinationsendpunkt. Zu den einzelnen Komponenten liegen lediglich Ergebnisse in deskriptiver Form vor, ohne Angabe von Signifikanzen. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens wird dadurch erschwert. Zudem wird die Endpunktkomponente „Tod“ bereits über den primären Endpunkt als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt erhoben. Die weiteren Endpunktkomponenten stellen teilweise Surrogatendpunkte dar (Progression basiert beispielsweise u. a. auf zellhistologischen Befunden) bzw. die Patientenrelevanz dieser Endpunkte erscheint aufgrund der Operationalisierung nicht abschließend beurteilbar.

Aufgrund der Möglichkeit eines Crossovers nach Progression ist das Verzerrungspotential, insbesondere hinsichtlich der Komponente des Gesamtüberlebens, als hoch einzustufen.

Responsebezogene Endpunkte:

Bei den responsebezogenen Endpunkten (CR; CR+CRp) handelt es sich um sekundäre Studienendpunkte. Diese Zielparameter wurden unter der Endpunktkategorie Morbidität bewertet. Nach Empfehlungen der IWG wird das Erreichen einer CR als initiales Therapieziel gesehen. Die IWG sieht CR als *'the most important initial response reported in phase III trials because it is the sole outcome currently associated with improved survival'* (Cheson et al., 2003). Dieser Aussage liegt jedoch keine Literaturquelle zugrunde. Hinweise auf einen bestehenden Zusammenhang mit patientenrelevanten Endpunkten, wie dem Gesamtüberleben, konnten lediglich in älteren Studien für die CR gefunden werden (Freireich et al., 1961). Aktuelle Validierungsstudien liegen nicht vor, sodass die Validität und Patientenrelevanz der Responsekriterien, insbesondere zum Endpunkt CR+CRp, hinsichtlich klinisch relevanterer Endpunkte nicht abschließend eingeschätzt werden kann. Es muss jedoch festgehalten werden, dass die CR einen bedeutsamen Prognosefaktor darstellt, welcher relevant für die Therapieführung ist.

Die Auswertung der Response als klinischer Parameter wurde durch ein unabhängiges und verblindetes Reviewkomitee vorgenommen. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse niedrig verzerrt sind.

Aufgrund der geringen Fallzahl in einigen Gruppen wurde lediglich zu dem hier bewerteten Endpunkt CR+CRp eine Statistik durchgeführt. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter Decitabin verglichen mit der TC-Gruppe. Die zusätzliche Auswertung der Ansprechdauer von Patienten mit einer CR+CRp wies zusätzlich ein anhaltendes Ansprechen über einige Monate auf, jedoch war diese kürzer unter Decitabin (Median: 8,3 Monate vs. 12,9 Monate). Hier sei auf die auffällig kleinere Fallzahl in der TC-Gruppe hinzuweisen, welche in den Studienunterlagen nicht weiter erklärt wird (TC: 19 Patienten vs. Decitabin: 43 Patienten). Eine dadurch resultierende größere Variabilität, kann möglicherweise zu einer Verzerrung hinsichtlich des medianen Schätzers geführt haben. Die Ergebnisse sollten demnach mit Zurückhaltung interpretiert werden.

Es handelt sich bei den responsebezogenen Endpunkten um kombinierte Endpunkte, die sich aus verschiedenen Komponenten zusammensetzen. Die Operationalisierung und Beurteilung erfolgte nach den objektiven Kriterien der IWG (2003), welche im Studienprotokoll ausreichend dargestellt wurden. Neben der genannten methodischen Einschränkung durch die geringen Fallzahlen dieser Untergruppen, kann die Remission durch das Kriterium der kompletten Remission (CR) als ausreichend bewertet angesehen werden.

Zu beachten ist der relativ hohe Anteil an Patienten, die nicht für ein morphologisches Ansprechen auswertbar waren. Dies betraf 30,9 % (75 Patienten) in der TC-Gruppe und 23,6 % (57 Patienten) unter Decitabin. Um einen Patienten auswerten zu können, mussten folgende Kriterien erfüllt sein: *'a subject required a baseline bone marrow and peripheral blood count and at least 1 post-baseline bone marrow (BM) examination and complete blood counts (CBC).'* Die Ursache für die hohe Rate an nicht auswertbaren Patienten bleibt fraglich, sodass eine Ergebnisverzerrung nicht ausgeschlossen werden kann.

Transfusionsunabhängigkeit/Hospitalisierungen:

Die Transfusionsunabhängigkeit diente in der Studie als ein Kriterium zur Beurteilung einer kompletten Remission. Somit war das Erreichen einer CR nur möglich, wenn die Patienten vor der Untersuchung mindestens eine Woche lang frei von Transfusionen waren. Dieser Parameter wurde im Studienprotokoll nicht explizit als eigenständiger Endpunkt definiert, jedoch im gesamten Verlauf der Studie zu vorgegebenen Zeitpunkten routinemäßig erhoben. Die Analysen gelten lt. Studienbericht als Auswertungen mit explorativem Charakter. Abweichend vom SAP, in dem die Erhebung der absoluten Anzahl an Erythrozyten- bzw. Thrombozytentransfusionen vorgesehen war, wurde die Inzidenz der verabreichten Transfusionen während der Studie einzeln dargestellt.

Die Transfusionsunabhängigkeit wurde vom pU als patientenrelevanter und morbiditäts-bezogener klinischer Parameter gesehen und in einer gesonderten Auswertung dargestellt. Die Patientenrelevanz der Transfusionsunabhängigkeit wurde lediglich anhand Publikationen zu MDS-Patienten dargelegt. Die Bedeutung dieses Endpunktes für AML-Patienten ist nicht abschließend bewertbar.

Es zeigten sich im Laufe der Studie bei beiden Transfusionsarten (Erythrozyten bzw. Thrombozyten) statistisch signifikante Verbesserungen unter Decitabin. Etwa die Hälfte der Patienten, die zu Beginn der Studie transfusionsunabhängig von Erythrozytenkonzentraten waren, wurde im Verlauf der Studie, wenn auch nicht statistisch signifikant, transfusionsabhängig. Entgegen dem zeigten sich nach Studienbeginn im Decitabin-Arm statistisch signifikant weniger Thrombozytenkonzentrattransfusionsabhängige Patienten (vgl. Tabelle 13), die zu Studienbeginn transfusionsunabhängig waren. Bezüglich der Gesamtdauer der Transfusionsabhängigkeit waren sowohl hinsichtlich der Thrombozytenkonzentraten als auch der Erythrozytenkonzentraten, jeweils statistisch signifikante Vorteile bis hin zu ≥ 24 Wochen unter Decitabin zu erkennen.

Auch wenn die Gabe einer Transfusion von Schwellenwerten klinischer Parameter abhängig war, lag lt. Studienprotokoll die Entscheidung einer Transfusionsgabe bei Patienten mit einer Hämoglobinkonzentration zwischen 8 und 10 g/dl im Ermessen des Prüfers. Ein potentieller Einfluss dieses Entscheidungskorridors kann nicht ausgeschlossen werden. Es werden laut Definition der Transfusionsunabhängigkeit neben den genannten klinischen Schwellenwerten Transfusionen gemäß institutionellen Vorgaben verabreicht. Die DACO-016-Studie ist international und multizentrisch durchgeführt worden. Ein möglicherweise unterschiedlicher Versorgungskontext mit differierenden Standards der jeweiligen Länder bzw. innerhalb Deutschlands, sollten als methodische Anmerkung berücksichtigt werden. Bei multizentrischen Studien erfolgt oft eine Stratifikation nach Zentren. Dies war in der DACO-016-Studie nicht der Fall. Der pU begründet die fehlende Stratifizierung mit einer zu geringen Anzahl an Patienten in den jeweiligen Zentren. Insgesamt ist ein verzerrender Einfluss aufgrund möglicher Systemunterschiede nicht auszuschließen, weshalb der Hospitalisierungsgrund fraglich bleibt. Aufgrund der genannten Kritikpunkte ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit hoch einzuschätzen.

Nächte im Krankenhaus:

Ein weiterer Studienendpunkt stellte die Anzahl der Nächte im Krankenhaus dar. Eine Verminderung von Krankenhausaufenthalten kann als patientenrelevant angesehen werden. Darüber hinaus handelt es sich bei diesem Zielkriterium um einen validen Endpunkt, da eine objektive Erhebung gewährleistet ist. In der DACO-016-Studie erfolgte die Bestimmung der Anzahl an Nächten im Krankenhaus (aus medizinischen oder behandlungsbezogenen Gründen) anhand der Anzahl der Nächte im Krankenhaus während der Studie, dividiert durch die Gesamtanzahl Studiennächte (z. B. Datum des Absetzens des Studienmedikaments minus Tag der Randomisierung). Es zeigte sich ein vergleichbarer Anteil an Patienten zwischen den Behandlungsarmen die sich im Studienzeitraum im Krankenhaus befanden (ohne statistischen Vergleich). Bei Betrachtung der Nächte im Krankenhaus aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zeichneten sich hingegen leicht vorteilhaftere Ergebnisse unter der TC-Gruppe (25,4 % vs. 28 %) ab.

Auch hier stellt ein möglicherweise unterschiedlicher Versorgungskontext zwischen den Ländern ein Verzerrungspotential dar. Ferner hatten die Studienärzte aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über die jeweilige Gruppenzugehörigkeit der Patienten. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Entscheidung der Studienärzte, Patienten in ein Krankenhaus einzuweisen, durch das Wissen über die Gruppenzugehörigkeit beeinflusst wurde. Das Verzerrungspotential ist daher unklar.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der DACO-016-Studie anhand des EORTC QLQ-C30 bestimmt und in den Studienunterlagen zum Zeitpunkt des ersten Tages des 3. Zyklus ausgewertet (CCO 2009). Zu diesem Zeitpunkt konnte in keiner der beiden gewählten Domänen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden. Nach Angaben im Studienprotokoll waren weitere Auswertungen zu den Zeitpunkten Zyklus 4, 6 und am Therapieende vorgesehen. Es ist anzumerken, dass zu diesen Zeitpunkten von ca. 30 - 50 % der Patienten keine Lebensqualitätsdaten erfasst wurden. Die Ergebnisse sind daher schwer zu interpretieren.

Im Studienprotokoll werden zwei Subskalen des EORTC QLQ-C30 beschrieben: Score des Allgemeinzustandes und der Fatigue-Score. Die Operationalisierung der Subskalen wird im Studienprotokoll nicht näher erläutert, Fatigue und Global-Health-Status sind jedoch als Domänen im EORTC QLQ-C30 definiert. Kritisch ist allerdings anzumerken, dass der Fragebogen nicht speziell für Patienten mit AML validiert ist und folglich die Bewertung krankheitsspezifischer Auswirkungen auf die Lebensqualität erschwert ist.

Neben den hier in der Studie untersuchten Domänen „allgemeiner Gesundheitszustand“ und „Fatigue“, beinhaltet der EORTC QLQ-C30 weitere Skalen, welche sich jeweils auf die körperliche, kognitive, emotionale und soziale Funktion sowie die Rollenfunktion beziehen. Ferner erfasst das Instrument noch Symptome des Schmerzes und der Übelkeit/Erbrechen. Verbleibende Einzelfragen beziehen sich auf Symptome, die häufig bei Krebspatienten auftreten, wie z. B. Appetitverlust, Schlafstörungen, Dyspnoe, Obstipation und Durchfall. Eine weitere Frage bezieht sich auch auf die finanzielle Belastung aufgrund der Erkrankung.

Die Erhebung des Symptoms der Fatigue ist insbesondere bei AML-Patienten als patientenrelevant einzuschätzen. Die Validität der Fatigue-Subskala des EORTC QLQ-C30 wurde in einer Studie aus dem Jahr 2003 für physische Fatigue nachgewiesen (Knobel et al., 2003). Ein systematischer Review aus dem Jahr 2008 empfiehlt zur Abbildung des krebsbezogenen Fatigue die Nutzung der EORTC QLQ-C30-Subskala (Minton et al., 2008). Es wird jedoch einschränkend erläutert, dass bei Patienten mit fortgeschrittenem Krebs ein Ceiling-Effekt eintritt, sodass die Validität der Subskala für Patienten, die eine palliative Behandlung erhalten, fraglich ist (Knobel et al., 2003).

Wie anfangs erwähnt ist die Operationalisierung des Overall-QoL des EORTC QLQ-C30 nicht eindeutig aus den Unterlagen des pU abzuleiten. Die Formulierung 'Overall QoL score' lässt vermuten, dass Frage 30 ausgewertet wurde ('How would you rate your overall quality of life') und nicht der Gesamtscore gemeint ist. Ein Endpunkt und entsprechender Gesamtscore des Overall-QoL wird allerdings nicht berichtet, vielmehr ist die Rede von der Subskala des „allgemeinen Gesundheitszustandes“ bzw. des 'Global Health Status', welcher die Fragen 29 und 30 des EORTC QLQ-C30 abbildet (Angabe im Studienbericht: *'The EORTC QoL-C30 was used for patient reported outcome assessment. The change in overall QoL subscale score at Cycle 3 was calculated as....'*). Die vom pU im Dossier beschriebenen Definitionen der Punktunterschiede basieren auf der Publikation von Osoba et al. (1998). In dieser Publikation wird einer Punktveränderung von 5 bis 10 Punkten eine geringe Änderung zum Besseren oder Schlechteren, einer Punktveränderung von 10 bis 20 Punkten eine moderate Änderung und einer Punktveränderung von mehr als 20 Punkten eine sehr große Änderung zugeordnet. Diese Kategorien wurden nicht im SAP genannt, vielmehr wurde darauf basierend eine vereinfachte Darstellung/Einteilung von > -10 Veränderung bzw. ≤ -10 Veränderung gewählt.

Neben dem eingeschränkten Anteil an zurückerhaltenen Fragebögen und dem generischen Charakter des Fragebogens, führen eine unzureichende Darstellung des Umgangs mit Lost-to-follow-up Patienten und Protokollverletzern sowie die fehlende Verblindung zu einem hohen Verzerrungspotential für den Endpunkt Lebensqualität. Die Ergebnisse sind daher nicht abschließend einschätzbar.

Nebenwirkungen

Es liegen deskriptive Angaben zu der Anzahl der Patienten vor, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten ist. Ein statistischer Gruppenvergleich wurde vereinzelt durchgeführt. Die Erhebung und Beurteilung erfolgte auf der Grundlage der objektiven MedDRA-Kodierung. Es kann insgesamt von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

In der Bewertung wurden die unerwünschten Ereignisse vorrangig unabhängig von ihrem vermuteten Kausalzusammenhang mit der Medikation dargestellt. Das offene Design der Studie DACO-016 hätte jedoch bei Darstellung der unerwünschten Ereignisse, bei denen ein Kausalzusammenhang mit der Medikation vermutet wird, zu einer Verzerrung des Behandlungseffektes geführt.

Ergänzend zu den Auswertungen in den Studienberichten wird an dieser Stelle auf die Auswertungen der EMA in ihrem öffentlichen Beurteilungsbericht verwiesen (EMA, 2012). Dort

findet sich eine gepoolte Auswertung der DACO-016-Studie und der unterstützenden DACO-017-Studie (siehe Tabelle 17). Die EMA weist darauf hin: *'Only data collected in study DACO-016 are relevant to provide a comprehensive assessment of the safety of DACOGEN in the claimed indication.'* (EMA, 2012).

Todesfälle während der Studie oder 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation traten insgesamt bei einem Drittel der Patienten auf, darunter leicht erhöht unter Decitabin. Insgesamt war der Anteil an frühen Todesfällen vergleichbar zwischen Cytarabin und Decitabin (vgl. Datenextraktionsbogen). Es ist darauf hinzuweisen, dass ca. 30 % der Patienten unter Decitabin (20,2 % unter TC) eine Dosisverzögerung ('dose-delay') aufgrund eines schweren unerwünschten Ereignisses benötigten.

Bei fast allen Patienten (> 99 %) unter einer aktiven Therapie (Cytarabin oder Decitabin) traten unerwünschte Ereignisse auf. Dies war bei 79 % unter SC der Fall. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (TC vs. Decitabin) war dabei nicht statistisch signifikant. Die häufigsten Ereignisse betrafen dabei die SOCs „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (z. B. Pyrexie), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (z. B. Thrombozytopenien, Anämien, Neutropenien und febrile Neutropenien) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ (z. B. Durchfälle) (vgl. Tabelle 17); darunter alle mit einer teilweise statistisch signifikant größeren Häufigkeit unter Decitabin gegenüber der TC-Gruppe. Bei Betrachtung eines Vergleiches zwischen Decitabin und Cytarabin zeigte sich keine Signifikanz mehr.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der Studie bei 68 % der Patienten unter TC und bei 80 % der Patienten unter Decitabin auf. Der durchgeführte statistische Vergleich zeigte dabei einen signifikanten Nachteil unter Decitabin, wenn die gesamte TC-Gruppe mit Decitabin verglichen wurde. Ein Vergleich zwischen Cytarabin und Decitabin wies keinen signifikanten Unterschied auf. Die häufigsten schweren unerwünschten Ereignisse waren Pneumonien, febrile Neutropenien und Krankheitsprogression. Dabei traten alle häufiger unter Decitabin auf.

UE mit Grad 3 oder 4 oder Ereignisse die zum Tod führten waren ebenso vermehrt unter der Therapie mit Decitabin zu finden. Hingegen zeigte sich zum Zeitpunkt CCO 2009 hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund von einem UE, ein numerisch erhöhtes Auftreten unter der Kontrollgruppe ohne statistische Signifikanz. Zum Zeitpunkt CCO 2010 war die Anzahl vergleichbar (vgl. Tabelle 16).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren Infektionen, Blutungen, kardiale Störungen, Hautausschläge und schwere Störungen des zentralen Nervensystems (insbesondere intrakranielle Blutungen). Die meisten unerwünschten Ereignisse waren dabei häufiger unter Decitabin zu finden (vgl. Tabelle 16).

Subgruppenergebnisse und Ergebnisse expositions-adjustierter Analysen

Der pU stellt für die Studie DACO-016 für den primären Endpunkt Gesamtüberleben und für die Endpunkte PFS bzw. CRP+CRp a priori geplante Subgruppenanalysen nach Alter, AML-Typ, Blastenzahl im Knochenmark, zytogenetisches Risiko, ECOG-Status und geografische Region dar. Es werden zusätzlich Ergebnisse aus Interaktionstests angegeben. Eine post-hoc durchgeführte Analyse erfolgte hinsichtlich des Geschlechts.

Richtlinien der Arzneimittelbehörden, aber auch Fachgruppen außerhalb des regulatorischen Bereichs (z. B. CONSORT Statement) fordern, dass Subgruppenanalysen a priori geplant und bereits im Studienprotokoll oder anderen Analyseplänen (z. B. SAP) festzulegen sind. Dies wurde bei allen Subgruppen bis auf die Subgruppe „Geschlecht“ gewährleistet. Subgruppenanalysen führen zu einer erhöhten Anzahl statistischer Tests (multiples Testen) und steigern damit wiederum die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Effekte. Es sollte die Rationale für die Auswertung von Subgruppen dargelegt werden (biologische Rationale). Der pU gibt für das Beispiel ECOG-Performance-Status (hier Beleg auf eine Interaktion zum Zeitpunkt CCO 2010) an, dass nach seinem Kenntnisstand keine biologische Erklärung existiert, weshalb Patienten mit einem schlechteren Gesundheitszustand überproportional von einer Therapie mit Decitabin profitieren sollten. Ferner existiert eine geringe Fallzahl in einigen Subgruppen. Eine präzise Schätzung des Effektes ist daher nicht möglich.

Insgesamt zeigt sich in den Subgruppenergebnissen in den meisten Fällen der vorteilhafte Effekt, sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das PFS und der CR+CRp, der Therapie mit Decitabin. Auffällig sind jedoch drei Subgruppenergebnisse hinsichtlich der Überlebensanalysen, die sich von den positiven Ergebnissen unter Decitabin in der Gesamtpopulation unterscheiden. Patienten < 70 Jahre, Patienten mit einem Anteil an Blasten im Knochenmark zwischen 20 % und 30 % und Patienten aus der westeuropäischen Region, bestätigten den Überlebensvorteil unter Decitabin nicht. Erklärungen können folgende Ungleichgewichte zwischen den Armen sein:

- Subgruppe der Patienten mit einem Anteil an Blasten im Knochenmark zwischen 20 % und 30 %: Weniger Patienten mit gutem ECOG-Performance-Status bei gleichzeitig erhöhter Anzahl an Patienten u. a. mit einer sekundären AML unter Decitabin.
- Subgruppe der Patienten < 70 Jahre: Mehr Patienten in der TC-Gruppe erhielten eine Folgetherapie mit einem DMT.
- Subgruppe der Patienten aus Westeuropa: Deutlich mehr Patienten in der TC-Gruppe aus der westeuropäische Region wechselten zu einer Therapie mit einer hypomethylierenden Substanz.

Allgemein ist der Stellenwert dieser Subgruppenanalysen jedoch aufgrund der genannten methodischen Limitationen mit Zurückhaltung zu betrachten.

Aufgrund der längeren Expositionszeit unter Decitabin führte der pU ergänzende expositions-adjustierte Auswertungen durch. Dies betraf nach Angaben des pU den primären Endpunkt sowie die Endpunkte Transfusionsunabhängigkeit und die Anzahl an UE. Die mediane Anzahl an Zyklen unter Decitabin lag bei 4 Zyklen, während Patienten unter Cytarabin im Median 2 Zyklen behandelt wurden. Eine verlängerte Exposition gegenüber Decitabin im Vergleich zu

Cytarabin bedeutet eine gleichzeitig verlängerte Berichtsperiode von unerwünschten Ereignissen. Die höhere Rate an unerwünschten Ereignissen unter Decitabin könnte teilweise dadurch erklärt werden.

Zum Zeitpunkt der primären Analyse traten 58 Todesfälle bzw. 62 Todesfälle zum Zeitpunkt CCO 2010 gegenüber 46 bzw. 49 Todesfällen unter TC aufgrund von einem UE unter Decitabin auf. Nach Adjustierung zeigte sich ein Vorteil hinsichtlich der Gesamtmortalität pro Patientenjahr unter Decitabin (vgl. Tabelle 13 und Datenextraktionsbogen). Die weitere Anpassung hinsichtlich eines Einflusses der längeren Exposition auf die Rate an UE zeigte ebenso vorteilhafte Ergebnisse u. a. bei den allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden und den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Ergebnisse in Bezug auf die Transfusionsunabhängigkeit fielen nach Anpassung allgemein vergleichbar zwischen den Armen aus, mit einem Trend zugunsten von Decitabin (ohne statistischen Vergleich).

Diese Ergebnisse sollten jedoch mit Vorsicht betrachtet werden, da die Durchführung solcher Analysen nicht vorab im Studienprotokoll bzw. SAP vorgesehen war.

Dieser Meinung ist auch die EMA in dem sie in ihrem Bericht diesbezüglich auf folgendes hinweist: *'The exposure-adjusted death rate should be used with caution especially in oncology area. Therefore, the list of adverse drug reactions presented in Section 4.8 of the SmPC highlights those adverse reactions which had a fatal outcome and that in clinical studies, 30 % of patients treated with DACOGEN and 25 % of patients treated in the comparator arm had adverse events with an outcome of death during treatment or within 30 days of last dose of study drug'* (EMA, 2012).

3.3. Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Die Resultate aus der für die Bewertung herangezogenen Zulassungsstudie DACO-016 werden in der nachfolgenden Tabelle – unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials – deskriptiv für den geplanten Auswertungszeitpunkt CCO 2009 zusammengefasst.

Es wird dargestellt, ob sich unter Decitabin ein positiver Effekt bei hohem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotenzial bzw. ein negativer Effekt bei hohem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotenzial in der Studie gezeigt hat bzw. kein Unterschied nachgewiesen werden konnte (↔). Bei den Nebenwirkungen werden die absoluten Häufigkeiten, sofern vorhanden die statistischen Werte, zum Gruppenvergleich dargestellt.

Tabelle 18: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse (CCO 2009)

	DACO-016 (Decitabin vs. TC; CCO 2009)
Mortalität	
Gesamtüberleben	↔
Morbidität	
Komplette Remission (CR)	↑↑ ¹⁾
komplette Remission plus die Remission ohne Erholung der Thrombozytenanzahl (CR+CRp) + Dauer	↑↑
Ereignisfreies Überleben (EFS)	↑
Progressionsfreies Überleben (PFS)	↑
Transfusionsunabhängigkeit	↑ ¹⁾
Nächte im Krankenhaus • Nächte im Krankenhaus aufgrund eines UE	↑ (↔) ^{1), 2)} ↑ ²⁾
Lebensqualität	
Allgemeiner Gesundheitszustand	↔ ³⁾
Fatigue Subskala	↔ ³⁾
Nebenwirkungen	
UE	> 99 % vs. 97 % (↔ ⁴⁾)
SUE	80 % vs. 68 % (↓ ⁵⁾)
UE Grad 3/4	93 % vs. 86 %
Abbruch aufgrund UE	38 % vs. 41 % (↔ ⁴⁾)
Tod aufgrund UE	28 % vs. 24 %
UE von speziellem Interesse	Infektionen: 63 % vs. 49 % Blutungen: 11 % vs. 13 % Kardiale Störungen: • andere kardiale Störungen: 8 % vs. 4 % • Herzrhythmusstörungen: 7 % vs. 8 % Hautausschlag: 4 % vs. 1 % Schwere Störungen des ZNS: 2 % vs. 2 %

¹⁾ ohne statistischen Vergleich²⁾ numerisch leichter Vorteil³⁾ bei hohem Verzerrungspotential⁴⁾ nach statistischem Vergleich (sowohl Decitabin vs. TC als auch Decitabin vs. Cytarabin)⁵⁾ nach statistischem Vergleich (für Decitabin vs. TC ; nicht aber für Decitabin vs. Cytarabin)

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Vor Beginn der Therapie mit Decitabin soll ein Differentialblutbild, einschließlich der Thrombozytenzahl, und danach zur Kontrolle der hämatologischen Parameter regelmäßig, bei klinischer Notwendigkeit und vor Beginn jedes Behandlungszyklus, erstellt werden.

Die Patienten sind über das erhöhte Risiko für Infektionen und für Blutungen zu informieren und sorgfältig auf Anzeichen von Blutungen oder von Infektionen hin zu beobachten.

Vier Behandlungszyklen nach Beginn der Behandlung mit Decitabin sollte entsprechend der Beurteilung des Therapieansprechens, des klinischen Nutzens oder der Stabilisierung der Krankheit entschieden werden, ob die Behandlung fortgeführt oder abgesetzt wird. Sollte nach vier Behandlungszyklen eine Krankheitsprogression vorliegen (Ansteigen der peripheren Blastenzahlen oder Verschlechterung der Blastenzahlen im Knochenmark), ist der Patient als Non-Responder einzustufen und es sind andere Therapiemöglichkeiten in Erwägung zu ziehen.

Referenzen

Brandts CH, Kim A, Serve H, Kompetenznetz Leukämie. Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen: Wissenswerte Informationen rund um die AML für Patienten und Angehörige. Frankfurt: Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen (UCT) und Medizinische Klinik II, Hämatologie/Onkologie.

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): 4642-9.

Doehner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115 (3): 453-74.

Eisai Inc. Study of Decitabine for Treatment of Older Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) (DACO-017). 2012; (NCT00358644).

Higgins JPT GSe. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0 (updated: 03/2011). The Cochrane Collaboration 2013.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Methodenpapier 4.0 (Stand:09/2011). Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012; 30 (21): 2670-7.

Knobel H, Loge JH, Brenne E, Fayers P, Hjermstad MJ, Kaasa S. The validity of EORTC QLQ-C30 fatigue scale in advanced cancer patients and cancer survivors. *Palliat Med* 2003; 17 (8): 664-72.

Minton O, Stone P. A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF). *Ann Oncol* 2009; 20 (1): 17-25.

Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16 (1): 139-44.

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): 671-7.

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): 779-88.

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.

The European Medicines Agency (EMA). European public assessment reports (EPAR) for Dacogen, Stand: 16.10.2012. London: The European Medicines Agency (EMA).

Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, Pierce SA, Sun Z, Gundacker HM, et al. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study. J Clin Oncol 2010; 28 (10): 1766-71.

Anhang

i. Datenextraktionsbogen der pivotalen Studie DACO-016



**Indikation: Akute myeloische Leukämie
(AML)**

**Datenextraktion und Bewertung der Studie
DACO-016**

Nr.	Feld	Allgemeine Angaben
1	Quelle	Protocol DACO-016; Phase 3 EudraCT Number: 2005-004503-11 <u>Studientitel:</u> 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.
2	Studien- typ	Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen): ☒ Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe ☐ Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe ☐ Therapiestudie mit Vergleichen aus früherer Zeit und / oder anderem Ort (z.B. historische Kontrollen) ☐ Fall-Kontroll-Studie ☐ Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe (inkl. „Vorher-Nachher-Studien“) ☐ Fallserie ☐ Fallbericht / Kasuistik (case report) ☐ Nicht eindeutig zuzuordnen (ggf. Beschreibung mittels Originaltext): Details zum Studiendesign: Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, multinationale, offene, Phase III Studie, in der 20 mg/m² KOF Decitabin als intravenöse Infusion über eine Dauer von einer Stunde an 5 aufeinanderfolgenden Tagen wiederholt alle vier Wochen bei erwachsenen Patienten ≥ 65 Jahre mit neu diagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer akuten myeloischen Leukämie (AML)¹ gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt, untersucht wurde. ----- ¹ Alle Subtypen der AML waren geeignet, außer die Akute promyelocytische Leukämie (M3 Klassifikation).

3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<i>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen nach Verfahrensordnung (bitte ankreuzen):</i> ☒ Ib: Randomisierte klinische Studien ☐ IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien ☐ III: Retrospektiv vergleichende Studien ☐ IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien ☐ V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Kontext der Studie / Interessenkonflikte	Sponsor: Der Studiensponsor war Eisai Inc. (Eisai).
5	Indikation	Akute myeloische Leukämie (AML)
6	Zielsetzung	<u>Primäre Zielsetzung:</u> Vergleich des Gesamtüberlebens bei Patienten (≥65 Jahre) mit einer neu diagnostierten de novo oder sekundären AML, sowie einer prognostisch schlechten oder mittelmäßig balancierten Zytogenetik (<i>‘poor or intermediate-risk Cytogenetics’</i>), die entweder zu einer Therapie mit Decitabin oder einer „Therapie der Wahl“ (<u>definiert als:</u> entweder unterstützende Maßnahmen oder niedrig dosiertes Cytarabin) randomisiert wurden. <u>Sekundäre Zielsetzung:</u> • Vergleich der kompletten Remissionraten zwischen den Armen • Charakterisierung und Vergleich der Inzidenz und Schwere von Toxizitäten zwischen den beiden Behandlungsarmen. <u>Tertiäre Zielsetzung:</u> • Zytogenetik der kompletten Remissionsraten (CRc) • Lebensqualitätserhebungen • Ereignisfreies Überleben (EFS) und rezidivfreies Überleben (RFS) • Bestimmung der Patientenpharmakokinese von Decitabin bei Patienten (≥65 Jahre) mit einer prognostisch schlechten oder mittelmäßig balancierten Zytogenetik, wenn beide Behandlungen gegeben werden.
Methodik		
7	Ein- und Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien 1. Must have signed an IRB/EC-approved informed consent. 2. Must have had newly diagnosed, histologically confirmed de novo or secondary AML using the WHO classification (e.g., ≥20% blasts) (Vardiman 2002) 3. Must have been at least 65 years of age and have had either poor- or

	intermediate-risk cytogenetics as categorized by Southwest Oncology Group (Slovak 2000). 4. Must have had a performance status of 0-2 on the ECOG scale (see Appendix 1 of the study protocol). 5. Must have had adequate organ function, defined as: • <u>Hematology</u>: white blood cell (WBC) count $\leq 40,000/\text{mm}^3$; • <u>Hepatic</u>: Bilirubin ≤ 1.5 times the upper limit of normal (ULN), aspartate amino transferase/serum glutamic oxaloacetic transaminase (AST/SGOT) or alanine aminotransferase/serum glutamic pyruvic transaminase (ALT/SGPT) ≤ 2.5 times the ULN; and • <u>Renal</u>: Creatinine clearance (calculated by the Cockcroft and Gault method) $\geq 40 \text{ mL/min}$; 6. Must have had a life expectancy of at least 12 weeks. Ausschlusskriterien 1. Acute promyelocytic leukemia (M3 classification). 2. t(8;21), inv(16) or t(15;17) karyotype abnormalities. 3. Known central nervous system (CNS) leukemia. 4. Any other active systemic malignancies. 5. Unstable angina or New York Heart Association class 3 or 4 congestive heart failure scale. 6. Inaspirable bone marrow. 7. Received previous chemotherapy (except hydroxyurea), including azacitidine, cytarabine or DACOGEN, for any myeloid disorder. 8. Chronic respiratory disease that required continuous oxygen use. 9. Received an experimental drug within 4 weeks of randomization. 10. Was considered a potential candidate for a bone marrow or stem cell transplant within 12 weeks after randomization. 11. Concomitant medical or psychiatric disorders incompatible with the study (at the discretion of the investigator). 12. A comorbidity that caused organ dysfunction that was not related to leukemia. 13. An uncontrolled active infection(s) requiring IV antibiotics. 14. Known human immunodeficiency virus. 15. Received radiotherapy for extramedullary disease within 2 weeks prior to study randomization.
--	--

8	Prüfinter- vention	<u>Decitabin</u>: Patienten Arm B, erhielten einmal täglich 20 mg/m² Decitabin als einstündige intravenöse Infusion für 5 aufeinanderfolgende Tage in einem 4-Wochen Zyklus. Patienten konnten die Therapie solange fortführen, bis kein klinischer Nutzen bzw. kein Therapieansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung mehr bestand. Zusätzlich war die Gabe von unterstützenden Maßnahmen (supportive care) erlaubt, die lag im Ermessen des Prüfarztes.
9	Vergleich s- interventi on(en)	<u>(niedrig-dosiertes) Cytarabin</u>: Patienten im Arm A, erhielten einmal täglich 20 mg/m² Cytarabin subkutan (sc.) über eine Dauer von 10 Tagen in einem 4-Wochen Zyklus. Patienten konnten die Therapie solange fortführen, bis kein klinischer Nutzen bzw. kein Therapieansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung mehr bestand. Zusätzlich war die Gabe von unterstützenden Maßnahmen (supportive care) erlaubt, die lag im Ermessen des Prüfarztes. <u>Unterstützende Maßnahmen (Supportive Care):</u> Zyklen der 'Supportive Care group' wurde definiert als 4 aufeinanderfolgende Intervalle mit Beginn am Tag der Randomisierung und Ende am Datum der Beendigung der Studienmedikation. Die unterstützenden Maßnahmen wurden durch den Prüfarzt bestimmt. <u>Definition/Zielsetzung der Maßnahmen</u>: Supportive Care diente vorrangig dazu die Lebensqualität zu erhöhen, als einen spezifischen leukämischen Effekt zu erzielen. Von den unterstützenden Maßnahmen waren ausgeschlossen: chirurgische Eingriffe, Immuntherapie, Biologikatherapien, Strahlentherapie (außer palliative Strahlentherapie), Antitumorale-Hormontherapien, und orale oder systemische Chemotherapien. Akzeptable, jedoch nicht eingeschränkt auf, waren: Antibiotika und Antimykotika, Erythrozytenkonzentraten oder Vollbluttransfusionen, Frischplasma, Thrombozytenkonzentraten, Nahrungsergänzungsmittel (enteral oder parenteral) und/oder gezielter externer Bestrahlung zur Schmerzsympomkontrolle. Patienten war die Einnahme von Erythropoietin und Darbepoetin während der Studie erlaubt, die Einnahme von G-CSF und GM-CSF wurde jedoch ausschließlich zugelassen zur Behandlung von schweren Infektionen.

10	Prüf- zentren	65 Zentren in: <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) Table 7: Enrollment by Region and Country (Study DACO-016: Intent-to-Treat Analysis Set) <table><tr><th rowspan="3">Region Country</th><th colspan="2">Treatment Choice (TC)</th><th rowspan="3">Total TC (N=243) n (%)</th><th rowspan="3">DACOGEN (N=242) n (%)</th><th rowspan="3">Total (N=485) n (%)</th></tr><tr><th>SC (N=28) n (%)</th><th>Cytarabine (N=215) n (%)</th></tr><tr><th>n (%)</th><th>n (%)</th></tr><tr><td>Eastern Europe</td><td>12 (42.9)</td><td>101 (47.0)</td><td>113 (46.5)</td><td>109 (45.0)</td><td>222 (45.8)</td></tr><tr><td>Poland</td><td>8 (28.6)</td><td>39 (18.1)</td><td>47 (19.3)</td><td>41 (16.9)</td><td>88 (18.1)</td></tr><tr><td>Russian Federation</td><td>0</td><td>29 (13.5)</td><td>29 (11.9)</td><td>28 (11.6)</td><td>57 (11.8)</td></tr><tr><td>Czech Republic</td><td>0</td><td>23 (10.7)</td><td>23 (9.5)</td><td>24 (9.9)</td><td>47 (9.7)</td></tr><tr><td>Serbia</td><td>4 (14.3)</td><td>6 (2.8)</td><td>10 (4.1)</td><td>12 (5.0)</td><td>22 (4.5)</td></tr><tr><td>Hungary</td><td>0</td><td>3 (1.4)</td><td>3 (1.2)</td><td>4 (1.7)</td><td>7 (1.4)</td></tr><tr><td>Romania</td><td>0</td><td>1 (0.5)</td><td>1 (0.4)</td><td>0</td><td>1 (0.2)</td></tr><tr><td>North America/ Australia</td><td>9 (32.1)</td><td>60 (27.9)</td><td>69 (28.4)</td><td>51 (21.1)</td><td>120 (24.7)</td></tr><tr><td>United States</td><td>3 (10.7)</td><td>24 (11.2)</td><td>27 (11.1)</td><td>21 (8.7)</td><td>48 (9.9)</td></tr><tr><td>Australia</td><td>5 (17.9)</td><td>17 (7.9)</td><td>22 (9.1)</td><td>16 (6.6)</td><td>38 (7.8)</td></tr><tr><td>Canada</td><td>1 (3.6)</td><td>19 (8.8)</td><td>20 (8.2)</td><td>14 (5.8)</td><td>34 (7.0)</td></tr><tr><td>Western Europe</td><td>3 (10.7)</td><td>31 (14.4)</td><td>34 (14.0)</td><td>51 (21.1)</td><td>85 (17.5)</td></tr><tr><td>France</td><td>0</td><td>24 (11.2)</td><td>24 (9.9)</td><td>31 (12.8)</td><td>55 (11.3)</td></tr><tr><td>Spain</td><td>3 (10.7)</td><td>7 (3.3)</td><td>10 (4.1)</td><td>20 (8.3)</td><td>30 (6.2)</td></tr><tr><td>Asia</td><td>4 (14.3)</td><td>23 (10.7)</td><td>27 (11.1)</td><td>31 (12.8)</td><td>58 (12.0)</td></tr><tr><td>Taiwan</td><td>4 (14.3)</td><td>23 (10.7)</td><td>27 (11.1)</td><td>31 (12.8)</td><td>58 (12.0)</td></tr></table> SC=supportive care, TC=patient's choice of treatment with physician's advice Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator. tsub16.rtf generated by dsub16.sas, 12JAN2011 16:57	Region Country	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=243) n (%)	DACOGEN (N=242) n (%)	Total (N=485) n (%)	SC (N=28) n (%)	Cytarabine (N=215) n (%)	n (%)	n (%)	Eastern Europe	12 (42.9)	101 (47.0)	113 (46.5)	109 (45.0)	222 (45.8)	Poland	8 (28.6)	39 (18.1)	47 (19.3)	41 (16.9)	88 (18.1)	Russian Federation	0	29 (13.5)	29 (11.9)	28 (11.6)	57 (11.8)	Czech Republic	0	23 (10.7)	23 (9.5)	24 (9.9)	47 (9.7)	Serbia	4 (14.3)	6 (2.8)	10 (4.1)	12 (5.0)	22 (4.5)	Hungary	0	3 (1.4)	3 (1.2)	4 (1.7)	7 (1.4)	Romania	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	North America/ Australia	9 (32.1)	60 (27.9)	69 (28.4)	51 (21.1)	120 (24.7)	United States	3 (10.7)	24 (11.2)	27 (11.1)	21 (8.7)	48 (9.9)	Australia	5 (17.9)	17 (7.9)	22 (9.1)	16 (6.6)	38 (7.8)	Canada	1 (3.6)	19 (8.8)	20 (8.2)	14 (5.8)	34 (7.0)	Western Europe	3 (10.7)	31 (14.4)	34 (14.0)	51 (21.1)	85 (17.5)	France	0	24 (11.2)	24 (9.9)	31 (12.8)	55 (11.3)	Spain	3 (10.7)	7 (3.3)	10 (4.1)	20 (8.3)	30 (6.2)	Asia	4 (14.3)	23 (10.7)	27 (11.1)	31 (12.8)	58 (12.0)	Taiwan	4 (14.3)	23 (10.7)	27 (11.1)	31 (12.8)	58 (12.0)
Region Country	Treatment Choice (TC)			Total TC (N=243) n (%)	DACOGEN (N=242) n (%)				Total (N=485) n (%)																																																																																																			
	SC (N=28) n (%)	Cytarabine (N=215) n (%)																																																																																																										
	n (%)	n (%)																																																																																																										
Eastern Europe	12 (42.9)	101 (47.0)	113 (46.5)	109 (45.0)	222 (45.8)																																																																																																							
Poland	8 (28.6)	39 (18.1)	47 (19.3)	41 (16.9)	88 (18.1)																																																																																																							
Russian Federation	0	29 (13.5)	29 (11.9)	28 (11.6)	57 (11.8)																																																																																																							
Czech Republic	0	23 (10.7)	23 (9.5)	24 (9.9)	47 (9.7)																																																																																																							
Serbia	4 (14.3)	6 (2.8)	10 (4.1)	12 (5.0)	22 (4.5)																																																																																																							
Hungary	0	3 (1.4)	3 (1.2)	4 (1.7)	7 (1.4)																																																																																																							
Romania	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.2)																																																																																																							
North America/ Australia	9 (32.1)	60 (27.9)	69 (28.4)	51 (21.1)	120 (24.7)																																																																																																							
United States	3 (10.7)	24 (11.2)	27 (11.1)	21 (8.7)	48 (9.9)																																																																																																							
Australia	5 (17.9)	17 (7.9)	22 (9.1)	16 (6.6)	38 (7.8)																																																																																																							
Canada	1 (3.6)	19 (8.8)	20 (8.2)	14 (5.8)	34 (7.0)																																																																																																							
Western Europe	3 (10.7)	31 (14.4)	34 (14.0)	51 (21.1)	85 (17.5)																																																																																																							
France	0	24 (11.2)	24 (9.9)	31 (12.8)	55 (11.3)																																																																																																							
Spain	3 (10.7)	7 (3.3)	10 (4.1)	20 (8.3)	30 (6.2)																																																																																																							
Asia	4 (14.3)	23 (10.7)	27 (11.1)	31 (12.8)	58 (12.0)																																																																																																							
Taiwan	4 (14.3)	23 (10.7)	27 (11.1)	31 (12.8)	58 (12.0)																																																																																																							
11	Randomi- sierung	Die Randomisierung erfolgte in einem Verhältnis von 1:1. (Decitabin oder Therapie der Wahl) unter Verwendung der permutierten Block-Methode (Patienten wurden durch eine zufällig ausgewählte permutierte Zweier- oder Viererblock-Zuordnung den acht Randomisierungslisten zugeteilt, bis jeweils eine ausreichende Anzahl erreicht wurde). Stratifizierungen wurden für das Alter (65-69 versus ≥70), dem zytogenetischen Risiko (mittelmäßig vs. schlecht) und dem ECOG PS (0-1 vs. 2) durchgeführt.																																																																																																										
12	Conceal- ment („Maskierung“ der Randomisierung)	Vgl. Feld 11: Maskierung der Randomisierung erfolgte mit Hilfe des IVRS System.																																																																																																										
13	Verblindung der Behandlung	Erfolgte eine Verblindung der Behandlung (bitte ankreuzen)? X Nein, offene Behandlung¹ ☐ Patienten verblindet ☐ Behandler verblindet ☐ Patienten und Behandler verblindet X Auswerter verblindet² ☐ Verblindung unklar																																																																																																										

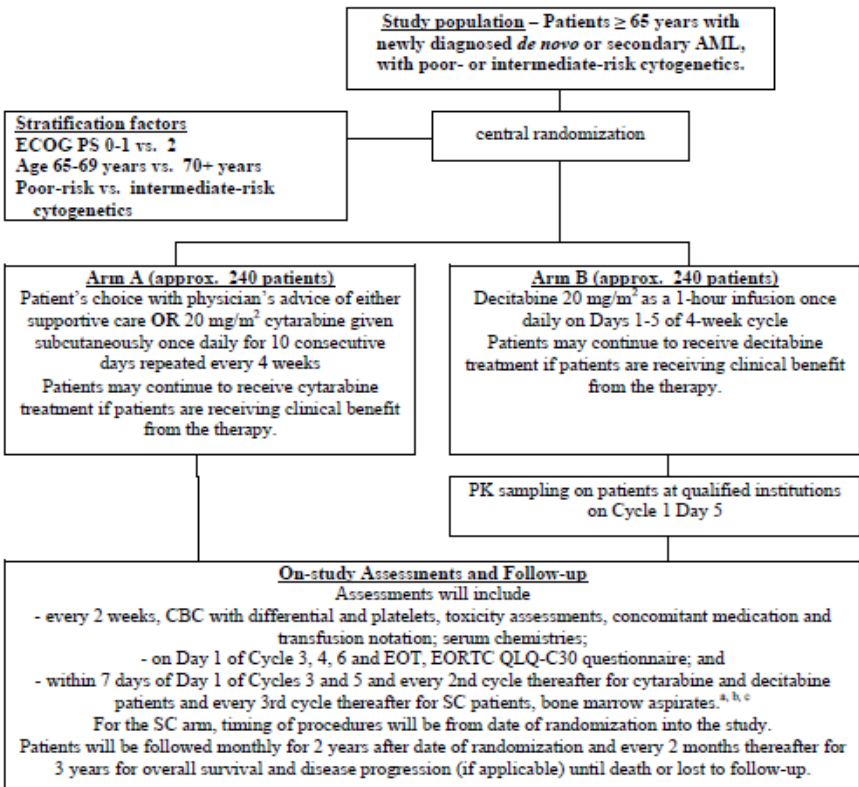
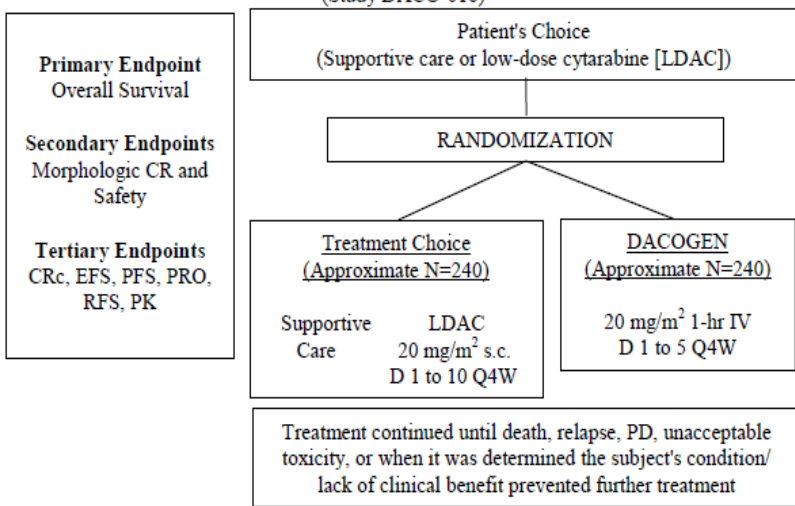
		Kommentar: ¹ Es wurden für diese offene Studie Maßnahmen getroffen, die das Risiko auf potenzielle Verzerrungen minimieren sollten: (1) Vorselektion des bevorzugten Komparators (Supportive Care oder Cytarabin) vor der Randomisierung. (2) Zentrale Randomisierungsprozedur, wobei die nächste Zuteilung der Behandlung vor der Randomisierung für alle Parteien unbekannt war. (3) Zentrale, verblindete Endpunktbeurteilung von allen Knochenmark-Stichproben für die Bestimmung eines Ansprechens. (4) Bestimmung des Krankheitsansprechens und Progression durch einen unabhängigen Experten. (5) Keine Veröffentlichung von Informationen der laufenden Studie ohne vorherige Zustimmung des Steuerungskomitee in Absprache mit dem DMC. ² 'All bone marrow assessments used for response criteria will be centrally reviewed in a blinded fashion'.
14	Beobachtungs-dauer	 Study population – Patients ≥ 65 years with newly diagnosed <i>de novo</i> or secondary AML, with poor- or intermediate-risk cytogenetics. Stratification factors: ECOG PS 0-1 vs. 2 Age 65-69 years vs. 70+ years Poor-risk vs. intermediate-risk cytogenetics central randomization Arm A (approx. 240 patients): Patient's choice with physician's advice of either supportive care OR 20 mg/m² cytarabine given subcutaneously once daily for 10 consecutive days repeated every 4 weeks Patients may continue to receive cytarabine treatment if patients are receiving clinical benefit from the therapy. Arm B (approx. 240 patients): Decitabine 20 mg/m² as a 1-hour infusion once daily on Days 1-5 of 4-week cycle Patients may continue to receive decitabine treatment if patients are receiving clinical benefit from the therapy. PK sampling on patients at qualified institutions on Cycle 1 Day 5 On-study Assessments and Follow-up Assessments will include - every 2 weeks, CBC with differential and platelets; toxicity assessments, concomitant medication and transfusion notation; serum chemistries; - on Day 1 of Cycle 3, 4, 6 and EOT, EORTC QLQ-C30 questionnaire; and - within 7 days of Day 1 of Cycles 3 and 5 and every 2nd cycle thereafter for cytarabine and decitabine patients and every 3rd cycle thereafter for SC patients, bone marrow aspirates.^{a, b, c} For the SC arm, timing of procedures will be from date of randomization into the study. Patients will be followed monthly for 2 years after date of randomization and every 2 months thereafter for 3 years for overall survival and disease progression (if applicable) until death or lost to follow-up. ^a Patients having a documented complete remission or complete remission with incomplete platelet recovery are required to have additional bone marrow assessments with cytogenetics at the end of the first and third cycles post initial documentation of CR. After this, patients with CR are not required to have additional bone marrow assessments until clinically indicated. ^b It is recommended that bone marrow biopsies be obtained at each assessment. ^c If a complete or partial response is suspected, a bone marrow biopsy in addition to the aspirate should be obtained for confirmation.

		Figure 1: Study Design (Study DACO-016)  CR=complete remission; CRc=cytogenetic CR; D=Day; EFS=event-free survival; hr=hour; IV=intravenously; LDAC=low-dose cytarabine; PD=progressive disease; PFS=progression-free survival; PK=pharmacokinetics; PRO=patient-reported outcomes; Q4W=every 4 weeks; RFS=relapse-free survival; s.c.=subcutaneously
15	Erhebung der primären Zielkriterien	<u>primäres Zielkriterium</u> • <u>Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)</u>: 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. <u>Prädefinierte Subgruppen des primären Endpunktes (Gesamtüberleben) und der sekundären Endpunkte hinsichtlich der kompletten Remission:</u> • Alter (<70 Jahre, 70-74 Jahre, ≥75 Jahre) • AML-Typ (<i>de novo</i>/sekundär) • Blastenzahl im Knochenmark (≥20% - ≤30 %/ >30 %) • zytogenetisches Risiko (mittel/hoch) • ECOG PS (0-1/2) • Geographische Region (Nordamerika, West-Europa, Ost-Europa, Asien) <u>Kommentar:</u> Abweichend von dem Studienprotokoll macht der pU in seinem Dossier Angaben zur Subgruppe „Geschlecht“.
16	Erhebung der sekundären Zielkriterien	<u>sekundäre Hauptzielkriterien</u> • <u>(Morphologische) komplette Remission (CR)</u> ◦ <u>Freiheit von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit)</u>: Hinweis: Als Kriterium für komplette Remission. Wurde im Dossier abweichend zu den Angaben aus dem Studienbericht bzw. Studienprotokoll (dort nicht explizit als Endpunkt aufgeführt) zusätzlich als Endpunkt inkl. Ergebnisse dargestellt. • <u>(Morphologische) komplette Remission plus die Remission ohne Erholung der Thrombozytenanzahl (CR+CRp)</u>. (Hinweis: Die Ergebnisse der unabhängigen Expertenbeurteilungen bezüglich des Ansprechens

		wurden bei diesem Endpunkt genutzt) - o <u>CR</u>: normales Blutbild (Neutrophile $>1.000/\mu\text{l}$ und Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$), $<5\%$ 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. - o <u>CRp</u>: CR mit inkompletter Thrombozytenregeneration (Thrombozytenzahl $<100.000/\mu\text{l}$). • <u>komplette Remission mit inkompletter hämatopoetischer Regeneration (CRi)</u>: CR ohne volle Regeneration der Neutrophilen (Neutrophilenzahl $<1.000/\mu\text{l}$) und Thrombozyten (Thrombozytenzahl $<100.000/\mu\text{l}$). • <u>Dauer der CR und CRp</u> (Hinweis: Stellt eine Teilmenge der Patienten mit morphologisch CR oder CRp dar): Gemessen für die Subgruppe der Patienten mit CR oder CRp. Zeitspanne zwischen einer CR bzw. CRp und einem Rezidiv. • <u>Zeit bis zum besten Ansprechen</u> (Hinweis: Teilmenge der Patienten die eine CR, CRi oder PR erreichten. Dieser Endpunkt wurde nicht im Dossier bei den patientenrelevanten Endpunkten gelistet): Anzahl der Monaten vom Tag der Randomisierung bis zu dem Tag an dem das beste Ansprechen notiert wurde (CR oder CRp). • <u>Zeit bis zum ersten Ansprechen</u> (Hinweis: Dieser Endpunkt wurde nicht im Dossier bei den patientenrelevanten Endpunkten gelistet): Ebenfalls Teilmenge der Patienten die eine CR, CRi oder PR erreichten. Selbe Definition wie die Zeit bis zum besten Ansprechen abgesehen von der Nutzung des ersten notierten Ansprechens für die Berechnung. tertiäre Hauptzielkriterien: Hinweis: Diese sind nach Wichtigkeit für den Sponsor geordnet • <u>Das Erreichen einer zytogenetisch kompletten Remission (CRc)</u>: 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). • <u>Ereignisfreies Überleben (EFS)</u>: 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. • <u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u>: 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. • <u>Lebensqualitätsmessungen</u>: - o <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u>: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem EORTC QLQ-C30 gemessen. Die Berechnung erfolgte mittels der Differenz aus dem Score am Tag 1 des dritten Zyklus und dem Score vor der Randomisierung).
--	--	--

		- o <u>Fatigue Subskala</u>: Anhand des EORTC QLQ-C30. Die Berechnung erfolgte mittels der Differenz aus dem Score am Tag 1 des dritten Zyklus und dem Score vor der Randomisierung). • <u>Nächte im Krankenhaus (Hospitalisierungen)</u>: Aufgrund von medizinischen oder behandlungsbezogenen Gründen (berechnet als die Anzahl an der Nächte im Krankenhaus während der Studie dividiert durch die Gesamtzahl an Studiennächten (z.B. Datum des Absetzens des Studienmedikamentes minus Tag der Randomisierung) • <u>Rezidivfreies Überleben</u>: 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. • <u>Pharmakokenetik der Studienpopulation</u>: In einem anderen Bericht adressiert. Kommentar: Ein Rezidiv war wie folgt definiert: „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.“ Eine Krankheitsprogression war wie folgt definiert: <i>'Progressive Disease During the First Cycle - Determination of progression during the first cycle will be based on peripheral blood counts, evidence of new extramedullary disease and/or the clinical judgment of the investigator. If the blast count in peripheral blood increases by > 50% over the pre-treatment value during the first cycle, the patient may be removed from the study for progressive disease. Bone marrow assessment is recommended in order to determine disease progression for a patient having an >50% increase in peripheral blasts. An > 25% increase in the blast count from baseline on bone marrow aspirate is considered progressive disease.'</i> UND: <i>'Progressive Disease During Subsequent Cycles - During the subsequent cycles, progressive disease will be defined as > 50% increase in peripheral blast count from baseline, > 25% increase in the blast count from baseline on bone marrow aspirate collected at least 7 days prior to every 2nd cycle beginning at Cycle 3 (and at 1 and 3 cycles post-documentation of CR) or as clinically indicated, evidence of new extramedullary disease or the clinical judgment of the investigator.'</i>
17	Anzahl der einzuschließenden Patienten pro Gruppe	Fallzahl- / Powerberechnung durchgeführt? X ja¹ ☐ nein ☐ keine Angabe ¹ The planned sample size was 480 subjects and the targeted number of deaths at the final analysis was 385. The study was designed to detect a 25% reduction in mortality risk (median survival times were assumed to be 6 months for Treatment of choice arm and 8 months for Decitabin arm) with at least 80% power while maintaining an overall significance level of 0.05 (2-sided).

18	Statistische Auswertung	Angaben zur statistischen Auswertung: - x ITT-Analyse mit LOCF-Methode (<i>last observation carried forward</i>)¹ - x per-Protokoll-Analyse (zusätzlich, hier im Bogen <u>nicht</u> dargestellt)² - x direkter Vergleich der Behandlungsgruppen - x Umgang mit fehlenden Daten (missings) beschrieben³ - x präspezifizierte Subgruppenanalysen⁴ - x Interaktionstests - x vorgesehene statistische Auswertung hinreichend beschrieben⁵ ¹ Die intent-to-treat (ITT) Population war definiert als: Alle randomisierten Patienten. Diese Population war die primäre Population für alle Analysen der Wirksamkeitsendpunkte. Drop-outs wurden nicht ersetzt (siehe weiter unten). ² Die per-protocol (PP) Population war definiert als: Alle randomisierten Patienten die mind. Zwei Zyklen der jeweiligen Behandlung (Decitabin oder Therapie der Wahl) erhalten haben). Patienten die verstarben oder die Studie aufgrund einer Krankheitsprogression vor Erhaltung der zwei Behandlungszyklen abbrachen, wurden in die PP Population aufgenommen. Patienten die eine CR erreichten oder die Studie aufgrund einer Knochenmarkstransplantation abbrachen, wurden ebenfalls in die PP Population aufgenommen. Patienten mit einer schweren Protokollverletzung, wurden hingegen ausgeschlossen. ³ <i>Missing Data:</i> For the primary endpoint analysis, patients lost to follow-up will be right-censored at the last date they were known to be alive. No adjustments for missing data will be made in the secondary analyses. Exploratory analyses may investigate the effect of missing data on QoL effects. ⁴ Prä-definierte Analysen bei Subgruppen wurden durchgeführt: 1.) Gesamtüberleben [clinical cutoff (CCO) 2009 →primäre Analysezeitraum) und CCO 2010 ('mature survival' →Zusatzauswertung)]; 2.) PFS; 3.) Rate an CR+CRp. (Hinweis: Erkennend, dass folglich potentiell eine krankheitsmodifizierende Therapie (DMT) einen signifikanten Einfluss auf das berichtete Gesamtüberleben in der ITT-Population haben kann, wurden die Subgruppen hinsichtlich des Gesamtüberlebens zensiert für nachfolgende DMT). ⁵ Zwei Interimsanalysen waren nach 1/3 und 2/3 der erwarteten totalen aufgetretenen Anzahl an Todesfällen geplant und durchgeführt auf Basis der Lan-Demets alpha spending Funktion mit der O'Brien-Fleming Methode. Die Ergebnisse diese 2 Interimsanalysen wurden von dem DMC geprüft. Prä-definierte Stoppgrenzen wurden nicht erreicht, sodass das DMC eine Weiterführung der Studie in beiden Fällen empfehl. Das Signifikanzlevel für die finale Analyse des primären Endpunktes war 0,0462 (2-seitig) nach Anpassung für die 2 Interimsanalysen. Alle anderen statistischen Tests waren anhand eines 2-seitigen 0.05 Signifikanzlevels durchgeführt. 'The primary endpoint will be assessed using the Lan Demets alpha spending function of the O'Brien-Fleming type. Table 4.5.2.3.A. provides early statistical stopping rules in the event that there is overwhelming evidence of a survival benefit at an interim point of the trial.'
		Ergebnisse
19	Patientencharakteristika und -fluss	Patientencharakteristika und Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen: - X Charakteristika der Behandlungsgruppen dargestellt - X relevante Unterschiede zwischen den Gruppen beschrieben

Wesentliche allgemeine Patientencharakteristika

	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=243)	DACOGEN (N=242)	Total (N=485)
	SC (N=28)	Cytarabine (N=215)			
Age (years)					
N	28	215	243	242	485
Category, n (%)					
<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)
Mean (SD)	75.00 (5.340)	73.33 (5.693)	73.53 (5.668)	73.14 (5.242)	73.34 (5.457)
Median	75.00	73.00	73.00	73.00	73.00
Range	(66.0;86.0)	(64.0;91.0)	(64.0;91.0)	(64.0;89.0)	(64.0;91.0)
Sex, n (%)					
N	28	215	243	242	485
Male	20 (71.4)	131 (60.9)	151 (62.1)	137 (56.6)	288 (59.4)
Female	8 (28.6)	84 (39.1)	92 (37.9)	105 (43.4)	197 (40.6)
Race, n (%)					
N	28	215	243	242	485
White	24 (85.7)	189 (87.9)	213 (87.7)	209 (86.4)	422 (87.0)
Black ^a	0	3 (1.4)	3 (1.2)	0	3 (0.6)
Asian	4 (14.3)	23 (10.7)	27 (11.1)	33 (13.6)	60 (12.4)
Ethnicity, n (%)					
N	28	215	243	242	485
Hispanic or latino	1 (3.6)	3 (1.4)	4 (1.6)	12 (5.0)	16 (3.3)
Not hispanic or latino	27 (96.4)	212 (98.6)	239 (98.4)	230 (95.0)	469 (96.7)
Weight (kg)					
N	28	215	243	242	485
Mean (SD)	72.30 (17.275)	72.94 (13.878)	72.87 (14.271)	72.66 (13.190)	72.76 (13.728)
Median	70.25	71.00	71.00	71.80	71.00
Range	(45.6;120.0)	(46.7;137.9)	(45.6;137.9)	(44.0;132.7)	(44.0;137.9)
Height (cm)					
N	27	213	240	241	481
Mean (SD)	164.87 (8.031)	165.90 (8.879)	165.78 (8.778)	165.80 (8.924)	165.79 (8.843)
Median	167.00	165.00	165.55	165.00	165.00
Range	(142.0;177.0)	(144.0;190.5)	(142.0;190.5)	(142.0;188.0)	(142.0;190.5)
Body surface area (m²)					
N	27	213	240	241	481
Mean (SD)	1.81 (0.244)	1.83 (0.198)	1.82 (0.204)	1.82 (0.195)	1.82 (0.199)
Median	1.75	1.80	1.80	1.82	1.81
Range	(1.3;2.4)	(1.4;2.7)	(1.3;2.7)	(1.4;2.6)	(1.3;2.7)
ECOG performance status, n (%)					
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)

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, SC=supportive care, SD=standard deviation, TC=patient's choice of treatment with physician's advice

^a Black=black or of African heritage

Verteilung der Strata (anhand IVRS; ITT-Population)

Table 12: Distribution of Stratification Factors From Interactive Voice Response System
(Study DACO-016: Intent-to-Treat Analysis Set)

	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=243)	DACOGEN (N=242)	Total (N=485)
	SC (N=28)	Cytarabine (N=215)			
Age (years), n (%)					
N	28	215	243	242	485
<70	5 (17.9)	65 (30.2)	70 (28.8)	71 (29.3)	141 (29.1)
≥70	23 (82.1)	150 (69.8)	173 (71.2)	171 (70.7)	344 (70.9)
Cytogenetic classification of risk, n (%)					
N	28	215	243	242	485
Intermediate risk	21 (75.0)	143 (66.5)	164 (67.5)	165 (68.2)	329 (67.8)
Poor risk	7 (25.0)	72 (33.5)	79 (32.5)	77 (31.8)	156 (32.2)
ECOG performance status, n (%)					
N	28	215	243	242	485
0 or 1	19 (67.9)	164 (76.3)	183 (75.3)	184 (76.0)	367 (75.7)
2	9 (32.1)	51 (23.7)	60 (24.7)	58 (24.0)	118 (24.3)

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, SC=supportive care, TC=patient's choice of treatment with physician's advice

Begleitende Medikation:

Table 15: Anti-Infective and Cytokine Therapy Received During Study Treatment
(Study DACO-016: Safety Analysis Set)

Category Derived ATC Class	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=237) n (%)	DACOGEN (N=238) n (%)	Total (N=475) n (%)
	SC (N=29) n (%)	Cytarabine (N=208) n (%)			
Total no. subjects with concomitant therapy	20 (69.0)	186 (89.4)	206 (86.9)	224 (94.1)	430 (90.5)
Systemic anti-infective therapy	20 (69.0)	184 (88.5)	204 (86.1)	220 (92.4)	424 (89.3)
Antibiotics	20 (69.0)	181 (87.0)	201 (84.8)	219 (92.0)	420 (88.4)
Antifungal	9 (31.0)	121 (58.2)	130 (54.9)	156 (65.5)	286 (60.2)
Antivirals	5 (17.2)	51 (24.5)	56 (23.6)	85 (35.7)	141 (29.7)
Growth factors/ cytokines	2 (6.9)	47 (22.6)	49 (20.7)	83 (34.9)	132 (27.8)
Local anti-infective therapy	2 (6.9)	34 (16.3)	36 (15.2)	50 (21.0)	86 (18.1)

ATC=anatomical therapeutic chemical, No.=number, SC=supportive care, TC=patient's choice of treatment with physician's advice

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.

tsub13a.rtf generated by dsub13a.sas, 15FEB2011 14:59

Gesamtüberleben hinsichtlich der Behandlungspräferenz (CCO 2009)

Table 32: Overall Survival by Pre-Randomization Treatment Choice
(Study DACO-016: Intent-to-Treat Analysis Set)

Descriptive ^a	Treatment Choice = SC		Treatment Choice = Cytarabine	
	SC (N=28) n (%)	DACOGEN (N=22) n (%)	Cytarabine (N=215) n (%)	DACOGEN (N=217) n (%)
Overall survival				
Number of Assessed	28	22	215	217
Number of Censored (%)	2 (7.1)	2 (9.1)	42 (19.5)	43 (19.8)
Number of Events (%)	26 (92.9)	20 (90.9)	173 (80.5)	174 (80.2)
25% Quantile (95% CI)	1.6(1.3; 4.3)	1.4(1.1; 6.7)	2.1(1.8; 2.9)	2.6(2.3; 3.5)
Median (95% CI)	4.8(2.7; 6.7)	6.7(2.7; 10.4)	5.0(4.2; 6.8)	8.4(6.3; 9.4)
75% Quantile (95% CI)	6.9(6.1; 13.3)	15.6(6.7; 17.9)	13.7(12.0; 17.2)	16.4(12.7; 19.0)
6 months survival rate (95% CI)	45.2(26.3; 62.5)	59.1(36.1; 76.2)	44.2(37.5; 50.7)	57.5(50.6; 63.8)
12 months survival rate (95% CI)	15.1(4.8; 30.9)	27.3(11.1; 46.4)	31.3(25.0; 37.7)	33.6(27.2; 40.1)
18 months survival rate (95% CI)	11.3(2.9; 26.2)	10.9(2.0; 28.7)	15.0(9.9; 21.1)	20.4(14.7; 26.7)
P-value ^b		0.4064		0.1617
Hazard Ratio (95% CI) ^c		0.78 (0.43;1.41)		0.86 (0.70;1.06)

CI=confidence interval, SC=supportive care.

^a Median, 25th, 75th quantiles, along with survival rates are based on Kaplan-Meier product limit estimates.

^b Two sided log-rank test.

^c Hazard ratio estimate is based on a Cox regression model. A hazard ratio <1 indicates an advantage for DACOGEN.

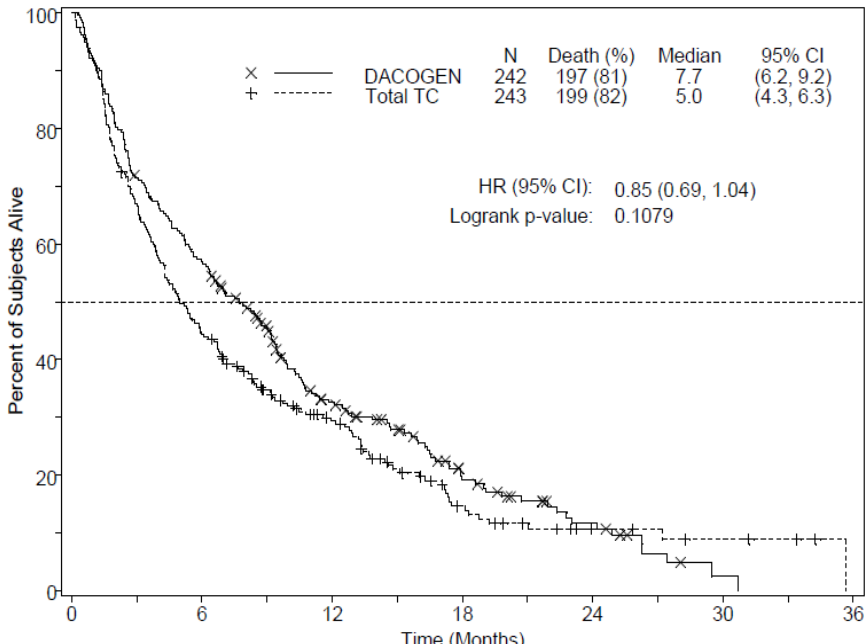
Note: Overall survival time is reported in months.

teff06.rtf generated by deff06.sas, 12JAN2011 17:02

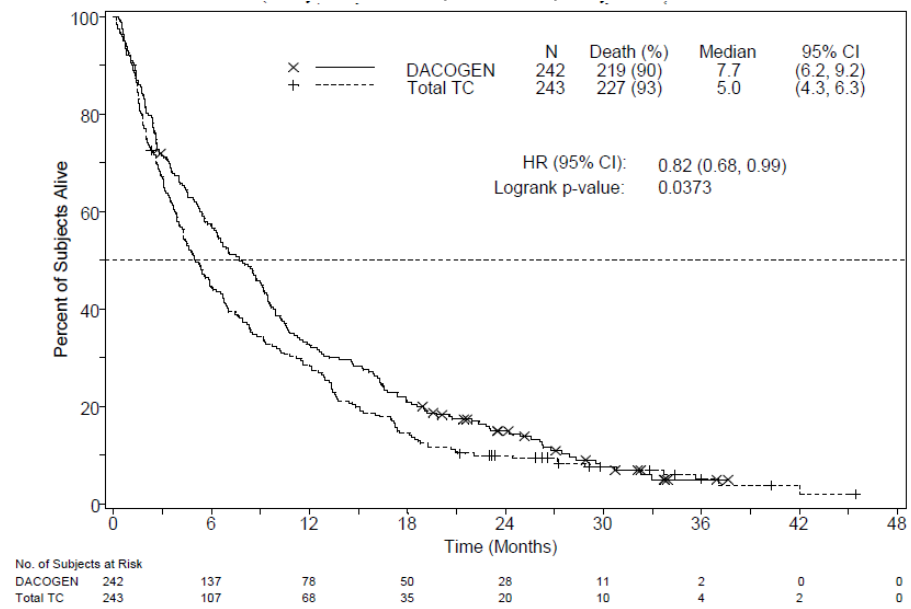
Patientenfluss und Studienausscheider ('drop outs'):

- X Studienausscheider (nach Randomisierung) dokumentiert bzw. plausibel beschrieben¹
- X Umgang mit Studienausscheidern in der Analyse begründet¹
- ☐ bei fehlender ITT-Analyse: Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Studienausscheidern und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten

¹ **Dropouts:** 'Reasons for study treatment discontinuation other than death, disease progression/relapse, or adverse events will be summarized by treatment arm. Time to study treatment discontinuation will also be summarized. If there is a substantial imbalance in treatment arms for reasons other than noted above, a subset of patients

		who discontinued for death, disease progression/relapse, or adverse events will be explored with respect to the primary and secondary endpoints. <u>Patient dropouts will not be replaced</u>																																										
20	Ergebnisse	Darstellung der Ergebnisse (primäre Zielkriterien) mit Angabe von Konfidenzintervallen (basierend auf der ITT-Population): <u>Hinweis:</u> Die primäre Analyse des Gesamtüberlebens war geplant, wenn 385 Todesfälle aufgetreten sind. • Gesamtüberleben - o CCO 2009: 396 Todesfälle insgesamt (227 in der Gruppe mit der Therapie nach Wahl vs. 219 unter Decitabin). Der mediane Überlebensvorteil lag bei 5 Monaten unter der Therapie der Wahl gegenüber 7.7 Monaten unter Decitabin (Unterschied: 2,7 Monate; HR 0,85; 95%KI: 0.69-1,01; p=0,1079). <table><tr><th></th><th>N</th><th>Death (%)</th><th>Median</th><th>95% CI</th></tr><tr><td>DACOGEN</td><td>242</td><td>197 (81)</td><td>7.7</td><td>(6.2, 9.2)</td></tr><tr><td>Total TC</td><td>243</td><td>199 (82)</td><td>5.0</td><td>(4.3, 6.3)</td></tr></table> HR (95% CI): 0.85 (0.69, 1.04) Logrank p-value: 0.1079 <table><tr><th colspan="2">No. of Subjects at Risk</th><th>0</th><th>6</th><th>12</th><th>18</th><th>24</th><th>30</th><th>36</th></tr><tr><td>DACOGEN</td><td>242</td><td></td><td>137</td><td>65</td><td>28</td><td>12</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><td>Total TC</td><td>243</td><td></td><td>107</td><td>55</td><td>19</td><td>7</td><td>4</td><td>0</td></tr></table>		N	Death (%)	Median	95% CI	DACOGEN	242	197 (81)	7.7	(6.2, 9.2)	Total TC	243	199 (82)	5.0	(4.3, 6.3)	No. of Subjects at Risk		0	6	12	18	24	30	36	DACOGEN	242		137	65	28	12	1	0	Total TC	243		107	55	19	7	4	0
	N	Death (%)	Median	95% CI																																								
DACOGEN	242	197 (81)	7.7	(6.2, 9.2)																																								
Total TC	243	199 (82)	5.0	(4.3, 6.3)																																								
No. of Subjects at Risk		0	6	12	18	24	30	36																																				
DACOGEN	242		137	65	28	12	1	0																																				
Total TC	243		107	55	19	7	4	0																																				

- o **CCO 2010:** 446 Todesfälle insgesamt (199 in der Gruppe mit der Therapie nach Wahl vs. 197 unter Decitabin). Der mediane Überlebensvorteil lag bei 5 Monaten unter der Therapie der Wahl gegenüber 7.7 Monaten unter Decitabin (Unterschied: 2,7 Monate; HR 0,82; 95%KI: 0.68-0.99; p=0,0373).

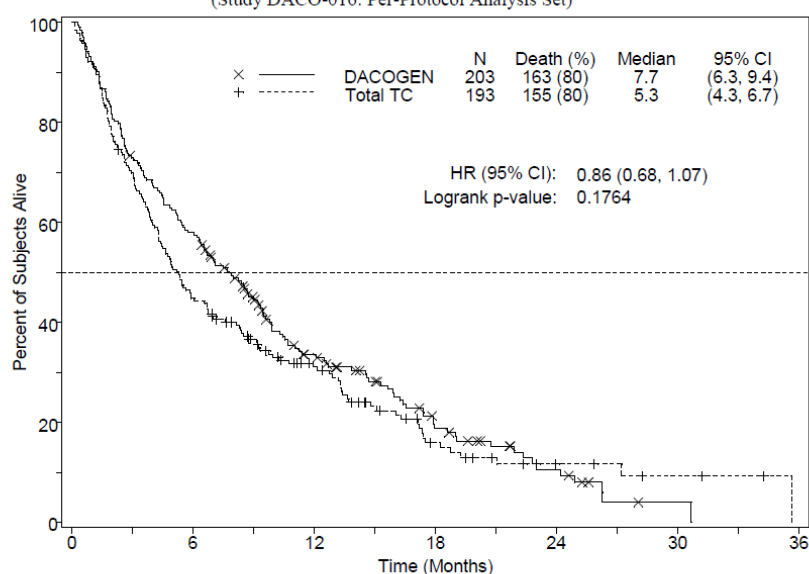


Per-Protocol-Analyse (CCO 2009):

Table 20: Overall Survival
(Study DACO-016: Per-protocol Analysis Set)

Descriptive	Total TC (N=193)	DACOGEN (N=203)
Overall survival		
Number of Assessed	193	203
Number of Censored (%)	38 (19.7)	40 (19.7)
Number of Events (%)	155 (80.3)	163 (80.3)
25% Quantile (95% CI)	2.3(1.8; 3.1)	2.6(2.1; 3.7)
Median (95% CI)	5.3(4.3; 6.7)	7.7(6.3; 9.4)
75% Quantile (95% CI)	13.7(12.0; 17.3)	16.3(12.7; 18.6)
6 months survival rate (95% CI)	44.9(37.7; 51.7)	58.0(50.9; 64.5)
12 months survival rate (95% CI)	31.1(24.6; 37.9)	33.6(27.0; 40.4)
18 months survival rate (95% CI)	16.0(10.5; 22.6)	18.9(13.1; 25.4)
P-value ^b		0.1764
Hazard Ratio (95% CI) ^c		0.86 (0.68;1.07)

Figure 4: Overall Survival
(Study DACO-016: Per-Protocol Analysis Set)

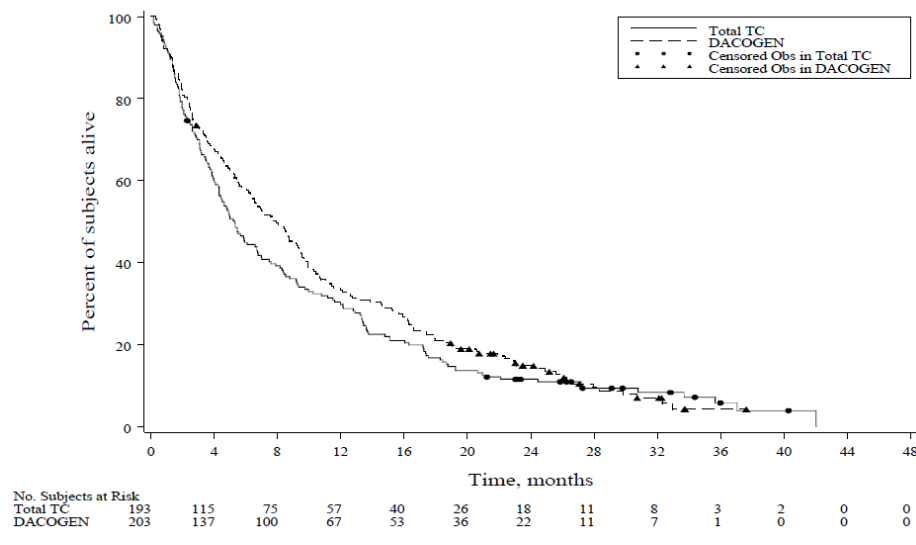


os.pp.s Wed Jan 12 17:57:05 2011

Per-Protocol-Analyse (CCO 2010):

Analysis Set: Per-Protocol

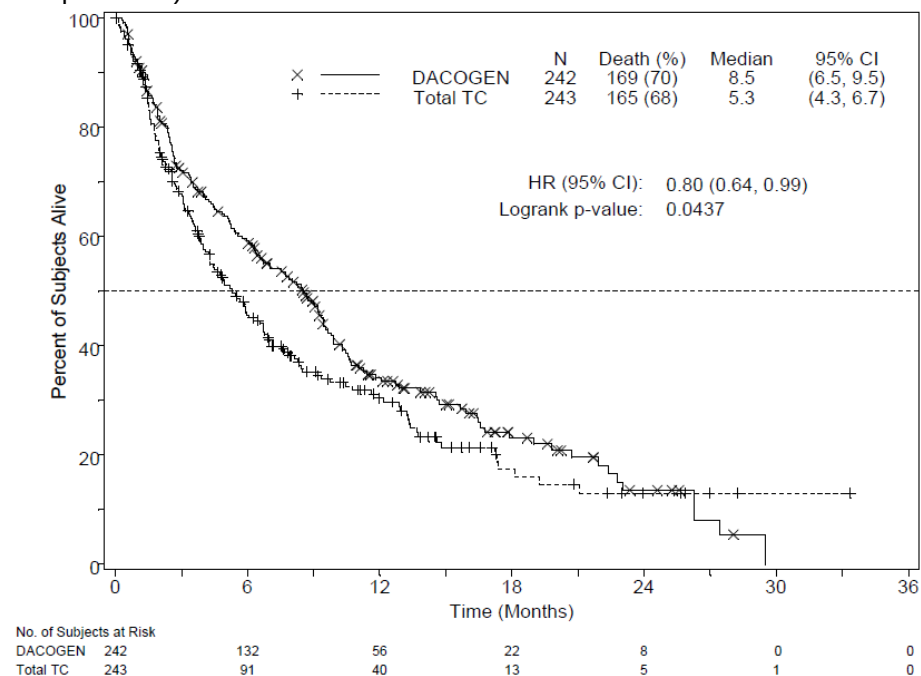
Descriptive (a)	Total TC (N=193)	DACOGEN (N=203)
Overall survival		
Number of Assessed	193	203
Number of Censored (%)	15 (7.8)	20 (9.9)
Number of Events (%)	178 (92.2)	183 (90.1)
25% Quantile (95% CI)	2.3 (1.8; 3.1)	2.6 (2.1; 3.7)
Median (95% CI)	5.3 (4.3; 6.7)	7.9 (6.3; 9.4)
75% Quantile (95% CI)	13.4 (11.2; 17.2)	16.3 (12.7; 19.1)
6 months survival rate (95% CI)	44.9 (37.7; 51.7)	58.0 (50.9; 64.5)
12 months survival rate (95% CI)	29.7 (23.4; 36.3)	33.2 (26.8; 39.7)
18 months survival rate (95% CI)	16.7 (11.8; 22.3)	20.8 (15.5; 26.7)
P-value (b)		0.1377
Hazard Ratio (95% CI) (c)		0.85 (0.69;1.05)



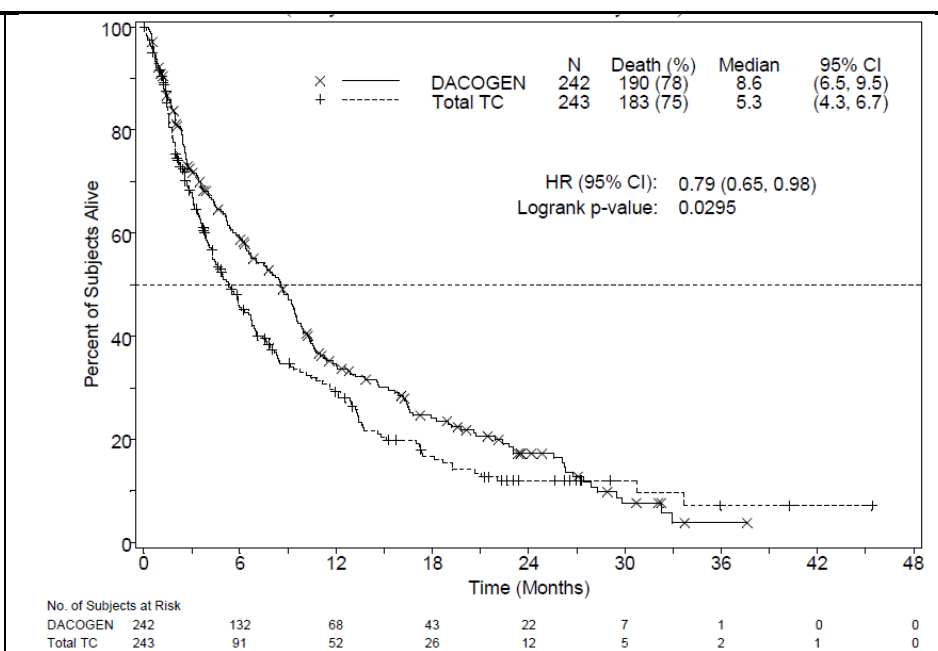
Sensitivitätsanalysen:

- Zensiert für DMT**

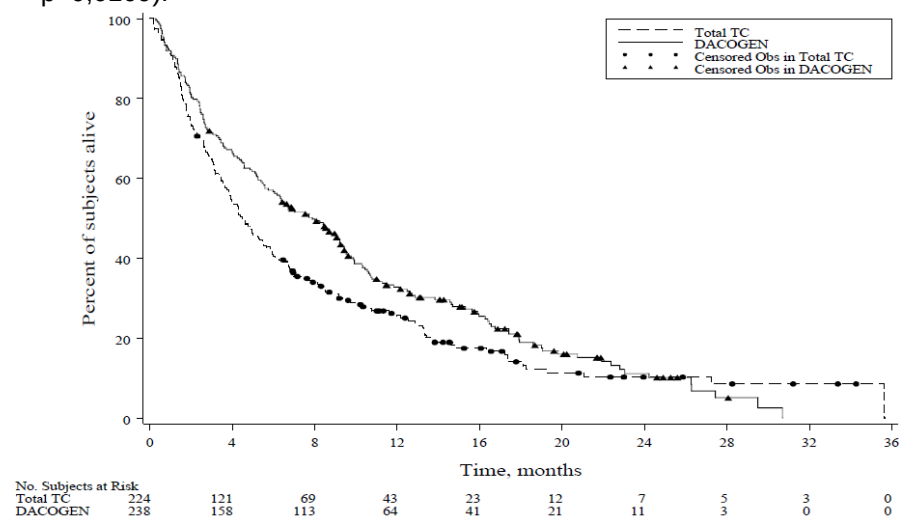
CCO 2009: 334 Todesfälle insgesamt (165 in der Gruppe mit der Therapie nach Wahl vs. 169 unter Decitabin). Der mediane Überlebensvorteil lag bei 5,3 Monaten unter der Therapie der Wahl gegenüber 8,6 Monaten unter Decitabin (HR: 0.80; 95%KI: 0,64; 0,99; p=0.0437).



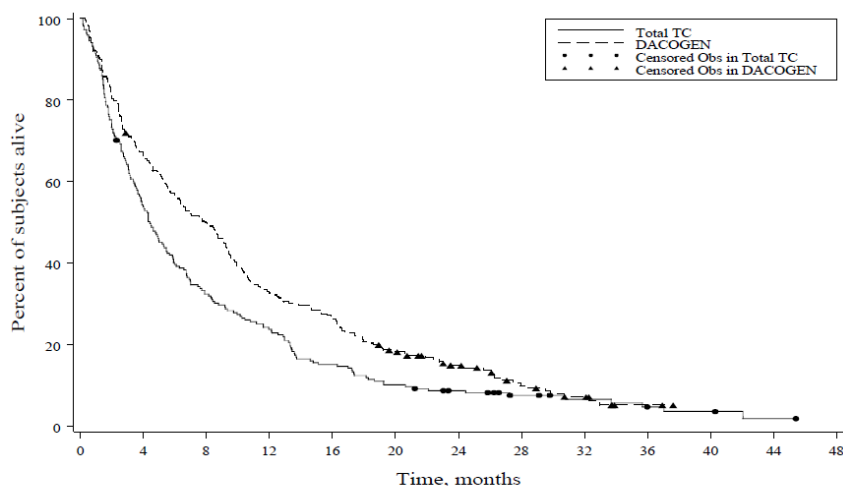
CCO 2010: 373 Todesfälle insgesamt (183 in der Gruppe mit der Therapie nach Wahl vs. 190 unter Decitabin). Der mediane Überlebensvorteil lag bei 5,3 Monaten unter der Therapie der Wahl gegenüber 8,6 Monaten unter Decitabin (HR: 0,79; 95%KI: 0,65; 0,98; p=0.0295).



- Ausschluss Crossover Patienten zu DNA hypomethylierende Mittel:**
CCO 2009: 379 Todesfälle insgesamt (186 in der Gruppe mit der Therapie nach Wahl vs. 196 unter Decitabin). Der mediane Überlebensvorteil lag bei 4,5 Monaten unter der Therapie der Wahl gegenüber 7,9 Monaten unter Decitabin (HR: 0,77; 95%KI: 0,62;0,94; p=0,0109).



CCO 2010: 423 Todesfälle insgesamt (208 in der Gruppe mit der Therapie nach Wahl vs. 215 unter Decitabin). Der mediane Überlebensvorteil lag bei 4,4 Monaten unter der Therapie der Wahl gegenüber 7,9 Monaten unter Decitabin (HR: 0,73; 95%KI: 0,60;0,88; p=0,0014).



No. Subjects at Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
Total TC	221	118	71	52	33	22	16	10	7	4	3	1	0
DACOGEN	238	158	118	77	62	41	27	15	9	2	0	0	0

Gründe für die Zensierung für das Gesamtüberleben (CCO 2009)

	Total TC (N=243)	DACOGEN (N=242)
Reasons of Censoring	n (%)	n (%)
Study cut-off	43 (17.7)	44 (18.2)
Lost to follow-up	1 (0.4)	1 (0.4)

TC=patient's choice of treatment with physician's advice

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.

teff02.rtf generated by deff02.sas, 12JAN2011 17:02

Gründe für die Zensierung für das Gesamtüberleben (CCO 2010)

Analysis Set: Intent-to-Treat

	Total TC (N=243)	DACOGEN (N=242)
Reasons of Censoring	n (%)	n (%)
Study cut-off	15 (6.2)	22 (9.1)
Lost to follow-up	1 (0.4)	1 (0.4)

Erhalt einer nachfolgenden DMT (CCO 2009; basierend auf ITT Population)

	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=243)	DACOGEN (N=242)	Total (N=485)
	SC (N=28)	Cytarabine (N=215)	n (%)	n (%)	n (%)
Total no. subjects who received disease modifying subsequent therapy	1 (3.6)	43 (20.0)	44 (18.1)	31 (12.8)	75 (15.5)
Induction chemotherapy	1 (3.6)	24 (11.2)	25 (10.3)	25 (10.3)	50 (10.3)
Azacitidine	0	14 (6.5)	14 (5.8)	4 (1.7)	18 (3.7)
Dacogen	0	5 (2.3)	5 (2.1)	2 (0.8)	7 (1.4)

No.=number, SC=supportive care, TC=patient's choice of treatment with physician's advice

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.

tsub19a.rtf generated by dsub19a.sas, 12JAN2011 16:57

Erhalt einer nachfolgenden DMT (CCO 2010; basierend auf ITT Population)

Analysis Set: Intent-to-Treat

	--- Treatment Choice (TC) ---				
	SC (N=28) n (%)	Cytarabine (N=215) n (%)	Total TC (N=243) n (%)	DACOGEN (N=242) n (%)	Total (N=485) n (%)
Total no. subjects received disease modifying subsequent therapy	1 (3.6)	48 (22.3)	49 (20.2)	34 (14.0)	83 (17.1)
Induction chemotherapy	1 (3.6)	26 (12.1)	27 (11.1)	26 (10.7)	53 (10.9)
Vidaza	0	16 (7.4)	16 (6.6)	4 (1.7)	20 (4.1)
Dacogen	0	6 (2.8)	6 (2.5)	4 (1.7)	10 (2.1)

Darstellung der Ergebnisse (sekundären und tertiären Hauptzielkriterien) mit Angabe von Konfidenzintervallen (basierend auf der ITT-Population):

- **(Morphologische) CR:** Therapie der Wahl: 18 Patienten (7.4%) vs. Decitabin 38 (15.7%). *Hinweis: Insgesamt konnten 75 Patienten (30.9%) unter TC und 57 Patienten (23.6%) unter Decitabin nicht evaluiert werden.*
- **Freiheit von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit);** Hinweis: Ergebnisse aus dem Dossier entnommen):

Ergebnisse Transfusionsunabhängigkeit von Erythrozytenkonzentraten (basierend auf ITT-Population; CCO 2009):

Erythrozytenkonzentrate			
	TC insgesamt (n=243)	Decitabin (n=242)	
	n/N (%)	n/N (%)	p-Wert(a)
Transfusionsunabhängig zu Studienbeginn	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
Transfusionsabhängig zu Studienbeginn	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
Unabhängig während der Studie (≥8 Wochen)	47/243 (19)	73/242 (30)	
95 % KI	(14,6; 24,9)	(24,5; 36,4)	
Dauer der Transfusionsunabhängigkeit			
≥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			
^(a) p-Wert nach dem Cochran Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test			

**Ergebnisse Transfusionsunabhängigkeit von
Thrombozytenkonzentraten (basierend auf ITT-Population; CCO 2009):**

Thrombozytenkonzentrate			
	TC insgesamt (n=243)	Decitabin (n=242)	
	n/N (%)	n/N (%)	p-Wert(a)
Transfusionsunabhängig zu Studienbeginn	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
Transfusionsabhängig zu Studienbeginn	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
Unabhängig während der Studie (≥8 Wochen)	84/243 (35)	116/242 (48)	
95 % KI	(28.6; 40.9)	(41.5; 54.4)	
Dauer der Transfusionsunabhängigkeit			
≥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

(a) p-Wert nach dem Cochran Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test

**Ergebnisse Transfusionsunabhängigkeit → exposure-adjusted
(basierend auf ITT-Population; CCO 2009):**

Table 34: Transfusion Requirements During Study Treatment Per Patient-Months
(Study DACO-016: Intent-to-Treat Analysis Set)

	Total TC (N=243)	DACOGEN (N=242)
Total no. of patient-months	1029.4	1591.2
No. of subjects who received RBC transfusions	213	226
Total no. of RBC transfusions	1898	2801
RBC transfusion rate (per patient-month)	1.84	1.76
95% CI	(1.76 ; 1.93)	(1.70 ; 1.83)
No. of subjects who received platelet transfusions	173	177
Total no. of platelets transfusions	1604	2411
Platelets transfusion rate (per patient-month)	1.56	1.52
95% CI	(1.48 ; 1.64)	(1.46 ; 1.58)

CI=confidence interval; no.=number; RBC=red blood cells; TC=patient's choice of treatment with physician's advice.
teff23x.rtf generated by deff23x.sas, 28FEB2011 11:44

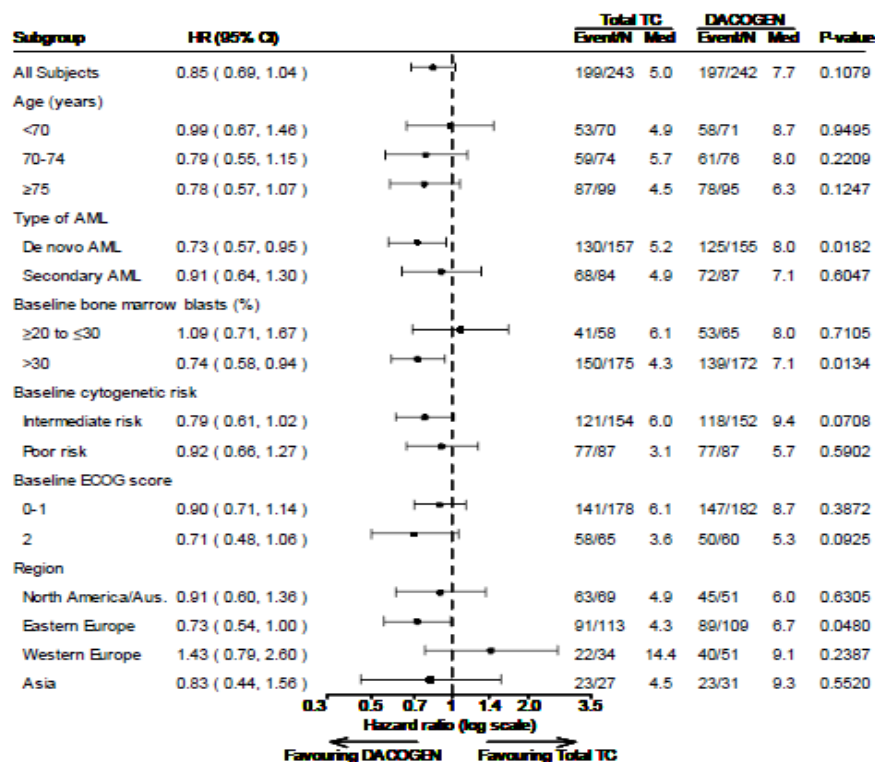
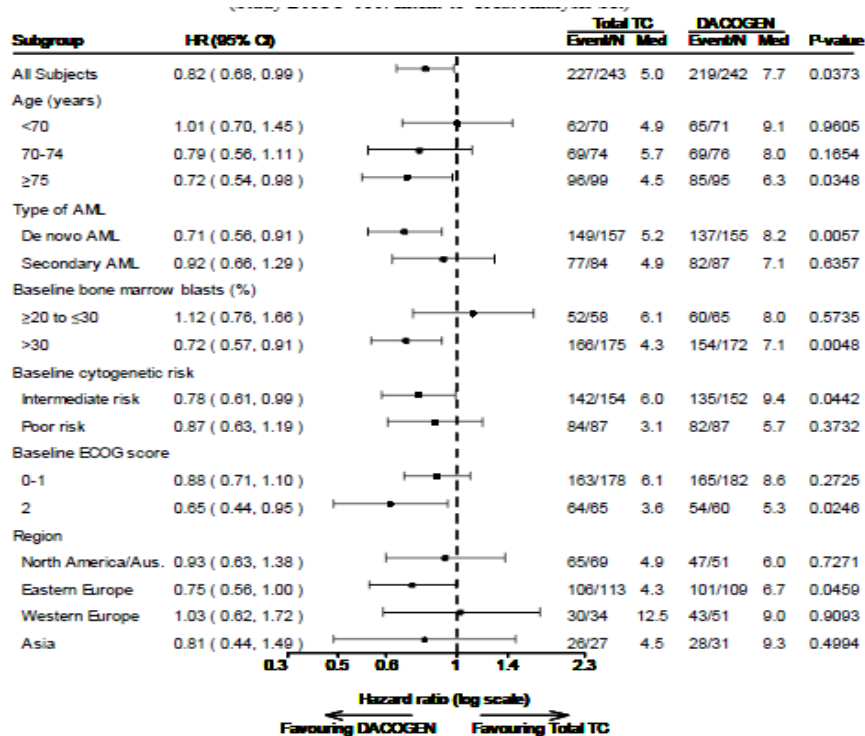
- **(Morphologische) CR +CRp:** Therapie der Wahl 19 (7.8%) vs. Decitabin 43 (17.8%) [Unterschied: 9.9 (4.07;15.83) / OR: 2.5 (1.40; 4.78); p= 0,0011].
- **CRi:** Therapie der Wahl 7 (2.9%) vs. Decitabin 24 (9.9%)

		o CRp: Therapie der Wahl 1 vs. Decitabin 5 • Dauer der CR und CRp: Therapie der Wahl 19 Patienten (7,8%) vs. Decitabin 43 Patienten (17,8%) erreichten eine CR oder CRp. Die mediane Dauer lag unter der Therapie nach Wahl bei 12,9 Monaten (95% KI: 4,2; nicht bestimmbar) und bei 8,3 Monaten unter Decitabin (95% KI: 6,2, 11,4). • Zeit bis zum besten Ansprechen: 3,7 Monate [N=19 (100%); 95% KI: 2,8; 4,6] unter der Therapie nach Wahl vs. 4,3 Monate [N=43 (100%); 95% KI: 3,8; 5,1] unter Decitabin. • Zeit bis zum ersten Ansprechen: 2,5 Monate (95% KI: 2,0; 3,9) unter der Therapie nach Wahl vs. 3,7 Monate (95% KI: 3,4; 3,9) unter Decitabin. • CRc: 3 Patienten von 41¹ (7,3%) unter der Therapie nach Wahl vs. 4 Patienten von 40¹ (10%) unter Decitabin; [OR: 1,4 (0,22-10,24); Unterschied: 2,7 (-9,56;14,93); p=0,7123] • EFS: 224 Ereignisse (N= 243; 92,2%) unter der Therapie nach Wahl vs. 223 Ereignisse (N= 242; 92,1%) unter Decitabin. Das mediane ereignisfreie Überleben lag unter der Therapie nach Wahl bei 2,1 Monaten (95%KI: 1,9-2,8) und unter Decitabin bei 3,5 Monaten (95%KI: 2,5-4,1). Der entsprechende HR war: 0,75 (0,62; 0,90) mit einem p-Wert von 0,0025. ----- Analysis Set: Intent-to-Treat <table> <tr> <th>Event-free Survival Event Reasons</th><th>Total TC (N=243) n (%)</th><th>DACOGEN (N=242) n (%)</th></tr> <tr> <td>Yes</td><td>224 (92.2)</td><td>223 (92.1)</td></tr> <tr> <td>Treatment failure</td><td>163 (67.1)</td><td>159 (65.7)</td></tr> <tr> <td>Treatment discontinuation due to death</td><td>31 (12.8)</td><td>48 (19.8)</td></tr> <tr> <td>Progressive disease</td><td>116 (47.7)</td><td>98 (40.5)</td></tr> <tr> <td>Treatment related AE</td><td>16 (6.6)</td><td>13 (5.4)</td></tr> <tr> <td>Relapse from CR</td><td>14 (5.8)</td><td>37 (15.3)</td></tr> <tr> <td>Death(a)</td><td>47 (19.3)</td><td>27 (11.2)</td></tr> <tr> <td>No</td><td>19 (7.8)</td><td>19 (7.9)</td></tr> </table> ----- • PFS: 221 Ereignisse (N= 243; 90,9%) unter der Therapie nach Wahl vs. 221 Ereignisse (N= 242; 91,3%) unter Decitabin. Das mediane ereignisfreie Überleben lag unter der Therapie nach Wahl bei 2,1 Monaten (95%KI: 1,9-3,1) und unter Decitabin bei 3,7 Monaten (95%KI: 2,7-4,6). Der entsprechende HR war: 0,75 (0,62; 0,91) mit einem p-Wert von 0,0031. • RFS: 11 Ereignisse (N= 18; 61,1%) unter der Therapie nach Wahl vs. 27 Ereignisse (N= 38; 71,1%) unter Decitabin. Das mediane ereignisfreie Überleben lag unter der Therapie nach Wahl bei 6,7 Monaten (95%KI: 2,9-13,4) und unter Decitabin bei 8,3 Monaten (95%KI: 4,6-11,4). • Nächte im Krankenhaus: Patienten unter der Therapie nach Wahl erfuhren 182 Nächte im Krankenhaus [N= 243; median: 43,2 (SD: 33,58) / Durchschnitt: 39 (Spannbreite: 1; 100)] vs. Patienten unter Decitabin 191 Nächte im Krankenhaus erfuhren [N= 242; median: 42,1 (30,86) / Durchschnitt: 34 (Spannbreite: 0; 104)]. - o Nächste im Krankenhaus aufgrund von UE: Patienten unter der Therapie nach Wahl erfuhren 100 Nächte im Krankenhaus [N= 243; median: 25,3 (24,20) / Durchschnitt: 20 (Spannbreite: 1; 100)] vs. Patienten unter Decitabin 132 Nächte im Krankenhaus erfuhren [N= 242; median: 28,0 (27,62) / Durchschnitt: 17,5 (Spannbreite: 0; 100)].	Event-free Survival Event Reasons	Total TC (N=243) n (%)	DACOGEN (N=242) n (%)	Yes	224 (92.2)	223 (92.1)	Treatment failure	163 (67.1)	159 (65.7)	Treatment discontinuation due to death	31 (12.8)	48 (19.8)	Progressive disease	116 (47.7)	98 (40.5)	Treatment related AE	16 (6.6)	13 (5.4)	Relapse from CR	14 (5.8)	37 (15.3)	Death(a)	47 (19.3)	27 (11.2)	No	19 (7.8)	19 (7.9)
Event-free Survival Event Reasons	Total TC (N=243) n (%)	DACOGEN (N=242) n (%)																											
Yes	224 (92.2)	223 (92.1)																											
Treatment failure	163 (67.1)	159 (65.7)																											
Treatment discontinuation due to death	31 (12.8)	48 (19.8)																											
Progressive disease	116 (47.7)	98 (40.5)																											
Treatment related AE	16 (6.6)	13 (5.4)																											
Relapse from CR	14 (5.8)	37 (15.3)																											
Death(a)	47 (19.3)	27 (11.2)																											
No	19 (7.8)	19 (7.9)																											

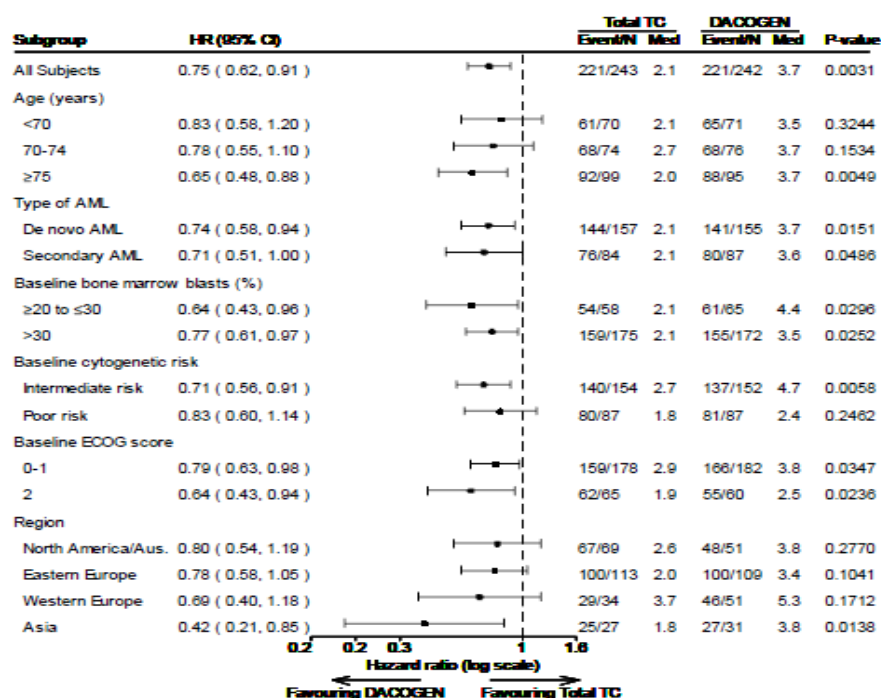
		• <u>Lebensqualität²:</u> - o <u>Allgemeiner Gesundheitszustand (Zyklus 3):</u> Veränderung vom Ausgangswert >-10 Punkte: 74 Patienten (68,5%) unter der Therapie nach Wahl vs. 80 Patienten (70,8%) unter Decitabin. Veränderung vom Ausgangswert ≤ - 10 Punkte: 34 Patienten (31,5%) unter der Therapie nach Wahl vs. 33 Patienten (29,2%) unter Decitabin; p=0.7704. <u>1.Tag Zyklus 4:</u> Veränderung vom Ausgangswert >-10 Punkte: 58 Patienten (68,2%) unter der Therapie nach Wahl vs. 88 Patienten (82,2%) unter Decitabin. Veränderung vom Ausgangswert ≤ - 10 Punkte: 27 Patienten (31,8%) unter der Therapie nach Wahl vs. 19 Patienten (17,8%) unter Decitabin; p=0,0276. <u>1. Tag Zyklus 6:</u> Veränderung vom Ausgangswert >-10 Punkte: 32 Patienten (68,1%) unter der Therapie nach Wahl vs. 49 Patienten (73,1%) unter Decitabin. Veränderung vom Ausgangswert ≤ - 10 Punkte: 15 Patienten (31,9%) unter der Therapie nach Wahl vs. 18 Patienten (26,9%) unter Decitabin; p=0,6753. - o <u>Fatigue Subskala (1. Tag Zyklus 3):</u> Veränderung vom Ausgangswert >-10 Punkte: 69 Patienten (63,9%) unter der Therapie nach Wahl vs. 72 Patienten (63,7%) unter Decitabin. Veränderung vom Ausgangswert ≤ - 10 Punkte: 39 Patienten (36,1%) unter der Therapie nach Wahl vs. 41 Patienten (36,3%) unter Decitabin; p=1.0000. <u>1.Tag Zyklus 4:</u> Veränderung vom Ausgangswert >-10 Punkte: 55 Patienten (64%) unter der Therapie nach Wahl vs. 60 Patienten (56,1%) unter Decitabin. Veränderung vom Ausgangswert ≤ - 10 Punkte: 31 Patienten (36%) unter der Therapie nach Wahl vs. 47 Patienten (43,9%) unter Decitabin; p=0,3029. <u>1. Tag Zyklus 6:</u> Veränderung vom Ausgangswert >-10 Punkte: 28 Patienten (60,9%) unter der Therapie nach Wahl vs. 34 Patienten (50,7%) unter Decitabin. Veränderung vom Ausgangswert ≤ - 10 Punkte: 18 Patienten (39,1%) unter der Therapie nach Wahl vs. 33 Patienten (49,3%) unter Decitabin; p=0,3383.
--	--	---

Dossierbewertung für Orphan Drugs

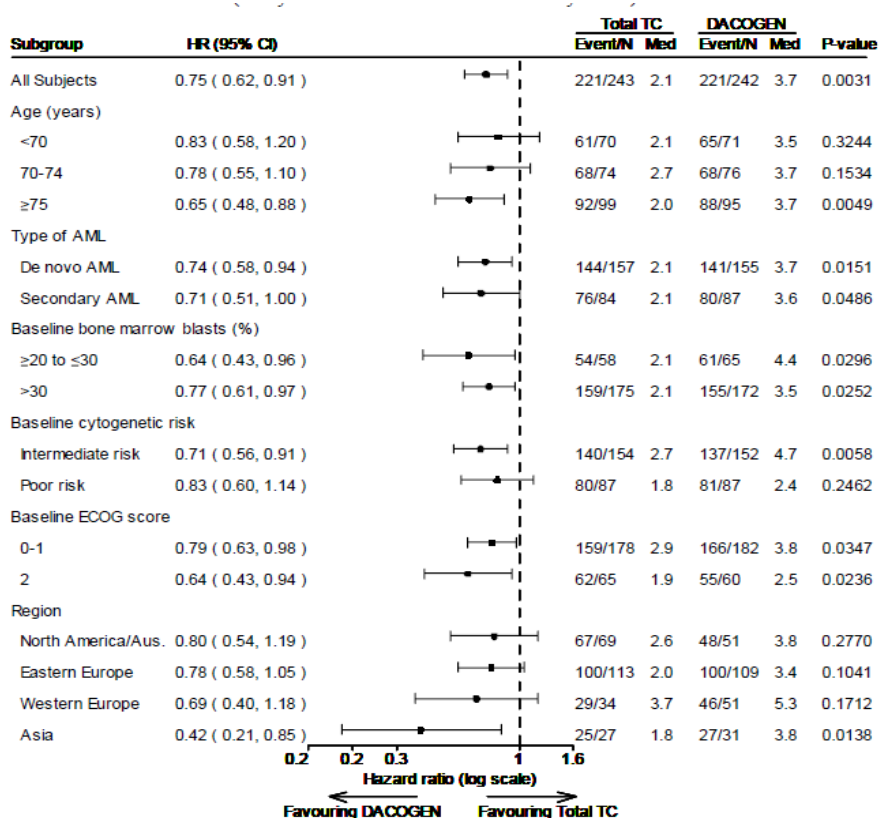
Decitabin

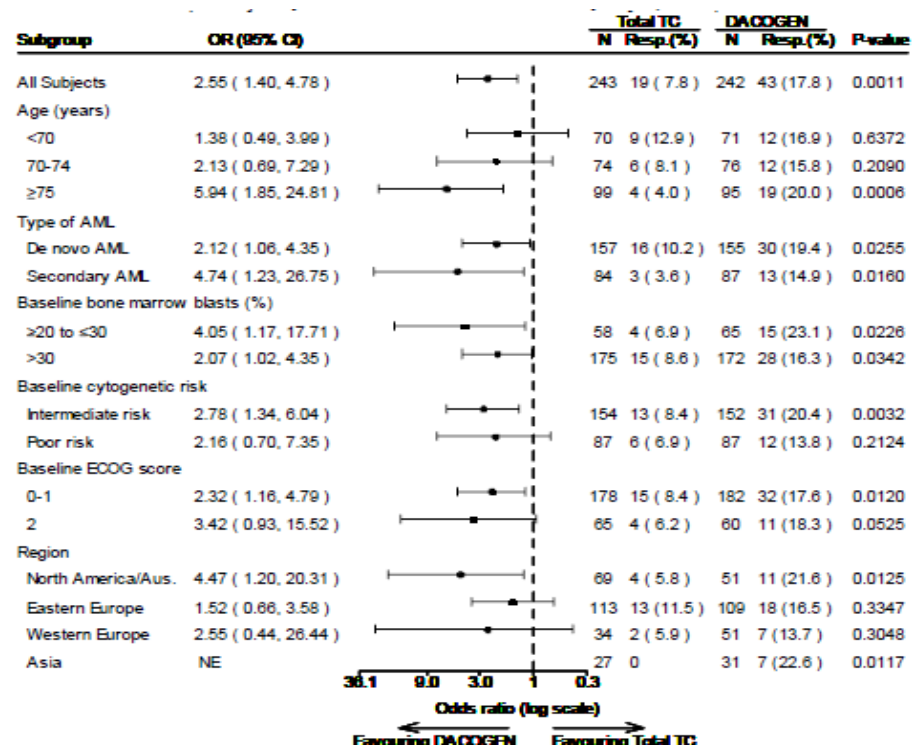
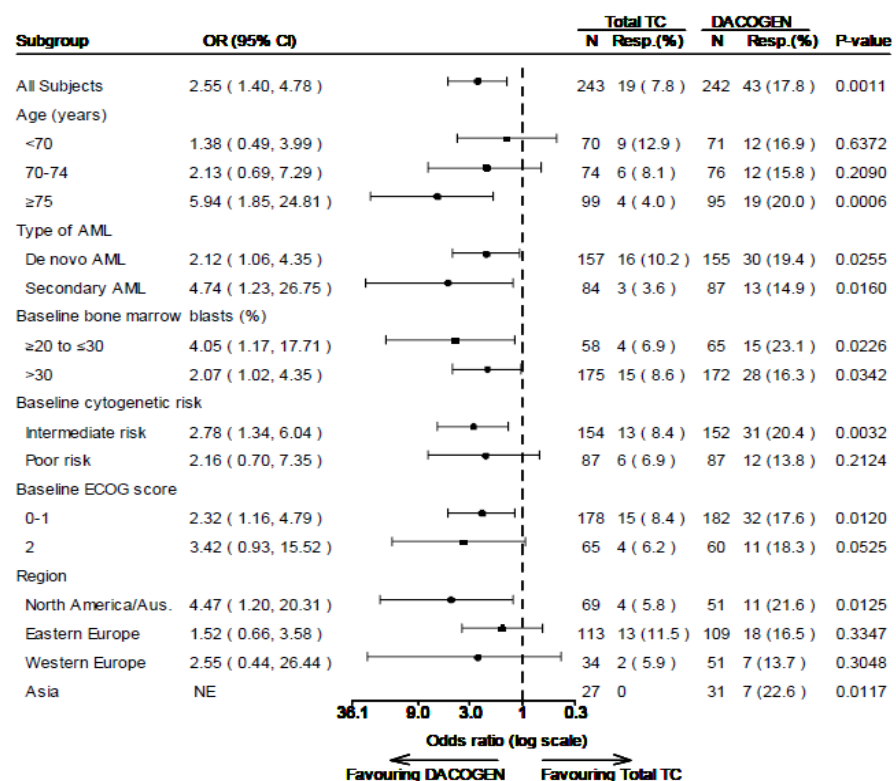
Ergebnisse der Subgruppenanalysen:
Gesamtüberleben (CCO 2009; basierend auf der ITT Population)

Gesamtüberleben (CCO 2010; basierend auf der ITT Population)


PFS (CCO 2009; basierend auf der ITT Population)



PFS (CCO 2010; basierend auf der ITT Population)



CR + CRp (CCO 2009; basierend auf der ITT Population)

CR + CRp (CCO 2010; basierend auf der ITT Population)


Ausmaß und Dauer der Studienmedikation (CCO 2009; basierend auf der ITT Population):

Table 35: Extent of Exposure to Study Medication and Treatment Duration
(Study DACO-016: Safety Analysis Set)

	SC (N=29)	Cytarabine (N=208)	DACOGEN (N=238)
Number of cycles			
N	29	208	238
Category, n (%)			
1 cycle	12 (41.4)	57 (27.4)	52 (21.8)
2 cycles	5 (17.2)	54 (26.0)	31 (13.0)
3 cycles	0	20 (9.6)	20 (8.4)
4 cycles	6 (20.7)	13 (6.3)	24 (10.1)
5 cycles	1 (3.4)	13 (6.3)	11 (4.6)
6 cycles	0	11 (5.3)	9 (3.8)
7 cycles	3 (10.3)	3 (1.4)	14 (5.9)
8 cycles	0	5 (2.4)	14 (5.9)
≥9 cycles	2 (6.9)	32 (15.4)	63 (26.5)
Mean (SD)	3.9 (5.45)	4.43 (4.873)	6.37 (6.047)
Median	2.0	2.00	4.00
Range	(1;28)	(1.0;30.0)	(1.0;29.0)
Treatment duration, months^a			
N	29	208	238
Mean (SD)	3.5 (5.06)	4.40 (4.953)	6.62 (6.295)
Median	2.0	2.35	4.35
Range	(0;26)	(0.1;28.4)	(0.3;29.5)
Total dose, mg			
N	N/A	208	238
Mean (SD)		1573.32 (1855.993)	1138.28 (1101.834)
Median		800.00	745.75
Range		(60.0;12780.0)	(145.0;5844.0)
Cumulative dose, mg/m²			
N	N/A	208	238
Mean (SD)		851.35 (938.150)	629.30 (599.277)
Median		402.15	400.39
Range		(35.1;5942.0)	(97.0;2897.0)
Dose intensity, mg/m²/week			
N	N/A	208	238
Mean (SD)		45.85 (8.214)	22.97 (2.912)
Median		48.85	24.30
Range		(8.8;100.0)	(12.1;27.8)
Relative dose intensity^b			
N	N/A	208	238
Mean (SD)		0.92 (0.164)	0.92 (0.116)
Median		0.98	0.97
Range		(0.2;2.0)	(0.5;1.1)

SC= supportive care; SD=standard deviation

^a For SC, derived using (treatment termination date - randomization date +1)/30.4375; for cytarabine and DACOGEN, derived using (treatment termination date - first dosing date +1)/30.4375.

^b Calculated as the dose intensity divided by the planned dose intensity

tsub08.rtf generated by dsub08.sas, 12JAN2011 16:57 and tsub09.rtf generated by dsub09.sas, 12JAN2011 16:57

Ausmaß und Dauer der Studienmedikation (CCO 2010; basierend auf der ITT Population):

Table TSUB08: Extent of Exposure to Study Medication

Analysis Set: Safety

	----- Cytarabine ----- (N=208)	----- DACOGEN ----- (N=238)
Number of cycles		
N	208	238
Category, n (%)		
1 cycle	57 (27.4)	52 (21.8)
2 cycles	54 (26.0)	31 (13.0)
3 cycles	20 (9.6)	20 (8.4)
4 cycles	13 (6.3)	24 (10.1)
5 cycles	13 (6.3)	11 (4.6)
6 cycles	11 (5.3)	9 (3.8)
7 cycles	3 (1.4)	11 (4.6)
8 cycles	4 (1.9)	13 (5.5)
>=9 cycles	33 (15.9)	67 (28.2)
Mean (SD)	4.76 (5.959)	7.17 (7.393)
Median	2.00	4.00
Range	(1.0;41.0)	(1.0;33.0)
Treatment duration, months(a)		
N	208	238
Mean (SD)	4.82 (6.242)	7.49 (7.727)
Median	2.35	4.35
Range	(0.1;39.8)	(0.3;33.7)
Total dose, mg		
N	208	238
Mean (SD)	1695.96 (2265.082)	1282.10 (1343.185)
Median	800.00	745.75
Range	(60.0;17620.0)	(145.0;6204.0)

Darstellung der nachfolgenden Therapien (CCO 2009; ITT Population)

	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=243) n (%)	DACOGEN (N=242) n (%)	Total (N=485) n (%)
	SC (N=28) n (%)	Cytarabine (N=215) n (%)			
Total no. subjects received subsequent therapy	10 (35.7)	98 (45.6)	108 (44.4)	91 (37.6)	199 (41.0)
Induction chemotherapy	1 (3.6)	24 (11.2)	25 (10.3)	25 (10.3)	50 (10.3)
Hydroxyurea only	6 (21.4)	19 (8.8)	25 (10.3)	17 (7.0)	42 (8.7)
Low-dose cytarabine	2 (7.1)	9 (4.2)	11 (4.5)	21 (8.7)	32 (6.6)
Azacitidine	0	14 (6.5)	14 (5.8)	4 (1.7)	18 (3.7)
Other chemotherapy	0	9 (4.2)	9 (3.7)	4 (1.7)	13 (2.7)
Dacogen	0	5 (2.3)	5 (2.1)	2 (0.8)	7 (1.4)
Other	1 (3.6)	18 (8.4)	19 (7.8)	18 (7.4)	37 (7.6)

No.=number, SC=supportive care, TC=patient's choice of treatment with physician's advice

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.

tsub19.rtf generated by dsub19.sas, 12JAN2011 16:37

		Darstellung der nachfolgenden Therapien nach Region (CCO 2009; ITT Population) Analysis Set: Intent-to-Treat Region: Western Europe <table><tr><th></th><th colspan="2">--- Treatment Choice (TC) ---</th><th>Total TC</th><th>DACOGEN</th><th>Total</th></tr><tr><th></th><th>SC (N=3)</th><th>Cytarabine (N=31)</th><th>(N=34)</th><th>(N=51)</th><th>(N=85)</th></tr><tr><th></th><th>n (%)</th><th>n (%)</th><th>n (%)</th><th>n (%)</th><th>n (%)</th></tr><tr><td>Total no. subjects received subsequent therapy</td><td>0</td><td>17 (54.8)</td><td>17 (50.0)</td><td>23 (45.1)</td><td>40 (47.1)</td></tr><tr><td>vidaza</td><td>0</td><td>11 (35.5)</td><td>11 (32.4)</td><td>2 (3.9)</td><td>13 (15.3)</td></tr><tr><td>Hydroxyurea only</td><td>0</td><td>2 (6.5)</td><td>2 (5.9)</td><td>9 (17.6)</td><td>11 (12.9)</td></tr><tr><td>Induction chemotherapy</td><td>0</td><td>2 (6.5)</td><td>2 (5.9)</td><td>6 (11.8)</td><td>8 (9.4)</td></tr><tr><td>Dacogen</td><td>0</td><td>1 (3.2)</td><td>1 (2.9)</td><td>2 (3.9)</td><td>3 (3.5)</td></tr><tr><td>Low-dose cytarabine</td><td>0</td><td>1 (3.2)</td><td>1 (2.9)</td><td>1 (2.0)</td><td>2 (2.4)</td></tr><tr><td>Other chemotherapy</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (2.0)</td><td>1 (1.2)</td></tr><tr><td>Other</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>2 (3.9)</td><td>2 (2.4)</td></tr></table> Analysis Set: Intent-to-Treat Region: Non Western Europe <table><tr><th></th><th colspan="2">--- Treatment Choice (TC) ---</th><th>Total TC</th><th>DACOGEN</th><th>Total</th></tr><tr><th></th><th>SC (N=25)</th><th>Cytarabine (N=184)</th><th>(N=209)</th><th>(N=191)</th><th>(N=400)</th></tr><tr><th></th><th>n (%)</th><th>n (%)</th><th>n (%)</th><th>n (%)</th><th>n (%)</th></tr><tr><td>Total no. subjects received subsequent therapy</td><td>10 (40.0)</td><td>81 (44.0)</td><td>91 (43.5)</td><td>68 (35.6)</td><td>159 (39.8)</td></tr><tr><td>Induction chemotherapy</td><td>1 (4.0)</td><td>22 (12.0)</td><td>23 (11.0)</td><td>19 (9.9)</td><td>42 (10.5)</td></tr><tr><td>Hydroxyurea only</td><td>6 (24.0)</td><td>17 (9.2)</td><td>23 (11.0)</td><td>8 (4.2)</td><td>31 (7.8)</td></tr><tr><td>Low-dose cytarabine</td><td>2 (8.0)</td><td>8 (4.3)</td><td>10 (4.8)</td><td>20 (10.5)</td><td>30 (7.5)</td></tr><tr><td>Other chemotherapy</td><td>0</td><td>9 (4.9)</td><td>9 (4.3)</td><td>3 (1.6)</td><td>12 (3.0)</td></tr><tr><td>vidaza</td><td>0</td><td>3 (1.6)</td><td>3 (1.4)</td><td>2 (1.0)</td><td>5 (1.3)</td></tr><tr><td>Dacogen</td><td>0</td><td>4 (2.2)</td><td>4 (1.9)</td><td>0</td><td>4 (1.0)</td></tr><tr><td>Other</td><td>1 (4.0)</td><td>18 (9.8)</td><td>19 (9.1)</td><td>16 (8.4)</td><td>35 (8.8)</td></tr></table>		--- Treatment Choice (TC) ---		Total TC	DACOGEN	Total		SC (N=3)	Cytarabine (N=31)	(N=34)	(N=51)	(N=85)		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	Total no. subjects received subsequent therapy	0	17 (54.8)	17 (50.0)	23 (45.1)	40 (47.1)	vidaza	0	11 (35.5)	11 (32.4)	2 (3.9)	13 (15.3)	Hydroxyurea only	0	2 (6.5)	2 (5.9)	9 (17.6)	11 (12.9)	Induction chemotherapy	0	2 (6.5)	2 (5.9)	6 (11.8)	8 (9.4)	Dacogen	0	1 (3.2)	1 (2.9)	2 (3.9)	3 (3.5)	Low-dose cytarabine	0	1 (3.2)	1 (2.9)	1 (2.0)	2 (2.4)	Other chemotherapy	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.2)	Other	0	0	0	2 (3.9)	2 (2.4)		--- Treatment Choice (TC) ---		Total TC	DACOGEN	Total		SC (N=25)	Cytarabine (N=184)	(N=209)	(N=191)	(N=400)		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	Total no. subjects received subsequent therapy	10 (40.0)	81 (44.0)	91 (43.5)	68 (35.6)	159 (39.8)	Induction chemotherapy	1 (4.0)	22 (12.0)	23 (11.0)	19 (9.9)	42 (10.5)	Hydroxyurea only	6 (24.0)	17 (9.2)	23 (11.0)	8 (4.2)	31 (7.8)	Low-dose cytarabine	2 (8.0)	8 (4.3)	10 (4.8)	20 (10.5)	30 (7.5)	Other chemotherapy	0	9 (4.9)	9 (4.3)	3 (1.6)	12 (3.0)	vidaza	0	3 (1.6)	3 (1.4)	2 (1.0)	5 (1.3)	Dacogen	0	4 (2.2)	4 (1.9)	0	4 (1.0)	Other	1 (4.0)	18 (9.8)	19 (9.1)	16 (8.4)	35 (8.8)
	--- Treatment Choice (TC) ---		Total TC	DACOGEN	Total																																																																																																																																	
	SC (N=3)	Cytarabine (N=31)	(N=34)	(N=51)	(N=85)																																																																																																																																	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)																																																																																																																																	
Total no. subjects received subsequent therapy	0	17 (54.8)	17 (50.0)	23 (45.1)	40 (47.1)																																																																																																																																	
vidaza	0	11 (35.5)	11 (32.4)	2 (3.9)	13 (15.3)																																																																																																																																	
Hydroxyurea only	0	2 (6.5)	2 (5.9)	9 (17.6)	11 (12.9)																																																																																																																																	
Induction chemotherapy	0	2 (6.5)	2 (5.9)	6 (11.8)	8 (9.4)																																																																																																																																	
Dacogen	0	1 (3.2)	1 (2.9)	2 (3.9)	3 (3.5)																																																																																																																																	
Low-dose cytarabine	0	1 (3.2)	1 (2.9)	1 (2.0)	2 (2.4)																																																																																																																																	
Other chemotherapy	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.2)																																																																																																																																	
Other	0	0	0	2 (3.9)	2 (2.4)																																																																																																																																	
	--- Treatment Choice (TC) ---		Total TC	DACOGEN	Total																																																																																																																																	
	SC (N=25)	Cytarabine (N=184)	(N=209)	(N=191)	(N=400)																																																																																																																																	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)																																																																																																																																	
Total no. subjects received subsequent therapy	10 (40.0)	81 (44.0)	91 (43.5)	68 (35.6)	159 (39.8)																																																																																																																																	
Induction chemotherapy	1 (4.0)	22 (12.0)	23 (11.0)	19 (9.9)	42 (10.5)																																																																																																																																	
Hydroxyurea only	6 (24.0)	17 (9.2)	23 (11.0)	8 (4.2)	31 (7.8)																																																																																																																																	
Low-dose cytarabine	2 (8.0)	8 (4.3)	10 (4.8)	20 (10.5)	30 (7.5)																																																																																																																																	
Other chemotherapy	0	9 (4.9)	9 (4.3)	3 (1.6)	12 (3.0)																																																																																																																																	
vidaza	0	3 (1.6)	3 (1.4)	2 (1.0)	5 (1.3)																																																																																																																																	
Dacogen	0	4 (2.2)	4 (1.9)	0	4 (1.0)																																																																																																																																	
Other	1 (4.0)	18 (9.8)	19 (9.1)	16 (8.4)	35 (8.8)																																																																																																																																	
		Kommentar: 'Total no. subjects with cytogenetic abnormalities at baseline and at least 1 post-baseline cytogenetic assessment'. ²'Overall, compliance with completion of the PRO assessments was low. Baseline and Cycle 3 assessments for the primary analysis of health status were available for 108 subjects in the TC arm and 113 subjects in the DACOGEN arm. This rendered the interpretation of the results problematic.'																																																																																																																																				
21	Unerwünschte Therapiewirkungen	Vergleich Dosisgruppen (basierend auf dem 'safety set (SS)') - Es wurden allgemein folgende Sicherheitsaspekte erhoben: - Nebenwirkungen allgemein - Schwere Nebenwirkungen - Nebenwirkungen von besonderem Interesse - Klinische Labortests Allgemein - Analysezeitraum CCO 2009: Es traten insgesamt 144 (30,3%) Todesfälle während der Studie oder bis zu 30 Tage nach der letzten Studienmedikation auf. Dabei waren es 67 (28,3%) Todesfälle in der Gruppe mit der Therapie nach Wahl (darunter 59 (28,4%) Todesfälle unter Cytarabin) und 77 (32,4%) Todesfälle unter Decitabin. Die häufigste Todesursache waren dabei die Nebenwirkungen wie Infektionen. - Analysezeitraum CCO 2010:																																																																																																																																				

Todesfälle während oder innerhalb 30 Tage nach der letzten Studienmedikation (Analysezeitpunkt: CCO 2009):
Table 41: Deaths During Treatment or Within 30 Days of Last Study Drug Administration (Study DACO-016: Safety Analysis Set)

Cause of Death	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=237) n (%)	DACOGEN (N=238) n (%)	Total (N=475) n (%)
	SC (N=29) n (%)	Cytarabine (N=208) n (%)			
Total no. subjects who died^a	8 (27.6)	59 (28.4)	67 (28.3)	77 (32.4)	144 (30.3)
Progressive disease	1 (3.4)	17 (8.2)	18 (7.6)	16 (6.7)	34 (7.2)
Adverse experience	7 (24.1)	39 (18.8)	46 (19.4)	58 (24.4)	104 (21.9)
Unknown	0	3 (1.4)	3 (1.3)	2 (0.8)	5 (1.1)
Other	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

No.=number, SC=supportive care, TC=patient's choice of treatment with physician's advice

^a SC arm includes subjects who died during treatment or within 30 days from last cycle day 1 visit.

Cytarabine group and DACOGEN arm include subjects who died during treatment or within 30 days of last study drug administration.

Note: Subject 054 in the DACOGEN arm died due to an AE of progressive disease and had an SAE of febrile neutropenia. The narrative for this subject is included in the group of narratives for other serious AEs ([Section 14.3.2.2](#))

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.

tdth03.rtf generated by ddt03.sas, 12JAN2011 17:51

Todesfälle während oder innerhalb 30 Tage nach der letzten Studienmedikation (Analysezeitpunkt: CCO 2010):

Cause of Death	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=237) n (%)	DACOGEN (N=238) n (%)	Total (N=475) n (%)
	SC (N=29) n (%)	Cytarabine (N=208) n (%)			
Total no. subjects who died(a)	8 (27.6)	62 (29.8)	70 (29.5)	81 (34.0)	151 (31.8)
Progressive disease	1 (3.4)	17 (8.2)	18 (7.6)	16 (6.7)	34 (7.2)
Adverse experience	7 (24.1)	42 (20.2)	49 (20.7)	62 (26.1)	111 (23.4)
Unknown	0	3 (1.4)	3 (1.3)	2 (0.8)	5 (1.1)
Other	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Todesfälle während oder innerhalb 30 Tage nach der letzten Studienmedikation → 'Exposure-adjusted Rate' (Analysezeitpunkt: CCO 2009):
Table 42: Exposure-Adjusted Rate - Deaths During Treatment or Within 30 Days of Last Study Drug Administration

(Study DACO-016: Safety Analysis Set)

	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=237)	DACOGEN (N=238)
	SC (N=29)	Cytarabine (N=208)		
Total exposure (patient-months)	107.5	969.4	1076.9	1609.7
No. of deaths	8	59	67	77
Death rate (per patient-year)	0.89	0.73	0.75	0.57
95% CI	(0.39 ; 1.76)	(0.56 ; 0.94)	(0.58 ; 0.95)	(0.45 ; 0.72)
Deaths due to progression	1	17	18	16
Death rate (per patient-year)	0.11	0.21	0.20	0.12
95% CI	(0.00 ; 0.62)	(0.12 ; 0.34)	(0.12 ; 0.32)	(0.07 ; 0.19)
Deaths due to adverse experience	7	39	46	58
Death rate (per patient-year)	0.78	0.48	0.51	0.43
95% CI	(0.31 ; 1.61)	(0.34 ; 0.66)	(0.38 ; 0.68)	(0.33 ; 0.56)

 CI=confidence interval, no.=number, SC=supportive care
 tdtth03x.rtf generated by ddth03x.sas, 12JAN2011 16:54

Todesfälle während oder innerhalb 30 Tage nach der letzten Studienmedikation → 'Exposure-adjusted Rate' (Analysezeitpunkt: CCO 2010):

Analysis Set: Safety

	Treatment Choice (TC)			
	SC (N=29)	Cytarabine (N=208)	Total TC (N=237)	DACOGEN (N=238)
Total exposure (patient-months)	107.5	1053.5	1161.0	1816.9
No. of deaths	8	62	70	81
Death rate (per patient-year)	0.89	0.71	0.72	0.53
95% CI	(0.39 ; 1.76)	(0.54 ; 0.91)	(0.56 ; 0.91)	(0.42 ; 0.66)
Deaths due to progression	1	17	18	16
Death rate (per patient-year)	0.11	0.19	0.19	0.11
95% CI	(0.00 ; 0.62)	(0.11 ; 0.31)	(0.11 ; 0.29)	(0.06 ; 0.17)
Deaths due to adverse experience	7	42	49	62
Death rate (per patient-year)	0.78	0.48	0.51	0.41
95% CI	(0.31 ; 1.61)	(0.34 ; 0.65)	(0.37 ; 0.67)	(0.31 ; 0.52)

Frühe Todesfälle ('early deaths'; basierend auf Safety-Population; CCO 2009)

	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=237)	DACOGEN (N=238)	Total (N=475)
	SC (N=29)	Cytarabine (N=208)			
Death Status	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cause of Death					
Death within 30 days after first treatment	2 (6.9)	17 (8.2)	19 (8.0)	21 (8.8)	40 (8.4)
Progressive disease	0	5 (2.4)	5 (2.1)	5 (2.1)	10 (2.1)
Adverse experience	2 (6.9)	11 (5.3)	13 (5.5)	15 (6.3)	28 (5.9)
Unknown	0	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)

SC=supportive care, TC=patient's choice of treatment with physician's advice

SC arm includes subjects who died within 30 days from randomization.

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.

tdth02.rtf generated by dth02.sas, 12JAN2011 17:02

Frühe Todesfälle ('early deaths'; basierend auf Safety-Population; CCO 2010 nicht vorhanden)
Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge (basierend auf Safety-Population; CCO 2009):

System Organ Class Preferred Term	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=237)	DACOGEN (N=238)
	SC (N=29)	Cytarabine (N=208)		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total no. subjects with adverse events	0	11 (5)	11 (5)	15 (6)
Infections and infestations	0	8 (4)	8 (3)	7 (3)
Sepsis	0	2 (1)	2 (1)	3 (1)
Pneumonia	0	2 (1)	2 (1)	2 (1)
Escherichia sepsis	0	0	0	1 (<1)
Lobar pneumonia	0	0	0	1 (<1)
Septic shock	0	3 (1)	3 (1)	1 (<1)
Bronchopneumonia	0	2 (1)	2 (1)	0
Pseudomonal bacteraemia	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (<1)	1 (<1)	3 (1)
Febrile neutropenia	0	0	0	1 (<1)
Pancytopenia	0	0	0	1 (<1)
Thrombocytopenia	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
General disorders and administration site conditions	0	2 (1)	2 (1)	2 (1)
Disease progression	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Multi-organ failure	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Nervous system disorders	0	0	0	2 (1)
Cerebral haemorrhage	0	0	0	1 (<1)
Cerebral infarction	0	0	0	1 (<1)
Cardiac disorders	0	0	0	1 (<1)
Cardiac failure	0	0	0	1 (<1)
Gastrointestinal disorders	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Ileus	0	0	0	1 (<1)
Intestinal haemorrhage	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Acute respiratory distress syndrome	0	1 (<1)	1 (<1)	0

No.=number, SC=supportive care, TC=patient's choice of treatment with physician's advice

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.

Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.

tae05a.rtf generated by dae05a.sas, 12JAN2011 16:48

Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge (basierend auf Safety-Population; CCO 2010):

System Organ Class Preferred Term	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=237) n (%)	DACOGEN (N=238) n (%)
	SC (N=29) n (%)	Cytarabine (N=208) n (%)		
Total no. subjects with adverse events	0	12 (6)	12 (5)	15 (6)
Infections and infestations	0	9 (4)	9 (4)	7 (3)
Sepsis	0	2 (1)	2 (1)	3 (1)
Pneumonia	0	2 (1)	2 (1)	2 (1)
Escherichia sepsis	0	0	0	1 (<1)
Lobar pneumonia	0	0	0	1 (<1)
Septic shock	0	3 (1)	3 (1)	1 (<1)
Bronchopneumonia	0	3 (1)	3 (1)	0
Pseudomonal bacteraemia	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (<1)	1 (<1)	3 (1)
Febrile neutropenia	0	0	0	1 (<1)
Pancytopenia	0	0	0	1 (<1)
Thrombocytopenia	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
General disorders and administration site conditions	0	2 (1)	2 (1)	2 (1)
Disease progression	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Multi-organ failure	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Nervous system disorders	0	0	0	2 (1)
Cerebral haemorrhage	0	0	0	1 (<1)
Cerebral infarction	0	0	0	1 (<1)
Cardiac disorders	0	0	0	1 (<1)
Cardiac failure	0	0	0	1 (<1)
Gastrointestinal disorders	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Ileus	0	0	0	1 (<1)
Intestinal haemorrhage	0	1 (<1)	1 (<1)	0

Dosisanpassungen CCO 2009; basierend auf der Safety Population

Number of Subjects with	Cytarabine (N=208) n (%)	DACOGEN (N=238) n (%)
	n (%)	n (%)
No dose reduction, no cycle delay	127 (61.1)	144 (60.5)
No dose reduction, at least 1 cycle delay	27 (13.0)	56 (23.5)
At least 1 dose reduction, no cycle delay	39 (18.8)	12 (5.0)
At least 1 dose reduction and cycle delay	15 (7.2)	26 (10.9)
At least 1 dose increase	10 (4.8)	7 (2.9)

Note: dose modifications were defined as more than a 5% change in the planned dose per cycle.

tsub11.rtf generated by dsub11.sas, 12JAN2011 16:57

Gründe für eine Dosisanpassung CCO 2009; basierend auf der Safety-Population

Type Reason	Cytarabine (N=208) n (%)	DACOGEN (N=238) n (%)
Subjects with at least 1 cycle delay	42 (20.2)	81 (34.0)
Hematologic AE	17 (8.2)	25 (10.5)
Non-hematologic AE	10 (4.8)	31 (13.0)
Toxicity	2 (1.0)	11 (4.6)
Personal	9 (4.3)	11 (4.6)
Other	10 (4.8)	34 (14.3)
Subjects with at least 1 dose reduction	35 (16.8)	29 (12.2)
Hematologic AE	8 (3.8)	2 (0.8)
Non-hematologic AE	10 (4.8)	5 (2.1)
Toxicity	2 (1.0)	1 (0.4)
Personal	4 (1.9)	3 (1.3)
Other	17 (8.2)	21 (8.8)

AE=adverse event

tsub12.rtf generated by dsub12.sas, 12JAN2011 16:57

Dosisanpassungen CCO 2010; basierend auf der Safety Population

Analysis Set: Safety

Number of Subjects with	Cytarabine (N=208) n (%)	DACOGEN (N=238) n (%)
No dose reduction, no cycle delay	126 (60.6)	142 (59.7)
No dose reduction, at least 1 cycle delay	31 (14.9)	63 (26.5)
At least 1 dose reduction, no cycle delay	37 (17.8)	9 (3.8)
At least 1 dose reduction and cycle delay	14 (6.7)	24 (10.1)
At least 1 dose increase	10 (4.8)	8 (3.4)

Gründe für eine Dosisanpassung CCO 2010; basierend auf der Safety-Population

Analysis Set: Safety

Type Reason	Cytarabine (N=208) n (%)	DACOGEN (N=238) n (%)
Subjects with at least 1 cycle delay	44 (21.2)	86 (36.1)
Hematologic AE	19 (9.1)	27 (11.3)
Non-hematologic AE	10 (4.8)	33 (13.9)
Toxicity	2 (1.0)	11 (4.6)
Personal	9 (4.3)	13 (5.5)
Other	11 (5.3)	36 (15.1)
Subjects with at least 1 dose reduction	33 (15.9)	30 (12.6)
Hematologic AE	8 (3.8)	3 (1.3)
Non-hematologic AE	9 (4.3)	5 (2.1)
Toxicity	2 (1.0)	1 (0.4)
Personal	3 (1.4)	2 (0.8)
Other	17 (8.2)	23 (9.7)

Nebenwirkungen allgemein (Analysezeitpunkt: CCO 2009; basierend auf der Safety Population)				
	Therapie der Wahl		Therapie der Wahl (total) N (%) (N=237)	Decitabin (N=%) (N=238)
	SC N (%) (N=29)	Cytarabin N (%) (N=208)		
Jegliches <i>adverse event</i>	23 (79)	208 (100)	231 (97)	237 (>99)
jegliches <i>adverse event</i> , welches mit dem AM assoziiert ist	2 (7)	152 (73)	154 (65)	175 (74)
Jegliches <i>serious adverse event</i>	12 (41)	150 (72)	162 (68)	190 (80)
Jegliches <i>serious adverse event</i> , welches mit dem AM assoziiert ist	0	66 (32)	66 (28)	86 (36)
Grad 3 <i>adverse event</i>	5 (17)	52 (25)	57 (24)	62 (26)
Grad 4 <i>adverse event</i>	11 (38)	136 (65)	147 (62)	159 (67)
Grad 3 und 4 <i>adverse event</i>	16 (55)	188 (90)	204 (86)	221 (93)
Grad 3 und 4 <i>adverse event</i> , welches mit dem AM assoziiert ist	1 (3)	114 (55)	115 (49)	141 (59)
Beendigung der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen	3 (10)	93 (45)	96 (41)	90 (38)
Beendigung der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen, welche mit dem AM assoziiert sind	0	17 (8)	17 (7)	14 (6)
Nebenwirkungen mit Todesfolge	4 (14)	53 (25)	57 (24)	66 (28)

		Nebenwirkungen mit Todesfolge, die mit dem AM assoziiert sind	0	11 (5)	11 (5)	15 (6)
Nebenwirkungen allgemein (Analysezeitpunkt: CCO 2010; basierend auf der Safety Population)						
			Therapie der Wahl		Therapie der Wahl (total) N (%) (N=237)	Decitabin (N=%) (N=238)
			SC N (%) (N=29)	Cytarabin N (%) (N=208)		
		Jegliches <i>adverse event</i>	23 (79)	208 (100)	231 (97)	237 (>99)
		jegliches <i>adverse event</i> , welches mit dem AM assoziiert ist	2 (7)	153 (74)	155 (65)	177 (74)
		<i>Jegliches serious adverse event</i>	12 (41)	151 (73)	163 (69)	194 (82)
		Jegliches <i>serious adverse event</i> , welches mit dem AM assoziiert ist	0	67 (32)	67 (28)	86 (36)
		Grad 3 <i>adverse event</i>	5 (17)	51 (25)	56 (24)	61 (26)
		Grad 4 <i>adverse event</i>	11 (38)	139 (67)	150 (63)	162 (68)
		Grad 3 und 4 <i>adverse event</i>	16 (55)	190 (91)	206 (87)	223 (94)
		Grad 3 und 4 <i>adverse event</i> , welches mit dem AM assoziiert ist	1 (3)	116 (56)	117 (49)	142 (60)
		Beendigung der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen	3 (10)	97 (47)	100 (42)	98 (41)
		Beendigung der Behandlung aufgrund von	0	17 (8)	17 (7)	15 (6)

Nebenwirkungen, welche mit dem AM assoziiert sind				
Nebenwirkungen mit Todesfolge	4 (14)	55 (26)	59 (25)	70 (29)
Nebenwirkungen mit Todesfolge, die mit dem AM assoziiert sind	0	12 (6)	12 (5)	15 (6)

Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse in mind. 5% der Patienten in einem der Arme (basierend auf SOC und PT; CCO 2009)

	Treatment Choice (TC)			
System Organ Class	SC (N=29)	Cytarabine (N=208)	Total TC (N=237)	DACOGEN (N=238)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total no. subjects with adverse events	23 (79)	208 (100)	231 (97)	237 (~99)
General disorders and administration site conditions	16 (55)	162 (78)	178 (75)	193 (81)
Pyrexia	6 (21)	82 (39)	88 (37)	114 (48)
Disease progression	3 (10)	56 (27)	59 (25)	55 (23)
Oedema peripheral	2 (7)	40 (19)	42 (18)	50 (21)
Asthenia	2 (7)	27 (13)	29 (12)	44 (18)
General physical health deterioration	5 (17)	39 (19)	44 (19)	38 (16)
Fatigue	3 (10)	28 (13)	31 (13)	33 (14)
Chest pain	2 (7)	9 (4)	11 (5)	22 (9)
Mucosal inflammation	0	8 (4)	8 (3)	13 (5)
Malaise	0	3 (1)	3 (1)	11 (5)
Infections and infestations	12 (41)	130 (63)	142 (60)	184 (77)
Pneumonia	5 (17)	45 (22)	50 (21)	58 (24)
Urinary tract infection	1 (3)	13 (6)	14 (6)	35 (15)
Oral herpes	0	16 (8)	16 (7)	25 (11)
Oral candidiasis	1 (3)	6 (3)	7 (3)	20 (8)
Pharyngitis	2 (7)	10 (5)	12 (5)	18 (8)
Sepsis	1 (3)	10 (5)	11 (5)	17 (7)
Upper respiratory tract infection	1 (3)	10 (5)	11 (5)	17 (7)
Cellulitis	1 (3)	10 (5)	11 (5)	16 (7)
Septic shock	0	8 (4)	8 (3)	16 (7)
Bronchitis	3 (10)	8 (4)	11 (5)	15 (6)
Bronchopneumonia	3 (10)	13 (6)	16 (7)	14 (6)
Nasopharyngitis	0	2 (1)	2 (1)	11 (5)
Blood and lymphatic system disorders	9 (31)	145 (70)	154 (65)	183 (77)
Thrombocytopenia	4 (14)	82 (39)	86 (36)	106 (45)
Anaemia	4 (14)	69 (33)	73 (31)	97 (41)
Febrile neutropenia	0	54 (26)	54 (23)	79 (33)
Neutropenia	1 (3)	46 (22)	47 (20)	78 (33)
Leukopenia	0	26 (13)	26 (11)	53 (22)
Leukocytosis	0	17 (8)	17 (7)	7 (3)
Gastrointestinal disorders	12 (41)	146 (70)	158 (67)	170 (71)
Diarrhoea	5 (17)	49 (24)	54 (23)	69 (29)
Nausea	5 (17)	64 (31)	69 (29)	68 (29)
Constipation	2 (7)	36 (17)	38 (16)	55 (23)
Vomiting	3 (10)	31 (15)	34 (14)	36 (15)
Abdominal pain	0	13 (6)	13 (5)	35 (15)
Abdominal pain upper	1 (3)	12 (6)	13 (5)	23 (10)
Stomatitis	1 (3)	14 (7)	15 (6)	16 (7)
Mouth ulceration	2 (7)	7 (3)	9 (4)	15 (6)
Gingival bleeding	0	12 (6)	12 (5)	13 (5)
Abdominal distension	1 (3)	7 (3)	8 (3)	11 (5)
Haemorrhoids	1 (3)	3 (1)	4 (2)	11 (5)
Gastrointestinal haemorrhage	1 (3)	10 (5)	11 (5)	6 (3)
Odynophagia	2 (7)	0	2 (1)	1 (<1)

System Organ Class Preferred Term	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=237) n (%)	DACOGEN (N=238) n (%)
	SC (N=29) n (%)	Cytarabine (N=208) n (%)		
Metabolism and nutrition disorders	11 (38)	89 (43)	100 (42)	136 (57)
Hypokalaemia	5 (17)	39 (19)	44 (19)	63 (26)
Hypoalbuminaemia	2 (7)	21 (10)	23 (10)	41 (17)
Hypocalcaemia	3 (10)	16 (8)	19 (8)	34 (14)
Hyperglycaemia	2 (7)	16 (8)	18 (8)	33 (14)
Hyponatraemia	1 (3)	9 (4)	10 (4)	27 (11)
Anorexia	3 (10)	21 (10)	24 (10)	24 (10)
Decreased appetite	2 (7)	8 (4)	10 (4)	16 (7)
Hyperuricaemia	1 (3)	10 (5)	11 (5)	16 (7)
Hyperkalaemia	0	7 (3)	7 (3)	12 (5)
Hypomagnesaemia	1 (3)	5 (2)	6 (3)	12 (5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (34)	101 (49)	111 (47)	129 (54)
Cough	3 (10)	37 (18)	40 (17)	52 (22)
Dyspnoea	6 (21)	38 (18)	44 (19)	44 (18)
Epistaxis	2 (7)	34 (16)	36 (15)	38 (16)
Pharyngolaryngeal pain	0	10 (5)	10 (4)	16 (7)
Pleural effusion	1 (3)	8 (4)	9 (4)	15 (6)
Haemoptysis	1 (3)	9 (4)	10 (4)	11 (5)
Rales	0	11 (5)	11 (5)	8 (3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (21)	60 (29)	66 (28)	91 (38)
Petechiae	0	16 (8)	16 (7)	25 (11)
Rash	2 (7)	11 (5)	13 (5)	16 (7)
Pruritus	1 (3)	7 (3)	8 (3)	14 (6)
Blister	2 (7)	3 (1)	5 (2)	2 (1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (17)	72 (35)	77 (32)	87 (37)
Pain in extremity	0	11 (5)	11 (5)	24 (10)
Back pain	3 (10)	16 (8)	19 (8)	22 (9)
Bone pain	1 (3)	11 (5)	12 (5)	17 (7)
Arthralgia	1 (3)	16 (8)	17 (7)	12 (5)
Musculoskeletal pain	1 (3)	9 (4)	10 (4)	11 (5)
Vascular disorders	5 (17)	56 (27)	61 (26)	81 (34)
Hypotension	0	18 (9)	18 (8)	19 (8)
Hypertension	3 (10)	16 (8)	19 (8)	18 (8)
Haematoma	1 (3)	11 (5)	12 (5)	15 (6)
Nervous system disorders	6 (21)	64 (31)	70 (30)	80 (34)
Headache	1 (3)	25 (12)	26 (11)	31 (13)
Dizziness	2 (7)	23 (11)	25 (11)	17 (7)
Lethargy	2 (7)	4 (2)	6 (3)	6 (3)
Cardiac disorders	6 (21)	57 (27)	63 (27)	70 (29)
Atrial fibrillation	2 (7)	18 (9)	20 (8)	17 (7)
Tachycardia	3 (10)	11 (5)	14 (6)	11 (5)

System Organ Class Preferred Term	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=237) n (%)	DACOGEN (N=238) n (%)
	SC (N=29) n (%)	Cytarabine (N=208) n (%)		
Psychiatric disorders	4 (14)	37 (18)	41 (17)	65 (27)
Insomnia	3 (10)	21 (10)	24 (10)	26 (11)
Anxiety	1 (3)	10 (5)	11 (5)	15 (6)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (7)	44 (21)	46 (19)	62 (26)
Transfusion reaction	0	9 (4)	9 (4)	15 (6)
Contusion	1 (3)	11 (5)	12 (5)	14 (6)
Renal and urinary disorders	5 (17)	41 (20)	46 (19)	58 (24)
Renal impairment	3 (10)	17 (8)	20 (8)	22 (9)
Hepatobiliary disorders	5 (17)	33 (16)	38 (16)	56 (24)
Hepatic function abnormal	1 (3)	22 (11)	23 (10)	33 (14)
Hepatomegaly	2 (7)	6 (3)	8 (3)	4 (2)
Hepatic failure	2 (7)	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)
Investigations	1 (3)	23 (11)	24 (10)	44 (18)
Weight decreased	1 (3)	12 (6)	13 (5)	22 (9)
Ear and labyrinth disorders	1 (3)	11 (5)	12 (5)	27 (11)
Vertigo	0	7 (3)	7 (3)	15 (6)
Endocrine disorders	2 (7)	1 (<1)	3 (1)	2 (1)
Hypothyroidism	2 (7)	0	2 (1)	0
no.=number, SC=supportive care, TC=patient's choice of treatment with physician's advice				
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.				
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.				
tae01a.rtf generated by dae01a.sas, 12JAN2011 16:49				
Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse in mind. 5% der Patienten in einem der Arme (basierend auf SOC und PT; CCO 2010)				
System Organ Class Preferred Term	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=237) n (%)	DACOGEN (N=238) n (%)
	SC (N=29) n (%)	Cytarabine (N=208) n (%)		
Total no. subjects with adverse events	23 (79)	208 (100)	231 (97)	237 (99)
General disorders and administration site conditions	16 (55)	161 (77)	177 (75)	196 (82)
Pyrexia	6 (21)	82 (39)	88 (37)	116 (49)
Disease progression	3 (10)	56 (27)	59 (25)	55 (23)
Oedema peripheral	2 (7)	41 (20)	43 (18)	52 (22)
Asthenia	2 (7)	28 (13)	30 (13)	45 (19)
General physical health deterioration	5 (17)	37 (18)	42 (18)	38 (16)
Fatigue	3 (10)	28 (13)	31 (13)	34 (14)
Chest pain	2 (7)	9 (4)	11 (5)	23 (10)
Mucosal inflammation	0	8 (4)	8 (3)	13 (5)
Malaise	0	3 (1)	3 (1)	11 (5)
Infections and infestations	12 (41)	130 (63)	142 (60)	186 (78)
Pneumonia	5 (17)	46 (22)	51 (22)	60 (25)
Urinary tract infection	1 (3)	13 (6)	14 (6)	37 (16)
Oral herpes	0	16 (8)	16 (7)	25 (11)
Oral candidiasis	1 (3)	6 (3)	7 (3)	21 (9)
Pharyngitis	2 (7)	11 (5)	13 (5)	20 (8)
Sepsis	1 (3)	10 (5)	11 (5)	19 (8)
Septic shock	0	8 (4)	8 (3)	17 (7)
Upper respiratory tract infection	1 (3)	10 (5)	11 (5)	17 (7)
Cellulitis	1 (3)	10 (5)	11 (5)	16 (7)
Bronchitis	3 (10)	9 (4)	12 (5)	15 (6)
Bronchopneumonia	3 (10)	14 (7)	17 (7)	14 (6)
Nasopharyngitis	0	2 (1)	2 (1)	11 (5)
Blood and lymphatic system disorders	9 (31)	145 (70)	154 (65)	184 (77)
Thrombocytopenia	4 (14)	83 (40)	87 (37)	107 (45)
Anaemia	4 (14)	70 (34)	74 (31)	98 (41)
Febrile neutropenia	0	55 (26)	55 (23)	82 (34)
Neutropenia	1 (3)	48 (23)	49 (21)	79 (33)
Leukopenia	0	26 (13)	26 (11)	53 (22)

System Organ Class Preferred Term	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=237) n (%)	DACOGEN (N=238) n (%)
	SC (N=29) n (%)	Cytarabine (N=208) n (%)		
Blood and lymphatic system disorders (continued)				
Leukocytosis	0	17 (8)	17 (7)	6 (3)
Gastrointestinal disorders				
Diarrhoea	12 (41)	146 (70)	158 (67)	173 (73)
Nausea	5 (17)	50 (24)	55 (23)	70 (29)
Constipation	5 (17)	64 (31)	69 (29)	68 (29)
Vomiting	2 (7)	36 (17)	38 (16)	56 (24)
Abdominal pain	3 (10)	32 (15)	35 (15)	37 (16)
Abdominal pain upper	0	13 (6)	13 (5)	36 (15)
Stomatitis	1 (3)	12 (6)	13 (5)	26 (11)
Mouth ulceration	1 (3)	14 (7)	15 (6)	16 (7)
Gingival bleeding	2 (7)	7 (3)	9 (4)	15 (6)
Abdominal distension	0	12 (6)	12 (5)	14 (6)
Gingivitis	1 (3)	7 (3)	8 (3)	12 (5)
Haemorrhoids	1 (3)	1 (<1)	2 (1)	11 (5)
Gastrointestinal haemorrhage	1 (3)	3 (1)	4 (2)	11 (5)
Odynophagia	1 (3)	10 (5)	11 (5)	6 (3)
	2 (7)	0	2 (1)	2 (1)
Metabolism and nutrition disorders				
Hypokalaemia	11 (38)	89 (43)	100 (42)	138 (58)
Hypoalbuminaemia	5 (17)	39 (19)	44 (19)	64 (27)
Hypocalcaemia	2 (7)	21 (10)	23 (10)	41 (17)
Hyperglycaemia	3 (10)	16 (8)	19 (8)	37 (16)
Hypomatraemia	2 (7)	16 (8)	18 (8)	33 (14)
Anorexia	1 (3)	9 (4)	10 (4)	28 (12)
Decreased appetite	3 (10)	21 (10)	24 (10)	25 (11)
Hyperuricaemia	2 (7)	8 (4)	10 (4)	16 (7)
Hyperkalaemia	1 (3)	10 (5)	11 (5)	16 (7)
Hypomagnesaemia	0	7 (3)	7 (3)	14 (6)
	1 (3)	5 (2)	6 (3)	12 (5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Cough	10 (34)	101 (49)	111 (47)	132 (55)
Dyspnoea	3 (10)	37 (18)	40 (17)	52 (22)
Epistaxis	6 (21)	38 (18)	44 (19)	45 (19)
	2 (7)	34 (16)	36 (15)	39 (16)
See footnotes on the first page of the table.				
System Organ Class Preferred Term	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=237) n (%)	DACOGEN (N=238) n (%)
	SC (N=29) n (%)	Cytarabine (N=208) n (%)		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (continued)				
Pharyngolaryngeal pain	0	11 (5)	11 (5)	16 (7)
Pleural effusion	1 (3)	8 (4)	9 (4)	16 (7)
Haemoptysis	1 (3)	9 (4)	10 (4)	12 (5)
Rales	0	11 (5)	11 (5)	9 (4)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Petechiae	6 (21)	62 (30)	68 (29)	93 (39)
Rash	0	16 (8)	16 (7)	25 (11)
Pruritus	2 (7)	11 (5)	13 (5)	17 (7)
Blister	1 (3)	7 (3)	8 (3)	14 (6)
	2 (7)	3 (1)	5 (2)	2 (1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Pain in extremity	5 (17)	72 (35)	77 (32)	91 (38)
Back pain	0	11 (5)	11 (5)	25 (11)
Bone pain	3 (10)	16 (8)	19 (8)	22 (9)
Arthralgia	1 (3)	11 (5)	12 (5)	17 (7)
Musculoskeletal pain	1 (3)	16 (8)	17 (7)	13 (5)
	1 (3)	9 (4)	10 (4)	12 (5)
Nervous system disorders				
Headache	6 (21)	67 (32)	73 (31)	82 (34)
Dizziness	1 (3)	26 (13)	27 (11)	33 (14)
Lethargy	2 (7)	23 (11)	25 (11)	17 (7)
	2 (7)	4 (2)	6 (3)	6 (3)
Vascular disorders				
Hypotension	5 (17)	56 (27)	61 (26)	82 (34)
Hypertension	0	18 (9)	18 (8)	22 (9)
Haematoma	3 (10)	16 (8)	19 (8)	19 (8)
	1 (3)	11 (5)	12 (5)	15 (6)
Cardiac disorders				
Atrial fibrillation	6 (21)	57 (27)	63 (27)	70 (29)
Tachycardia	2 (7)	18 (9)	20 (8)	16 (7)
	3 (10)	11 (5)	14 (6)	12 (5)
Injury, poisoning and procedural complications				
Transfusion reaction	2 (7)	44 (21)	46 (19)	64 (27)
	0	9 (4)	9 (4)	15 (6)

Therapiebedingte schwere unerwünschte Ereignisse in mind. 5% der Patienten in einem der Arme (basierend auf SOC und PT; CCO 2009):

System Organ Class Preferred Term	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=237) n (%)	DACOGEN (N=238) n (%)
	SC (N=29) n (%)	Cytarabine (N=208) n (%)		
	n (%)	n (%)		
Total no. subjects with adverse events	12 (41)	150 (72)	162 (68)	190 (80)
Infections and infestations	8 (28)	71 (34)	79 (33)	114 (48)
Pneumonia	3 (10)	33 (16)	36 (15)	48 (20)
Sepsis	1 (3)	9 (4)	10 (4)	15 (6)
Septic shock	0	8 (4)	8 (3)	15 (6)
Bronchopneumonia	3 (10)	9 (4)	12 (5)	9 (4)
Blood and lymphatic system disorders	0	61 (29)	61 (26)	88 (37)
Febrile neutropenia	0	33 (16)	33 (14)	57 (24)
Thrombocytopenia	0	11 (5)	11 (5)	21 (9)
Anaemia	0	12 (6)	12 (5)	15 (6)
Neutropenia	0	7 (3)	7 (3)	15 (6)
General disorders and administration site conditions	5 (17)	60 (29)	65 (27)	70 (29)
Disease progression	2 (7)	29 (14)	31 (13)	27 (11)
Pyrexia	2 (7)	18 (9)	20 (8)	23 (10)
General physical health deterioration	1 (3)	13 (6)	14 (6)	15 (6)
Cardiac disorders	2 (7)	20 (10)	22 (9)	29 (12)
Atrial fibrillation	2 (7)	8 (4)	10 (4)	4 (2)

No.=number, SC=supportive care, TC=patient's choice of treatment with physician's advice

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.

Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.

tae09a.rtf generated by dae09a.sas, 12JAN2011 16:48

Therapiebedingte schwere unerwünschte Ereignisse in mind. 5% der Patienten in einem der Arme (basierend auf SOC und PT; CCO 2010):

System Organ Class Preferred Term	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=237) n (%)	DACOGEN (N=238) n (%)
	SC (N=29) n (%)	Cytarabine (N=208) n (%)		
	n (%)	n (%)		
Total no. subjects with adverse events	12 (41)	151 (73)	163 (69)	194 (82)
Infections and infestations	8 (28)	71 (34)	79 (33)	118 (50)
Pneumonia	3 (10)	33 (16)	36 (15)	50 (21)
Sepsis	1 (3)	9 (4)	10 (4)	17 (7)
Septic shock	0	8 (4)	8 (3)	16 (7)
Bronchopneumonia	3 (10)	10 (5)	13 (5)	9 (4)
Blood and lymphatic system disorders	0	62 (30)	62 (26)	92 (39)
Febrile neutropenia	0	34 (16)	34 (14)	61 (26)
Thrombocytopenia	0	11 (5)	11 (5)	21 (9)
Anaemia	0	12 (6)	12 (5)	15 (6)
Neutropenia	0	7 (3)	7 (3)	15 (6)
General disorders and administration site conditions	5 (17)	60 (29)	65 (27)	72 (30)
Disease progression	2 (7)	29 (14)	31 (13)	27 (11)
Pyrexia	2 (7)	18 (9)	20 (8)	23 (10)
General physical health deterioration	1 (3)	13 (6)	14 (6)	16 (7)
Cardiac disorders	2 (7)	20 (10)	22 (9)	29 (12)
Atrial fibrillation	2 (7)	8 (4)	10 (4)	4 (2)

**Therapiebedingte Nebenwirkungen von besonderem Interesse
(Analysezeitpunkt: CCO 2009):**

Table 48: Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest in at Least 5% of Subjects in any Treatment Group
(Study DACO-016: Safety Analysis Set)

Special AE Interest Term Preferred Term	Treatment Choice (TC)											
	SC (N=29)			Cytarabine (N=208)			Total TC (N=237)			DACOGEN (N=238)		
	Total n (%)	Toxicity Grade, n (%)		Total n (%)	Toxicity Grade, n (%)		Total n (%)	Toxicity Grade, n (%)		Total n (%)	Toxicity Grade, n (%)	
Total no. subjects with adverse events	10 (34)			127 (61)			137 (58)			167 (70)		
Infection	9 (31)	5 (17)	4 (14)	106 (51)	76 (37)	30 (14)	115 (49)	81 (34)	34 (14)	150 (63)	91 (38)	59 (25)
Febrile Neutropenia	0	0	0	51 (25)	41 (20)	10 (5)	51 (22)	41 (17)	10 (4)	76 (32)	59 (25)	17 (7)
Pneumonia	4 (14)	2 (7)	2 (7)	39 (19)	30 (14)	9 (4)	43 (18)	32 (14)	11 (5)	51 (21)	34 (14)	17 (7)
Urinary Tract Infection	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)
Septic Shock	0	0	0	5 (2)	1 (<1)	4 (2)	5 (2)	1 (<1)	4 (2)	13 (5)	2 (1)	11 (5)
Bronchopneumonia	3 (10)	1 (3)	2 (7)	9 (4)	7 (3)	2 (1)	12 (5)	8 (3)	4 (2)	10 (4)	6 (3)	4 (2)
Bleeding	2 (7)	2 (7)	0	29 (14)	20 (10)	9 (4)	31 (13)	22 (9)	9 (4)	25 (11)	19 (8)	6 (3)
Cardiac Non-Rhythm	0	0	0	10 (5)	4 (2)	6 (3)	10 (4)	4 (2)	6 (3)	20 (8)	11 (5)	9 (4)
Cardiac Rhythm	3 (10)	3 (10)	0	15 (7)	8 (4)	7 (3)	18 (8)	11 (5)	7 (3)	17 (7)	15 (6)	2 (1)
Atrial Fibrillation	2 (7)	2 (7)	0	9 (4)	5 (2)	4 (2)	11 (5)	7 (3)	4 (2)	9 (4)	9 (4)	0
Rash	0	0	0	3 (1)	3 (1)	0	3 (1)	3 (1)	0	10 (4)	8 (3)	2 (1)
Major CNS	0	0	0	5 (2)	2 (1)	3 (1)	5 (2)	2 (1)	3 (1)	5 (2)	1 (<1)	4 (2)

**Therapiebedingte Nebenwirkungen von besonderem Interesse
(Analysezeitpunkt: CCO 2010):**

Special AE Interest Term Preferred Term	Treatment Choice (TC)			
	SC (N=29) n (%)	Cytarabine (N=208) n (%)	Total TC (N=237) n (%)	DACOGEN (N=238) n (%)
Total no. subjects with adverse events	17 (59)	187 (90)	204 (86)	219 (92)
Infection	12 (41)	147 (71)	159 (67)	199 (84)
Febrile Neutropenia	0	55 (26)	55 (23)	82 (34)
Pneumonia	5 (17)	46 (22)	51 (22)	60 (25)
Urinary Tract Infection	1 (3)	13 (6)	14 (6)	37 (16)
Oral Herpes	0	16 (8)	16 (7)	25 (11)
Oral Candidiasis	1 (3)	6 (3)	7 (3)	21 (9)
Pharyngitis	2 (7)	11 (5)	13 (5)	20 (8)
Sepsis	1 (3)	10 (5)	11 (5)	19 (8)
Septic Shock	0	8 (4)	8 (3)	17 (7)
Upper Respiratory Tract Infection	1 (3)	10 (5)	11 (5)	17 (7)
Cellulitis	1 (3)	10 (5)	11 (5)	16 (7)
Bronchitis	3 (10)	9 (4)	12 (5)	15 (6)
Bronchopneumonia	3 (10)	14 (7)	17 (7)	14 (6)
Nasopharyngitis	0	2 (1)	2 (1)	11 (5)
Aphthous Stomatitis	0	3 (1)	3 (1)	9 (4)
Herpes Simplex	1 (3)	3 (1)	4 (2)	9 (4)
Bacteraemia	0	3 (1)	3 (1)	8 (3)
Herpes Virus Infection	0	1 (<1)	1 (<1)	8 (3)
Lobar Pneumonia	0	1 (<1)	1 (<1)	8 (3)
Sinusitis	0	6 (3)	6 (3)	7 (3)
Staphylococcal Infection	0	3 (1)	3 (1)	7 (3)
Candidiasis	0	3 (1)	3 (1)	6 (3)
Catheter Site Infection	0	2 (1)	2 (1)	6 (3)
Furuncle	0	5 (2)	5 (2)	6 (3)
Infection	0	2 (1)	2 (1)	5 (2)
Cystitis	0	1 (<1)	1 (<1)	4 (2)
Gastroenteritis	0	1 (<1)	1 (<1)	4 (2)
Herpes Zoster	0	1 (<1)	1 (<1)	4 (2)
Lower Respiratory Tract Infection	0	0	0	4 (2)
Pneumonia Fungal	0	0	0	4 (2)
Rhinitis	0	4 (2)	4 (2)	4 (2)

Special AE Interest Term Preferred Term	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=237) n (%)	DACOGEN (N=238) n (%)
	SC (N=29) n (%)	Cytarabine (N=208) n (%)		
Infection (continued)				
Abscess Limb	0	1 (<1)	1 (<1)	3 (1)
Bronchopulmonary Aspergillosis	0	0	0	3 (1)
Catheter Related Infection	1 (3)	0	1 (<1)	3 (1)
Escherichia Sepsis	0	0	0	3 (1)
Folliculitis	0	1 (<1)	1 (<1)	3 (1)
Haemorrhoid Infection	0	2 (1)	2 (1)	3 (1)
Laryngitis	0	2 (1)	2 (1)	3 (1)
Pseudomonal Sepsis	0	0	0	3 (1)
Skin Infection	0	0	0	3 (1)
Staphylococcal Bacteraemia	0	2 (1)	2 (1)	3 (1)
Tonsillitis	0	3 (1)	3 (1)	3 (1)
Bacterial Disease Carrier	0	0	0	2 (1)
Bacterial Sepsis	0	2 (1)	2 (1)	2 (1)
Diverticulitis	0	3 (1)	3 (1)	2 (1)
Enterobacter Bacteraemia	0	0	0	2 (1)
Escherichia Infection	0	0	0	2 (1)
Escherichia Urinary Tract Infection	0	0	0	2 (1)
Hepatitis C	0	0	0	2 (1)
Influenza	0	0	0	2 (1)
Liver Abscess	0	0	0	2 (1)
Oral Fungal Infection	0	3 (1)	3 (1)	2 (1)
Otitis Externa	0	3 (1)	3 (1)	2 (1)
Paronychia	0	0	0	2 (1)
Respiratory Tract Infection	0	3 (1)	3 (1)	2 (1)
Tooth Abscess	0	0	0	2 (1)
Trachetitis	0	0	0	2 (1)
Abscess	0	0	0	1 (<1)
Acute Sinusitis	0	0	0	1 (<1)
Alpha Haemolytic Streptococcal Infection	0	0	0	1 (<1)
Anal Abscess	0	0	0	1 (<1)
Arthritis Infective	0	0	0	1 (<1)
Bacillus Infection	0	0	0	1 (<1)
Clostridial Infection	0	2 (1)	2 (1)	1 (<1)
Clostridium Difficile Colitis	0	0	0	1 (<1)
Special AE Interest Term Preferred Term	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=237) n (%)	DACOGEN (N=238) n (%)
	SC (N=29) n (%)	Cytarabine (N=208) n (%)		
Infection (continued)				
Dacryocystitis	0	0	0	1 (<1)
Diarrhoea Infectious	0	0	0	1 (<1)
Ecthyma	0	0	0	1 (<1)
Enterobacter Infection	0	0	0	1 (<1)
Enterobacter Sepsis	0	0	0	1 (<1)
Enterococcal Infection	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Eye Infection Staphylococcal	0	0	0	1 (<1)
Fusobacterium Infection	0	0	0	1 (<1)
Gastrointestinal Candidiasis	0	0	0	1 (<1)
Gingival Infection	0	0	0	1 (<1)
Groin Infection	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Hepatobiliary Infection	0	0	0	1 (<1)
Herpes Simplex Otitis Externa	0	0	0	1 (<1)
Hordeolum	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Incision Site Cellulitis	0	0	0	1 (<1)
Klebsiella Bacteraemia	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Klebsiella Infection	0	0	0	1 (<1)
Localised Infection	0	2 (1)	2 (1)	1 (<1)
Lung Infection	0	0	0	1 (<1)
Lymphangitis	0	0	0	1 (<1)
Mastoiditis	0	0	0	1 (<1)
Middle Ear Effusion	0	0	0	1 (<1)
Mucormycosis	0	0	0	1 (<1)
Oesophageal Candidiasis	0	0	0	1 (<1)
Opportunistic Infection	0	0	0	1 (<1)
Oral Bacterial Infection	0	0	0	1 (<1)
Oropharyngitis Fungal	0	2 (1)	2 (1)	1 (<1)
Otitis Media	0	2 (1)	2 (1)	1 (<1)
Perianal Abscess	1 (3)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)
Perianal Erythema	0	0	0	1 (<1)
Perirectal Abscess	0	0	0	1 (<1)
Peritonsillar Abscess	0	0	0	1 (<1)
Pharyngitis Streptococcal	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Pneumonia Bacterial	0	0	0	1 (<1)

Special AE Interest Term Preferred Term	Treatment Choice (TC) SC (N=29) n (%)	Cytarabine (N=208) n (%)	Total TC (N=237) n (%)	DACOGEM (N=238) n (%)
Infection (continued)				
Pneumonia Herpes Viral	0	0	0	1 (<1)
Pneumonia Klebsiella	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Pneumonia Mycoplasma	0	0	0	1 (<1)
Pneumonia Primary Atypical	0	0	0	1 (<1)
Proteus Infection	0	0	0	1 (<1)
Pseudomonas Bacteraemia	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Pulpitis Dental	0	0	0	1 (<1)
Pyelonephritis	0	0	0	1 (<1)
Pyelonephritis Acute	0	0	0	1 (<1)
Pyelonephritis Chronic	0	0	0	1 (<1)
Pyoderma Gangrenosum	0	0	0	1 (<1)
Rash Pustular	0	0	0	1 (<1)
Scrotal Abscess	0	0	0	1 (<1)
Septic Embolus	0	0	0	1 (<1)
Soft Tissue Infection	0	0	0	1 (<1)
Splenic Abscess	0	0	0	1 (<1)
Staphylococcal Sepsis	1 (3)	0	1 (<1)	1 (<1)
Streptococcal Sepsis	0	0	0	1 (<1)
Subcutaneous Abscess	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Tooth Infection	0	0	0	1 (<1)
Urinary Tract Infection Bacterial	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Urinary Tract Infection Enterococcal	0	0	0	1 (<1)
Urosepsis	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Viral Infection	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Viral Upper Respiratory Tract Infection	0	0	0	1 (<1)
Wound Abscess	0	0	0	1 (<1)
Acute Tonsillitis	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Bronchiectasis	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Carbuncle	0	2 (1)	2 (1)	0
Ear Infection	0	2 (1)	2 (1)	0
Enterococcal Bacteraemia	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Epiglottitis	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Erythrasma	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Fungal Infection	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Special AE Interest Term Preferred Term	Treatment Choice (TC) SC (N=29) n (%)	Cytarabine (N=208) n (%)	Total TC (N=237) n (%)	DACOGEM (N=238) n (%)
Infection (continued)				
Helicobacter Infection	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Hepatosplenic Candidiasis	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Labyrinthitis	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Nasal Abscess	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Neutropenic Infection	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Oral Infection	0	2 (1)	2 (1)	0
Orchitis	1 (3)	0	1 (<1)	0
Osteitis	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Periodontal Infection	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Pharyngeal Abscess	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Pyothorax	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Sinusitis Fungal	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Varicophlebitis	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Vulval Abscess	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Bleeding	9 (31)	99 (48)	108 (46)	122 (51)
Epistaxis	2 (7)	34 (16)	36 (15)	39 (16)
Petechiae	0	16 (8)	16 (7)	25 (11)
Haematoma	1 (3)	11 (5)	12 (5)	15 (6)
Contusion	1 (3)	11 (5)	12 (5)	14 (6)
Gingival Bleeding	0	12 (6)	12 (5)	14 (6)
Haemoptysis	1 (3)	9 (4)	10 (4)	12 (5)
Haematuria	0	6 (3)	6 (3)	10 (4)
Mouth Haemorrhage	0	6 (3)	6 (3)	9 (4)
Conjunctival Haemorrhage	0	3 (1)	3 (1)	8 (3)
Echymosis	0	9 (4)	9 (4)	7 (3)
Haemorrhage	0	4 (2)	4 (2)	7 (3)
Gastrointestinal Haemorrhage	1 (3)	10 (5)	11 (5)	6 (3)
Purpura	1 (3)	6 (3)	7 (3)	6 (3)
Haemorrhage Intracranial	0	1 (<1)	1 (<1)	5 (2)
Coagulopathy	1 (3)	3 (1)	4 (2)	4 (2)
Eye Haemorrhage	0	2 (1)	2 (1)	4 (2)
Cerebral Haemorrhage	0	0	0	3 (1)
Rectal Haemorrhage	0	7 (3)	7 (3)	3 (1)

Special AE Interest Term Preferred Term	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=237) n (%)	DACOGEN (N=238) n (%)
	SC (N=29) n (%)	Cytarabine (N=208) n (%)		
Bleeding (continued)				
Retinal Haemorrhage	0	0	0	3 (1)
Skin Haemorrhage	0	4 (2)	4 (2)	3 (1)
Anal Haemorrhage	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)
Blood Blister	0	3 (1)	3 (1)	2 (1)
Catheter Site Haemorrhage	0	0	0	2 (1)
Ear Haemorrhage	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)
Gastric Haemorrhage	0	2 (1)	2 (1)	2 (1)
Haematochezia	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)
Haemorrhage Subcutaneous	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)
Injection Site Haematoma	0	0	0	2 (1)
Melaena	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)
Oral Mucosal Petechiae	0	4 (2)	4 (2)	2 (1)
Post Procedural Haemorrhage	0	2 (1)	2 (1)	2 (1)
Subcutaneous Haematoma	0	2 (1)	2 (1)	2 (1)
Thrombocytopenic Purpura	0	0	0	2 (1)
Vaginal Haemorrhage	0	2 (1)	2 (1)	2 (1)
Abdominal Wall Haematoma	0	0	0	1 (<1)
Catheter Site Haematoma	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
eyelid Bleeding	0	0	0	1 (<1)
Gastritis Haemorrhagic	0	0	0	1 (<1)
Haemarthrosis	0	3 (1)	3 (1)	1 (<1)
Haematemesis	0	0	0	1 (<1)
Haemorrhagic Diathesis	0	2 (1)	2 (1)	1 (<1)
Haemorrhoidal Haemorrhage	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Infusion Site Haematoma	0	0	0	1 (<1)
Infusion Site Haemorrhage	0	0	0	1 (<1)
Intestinal Haemorrhage	0	2 (1)	2 (1)	1 (<1)
Lip Haematoma	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Mucosal Haemorrhage	0	0	0	1 (<1)
Oesophagitis Haemorrhagic	0	0	0	1 (<1)
Periorbital Haematoma	0	0	0	1 (<1)
Post Procedural Haematoma	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Pulmonary Haemorrhage	0	0	0	1 (<1)
Retroperitoneal Haemorrhage	0	0	0	1 (<1)
Special AE Interest Term Preferred Term	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=237) n (%)	DACOGEN (N=238) n (%)
	SC (N=29) n (%)	Cytarabine (N=208) n (%)		
Bleeding (continued)				
Spontaneous Haematoma	0	0	0	1 (<1)
Subarachnoid Haemorrhage	0	0	0	1 (<1)
Subdural Haematoma	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Upper Gastrointestinal Haemorrhage	0	0	0	1 (<1)
Diarrhoea Haemorrhagic	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Extradural Haematoma	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Genital Haemorrhage	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Haematuria Traumatic	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Haemorrhage Urinary Tract	0	2 (1)	2 (1)	0
Haemorrhagic Cyst	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Haemorrhagic Disorder	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Implant Site Haemorrhage	1 (3)	0	1 (<1)	0
Infusion Site Bruising	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Nocturia	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Scleral Haemorrhage	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Small Intestinal Haemorrhage	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Subdural Haemorrhage	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Vitreous Haemorrhage	1 (3)	1 (<1)	2 (1)	0
Rash	3 (10)	35 (17)	38 (16)	54 (23)
Rash	2 (7)	11 (5)	13 (5)	17 (7)
Transfusion Reaction	0	9 (4)	9 (4)	15 (6)
Erythema	0	1 (<1)	1 (<1)	6 (3)
Dermatitis Allergic	0	1 (<1)	1 (<1)	5 (2)
Allergic Transfusion Reaction	0	4 (2)	4 (2)	4 (2)
Rash Macular	0	1 (<1)	1 (<1)	3 (1)
Drug Hypersensitivity	0	7 (3)	7 (3)	2 (1)
Injection Site Reaction	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)
Rash Erythematous	0	4 (2)	4 (2)	2 (1)
Rash Maculo-Papular	0	0	0	2 (1)
Toxic Skin Eruption	0	0	0	2 (1)
Acute Febrile Neutrophilic Dermatoses	0	0	0	1 (<1)
Catheter Site Erythema	0	2 (1)	2 (1)	1 (<1)
Dermatitis Contact	0	0	0	1 (<1)

Special AE Interest Term Preferred Term	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=237) n (%)	DACOGEN (N=238) n (%)
	SC (N=29) n (%)	Cytarabine (N=208) n (%)		
Rash (continued)				
Erythema Nodosum	0	0	0	1 (<1)
Hypersensitivity	1 (3)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)
Injection Site Erythema	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Injection Site Erythema	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Injection Site Rash	0	0	0	1 (<1)
Rash Papular	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Rash Pruritic	0	3 (1)	3 (1)	1 (<1)
Cardiac Non-Rhythm	2 (7)	25 (12)	27 (11)	44 (18)
Cardiac Failure Congestive	0	1 (<1)	1 (<1)	8 (3)
Cardiac Murmur	0	4 (2)	4 (2)	7 (3)
Cardiac Arrest	0	3 (1)	3 (1)	5 (2)
Cardiac Failure	1 (3)	3 (1)	4 (2)	4 (2)
Angina Pectoris	0	4 (2)	4 (2)	3 (1)
Myocardial Infarction	0	1 (<1)	1 (<1)	3 (1)
Acute Myocardial Infarction	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)
Myocardial Ischaemia	0	0	0	2 (1)
Pericardial Effusion	0	0	0	2 (1)
Aortic Valve Stenosis	0	0	0	1 (<1)
Cardiac Disorder	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Cardiac Valve Disease	0	0	0	1 (<1)
Cardio-Respiratory Arrest	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Cardiomegaly	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Cardiomyopathy	0	2 (1)	2 (1)	1 (<1)
Cardiopulmonary Failure	0	0	0	1 (<1)
Cardiovascular Insufficiency	1 (3)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)
Circulatory Collapse	0	0	0	1 (<1)
Coronary Artery Disease	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Left Ventricular Failure	0	0	0	1 (<1)
Myocardial Fibrosis	0	0	0	1 (<1)
Tricuspid Valve Incompetence	0	0	0	1 (<1)
Ventricular Dysfunction	0	0	0	1 (<1)
Cardiac Failure Acute	0	4 (2)	4 (2)	0
Cardiac Failure Chronic	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Special AE Interest Term Preferred Term	Treatment Choice (TC)		Total TC (N=237) n (%)	DACOGEN (N=238) n (%)
	SC (N=29) n (%)	Cytarabine (N=208) n (%)		
Cardiac Non-Rhythm (continued)				
Oedema Due To Cardiac Disease	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Cardiac Rhythm	6 (21)	43 (21)	49 (21)	43 (18)
Atrial Fibrillation	2 (7)	18 (9)	20 (8)	16 (7)
Tachycardia	3 (10)	11 (5)	14 (6)	12 (5)
Atrial Flutter	0	0	0	4 (2)
Palpitations	0	7 (3)	7 (3)	4 (2)
Arrhythmia	0	5 (2)	5 (2)	3 (1)
Supraventricular Tachycardia	1 (3)	1 (<1)	2 (1)	3 (1)
Arrhythmia Supraventricular	0	0	0	2 (1)
Atrial Tachycardia	0	0	0	2 (1)
Extrasystoles	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)
Supraventricular Extrasystoles	0	1 (1)	2 (1)	2 (1)
Sick Sinus Syndrome	0	0	0	1 (<1)
Sinus Tachycardia	0	0	0	1 (<1)
Ventricular Fibrillation	0	0	0	1 (<1)
Bradycardia	0	2 (1)	2 (1)	0
Bundle Branch Block Right	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Cardiac Fibrillation	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Tachyarrhythmia	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Ventricular Arrhythmia	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Major CNS	0	7 (3)	7 (3)	11 (5)
Haemorrhage Intracranial	0	1 (<1)	1 (<1)	5 (2)
Cerebral Haemorrhage	0	0	0	3 (1)
Brain Oedema	0	2 (1)	2 (1)	1 (<1)
Cerebral Infarction	0	0	0	1 (<1)
Cerebrovascular Accident	0	0	0	1 (<1)
Subarachnoid Haemorrhage	0	0	0	1 (<1)
Subdural Haematoma	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Cerebral Ischaemia	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Extradural Haematoma	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Subdural Haemorrhage	0	1 (<1)	1 (<1)	0

22 **Fazit der
Autoren**

Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel¹

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
DACO-016	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Niedrig ¹

¹ Im Bezug auf die a priori geplanten Analysen

Bewertung des Verzerrungspotenzials für den primären Endpunkt:

Gesamtüberleben¹

Studie	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs-potenzial Endpunkt
DACO-016	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Ja ¹	Hoch

¹ Es bestand nach Progression die Möglichkeit eines Crossovers.

Bewertung des Verzerrungspotenzials weiterer relevanter (sekundären/tertiären) Endpunkte:

(Hinweis: zu vollständigen Darstellung ist auch das Verzerrungspotential für Endpunkte ohne Eingang in die Bewertung angegeben)

Responsebezogene Endpunkte (CR, CRp, CRc, CRi, Dauer einer CR und CRp)¹

Studie	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs-potenzial Endpunkt
DACO-016	Niedrig	Ja ¹	Ja	Nein	Nein	Niedrig

¹ Die Beurteilung der Response erfolgte mit Hilfe von im Studienprotokoll definierter und objektiv beurteilter Kriterien durch ein unabhängiges und verblindetes Reviewkomitee.

Transfusionsunabhängigkeit¹

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs- potenzial Endpunkt
DACO-016	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Ja ¹	Hoch

¹ Die klinische Entscheidung, eine Transfusion mit Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentrationen vorzunehmen, oblag den Prüfarzten.

Ereignisfreies Überleben (EFS)¹

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs- potenzial Endpunkt
DACO-016	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Ja	Hoch

¹ Es handelt sich um einen kombinierten klinischen Endpunkt. Es bestand nach Progression die Möglichkeit eines Crossovers. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund dessen möglicherweise hoch verzerrt.

Progressionsfreies Überleben (PFS)¹

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs- potenzial Endpunkt
DACO-016	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Ja ¹	Hoch

¹ Es handelt sich um einen kombinierten klinischen Endpunkt von Krankheitsprogression und Gesamtüberleben. Es bestand nach Progression die Möglichkeit eines Crossovers. Das Verzerrungspotenzial hinsichtlich einer Feststellung der Progression als responsebezogener Endpunkte (Progressive Disease, PD) ist niedrig einzustufen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist jedoch aufgrund des Crossovers möglicherweise hoch verzerrt.

Rezidivfreies Überleben (RFS) ¹

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs- potenzial Endpunkt
DACO-016	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Ja ¹	Hoch

¹ Es handelt sich um einen kombinierten klinischen Endpunkt. Es bestand nach Progression die Möglichkeit eines Crossovers. Das Verzerrungspotenzial hinsichtlich einer Feststellung der Progression als responsebezogener Endpunkte (Progressive Disease, PD) ist niedrig einzustufen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist jedoch aufgrund des Crossovers möglicherweise hoch verzerrt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Allgemeinzustand anhand EORTC QLQ-C30) ¹

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs- potenzial Endpunkt
DACO-016	Niedrig	Nein ¹	Unklar ¹	Nein	Nein	Hoch

¹ Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht abschließend einschätzbar. Der Anteil an nicht ausgefüllten aber erwarteten Fragebögen war geringer als 95%. Zudem besteht vor allem bei subjektiven Endpunktparametern ein hohes Verzerrungspotenzial, wenn ein offenes Studiendesign gewählt wurde.

Fatigue Subskala (anhand EORTC QLQ-C30) ¹

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs- potenzial Endpunkt
DACO-016	Niedrig	Nein ¹	Unklar ¹	Nein	Nein	Hoch

¹ Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht abschließend einschätzbar. Der Anteil an nicht ausgefüllten aber erwarteten Fragebögen war geringer als 95%. Zudem besteht vor allem bei subjektiven Endpunktparametern ein hohes Verzerrungspotenzial, wenn ein offenes Studiendesign gewählt wurde.

Nächte im Krankenhaus (Hospitalisierungen) ¹

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs- potenzial Endpunkt
DACO-016	Niedrig	Nein ¹	Ja	Nein	Nein	Unklar

¹ Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Tatsache, 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 erfolgte.