Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fostamatinib (Tavlesse®)

Grifols Deutschland GmbH

Modul 4A

Chronische Immunthrombozytopenie bei Erwachsenen, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 26.06.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 11
Abkürzungsverzeichnis ... 15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 18
4.2 Methodik ... 25
4.2.1 Fragestellung ... 25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 26
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 32
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA ... 33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 37
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 45
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 46
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 47
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 53
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 53
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 53
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 55
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 56
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA ... 57
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 58
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 59
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 59
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 70
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 70
4.3.1.3.1 Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte – RCT ... 71
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT ... 74
4.3.1.3.1.2 Thrombozytenansprechen - RCT ... 75

4.3.1.3.1.3 Häufigkeit und Schwere von Blutungen ... 88
4.3.1.3.1.4 Einsatz von Rettungsmedikation - RCT ... 96
4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 103
4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse - RCT ... 120
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 205
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 220
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 221
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 221
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 221
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 222
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 223
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 223
4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA ... 224
4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: indirekte Vergleiche ... 224
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 224
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 225
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 225
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 227
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 228
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 228
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 228
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 228
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 229
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 229
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 231
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 231
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 231
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 231
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 231
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 233
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 234
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA ... 234
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen ... 235
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 235
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 235
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 239
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 240
4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen ... 240
4.3.2.3.3.2 Thrombozytenansprechen ... 241
4.3.2.3.3.3 Häufigkeit und Schwere von Blutungen ... 247
4.3.2.3.3.4 Anwendung von Rettungsmedikation ... 249
4.3.2.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen ... 250

4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen 254
4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 265
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 265
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 265
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 265
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 266
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 271
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 271
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 271
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 271
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 272
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 272
4.6 Referenzliste 273
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 278
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 286
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 290
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 292
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 391
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 420
Anhang 4-G : Im Dossier nicht dargestellte Forests-Plots der Meta-Analyse 452
Anhang 4-H : Subgruppenanalysen 480

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Fostamatinib (direkt vergleichende Studien) ... 18
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Fostamatinib (direkt vergleichende Studien) ... 27
Tabelle 4-3: Ausschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Fostamatinib (direkt vergleichende Studien) ... 28
Tabelle 4-4: Einschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Fostamatinib (indirekte Vergleiche) ... 29
Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte, die im Dossier dargestellt werden ... 38
Tabelle 4-6: Kriterien für die Ermittlung des *ITP bleeding score* (IBLS). Modifiziert nach Page et al., 2007 ([21]) ... 41
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 54
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 55
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 57
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 58
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 59
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 61
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 62
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 047) ... 62
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 048) ... 65
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 70
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 71
Tabelle 4-18: Operationalisierung der Mortalität ... 74
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 74
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Thrombozytenansprechens ... 75

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Thrombozytenansprechen (alle Operationalisierungen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-22: Ergebnisse für das stabile Thrombozytenansprechen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 047 und 048) 77
Tabelle 4-23: Ergebnisse für das stabile Thrombozytenansprechen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 79
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Thrombozytenansprechen zu Woche 12 und Woche 24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 047 und 048) 81
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Thrombozytenansprechen zu Woche 12 und Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 83
Tabelle 4-26: Ergebnisse für das Thrombozytenansprechen zu Woche 12 und Woche 24 bei Patienten mit einem Ausgangs-Thrombozytenwert von $< 15 \times 10^9$/l aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-27: Ergebnisse für das Thrombozytenansprechen zu Woche 12 und Woche 24 bei Patienten mit einem Ausgangs-Thrombozytenwert von $< 15 \times 10^9$/l – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 87
Tabelle 4-28: Operationalisierung der Häufigkeit und Schwere von Blutungen 88
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Häufigkeit und Schwere von Blutungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Häufigkeit und Schwere von Blutungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 047 und 048) 90
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Häufigkeit und Schwere von Blutungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 95
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Einsatzes von Rettungsmedikation 96
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Einsatz von Rettungsmedikation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Einsatz von Rettungsmedikation – RCT 97
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Einsatz von Rettungsmedikation – Zeit bis zur ersten Gabe von Rettungsmedikation– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Einsatz von Rettungsmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 102
Tabelle 4-37: Einsatz von Rettungsmedikation – Zeit bis zur ersten Gabe von Rettungsmedikation (Meta-Analyse) 103
Tabelle 4-38: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung der PCS und MCS des SF-36 zu Woche 12 und 24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
Tabelle 4-41: Deskriptive Darstellung der einzelnen Domänen des SF-36 zu Woche 12 und Woche 24 110

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Veränderung der PCS und MCS des SF-36 zu Woche 12 und 24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 119
Tabelle 4-43: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – RCT 120
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
Tabelle 4-45: Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen (Todesfälle, UE, UE nach Schweregrad, SUE, Abbruch aufgrund von UE) 123
Tabelle 4-46: Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen (Todesfälle, UE, UE nach Schweregrad, SUE, Abbruch aufgrund von UE) – Sensitivitätsanalyse 126
Tabelle 4-47: Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen (Todesfälle, UE, UE nach Schweregrad, SUE, Abbruch aufgrund von UE) – Sensitivitätsanalyse (Darstellung zu Woche 12) 129
Tabelle 4-48: UE die zum Studienabbruch führen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 047 und 048) 131
Tabelle 4-49: Rate der UE nach SOC/PT (UE, die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm auftreten) 135
Tabelle 4-50: Rate der SUE nach SOC/PT (SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftreten) 143
Tabelle 4-51: Schwere UE nach SOC/PT (UE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten) 145
Tabelle 4-52: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse – Neutropenie 147
Tabelle 4-53: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse – gastrointestinale Beschwerden 150
Tabelle 4-54: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse – Infektionen 155
Tabelle 4-55: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse – erhöhte Transaminasen im Blut 157
Tabelle 4-56: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse – erhöhtes Bilirubin im Blut 162
Tabelle 4-57: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse – Hypertonie 164
Tabelle 4-58: Ergebnisse für UEs der MedDRA-SMQ „Blutungen“ 170
Tabelle 4-59: Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen (Todesfälle, UE, UE nach Schweregrad, SUE, Abbruch aufgrund von UE) (Meta-Analyse) 174
Tabelle 4-60: Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen (Todesfälle, UE, UE nach Schweregrad, SUE, Abbruch aufgrund von UE) – Sensitivitätsanalyse (Nichtberücksichtigung von Blutungsereignissen, Meta-Analyse) 175
Tabelle 4-61: Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen (Todesfälle, UE, UE nach Schweregrad, SUE, Abbruch aufgrund von UE) – Sensitivitätsanalyse (Raten zu Woche 12, Meta-Analyse) 177
Tabelle 4-62: UE die zum Studienabbruch führen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 179
Tabelle 4-63: Rate der UE nach SOC/PT (UE, die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm auftreten) (Meta-Analyse) 186

Tabelle 4-64: Rate der SUE nach SOC/PT (SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftreten) (Meta-Analyse) ... 191
Tabelle 4-65: Schwere UE nach SOC/PT (UE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten) (Meta-Analyse) ... 192
Tabelle 4-66: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse – Neutropenie (Meta-Analyse) ... 194
Tabelle 4-67: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse – gastrointestinale Beschwerden (Meta-Analyse) ... 196
Tabelle 4-68: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse – Infektionen (Meta-Analyse) ... 198
Tabelle 4-69: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse – erhöhte Transaminasen im Blut (Meta-Analyse) ... 200
Tabelle 4-70: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse – Hypertonie (Meta-Analyse) ... 202
Tabelle 4-71: Ergebnisse für UEs der MedDRA-SMQ „Blutungen“ – Meta-Analyse ... 204
Tabelle 4-72: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ... 206
Tabelle 4-73: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt – Ergebnisse der Meta-Analyse ... 209
Tabelle 4-74: Subgruppenanalyse für die Veränderung des SF-36 (PCS) - Alter ... 212
Tabelle 4-75: Subgruppenanalyse für die Veränderung des SF-36 (MCS) – Thrombozytenzahl zu Baseline ... 213
Tabelle 4-76: Subgruppenanalyse für die Veränderung des WHO-Blutungsgrades - Geschlecht ... 214
Tabelle 4-77: Subgruppenanalyse für das Thrombozytenansprechen zu Woche 12 – Thrombozytenzahl zu Baseline ... 215
Tabelle 4-78: Subgruppenanalyse für das Thrombozytenansprechen zu Woche 12 - Region ... 216
Tabelle 4-79: Subgruppenanalyse für die Gesamtrate UE - Alter ... 217
Tabelle 4-80: Subgruppenanalyse für das Auftreten von Diarrhö – vorangegangene Splenektomie ... 218
Tabelle 4-81: Subgruppenanalyse für das Auftreten von Infektionen - Region ... 219
Tabelle 4-82: Effektschätzer für Abbrüche aufgrund von UE für die Subgruppe der weiblichen Patienten ... 220
Tabelle 4-83: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – indirekte Vergleiche ... 222
Tabelle 4-84: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – indirekte Vergleiche ... 222
Tabelle 4-85: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – indirekte Vergleiche ... 223
Tabelle 4-86: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – indirekte Vergleiche ... 224
Tabelle 4-87: Studienpool – indirekte Vergleiche ... 224

Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 225
Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 226
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 226
Tabelle 4-91: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 226
Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 228
Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 229
Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 230
Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 230
Tabelle 4-96: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen 231
Tabelle 4-97: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen 232
Tabelle 4-98: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen 234
Tabelle 4-99: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – weitere Untersuchungen 234
Tabelle 4-100: Studienpool – weitere Untersuchungen 235
Tabelle 4-101: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 236
Tabelle 4-102: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 237
Tabelle 4-103: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 049) 237
Tabelle 4-104: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 239
Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte – weitere Untersuchungen 240
Tabelle 4-106: Operationalisierung der Mortalität 240
Tabelle 4-107: Operationalisierung des Thrombozytenansprechens in Studie 049 – weitere Untersuchungen 241
Tabelle 4-108: Ergebnisse für das stabile Thrombozytenansprechen – Version 1 – weitere Untersuchungen 243
Tabelle 4-109: Ergebnisse zum stabilen Thrombozytenansprechen – Version 2 (Cross-Over-Analyse) – weitere Untersuchungen 244
Tabelle 4-110: Ergebnisse zur Dauer des Thrombozytenansprechens – weitere Untersuchungen 245

Tabelle 4-111: Operationalisierung der Häufigkeit und Schwere von Blutungen– weitere Untersuchungen 247
Tabelle 4-112: Ergebnisse für die Häufigkeit und Schwere von Blutungen – weitere Untersuchungen 248
Tabelle 4-113: Operationalisierung der Anwendung von Rettungsmedikation – weitere Untersuchungen 249
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Einsatz von Rettungsmedikation – weitere Untersuchungen 250
Tabelle 4-115: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – weitere Untersuchungen 250
Tabelle 4-116: Deskriptive Darstellung der einzelnen Domänen des SF-36 – weitere Untersuchungen 252
Tabelle 4-117: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen 255
Tabelle 4-118: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen 257
Tabelle 4-119: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UEs, die bei ≥ 5 % der Patienten auftraten) – weitere Untersuchungen 258
Tabelle 4-120: Ergebnisse für SUE – weitere Untersuchungen 259
Tabelle 4-121: Rate der UE, die zu Unterbrechungen der Therapie führen – weitere Untersuchungen 261
Tabelle 4-122: Rate der UE, die zum Abbruch der Therapie führen – weitere Untersuchungen 263
Tabelle 4-123: Raten der UEs von speziellem Interesse – weitere Untersuchungen 264
Tabelle 4-124: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 265
Tabelle 4-125: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 271
Tabelle 4-126 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in EMBASE 279
Tabelle 4-127 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in MEDLINE 279
Tabelle 4-128 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in der Cochrane Library 280
Tabelle 4-129 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in EMBASE 280
Tabelle 4-130 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in MEDLINE 281
Tabelle 4-131 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in der Cochrane Library 281
Tabelle 4-132 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in EMBASE 282
Tabelle 4-133 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in MEDLINE 282
Tabelle 4-134 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in der Cochrane Library 283
Tabelle 4-135 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in EMBASE 284
Tabelle 4-136 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in MEDLINE 284
Tabelle 4-137 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in der Cochrane Library 285

Tabelle 4-138: Dokumentation der Suchstrategie in ClinicalTrials.gov 286
Tabelle 4-139: Dokumentation der Suchstrategie im EU Clinical Trials Register 287
Tabelle 4-140: Dokumentation der Suche in der International Clinical Trials Registry Platform 287
Tabelle 4-141: Dokumentation der Suchstrategie in ClinicalTrials.gov 287
Tabelle 4-142: Dokumentation der Suchstrategie im EU Clinical Trials Register 288
Tabelle 4-143: Dokumentation der Suche in der International Clinical Trials Registry Platform 288
Tabelle 4-144: Dokumentation der Suchstrategie in ClinicalTrials.gov 288
Tabelle 4-145: Dokumentation der Suchstrategie im EU Clinical Trials Register 288
Tabelle 4-146: Dokumentation der Suche in der International Cinical Trials Registry Platform 289
Tabelle 4-147: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche 290
Tabelle 4-148: Ausgeschlossene Studien aus Studienregistern - ClinicalTrials.gov 292
Tabelle 4-149: Ausgeschlossene Studien aus Studienregistern - EU-CTR 301
Tabelle 4-150: Ausschluss von Studien aus Studienregistern - WHO ICTRP 304
Tabelle 4-151: Liste der ausgeschlossenen Studien aus Studienregistern – ClinicalTrials.gov 307
Tabelle 4-152: Liste der ausgeschlossenen Studien aus Studienregistern - EU-CTR 327
Tabelle 4-153: Liste der ausgeschlossenen Studien aus Studienregistern - WHO ICTRP 335
Tabelle 4-154: Ausgeschlossene Studien aus Studienregistern - ClinicalTrials.gov 367
Tabelle 4-155: Ausgeschlossene Studien aus Studienregistern - EU-CTR 377
Tabelle 4-156: Ausgeschlossene Studien aus Studienregistern - WHO ICTRP 380
Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 047 392
Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 048 403
Tabelle 4-159: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 049 413
Tabelle 4-160 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 047 421
Tabelle 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 048 429
Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 049 (Interimsauswertung) 437

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 56

Abbildung 4-2: Studiendesign der Studien 047 und 048 67

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für das stabile Thrombozytenansprechen – RCT; Fostamatinib versus Placebo 79

Abbildung 4-4: Meta-Analyse für das Thrombozytenansprechen zu Woche 12 – RCT; Fostamatinib versus Placebo 83

Abbildung 4-5: Meta-Analyse für das Thrombozytenansprechen zu Woche 24 – RCT; Fostamatinib versus Placebo 83

Abbildung 4-6: Meta-Analyse für das Thrombozytenansprechen zu Woche 12 bei Patienten mit einem Ausgangs-Thrombozytenwert von $< 15 \times 10^9$/l – RCT; Fostamatinib versus Placebo 87

Abbildung 4-7: Meta-Analyse für das Thrombozytenansprechen zu Woche 24 bei Patienten mit einem Ausgangs-Thrombozytenwert von $< 15 \times 10^9$/l – RCT; Fostamatinib versus Placebo 87

Abbildung 4-8: Meta-Analyse für die Häufigkeit und Schwere von Blutungen – Veränderung des IBLS gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 12 – RCT; Fostamatinib versus Placebo 94

Abbildung 4-9: Meta-Analyse für die Häufigkeit und Schwere von Blutungen – Veränderung des IBLS gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 24 – RCT; Fostamatinib versus Placebo 94

Abbildung 4-10: Meta-Analyse für die Häufigkeit und Schwere von Blutungen – Veränderung des WHO-Blutungsgrades gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 12 – RCT; Fostamatinib versus Placebo 94

Abbildung 4-11: Meta-Analyse für die Häufigkeit und Schwere von Blutungen – Veränderung des WHO-Blutungsgrades gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 24 – RCT; Fostamatinib versus Placebo 95

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum Einsatz von Rettungsmedikation (Studie 047) 100

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum Einsatz von Rettungsmedikation (Studie 048) 100

Abbildung 4-14: Meta-Analyse für den Einsatz von Rettungsmedikation– RCT; Fostamatinib versus Placebo 101

Abbildung 4-15: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten Einsatz von Rettungsmedikation – RCT; Fostamatinib versus Placebo 102

Abbildung 4-16: Verlauf der Mittelwerte des SF-36 – PCS in Studie 047 109

Abbildung 4-17: Verlauf der Mittelwerte des SF-36 – MCS in Studie 047 109

Abbildung 4-18: Verlauf der Mittelwerte des SF-36 – PCS in Studie 048 110

Abbildung 4-19: Verlauf der Mittelwerte des SF-36 – MCS in Studie 048 110
Abbildung 4-20: Meta-Analyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – physische Summenskala (PCS) zu Woche 12 – RCT; Fostamatinib versus Placebo 117
Abbildung 4-21: Meta-Analyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – physische Summenskala (PCS) zu Woche 12 – RCT; Fostamatinib versus Placebo 117
Abbildung 4-22: Meta-Analyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – physische Summenskala (PCS) zu Woche 24 – RCT; Fostamatinib versus Placebo 117
Abbildung 4-23: Meta-Analyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – psychische Summenskala (MCS) zu Woche 4 – RCT; Fostamatinib versus Placebo 118
Abbildung 4-24: Meta-Analyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – psychische Summenskala (MCS) zu Woche 12 – RCT; Fostamatinib versus Placebo 118
Abbildung 4-25: Meta-Analyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – psychische Summenskala (MCS) zu Woche 24 – RCT; Fostamatinib versus Placebo 118
Abbildung 4-26: Meta-Analyse für die Rate der Todesfälle – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 172
Abbildung 4-27: Meta-Analyse für die Gesamtrate der UE – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 172
Abbildung 4-28: Meta-Analyse für die Rate der schweren UE – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 173
Abbildung 4-29: Meta-Analyse für die Rate der schwerwiegenden UE – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 173
Abbildung 4-30: Meta-Analyse für die Rate der Studienabbrüche aufgrund von UE – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 173
Abbildung 4-31: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Untersuchungen* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 181
Abbildung 4-32: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Untersuchungen: Alaninamino-transferase erhöht* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 181
Abbildung 4-33: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Gefäßerkrankungen* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 182
Abbildung 4-34: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Gefäßerkrankungen: Hypertonie* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 182
Abbildung 4-35: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 182
Abbildung 4-36: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 183
Abbildung 4-37: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Gastrointestinale Erkrankungen: Übelkeit* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 183
Abbildung 4-38: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 183
Abbildung 4-39: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Erkrankungen des Nervensystems* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 184

Abbildung 4-40: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerz* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 184
Abbildung 4-41: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Erkrankungen des Nervensystems: Schwindelgefühl* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 184
Abbildung 4-42: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Allgemeine Erkrankungen am Verabreichungsort* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 185
Abbildung 4-43: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 185
Abbildung 4-44: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 185
Abbildung 4-45: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums: Epistaxis* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 186
Abbildung 4-46: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 186
Abbildung 4-47: Meta-Analyse für SUE nach SOC und PT – *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*– RCT; Fostamatinib vs. Placebo 190
Abbildung 4-48: Meta-Analyse für SUE nach SOC und PT – *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie*– RCT; Fostamatinib vs. Placebo 190
Abbildung 4-49: Meta-Analyse für schwere UE nach SOC und PT – *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*– RCT; Fostamatinib vs. Placebo 192
Abbildung 4-50: Meta-Analyse für schwere UE nach SOC und PT – *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie*– RCT; Fostamatinib vs. Placebo 192
Abbildung 4-51: Meta-Analyse UE von speziellem Interesse – *Neutropenie* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 193
Abbildung 4-52: Meta-Analyse UE von speziellem Interesse – *Übelkeit*– RCT; Fostamatinib vs. Placebo 195
Abbildung 4-53: Meta-Analyse UE von speziellem Interesse – *Erbrechen*– RCT; Fostamatinib vs. Placebo 195
Abbildung 4-54: Meta-Analyse UE von speziellem Interesse – *Diarrhö*– RCT; Fostamatinib vs. Placebo 195
Abbildung 4-55: Meta-Analyse UE von speziellem Interesse – *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*– RCT; Fostamatinib vs. Placebo 197
Abbildung 4-56: Meta-Analyse UE von speziellem Interesse – *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwerwiegend)*– RCT; Fostamatinib vs. Placebo 197
Abbildung 4-57: Meta-Analyse UE von speziellem Interesse – *Alaninaminotransferase erhöht* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 199
Abbildung 4-58: Meta-Analyse UE von speziellem Interesse – *Aspartataminotransferase erhöht* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 199
Abbildung 4-59: Meta-Analyse UE von speziellem Interesse – *Blutdruck erhöht*– RCT; Fostamatinib vs. Placebo 201

Abbildung 4-60: Meta-Analyse UE von speziellem Interesse – *Hypertonie*– RCT; Fostamatinib vs. Placebo 201
Abbildung 4-61: Meta-Analyse für die SMQ „Blutungen“ (Gesamtrate) – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 203
Abbildung 4-62: Meta-Analyse für die SMQ „Blutungen“ (schwer) – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 203
Abbildung 4-63: Meta-Analyse für die SMQ „Blutungen“ (schwerwiegend) – RCT; Fostamatinib vs. Placebo 203
Abbildung 4-64: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich 223
Abbildung 4-65: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 233
Abbildung 4-66: Entwicklung der medianen Thrombozytenzahl im Verlauf der Studie 049. 246
Abbildung 4-67 Patientenfluss in der Studie 047 402
Abbildung 4-68 Patientenfluss in der Studie 048 412
Abbildung 4-69: Patientenfluss in der Studie 049 419

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
%-P.	Prozentpunkte
Bid	Zweimal täglich
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
CTR	*Clinical Trial Register*
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	*European Medicines Agency*
FDA	*Federal Drug Administration*
HR	Hazard Ratio
IBLS	*ITP bleeding score*
ICTRP	*International Clinical Trial Registry Platform*
IPD	*Individual patient data*
ITP	Immunthrombozytopenie
ITP-PAQ	*ITP Patient assessment questionnaire*
ITT	*Intention to treat*
IWRS	*Interactive web response system*
KI	Konfidenzintervall
LOCF	*Last observation carried forward*
LS	*Least squares*
MCS	*Mental component summary*
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MI	*Multiple imputation*
MID	*Minimal important difference*
MMRM	*Mixed effect Model Repeat Measurement*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
NE	Nicht erreicht
OR	Odds Ratio
PCS	*Physical component summary*

PP	*Per protocol population*
PT	*Preferred Terms* nach MedDRA
Qd	Einmal täglich
RCT	*Randomized Controlled Trial*
RR	Risk Ratio
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36	Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	*System Organ Class* nach MedDRA
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TRA	Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	*World Health Organization*

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Fostamatinib ist zur Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten zugelassen, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind. Für dieses Anwendungsgebiet soll im vorliegenden Dossier festgestellt werden, ob und in welchem Ausmaß Fostamatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Zusatznutzen aufweist.

Vom G-BA wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie Eltrombopag oder Romiplostim festgelegt. Dieser Festlegung wird im vorliegenden Dossier gefolgt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Darstellung des Zusatznutzens von Fostamatinib sind solche Studien relevant, die Fostamatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit chronischer ITP und Therapieresistenz gegenüber anderen Behandlungsarten untersuchen. Bevorzugt werden Studien der höchsten Evidenzstufe, also randomisierte, kontrollierte Studien (RCT). Die Studiendauer soll dabei mindestens 24 Wochen betragen, und die erhobenen Endpunkte sollen patientenrelevant sein. Darüber hinaus wurden nur Publikationen mit einem Mindestmaß an Informationsgehalt aus Publikationen in englischer oder deutscher Sprache berücksichtigt. Als Mindestmaß an Informationsgehalt gilt dabei ein Informationsumfang, der die Bewertung der Daten gemäß den Kriterien der evidenzbasierten Medizin erlaubt. Die Einschlusskriterien sind in Tabelle 4-1 angegeben.

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Fostamatinib (direkt vergleichende Studien)

Einschlusskriterien (E)			**Begründung**
E1	**Patientenpopulation**	Erwachsene Patienten mit chronischer ITP, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind	Patientenpopulation wie im Anwendungsgebiet von Fostamatinib definiert [1]
E2	**Intervention**	Fostamatinib entsprechend der Fachinformation	Dosierung und Anwendung, die der Zulassung von Fostamatinib entspricht
E3	**Komparator**	Eltrombopag oder Romiplostim entsprechend der jeweiligen Fachinformation	Der Komparator wie in der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert.
E4	**Endpunkte**	Die Studie muss mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt erheben	Vgl. 5. Kapitel §3 der VerfO des G-BA

E5	**Studientyp und -design**	Randomisierte, kontrollierte Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen	Bewertung auf Basis der höchsten Evidenzstufe (5. Kapitel § 5 Abs. 3 Satz 2 der VerfO des G-BA); Bewertung des Zusatznutzens in einer chronischen Erkrankung.
E6	**Publikationstyp**	Volltextpublikation oder Studienbericht in deutscher oder englischer Sprache	Mindestmaß an Informationsgehalt zur Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Kriterien der evidenzbasierten Medizin
VerfO: Verfahrensordnung, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.			

Für einen ggf. durchzuführenden indirekten Vergleich werden zusätzlich Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen, die einen geeigneten Brückenkomparator aufweisen und im Studiendesign keine relevanten Abweichungen von der in Frage kommenden Studie zu Fostamatinib aufweisen. Dies umfasst auch die Anforderung, dass die Operationalisierung der Endpunkte zwischen den Studien übereinstimmen muss.

Datenquellen

Es existiert keine direkt vergleichende Evidenz von Fostamatinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Mögliche Komparatorstudien sind aufgrund von Abweichungen im Studiendesign nicht für einen indirekten Vergleich geeignet.

Für Fostamatinib liegen unter anderem deshalb nur Studien im Vergleich zu Placebo vor, weil der Einsatz von Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TRA) als Vergleichsmedikation aufgrund des erhöhten Risikos thromboembolischer Ereignisse kritisch zu sehen ist, vor allem im Kontext der bei Patienten mit ITP ohnehin erhöhten Neigung zu thromboembolischen Ereignissen. Zudem steht man bei Einsatz von TRA im Kontrollarm vor dem Problem, dass die Verblindung erschwert ist: um eine orale und flexibel einnehmbare Therapie wie Fostamatinib mit einer wöchentlichen subkutanen Injektion oder aber einer mit diätischen Einschränkungen verbundenen Therapie zu vergleichen, wäre ein kompliziertes *Double-Dummy-Design* notwendig, das die Patienten zusätzlich belasten und den Patienteneinschluss erschweren würde.

Nichtsdestoweniger dokumentieren die placebokontrollierten Zulassungsstudien C788-047 (Studie 047) und C788-048 (Studie 048) den Nutzen von Fostamatinib bei erwachsenen Patienten mit chronischer ITP, die auf vorangegangene Therapien nicht angesprochen haben.

Aus diesem Grund werden zur Feststellung des Zusatznutzens von Fostamatinib die beiden Zulassungsstudien Studie 047 und Studie 048 herangezogen. Bei beiden Studien handelt es sich um placebokontrollierte, randomisierte und doppelblinde Studien, die in mehreren Studienzentren in Nordamerika, Europa und Australien durchgeführt wurden. Das Ziel dieser Studien war die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Fostamatinib bei erwachsenen Patienten mit persistierender oder chronischer ITP.

Die Studien weisen ein identisches Studiendesign auf, das die Randomisierung der Patienten im Verhältnis 2:1 auf eine 24-wöchige Behandlung mit Fostamatinib und Placebo vorsah. Als Endpunkte dienten u.a. das Thrombozytenansprechen, d.h. die erreichte Erhöhung der Thrombozytenzahl zu Woche 12 und zum Studienende. Darüber hinaus wurde die Veränderung des Blutungsrisikos, der Einsatz von Rettungsmedikation sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Um die Sicherheit von Fostamatinib zu untersuchen, wurden zudem unerwünschte Ereignisse über den gesamten Studienzeitraum erfasst.

Ergänzend zu den beiden Zulassungsstudien werden die Ergebnisse der offenen Fortsetzungsstudie C-788-049 (Studie 049) dargestellt.

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

Das Verzerrungspotential wird für jede Studie sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene beschrieben. Die Dokumentation erfolgt in den dafür vorgesehenen Bewertungsbögen der Dossiervorlage (vgl. Anhang 4-F).

Bei den Studien 047 und 048 handelt es sich um doppelblinde RCTs und damit um Studien des höchsten Evidenzgrades. Es wird sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotential festgestellt.

Der Zusatznutzen von Fostamatinib wird auf Basis einer meta-analytischen Zusammenfassung der beiden Studien abgeleitet. Diese erfolgte nach der in Abschnitt 4.2.5.3 dargestellten Methodik und wird für jeden Endpunkt im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Da es sich bei dieser Meta-Analyse um Evidenz der Stufe Ib im Sinne von Kap 5. §5 Abs. 6 der Verfahrensordnung des G-BA handelt, kann von einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse ausgegangen werden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des Zusatznutzens von Fostamatinib erfolgt auf Grundlage der Meta-Analyse der Studien 047 und 048. Für die im Folgenden dargestellten patientenrelevanten Endpunkte liegen Ergebnisse aus der in diesem Dossier durchgeführten Analyse vor.

Mortalität

Für die Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (absolute Risikodifferenz 0,79 %-P., 95 %-KI: [−2,62; 4,20], p = 0,6513).

Morbidität

Thrombozytenansprechen

Der primäre Endpunkt der Studien 047 und 048 war das stabile Thrombozytenansprechen, definiert als das Erreichen einer Thrombozytenzahl von mindestens 50×10^9/l zu vier der sechs Visiten zwischen Studienwoche 14 und Studienwoche 24. Die Behandlung mit Fostamatinib führt zu einem signifikant häufigeren Ansprechen (absolute Risikodifferenz 15,02 %, 95 %-KI: [7,00; 23,00], p < 0,001).

Die statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Wirksamkeit von Fostamatinib wird durch zusätzlich erhobene, sekundäre Endpunkte zum Thrombozytenansprechen untermauert:

- Thrombozytenansprechen zu Woche 12 (Erreichen einer Thrombozytenzahl von mindestens 50×10^9/l zu Woche 12): absolute Risikodifferenz 18,67 %, 95 %-KI: [9,14; 28,20], p < 0,001.

- Thrombozytenansprechen zu Woche 24 (Erreichen einer Thrombozytenzahl von mindestens 50×10^9/l zu Woche 24): absolute Risikodifferenz 14,25 %, 95 %-KI: [6,35; 22,15], p < 0,001.

- Thrombozytenansprechen bei Patienten mit einer Baseline-Thrombozytenzahl von $< 15\times 10^9$/l zu Woche 12: absolute Risikodifferenz 16,03 %, 95 %-KI: [3,3; 28,80], p = 0,0138.

- Thrombozytenansprechen bei Patienten mit einer Baseline-Thrombozytenzahl von $< 15\times 10^9$/l zu Woche 24: absolute Risikodifferenz 14,82 %, 95 %-KI: [4,66; 24,97], p = 0,0042.

Häufigkeit und Schwere von Blutungen

In den Studien 047 und 048 wurde zudem die Häufigkeit und Schwere von Blutungen mit Hilfe des WHO-Blutungsgrades und des *ITP bleeding score* (IBLS) erfasst. Hier ist zu beachten, dass das Blutungsrisiko der Patienten durch die Einschlusskriterien bereits begrenzt und eine weitere Verbesserung in der Studie daher nicht zu erwarten war. Es ergeben sich für beide Blutungsskalen keine signifikanten Unterschiede zwischen Fostamatinib und dem Vergleichsarm, es wurden folgende Effektschätzer ermittelt:

- Veränderung des IBLS zu Woche 12: Differenz LS *mean change* −0,037; 95 %-KI: [−0,093; 0,020], p = 0,2046.

- Veränderung des IBLS zu Woche 24: Differenz LS *mean change* −0,046; 95 %-KI: [−0,102; 0,010], p = 0,1052.

- Veränderung des WHO-Blutungsgrades zu Woche 12: Differenz LS *mean change* −0,065; 95 %-KI: [−0,311; 0,180], p = 0,6020.

- Veränderung des WHO-Blutungsgrades zu Woche 24: Differenz LS *mean change* −0,097; 95 %-KI: [−0,336; 0,142], p = 0,4261.

Einsatz von Rettungsmedikation

In den Studien 047 und 048 war der Einsatz von Rettungsmedikation bei einer Thrombozytenzahl von weniger als 50×10^9/l und einem unmittelbaren Blutungsrisiko oder klinisch signifikanten Blutungen bzw. Schleimhautblutungen vorgesehen. Die Zahl der Patienten, die Rettungsmedikation benötigten, war unter der Behandlung mit Fostamatinib statistisch signifikant geringer als im Vergleichsarm, die absolute Risikodifferenz betrug

−18,19 %-P., (95 %-KI: [−34,32; −2,07], p = 0,0260). Dieser Vorteil von Fostamatinib bestätigte sich auch in einer Ereigniszeitanalyse. Die Hazard-Ratio für die Gabe von Rettungsmedikation beträgt 0,52 (95 %-KI: [0,29; 0,92], p = 0,0236). Damit bestätigt sich ein klinisch relevanter Nutzen von Fostamatinib bei der Vermeidung patientenrelevanter, negativer Ereignisse.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Studien 047 und 048 wurde begleitend der etablierte Fragebogen SF-36 zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Im Dossier wird zu diesem Endpunkt eine MMRM-Analyse dargestellt. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Fostamatinib- und dem Placebo-Arm, es wurden folgende Effektschätzer ermittelt:

- Veränderung der Körperlichen Summenskala zu Woche 12: Differenz LS *mean change* 1,29; 95 %-KI [−0,80; 3,38], p = 0,2257.
- Veränderung der Körperlichen Summenskala zu Woche 24: Differenz LS *mean change* 1,26; 95 %-KI [−1,13; 3,65], p = 0,3009.
- Veränderung der Psychischen Summenskala zu Woche 12: Differenz LS *mean change* −0,60; 95 %-KI [−3,64; 2,44], p = 0,6998.
- Veränderung der Psychischen Summenskala zu Woche 24: Differenz LS *mean change* 0,08; 95 %-KI [−3,40; 3,55], p = 0,9660.

Unerwünschte Ereignisse

Für die Gesamtrate der UE, der schweren UE, der schwerwiegenden UE sowie der Rate der UE, die zum Studienabbruch führten, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen:

- Gesamtrate der UE: absolute Risikodifferenz 8,65 %-P., 95 %-KI: [−4,83; 22,12], p = 0,6513.
- Rate der schweren UE: absolute Risikodifferenz −2,40 %-P., 95 %-KI: [−14,78; 9,99], p = 0,7044.
- Rate der SUE: absolute Risikodifferenz −9,95 %-P., 95 %-KI: [−23,47; 3,58], p = 0,1495.
- UE, die zum Studienabbruch führten: absolute Risikodifferenz 0,59 %-P., 95 %-KI: [−8,98; 10,17], p = 0,9032.

Bei der Betrachtung von UE auf Ebene der SOC und PT, die bei mehr als 10 % der Patienten in einem Studienarm auftreten, ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Fostamatinib für folgende SOC und PT:

- *Untersuchungen:* absolute Risikodifferenz 15,7 %-P., 95 %-KI: [3,41; 26,93], p = 0,0114.
    - *Alanin-Aminotransferase erhöht:* absolute Risikodifferenz 6,75 %-P., 95 %-KI: [2,00; 11,49], p = 0,0053.
- *Gastrointestinale Erkrankungen*: absolute Risikodifferenz 16,51 %-P., 95 %-KI: [0,63; 32,39], p = 0,0416.
    - *Diarrhö*: absolute Risikodifferenz 13,54 %-P., 95 %-KI: [0,54; 26,54], p = 0,0412.
    - *Übelkeit*: absolute Risikodifferenz 11,06 %-P., 95 %-KI: [0,36; 21,75], p = 0,0427.
- *Allgemeine Beschwerden am Verabreichungsort:* 8,87 %-P., 95 %-KI: [1,34; 16,40], p = 0,0210.

Außerdem trat das PT *Hypertonie* statistisch signifikant häufiger im Fostamatinib-Arm auf (absolute Risikodifferenz 12,74 %-P., 95 %-KI: [1,92; 23,57], p = 0,0210).

Die UE dieser Kategorien waren in der Regel von milder oder moderater Ausprägung und reversibel.

Bezüglich der Rate von schweren UE und SUE auf Ebene der SOC und PT ergaben sich keine relevanten, statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Fostamatinib- und dem Placebo-Arm.

In den Studien 047 und 048 wurden auch eine Reihe von UE von speziellem Interesse erhoben. Es ergaben sich Unterschiede zuungunsten von Fostamatinib für das Auftreten von *Neutropenien* (absolute Risikodifferenz 3,92 %-P., 95 %-KI: [0,15; 7,69], p = 0,0413), *Übelkeit*, *Diarrhö* (siehe oben), *Alanin- und Aspartat-Aminotransferase erhöht* (absolute Risikodifferenz für *Aspartat-Aminotransferase erhöht*: 3,70 %-P., 95 %-KI: [0,15; 7,26], p = 0,0412, *Alaninaminotransferase* siehe oben) sowie dem Auftreten einer *Hypertonie* (siehe oben). Die Ereignisse waren auch hier meist von milder oder moderater Ausprägung und reversibel.

Das Auftreten von Blutungsereignissen wurde mit Hilfe der MedDRA-Standardabfrage (SMQ) „Blutungen“ untersucht. Nicht schwere, schwere und schwerwiegende Blutungsereignisse waren im Fostamatinib-Arm seltener als im Placebo-Arm, allerdings erreicht der Unterschied keine statistische Signifikanz. Wie auch bei den Blutungsskalen war die erreichbare Verbesserung durch die Einschlusskriterien der Studien begrenzt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Da eine direkt vergleichende Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund notwendigen *Double-Dummy-Designs* zu zusätzlichen Belastungen für die Patienten führen würde, liegt für Fostamatinib keine direkt vergleichende Evidenz mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eltrombopag oder Romiplostim vor. Die Meta-Analyse der Studien 047 und 048 demonstriert dennoch die Rolle von Fostamatinib als klinisch wirksame und wichtige therapeutische Alternative für Patienten mit chronischer ITP, die gegenüber vorangegangenen Behandlungsarten therapieresistent sind. Fostamatinib zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Vorteil bezüglich des stabilen Thrombozytenansprechens sowie der Vermeidung von Rettungsmedikation. Unerwünschte Ereignisse waren in der Regel mild oder moderat ausgeprägt und reversibel. Es ergab sich kein Hinweis auf ein erhöhtes thromboembolisches Risiko unter der Behandlung mit Fostamatinib. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie wird ein solches Risiko hingegen berichtet.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich noch weitere Vorteile. Die Einnahme von Eltrombopag ist mit diätischen Restriktionen und dem Einhalten von Mindestabständen zu den Mahlzeiten verbunden. Romiplostim wird als subkutane Injektion verabreicht, die einmal wöchentlich unter ärztlicher Aufsicht stattfinden muss. Nur bei Eignung und nach einem Training ist der Patient zur Selbstanwendung in der Lage.

Fostamatinib weist demgegenüber den Vorzug der einfachen Handhabung und Einnahme auf. Fostamatinib wird als orale Tablette zur täglichen Einnahme verabreicht und kann vom ersten Tag an selbstständig durch den Patienten angewendet werden. Die Einnahme kann dabei mit oder ohne Nahrung erfolgen.

Es ergibt sich in der Gesamtschau für Fostamatinib insgesamt ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen*.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Dieses Dossier beschreibt den Zusatznutzen von Fostamatinib im zugelassenen Anwendungsgebiet, der Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind. Die Fragestellung für das Dossier lässt sich daher wie folgt formulieren:

Wie ist der Zusatznutzen von Fostamatinib in Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind, im Vergleich zu einer Therapie mit Eltrombopag oder Romiplostim?

Die einzelnen Aspekte dieser Fragestellung werden im Folgenden erläutert:

Patientenpopulation

Das Anwendungsgebiet, für das Fostamatinib laut Fachinformation zugelassen ist, lautet[1]:

Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind.

Intervention

Die zu untersuchende Intervention besteht in einer Behandlung mit Fostamatinib gemäß der Fachinformation [1]. Fostamatinib wird täglich in einer individuell anpassbaren Dosierung oral eingenommen. Die empfohlene Startdosis ist dabei 100 mg *bid*. Ist nach vier Wochen noch keine Thrombozytenzahl von mindestens 50×10^9/l erreicht, kann die Dosis auf 150 mg *bid* erhöht werden. Bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen kann die Dosis auf 100 mg *qd* reduziert werden.

Vergleichstherapie

Wie im Beratungsgespräch am 25.07.2019 (Vorgangsnummer 2019-B-116) durch den G-BA ausgeführt, ist die Evidenz für derzeit verfügbare Therapien im Anwendungsgebiet insgesamt limitiert. Basierend auf verfügbaren Untersuchungen von höherer Qualität wurde durch den G-BA für das Anwendungsgebiet:

Tavlesse wird angewendet zur Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind

die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt [2, 3]:

Eltrombopag oder Romiplostim.

Endpunkte

Der Zusatznutzen von Fostamatinib wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten bewertet; diese Endpunkte fallen in die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit.

Studientyp

Für den Vergleich von Fostamatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird bevorzugt nach randomisierten, kontrollierten Studien gesucht. Der Vollständigkeit halber werden auch weitere Untersuchungen in Betracht gezogen. Der Fokus der Darstellung wird auf den zulassungsbegründeten Studien von Fostamatinib liegen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur

Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Es wird eine systematische Literaturrecherche nach den Vorgaben des G-BA durchgeführt, um eine umfassende Darstellung der in der Literatur zu findenden Evidenz zu gewährleisten. Die Auswahl der relevanten Studien erfolgt dabei mit Hilfe der im Folgenden definierten Ein- und Ausschlusskriterien.

Ein- und Ausschlusskriterien: direkt vergleichende Studien

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Fostamatinib (direkt vergleichende Studien)

Einschlusskriterien (E)			**Begründung**
E1	**Patientenpopulation**	Erwachsene Patienten mit chronischer ITP, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind	Patientenpopulation wie im Anwendungsgebiet von Fostamatinib definiert [1]
E2	**Intervention**	Fostamatinib entsprechend der Fachinformation	Dosierung und Anwendung, die der Zulassung von Fostamatinib entspricht
E3	**Komparator**	Eltrombopag oder Romiplostim entsprechend der jeweiligen Fachinformation	Der Komparator wie in der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert.
E4	**Endpunkte**	Die Studie muss mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt erheben	Vgl. 5. Kapitel §3 der VerfO des G-BA
E5	**Studientyp und -design**	Randomisierte, kontrollierte Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen	Bewertung auf Basis der höchsten Evidenzstufe (5. Kapitel § 5 Abs. 3 Satz 2 der VerfO des G-BA); Bewertung des Zusatznutzens in einer chronischen Erkrankung.
E6	**Publikationstyp**	Volltextpublikation oder Studienbericht in deutscher oder englischer Sprache mit einem Mindestmaß an Informationsgehalt	Mindestmaß an Informationsgehalt zur Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Kriterien der evidenzbasierten Medizin
VerfO: Verfahrensordnung, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.			

Tabelle 4-3: Ausschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Fostamatinib (direkt vergleichende Studien)

Ausschlusskriterien (A)		
A1	**Patientenpopulation**	Andere Indikation als E1
A2	**Intervention**	Andere Intervention als E2
A3	**Komparator**	Andere Komparator als E3
A4	**Endpunkte**	Keine patientenrelevanten Endpunkte
A5	**Studientyp**	Keine randomisierte, kontrollierte Studie; Dauer kürzer als 24 Wochen.
A6	**Publikationstyp**	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Konferenzabstract, Poster, Studienregistereintrag ohne Ergebnisbericht, Publikation nicht auf Deutsch oder Englisch verfügbar

Die Zulassung von Fostamatinib beruht auf den Studien C788-047 (Studie 047), C788-048 (Studie 048) sowie C788-049 (Studie 049).

Die Studien 047 und 048 wurden als placebokontrollierte Studien geplant und durchgeführt. Die Planung der Studien fand in Absprache mit der FDA und unter Beachtung der EMA-Leitlinie EMA/CHMP/153191/2013 zur klinischen Entwicklung im Anwendungsgebiet ITP statt [4]. Der Einsatz von TRA im Kontrollarm wäre kritisch zu sehen gewesen, da durch diese Substanzen das im Indikationsgebiet ITP ohnehin erhöhte Risiko für thromboembolische Ereignisse nochmals verstärkt wird und die Patienten damit einer zusätzlichen Komplikationsgefahr ausgesetzt sind.

Darüber hinaus fiel die Wahl auf Placebo als Kontrollintervention, um die Belastung der Patienten zu vermeiden, die bei Einsatz von TRA als Kontrollintervention durch die Verblindung entstanden wären. Der Vergleich einer flexibel einsetzbaren, oralen Therapie wie Fostamatinib mit einer Therapie wie den TRA, die entweder einmal wöchentlich subkutan injiziert werden muss oder aber deren Einnahme nur unter Berücksichtigung diätischer Restriktionen möglich ist, hätte die Anwendung eines komplizierten *Double-Dummy-Designs* notwendig gemacht. Durch ein solches Design wären den Patienten wöchentliche Schein-Injektionen oder zusätzliche Verhaltensmaßregeln aufgebürdet worden, was den Patienteneinschluss erschwert hätte.

Der Einsatz von Placebo als Kontrolle führt jedoch dazu, dass formal das Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt wird (Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie). Die beiden Studien sind dennoch geeignet, den Nutzen von Fostamatinib für Patienten mit chronischer ITP darzulegen. Um die Ergebnisse dieser Studien zu dokumentieren und sie dem G-BA zur Verfügung zu stellen, werden die beiden zulassungsbegründenden Studien 047 und 048 in diesem Dossier dargestellt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Ergänzend werden die Ergebnisse der Studie 049 im Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben.

Ein- und Ausschlusskriterien: indirekte Vergleiche

Um die verfügbare Evidenz vollumfänglich darstellen zu können, wurde zusätzlich eine Suche nach Studien durchgeführt, aus denen sich Daten für einen indirekten Vergleich gewinnen lassen. Hierfür wurde nach Studien gesucht, die entweder Fostamatinib oder die zweckmäßige Vergleichstherapie (Eltrombopag oder Romiplostim) als Intervention umsetzen und mit einem geeigneten Brückenkomparator vergleichen (Einschlusskriterium E3). Da für Fostamatinib nur placebokontrollierte Studien vorliegen, muss es sich bei diesem Brückenkomparator um Placebo handeln.

Tabelle 4-4: Einschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Fostamatinib (indirekte Vergleiche)

Einschlusskriterien (E)			**Begründung**
E1	**Patientenpopulation**	Erwachsene Patienten mit chronischer ITP, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind	Patientenpopulation wie im Anwendungsgebiet von Fostamatinib definiert [1]
E2	**Intervention**	Fostamatinib entsprechend der Fachinformation *oder* Eltrombopag entsprechend der Fachinformation *oder* Romiplostim entsprechend der Fachinformation	Dosierung und Anwendung, die der Zulassung von Fostamatinib bzw. Eltrombopag oder Romiplostim entspricht
E3	**Komparator**	Geeigneter Brückenkomparator: Placebo	Der Komparator wie in der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert.
E4	**Endpunkte**	Die Studie muss mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt erheben. Die Endpunkte der Studien zu Fostamatinib und derjenigen zu Eltrombopag oder Romiplostim müssen übereinstimmen.	Vgl. 5. Kapitel §3 der VerfO des G-BA
E5	**Studientyp**	Randomisierte, kontrollierte Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen	Bewertung auf Basis der höchsten Evidenzstufe (5. Kapitel § 5 Abs. 3 Satz 2 der VerfO des G-BA); Bewertung des Zusatznutzens in einer chronischen Erkrankung.
E6	**Publikationstyp**	Volltextpublikation oder Studienbericht in deutscher oder englischer	Mindestmaß an Informationsgehalt zur Bewertung des Zusatznutzens auf

		Sprache mit einem Mindestmaß an Informationsgehalt	Basis der Kriterien der evidenzbasierten Medizin
VerfO: Verfahrensordnung, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.			

Die Ausschlussgründe sind dieselben wie in Tabelle 4-3 angegeben.

Weitere Untersuchungen

Um alle verfügbaren Daten zu Fostamatinib darzustellen, werden ergänzend zu den Zulassungsstudien 047 und 048 auch weitere Untersuchungen zu Fostamatinib im Anwendungsgebiet in diesem Dossier einbezogen. Für die Literatursuche nach nicht vergleichenden Studien gelten die gleichen Einschlusskriterien wie in Tabelle 4-2, ausgenommen den Einschlusskriterien E3 und E5. Anstelle des Einschlusskriteriums E5 aus Tabelle 4-2 war der Einschluss von klinischen Studien ohne Beschränkung auf vergleichende Studien vorgesehen.

Es wurden grundsätzlich Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten. Die Einschlusskriterien gelten als erfüllt, wenn in der zu prüfenden Studie mindestens 80 % der Patienten die Einschlusskriterien erfüllen [5].

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT

(Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um alle relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Fostamatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufzufinden, wurde eine systematische Literaturrecherche nach Vorgaben des G-BA durchgeführt. Hierfür wurden für die Suche nach direkt vergleichenden Studien, nach Studien für einen indirekten Vergleich und für weitere Untersuchungen die Datenbanken EMBASE, MEDLINE sowie die Cochrane-Datenbank „*Cochrane Central Register of Controlled Trials*“ durchsucht.

Da bei einem neuen Wirkstoff wie Fostamatinib keine hohe Zahl von Treffern zu erwarten war, wurde die Suche möglichst sensitiv gestaltet. Daher wurden bei den Suchbegriffen keine Einschränkungen bzgl. der Jahreszahl oder anderweitige Beschränkungen vorgenommen. Die Auswahl der relevanten Treffer erfolgte dann per Hand.

Die Suche nach direkt vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen wurde basierend auf derselben Suchstrategie durchgeführt. Bei der Selektion möglicher Treffer wurden zur Identifikation von weiteren Untersuchungen die Einschlusskriterien E3 und E5 aus Tabelle 4-2 nicht angewandt. Anstelle des Einschlusskriteriums E5 aus Tabelle 4-2 war der Einschluss von klinischen Studien ohne Beschränkung auf vergleichende Studien vorgesehen.

Alle Suchstrategien und Trefferzahlen sind in Anhang 4-A detailliert beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Es wurden Recherchen für direkt vergleichende Studien, für indirekte Vergleiche und für weitere Untersuchungen durchgeführt.

Zusätzlich zur systematischen Recherche in bibliographischen Datenbanken wurde nach Einträgen in Studienregistern gesucht. Bei den abgefragten Datenbanken handelt es sich um www.clinicaltrials.gov, dem *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (http://apps.who.int/trialsearch/)*, dem *EU Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/)*, dem *Clinical Data Suchportal* der *EMA* (*https://clinicaldata.ema.europa.eu*) sowie dem *Arzneimittelinformationssystem* (AMIS). Die Suchstrategie für diese Datenbanken wird in Anhang 4-B beschrieben.

Die Recherche wurde ohne Einschränkung durchgeführt. Die Anzahl der Suchtreffer für die jeweilige Recherche wird in Anhang 4-D dargestellt.

Da das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* der WHO vor Einreichung des Nutzendossiers nur eingeschränkt funktionsfähig war, konnte die Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dieser Datenbank nicht aktualisiert werden. Die Suche ist daher vom 18.03.2020.

4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA

Die Website des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Website des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Website des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Website immer

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Website des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Website des G-BA erfolgte entsprechend den Vorgaben. Hierzu wurde die Internetseite des G-BA nach Informationen zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Eltrombopag oder Romiplostim, durchsucht.

Fostamatinib ist ein neuer Wirkstoff und wurde bislang nicht der Nutzenbewertung unterzogen. Daher existieren auch keine Beschlüsse des G-BA zu Fostamatinib. Die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Eltrombopag und Romiplostim, wurden vor 2011 zugelassen, auch zu ihnen existieren keine Beschlüsse.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die Suche in Literaturdatenbanken und Studienregistern erhaltenen Treffer wurden durch zwei Personen unabhängig voneinander gesichtet. Bei abweichenden Bewertungen der Relevanz eines Treffers wurde versucht, durch Diskussion zu einem einheitlichen Schluss zu kommen. Konnte keine Einigung erzielt werden, wurde eine dritte Person zu Rate gezogen.

Die Treffer wurden in zwei Schritten gesichtet. Zunächst wurden die Titel und Abstracts der Publikationen auf Relevanz geprüft und eindeutig nicht relevante Einträge ausgeschlossen. Die restlichen Studien wurden anhand ihres Volltexts bewertet und bei festgestellter Relevanz für die hier untersuchte Fragestellung in die Liste der Studien aufgenommen, die zur Ableitung des Zusatznutzens von Fostamatinib herangezogen werden sollen.

Zusammenfassungen von Ergebnissen mehrerer Studien, Meta-Analysen oder systematische Reviews enthalten in der Regel nicht genug Informationen, um die Studiendaten für die Nutzenbewertung heranziehen zu können. Solche Publikationen wurden daher mit dem

Ausschlussgrund A6 (Nichteignung der Publikation) ausgeschlossen. Dennoch wurden die in diesen Publikationen aufgeführten Studien gesichtet, um sicherzustellen, dass dort keine Studie, die nicht schon anderweitig identifiziert wurde, referenziert wurde.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Für jede Studie und für jeden Endpunkt wurde das Verzerrungspotential bestimmt. Dies geschah nach den oben genannten Anforderungen und entsprechend der in Anhang 4-F genannten Kriterien. Das Ergebnis dieser Bewertung befindet sich in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Alle eingeschlossenen Studien (Studie 047 und 048) wurden nach den CONSORT-Vorgaben charakterisiert (Items 2b – 14), einschließlich eines CONSORT-Flow-Charts. Die Darstellung der Studien befindet sich in den Abschnitten 4.3.1 und dem Anhang 4-E.

Die offene, einarmige Studie 049 wird nach den TREND-Vorgaben beschrieben. Die entsprechenden Informationen im Anhang 4-E.

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

In den der Bewertung des Zusatznutzens von Fostamatinib zugrundeliegenden Studien 047 und 048 wurden die folgenden Patientencharakteristika erfasst:

Demographische Faktoren

- Alter (Mittelwert, Median, Minimum, Maximum)
- Geschlecht (m, w)
- Ethnie (hispanisch/lateinamerikanisch vs. nicht hispanisch/lateinamerikanisch)
- Körpergröße (Mittelwert, Median, Minimum, Maximum)
- Körpergewicht (Mittelwert, Median, Minimum, Maximum)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Persistente oder chronische ITP
- Dauer der Erkrankung (Mittelwert, Median, Minimum, Maximum)

- Thrombozytenzahl gemäß der jüngsten Messung vor der Screening-Periode (Mittelwert, Median, Minimum, Maximum)
- Splenektomiestatus (ja/nein)
- Vortherapien:
    - Kortikosteroide
    - Rituximab
    - Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TRA)

Patientenrelevante Endpunkte

Um den Zusatznutzen von Fostamatinib zu bewerten, werden die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien für jeden patientenrelevanten Endpunkt im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt und diskutiert. Die in den Studien erhobenen Endpunkte können der folgenden Tabelle entnommen werden:

Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte, die im Dossier dargestellt werden

Endpunktkategorie	Endpunkte
Mortalität	Todesfälle[a]
Morbidität	Thrombozytenansprechen Häufigkeit und Schwere von Blutungen Anwendung von Rettungsmedikation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SF-36
Sicherheit	Todesfälle, UE, schwere UE, SUE, UE nach Schweregrad, Therapieabbrüche wegen UE MedDRA-SMQ „Blutungen“ für blutungsbezogene UE UE von besonderem Interesse: Neutropenie Gastrointestinale Beschwerden Infektionen Erhöhung von Transaminasen Erhöhung von Bilirubin Hypertonie
a: Mortalität wird im Rahmen der Sicherheit erhoben und dargestellt WHO: World Health Organization, ITP: Immunthrombozytopenie, UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes UE, MedDRA: medical dictionary for regulatory activities, SMQ: standardized MedDRA query, SF-36: Short-Form 36.	

Morbidität

Thrombozytenansprechen

Die Thrombozytenzahl ist der krankheitsdefinierende Parameter der ITP und wird in klinischen Studien standardmäßig erhoben [6, 7]. Die Definition als Endpunkt in den in diesem Dossier dargestellten Studien entspricht dem mit der FDA abgesprochenen Studiendesign [8] und folgt den Empfehlungen der EMA in der Leitlinie zur klinischen Entwicklung der Indikation ITP [4].

Die Thrombozytenzahl ist für die ITP konstitutiv und reflektiert unmittelbar die Morbidität. Eine deutlich erniedrigte Thrombozytenzahl ist eine notwendige Bedingung, um überhaupt von Blutungsereignissen betroffen zu sein. Bei Thrombozytenzahlen über 30×10^9/l sind Blutungen nur noch selten, bei Thrombozytenzahlen unter 10×10^9/l dagegen ist die Gefahr schwerer Blutungen erhöht [9]. Auch wenn das individuelle Blutungsrisiko auch durch andere Faktoren beeinflusst wird, lässt sich eine Korrelation der Thrombozytenzahl mit der Zahl und Schwere von Blutungsereignissen nachweisen [10]. Aus diesem Grund besteht das primäre Therapieziel in dieser Indikation im Erreichen einer sicheren Thrombozytenzahl, bei der das Auftreten von Blutungen unwahrscheinlich ist [11]. Dieser Bereich wird in der Leitlinie der EMA mit Werten zwischen $30 – 100 \times 10^9$/l angegeben [4].

In diesem Zusammenhang ist es auch notwendig, sich die mittelbaren Auswirkungen der Thrombozytenzahl auf den Patienten zu verdeutlichen. Über die direkte Beeinträchtigung der Hämostase und der damit verbundenen Gefahr von Blutungsereignissen hinaus zeigt sich, dass Patienten mit niedrigen Thrombozytenzahlen vermehrt an Fatigue leiden, einem Symptom, dass bei etwa 22 – 39 % der Patienten auftritt [12, 13]. Darüber hinaus wird die Lebensqualität von Patienten mit ITP, die ähnlich schlecht ist wie die von Krebspatienten [14], durch die Angst vor Blutungen beeinträchtigt [15], eine Angst, die ebenfalls im Zusammenhang mit bedrohlich niedrigen Thrombozytenzahlen steht. Dementsprechend ist ein Zusammenhang der Lebensqualität und der Thrombozytenzahlen erkennbar. So fand eine Arbeit einen Zusammenhang zwischen der Thrombozytenzahl und der Domäne „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ des SF-36 [15]. Noch deutlicher wird diese Auswirkung der Thrombozytenzahl in einer weiteren Studie, die den indikationsspezifischen *ITP Patient assessment questionnaire (ITP-PAQ)* heranzog. Die Thrombozytenzahl zeigte dabei eine Korrelation mit acht der zehn Subskalen dieses Instrumentes [16].

Die Relevanz der Thrombozytenzahl als patientenrelevanter Parameter wird zusätzlich durch die Einstufung einer Thrombozytopenie als unerwünschtes Ereignis unterstrichen. Die allgemein anerkannte Klassifikation der *Common terminology criteria for adverse events* (CTCAE) definiert das Unterschreiten einer Thrombozytenzahl von 50×10^9/l als unerwünschtes Ereignis vom Grad 3 oder 4. Es handelt sich dabei also um ein schweres unerwünschtes Ereignis, das der CTCAE-Definition zufolge zur Kategorie lebensbedrohlicher Ereignisse gehört, die ein unmittelbares therapeutisches Eingreifen notwendig machen oder zur Notwendigkeit der stationären Aufnahme führen [17].

Das Erreichen einer Thrombozytenzahl, bei der das Risiko für Blutungen nur noch gering ist, stellt das maßgebliche Ziel der Therapie in der ITP dar und hat die Vermeidung schwerer

Ereignisse, die den Patienten unmittelbar betreffen, zur Folge. Daher stellt die Thrombozytenzahl einen patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Indikation dar.

In der Studie 047 und der Studie 048 wurde das Erreichen einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l in Absprache mit der FDA als Schwellenwert für das Ansprechen definiert. Dieser Wert steht im Einklang mit der Definition für das Ansprechen in älteren Studien zu anderen Wirkstoffen im Indikationsgebiet [6, 7] und liegt im Bereich der als sicher eingestuften Thrombozytenwerte (vgl. [4]). Um die Stabilität des Ansprechens zu bewerten, wurde der Endpunkt des stabilen Thrombozytenansprechens als das Erreichen eines Thrombozytenwertes von $\geq 50 \times 10^9$/l bei mindestes 4 von 6 Visiten am Ende der Studie bestimmt. Zusätzlich wurde als sekundärer Endpunkt das Erreichen einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l zu Woche 12 und zu Woche 24 definiert.

Patienten, die eine besonders niedrige Thrombozytenzahl zu Baseline aufweisen, erreichen das Ziel von 50×10^9 Zellen/l nur schwer. Das Blutungsrisiko kann jedoch schon bei Erreichen einer niedrigeren Schwelle reduziert sein [9]. Um den klinischen Nutzen dieser Patienten messen zu können, wurde für Patienten mit einem Baseline-Wert von $< 15 \times 10^9$/l zusätzlich das Erreichen einer Thrombozytenzahl von $\geq 30 \times 10^9$/l und mindestens 20×10^9/l über dem Baseline-Wert zu Woche 12 und zu Woche 24 festgelegt. Der Zielwert von $\geq 30 \times 10^9$/l gilt als ein Wert, bei dem schwere Blutungen nur noch selten sind [9] und der folglich in der von der EMA als sinnvoll erachteten Spanne von $30 – 100 \times 10^9$/l enthalten ist [4].

Häufigkeit und Schwere von Blutungen

Blutungen bilden den Hauptteil der Krankheitslast, unter der Patienten mit ITP leiden. Blutungen treten bei 60 – 70 % der Patienten mit ITP auf [18] und werden unmittelbar als belastendes Symptom wahrgenommen. Neben der stets vorhandenen Gefahr innerer Blutungen treten gehäuft Hämatome, Schleimhaut- oder gastrointestinale Blutungen auf [18]. Durch die ständige Gefahr von Blutungen wird die Lebensqualität der Patienten massiv beeinträchtigt. Dazu kommt die Scham angesichts von Hämatomen am Körper, die unter anderem zur Vermeidung körperlicher Aktivitäten führt [19]. Über die starke Beeinträchtigung der Lebensqualität hinaus besteht stets die Gefahr schwerer, lebensbedrohlicher Blutungen. Auch wenn solche Blutungen relativ selten sind, tragen sie zu einem großen Teil der Mortalität von Patienten mit ITP bei [9]. Blutungen sind daher ein patientenrelevanter Endpunkt für Patienten mit ITP, was auch vom G-BA im Beratungsgespräch vom 25.07.2019 bestätigt wurde [3].

Um im klinischen Alltag und in klinischen Studien die Häufigkeit und Schwere von Blutungen zu bestimmen, werden oft standardisierte Skalen eingesetzt. Die *WHO bleeding scale* (WHO-Blutungsgrad) wurde eigentlich für onkologische Patienten entwickelt und verwendet eine Skala von 0 – 4 zur Bewertung der Blutungssymptomatik des Patienten. Der Wert 0 steht dabei für die Abwesenheit von Blutungen, bei einem Wert von 4 handelt es sich um lebensbedrohliche Blutungen [20]. Zusätzlich zu diesem eher generischen Instrument existieren auch indikationsspezifische Bewertungsskalen wie der *ITP bleeding score* (*IBLS*). Im Gegensatz zum WHO-Blutungsgrad ist diese Skala differenzierter, weil die Schwere von Blutungen anhand von festgelegten Kriterien an neun anatomischen Lokalisationen erfasst und mit den

Punkten 0, 1 oder 2 bewertet wird, wobei 2 für die schwerwiegendste Ausprägung steht [21]. Die Kriterien des IBLS sind in Tabelle 4-6 dargestellt.

Tabelle 4-6: Kriterien für die Ermittlung des *ITP bleeding score* (IBLS). Modifiziert nach Page et al., 2007 ([21])

Lokalisation	**Blutungsgrad**		
	0	**1**	**2**
Haut (körperliche Untersuchung)	Keine Blutung	1 – 5 Hämatome und/oder verteilte Petechien	> 5 Hämatome mit einer Größe > 2 cm, und/oder diffuse Petechien
Mundhöhle (Untersuchung)	Keine Blutung	1 Blutblase oder > 5 Petechien oder Blutungen am Gaumen, leicht wegzuspülen	Mehrere Blutbläschen und/oder Gaumenbluten
Haut (Anamnese)	Keine Blutung	1 – 5 Hämatome und/oder verteilte Petechien	> 5 Hämatome mit einer Größe > 2 cm, und/oder diffuse Petechien
Mund (Anamnese)	Keine Blutung	1 Blutblase oder > 5 Petechien und/oder Gaumenblutungen < 5 Min.	Mehrere Blutbläschen und /oder Gaumenbluten > 5 Min.
Nasenbluten	Keine Blutung	Blut beim Schnäuzen und/oder Nasenbluten < 5 Min. (pro Episode)	Blutung > 5 Min. (pro Episode)
Gastrointestinale Blutungen	Keine Blutung	Okkultes Blut	Sichtbares Blut
Harnwege	Keine Blutung	Mikroskopisch (Messtäbchen)	Makroskopisch
Gynäkologisch	Keine Blutung (normale Periode)	Blutflecken außerhalb der normalen Periode	Größere Mengen Blut außerhalb der normalen Periode oder außergewöhnlich starke Periode
Lunge	Keine Blutung	N/A	Ja
Intrakraniale Blutungen	Keine Blutung	N/A	Ja
Subkonjunktivale Blutungen	Keine Blutung	Ja	N/A

Für den IBLS besteht keine für die ITP definierte *minimal important difference* (MID), wogegen für den WHO-Blutungsgrad eine indikationsspezifische Validierungsstudie vorliegt, die für die MID einen Wert von 0,33 – 0,44 angibt [22]. Die Patienten in Studie 047 und Studie 048 wiesen allerdings bereits zu Studienbeginn ein niedriges Blutungsrisiko auf, da eines der Ausschlusskriterien Patienten mit einem IBLS von zwei an einer oder mehr der neun Lokalisation ausschloss. Es war aufgrund des ohnehin schon niedrigen Blutungsrisikos daher nur schwer möglich, eine Verbesserung der Blutungsskalen nachzuweisen. Die Auswertungen

zu den Blutungsskalen werden daher ergänzend dargestellt und auf eine Responder-Analyse unter Heranziehung einer MID wird verzichtet. Zu den Blutungs-Skalen findet sich im Dossier eine Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert.

Die in diesem Dossier beschriebenen Phase-III-Studien erfassen die Häufigkeit und Schwere von Blutungen sowohl über den WHO-Blutungsgrad als auch den *IBLS*. Zusätzlich wurden Blutungsereignisse als unerwünschtes Ereignis im Rahmen der *MedDRA standardized query (SMQ)* „Blutungen" (*Haemorrhages*) erfasst. Zu den Blutungsskalen werden im Dossier die Veränderungen zum Ausgangswert zu Woche 12 und zu Woche 24 dargestellt.

Anwendung von Rettungsmedikation

Die Anwendung von Rettungsmedikation stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, denn sie ist mit der Abwendung oder Behandlung von unmittelbar auftretenden Gefahren für die Gesundheit des Patienten verbunden.

Das Studienprotokoll der in diesem Dossier dargestellten Studien 047 und 048 sah den Einsatz von Rettungsmedikation bei einer Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9$/l und der unmittelbaren Gefahr oder dem manifesten Auftreten von Blutungen (inklusive Schleimhautblutungen) vor. Zudem konnte Rettungsmedikation bei Thrombozytenzahlen $< 50 \times 10^9$/l und dringend notwendigen operativen Eingriffen gegeben werden; dies betraf in Studie 047 drei Patienten (zwei im Fostamatinib-Arm, einer im Placebo-Arm), in Studie 048 dagegen keinen. Als Rettungsmedikation erlaubt war die Gabe von Immunglobulinen, Anti-D-Immunglobulinen, Methylprednisolon, Dexamethason und Prednison.

Die Vermeidung von Rettungsmedikation ist gleichbedeutend mit der Vermeidung von für den Patienten belastenden negativen Ereignissen und Risiken. Zudem werden die Nebenwirkungen der eingesetzten Immunglobuline bzw. Kortikosteroide vermieden. Das Vermeiden der Gabe oder die Reduktion der Dosierung von Kortikosteroiden wurde vom G-BA in anderen Verfahren als „relevantes Ziel der Therapie" bezeichnet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen [23].

In den Phase-III-Studien wurde der Anteil der Patienten, die eine Rettungsmedikation benötigten erhoben. Zusätzlich wird in diesem Dossier eine Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zum erstmaligen Gebrauch von Rettungsmedikation) dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

In den Studien 047 und 048 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Fragebogen SF-36 Version 2 erhoben. Der SF-36 ist ein allgemein etablierter, generischer Fragebogen, dessen Erfassung auch vom G-BA im Beratungsgespräch vom 25.07.2019 empfohlen wurde [3].

Der SF-36 besteht aus 36 Fragen zu acht Domänen der Lebensqualität, nämlich „Körperliche Funktionsfähigkeit", „Körperliche Rollenfunktion", „Emotionale Rollenfunktion", „Vitalität",

„Psychisches Wohlbefinden“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Schmerzen“ und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“. Diese Domänen werden zu zwei Summenskalen zusammenfasst, von denen eine die physischen Aspekte (*Physical component summary*, PCS) und die andere die psychischen Aspekte (M*ental component summary*, MCS) abbildet.

Im Allgemeinen wird für beide Summenskalen des SF-36 eine MID von 5 angenommen [24]. Da aufgrund der niedrigen Patientenzahlen zum Studienende aus den Ergebnissen des SF-36 kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann, wird auf eine Darstellung einer Responder-Analyse unter Verwendung einer MID verzichtet. Für diesen Endpunkt wird als Auswertung die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert dargestellt.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) stellt gemäß §3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA prinzipiell einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Es werden im vorliegenden Dossier daher folgende Kategorien und Auswertungen der UE in den Phase-III-Studien angegeben:

- Todesfälle
- Gesamtrate der UE (auch nach SOC/PT für Ereignisse mit einer Häufigkeit von > 10 % in einem Studienarm[5])
- Gesamtrate der schwerwiegenden UE (SUE, dargestellt auch nach SOC/PT für Ereignisse mit einer Häufigkeit von > 5 % in einem Studienarm[5])
- UE nach Schweregrad (auch nach SOC/PT für schwere Ereignisse mit einer Häufigkeit von > 5 % in einem Studienarm[5])
- Studienabbrüche aufgrund von UE

Für die Gesamtraten der UE, der schweren UE und der SUE wird zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse dargestellt, bei der die in der MedDRA-SMQ „Blutungen“ enthaltenen UE in der Analyse unberücksichtigt bleiben. Dies geschieht zur Erfüllung der Vorgaben des G-BA, die eine solche Sensitivitätsanalyse vorsehen, wenn im Rahmen der Analyse der Sicherheit krankheitsbezogene Ereignisse erfasst werden.

Zusätzlich werden für die Gesamtrate der UE, der UE nach Schweregrad und der SUE Effektschätzer für Woche 12 und für Woche 24 dargestellt, die Raten der Studienabbrüche aufgrund von UE werden ebenfalls zu beiden Zeitpunkten dargestellt. Durch diese Analyse

[5] Die Zusatzregel, dass UE darzustellen sind, die bei mindestens 10 Patienten und 1 % in einem Studienarm auftreten, ist aufgrund der geringen Zahl an Patienten durch die 10-%-Regel bereits abgedeckt.

sollen mögliche Verzerrungseffekte durch die geringe Zahl an Patienten zu Woche 24 berücksichtigt werden.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Auf Grundlage der Erfahrungen aus den Phase-I- und Phase-II-Studien mit Fostamatinib wurden UE von besonderem Interesse bestimmt, die zusätzlich erhoben und ausgewertet werden. Als UE von besonderem Interesse gelten dabei:

- Neutropenie
- Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, abdominaler Schmerz)
- Infektionen
- Erhöhte Transaminase-Werte
- Erhöhter Bilirubin-Wert
- Hypertonie

Zudem sind Blutungsereignisse von besonderem Interesse in der Indikation ITP. Daher werden UE, die zur MedDRA-Standardabfrage (SMQ) „Blutungen“ gehören, gesondert dargestellt. Da dies keine prä-definierte Auswertung darstellt, wird auf eine Subgruppenanalyse zu dieser SMQ verzichtet.

Statistische Methodik

Die Auswertung erfolgte basierend auf der ITT-Population, Sicherheitsendpunkte wurden basierend auf der Sicherheitspopulation ausgewertet.

Entsprechend der präspezifizierten Vorgehensweise wurde zur Berechnung der Effektschätzer keine Adjustierung durchgeführt. Binäre Effektschätzer wurden mittels Vier-Felder-Tafel berechnet, für die Auswertung der einzelnen Studien wurde auf Unabhängigkeit der Vier-Felder-Tafel mit Hilfe von Fishers exaktem Test geprüft. Bei Vorliegen von Nullzellen wurde eine Nullzellenkorrektur durch Addition von 0,5 durchgeführt. Für die Auswertung kontinuierlicher Endpunkte wurde ein lineares Regressionsmodell mit dem Behandlungsarm als unabhängige Variable herangezogen. Ereigniszeitanalysen erfolgten mit der Kaplan-Meier-Methode, der Vergleich der beiden Behandlungsarme erfolgte mittels eines Cox-Regressionsmodells.

Zur Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde ein *Mixed model for repeated measures* (MMRM) angewandt. Näheres zu den angewandten Modellen findet sich in den Ergebnistabellen in Abschnitt 4.3.2.3.3.5.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[6] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[7] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[8, 6] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

[6] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[7] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[8] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Zur Durchführung einer Meta-Analyse stehen prinzipiell zwei Vorgehensweisen zur Verfügung. Die klassische Methode der Meta-Analyse fasst Effektschätzer auf Studienebene zusammen und stellt das Ergebnis, zusammen mit den jeweiligen Effektschätzern aus den Einzelstudien, in einem Forest-Plot dar. Um die Heterogenität der eingeschlossenen Studien zu bewerten, werden weiterhin Heterogenitätskennzahlen wie Cochrane's Q oder I^2 berechnet.

Sind individuelle Patientendaten verfügbar, lässt sich eine Meta-Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten durchführen (IPD-Meta-Analyse). Diese kann direkt durch Berechnung von gemeinsamen Effektschätzern unter Heranziehung eines allgemeinen statistischen Modells oder in einem Zwei-Schritt-Verfahren erfolgen, bei dem die nach einem identischen Analyseplan ausgewerteten Studien mit Hilfe einer klassischen Meta-Analyse zusammengefasst werden.

In diesem Dossier wurde eine IPD-Meta-Analyse im Zwei-Schritt-Verfahren durchgeführt. Da Studie 047 und 048 zusammen geplant wurden und ein identisches Studiendesign aufwiesen, ist die meta-analytische Zusammenfassung ohne weiteres möglich. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt dabei zusätzlich mittels Forest-Plots, in denen als Heterogenitätsmaße Cochrane's Q und I^2 angegeben sind.

Der Zusatznutzen von Fostamatinib wird ausschließlich basierend auf der Meta-Analyse abgeleitet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

In den Studien 047 und 048 wurden Sensitivitätsanalysen nur für die Endpunkte zum Thrombozytenansprechen *a priori* geplant und durchgeführt, nämlich für

- das stabile Thrombozytenansprechen,
- das Thrombozytenansprechen zu Woche 12 und zu Woche 24 und
- dem Thrombozytenansprechen bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von $< 15 \times 10^9$/l zur Baseline.

Für diese Endpunkte wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Auswertung der Per-Protocol-Population (PP)
- Auswertung der ITT-Population bei Ersetzung fehlender Werte mittels *multipler Imputation* (MI) anstelle von LOCF.

Die Ergebnisse der Auswertung der PP-Population stützen jene der ITT-Population. Im Fall der Studie 047 ist die PP-Population mit der ITT-Population identisch und eine getrennte Analyse damit hinfällig. In Studie 048 entsprechen die Ergebnisse der PP-Population denen der ITT-Population. Da der Zusatznutzen von Fostamatinib alleine aus der Analyse der ITT-Population abgeleitet wird, werden die Analyse der PP-Population in diesem Dossier nicht gesondert dargestellt.

Maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens von Fostamatinib sind die Endpunkte zum Thrombozytenansprechen. Primär wurde für diese Endpunkte zur Ersetzung fehlender Werte LOCF definiert. Um die Sensitivität der Analyse auf Wahl der Methode zur Ersetzung fehlender Werte zu testen, wurde zusätzlich für das stabile Thrombozytenansprechen eine Analyse unter Verwendung einer *multiplen Imputation* durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse untermauern die Ergebnisse der primären Analyse. Aufgrund der Tatsache, dass der Zusatznutzen von den Endpunkten des Thrombozytenansprechens abgeleitet wird, wird die *a priori* definierte Sensitivitätsanalyse für das stabile Thrombozytenansprechen in diesem Dossier dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere

Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

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

Die Analyse von Subgruppen dient der Identifikation von möglichen Effektmodifikationen. Subgruppenanalysen sind stets als explorativ zu betrachten, was zum einen an der stark reduzierten Zahl von Beobachtungen und der damit einhergehenden hohen statistischen Unsicherheit liegt, zum anderen an der großen Zahl von durchgeführten Hypothesentests, durch die sich die Wahrscheinlichkeit von falsch positiven Ergebnissen erhöht. Insbesondere bei den zahlreichen im Rahmen der formalen Anforderung an das Dossier durchzuführenden Subgruppenanalysen für sämtliche Endpunkte besteht keine Kontrolle über den α-Fehler mehr (also über den Fehler, die Nullhypothese fälschlich abzulehnen), die Aussagekraft dieser Analysen ist daher sehr eingeschränkt.

Subgruppen werden gemäß Dossiervorgabe nur dargestellt, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

- Die resultierenden Subgruppen (beispielsweise Geschlecht: männlich oder Geschlecht: weiblich) enthalten jeweils mindestens 10 Patienten.

- In mindestens einer der resultierenden Subgruppen traten – im Fall eines binären Endpunktes – 10 Ereignisse auf.

Liegt der p-Wert für Interaktionen über 0,05, gilt eine Effektmodifikation für die entsprechende Subgruppe als nicht belegt. Bei einem p-Wert, der kleiner als 0,05 ist, wird allerdings aus den oben genannten Gründen nicht automatisch von einer Effektmodifikation ausgegangen. Vielmehr wird die betroffene Subgruppe einer genaueren Analyse unterworfen, um Schlüsse über eine vorliegende Effektmodifikation zu ziehen. Zunächst wird anhand des Effektmaßes für die einzelnen Subgruppen und ihrer Konfidenzintervalle bestimmt, ob der Unterschied der Effekte überhaupt eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens rechtfertigen würde. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn nur in einer Subgruppe ein signifikanter Behandlungseffekt festgestellt werden kann, oder das Ausmaß des Behandlungseffektes zwischen den Subgruppen so unterschiedlich ist, dass eine unterschiedliche Einstufung des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre. Ist dies nicht der Fall, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Ferner wird die wissenschaftliche Plausibilität der Effektmodifikation überprüft. Hierfür muss die Modifikation konsistent über relevante Endpunkte zu beobachten sein, und es sollte ein medizinisch plausibler Mechanismus der Effektmodifikation vorliegen. Falls vorhanden, können zur Bewertung von gefundenen Effektmodifikationen auch Informationen aus anderen Studien einfließen. Ist eine Effektmodifikation konsistent über relevante Endpunkte nachweisbar und wissenschaftlich plausibel begründbar, wird vom Vorliegen einer Effektmodifikation ausgegangen.

Subgruppen in den Studien 047 und 048

Analysen zu Subgruppenmerkmalen werden entsprechend den Anforderungen vom G-BA im vorliegenden Dossier nur für die Meta-Analyse dargestellt, von der auch der Zusatznutzen von Fostamatinib abgeleitet wird. Den Vorgaben des G-BA zufolge sollen neben den *a priori* definierten Subgruppenmerkmalen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren berücksichtigt werden:

- Alter
- Geschlecht
- Krankheitsschwere
- Zentrums- und Ländereffekte

Die Merkmale *Alter* und *Geschlecht* waren in den Studien 047 und 048 *a priori* definiert und werden im Dossier dargestellt. Zur Einteilung der Krankheitsschwere existiert in der vorliegenden Indikation kein spezifisches Instrument, sie wird im Dossier durch das *a priori* definierte Subgruppenmerkmal *Thrombozytenzahl zu Baseline* dargestellt.

Der Median war als Trennpunkt für das Subgruppenmerkmal *Alter* im Studienprotokoll prädefiniert. Die Wahl geschah, um eine möglichst umfassende Abbildung der Altersgruppen der jeweiligen Studie zu gewährleisten. Auch für das Subgruppenmerkmal der

Thrombozytenzahl zu Baseline war der Trennpunkt im Studienprotokoll prädefiniert. Da die Thrombozytenzahl der eingeschlossenen Patienten nicht über 30×10^9/l liegen durfte (Durchschnitt dreier Messungen), markiert der gewählte Trennpunkt von 15×10^9/l die Mitte der Spannweite der möglichen Baseline-Thrombozytenwerte.

Das Merkmal *Region* lässt sich nicht einfach als Subgruppe auf Basis der Meta-Analyse darstellen, da eine Studie nur in Europa stattfand. Diese Subgruppe wird daher nur für die Studie 047 berechnet.

Damit werden im vorliegenden Dossier folgende, in den Studien 047 und 048 *a priori* definierte Subgruppen dargestellt:

- Alter (< medianes Alter vs. ≥ medianes Alter)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Vorangegangene Splenektomie (ja vs. nein)
- Vorangegangene Therapie mit TRAs (ja vs. nein)
- Thrombozytenzahl zu Baseline ($< 15 \times 10^9$/l vs. $\geq 15 \times 10^9$/l)

Zusätzlich findet sich folgende, *post-hoc* analysierte Subgruppe:

- Region (Europa vs. Rest der Welt)

Da allerdings nur in Studie 047 alle Regionen vertreten waren, werden die Ergebnisse nur für diese Studie berechnet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[9]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[10] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

[9] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[10] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[11] und Rücker (2012)[12] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist .

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). [25-28]Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

[11] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[12] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Als möglicher Brückenkomparator kommt Placebo in Frage, da für Fostamatinib vergleichende Studien mit einem Placebo-Arm zur Verfügung stehen. Es konnten Studien identifiziert werden, die einen Vergleich von Eltrombopag oder Romiplostim mit Placebo durchführten. Es war jedoch keine der gefundenen Studien für einen indirekten Vergleich geeignet. Die Ausschlussgründe für die überprüften Studien sind in Abschnitt 4.3.2.1.1 sowie Anhang 4-C dargestellt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein", Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
Studie 047	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen + 2 Wochen Nachverfolgung	Fostamatinib Placebo
Studie 048	Ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen + 2 Wochen Nachverfolgung	Fostamatinib Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-7 entsprechen dem Stand vom 04.05.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Die systematische Literaturrecherche für direkt vergleichende RCT von Fostamatinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Eltrombopag oder Romiplostim) konnte keine Studie identifizieren, die den Einschlusskriterien genügt.

Die Zulassung von Fostamatinib beruht auf den beiden placebokontrollierten Studien 047 und 048. Das Design dieser Studien wurde in Absprache mit der FDA und unter Berücksichtigung der EMA-Leitlinie EMA/CHMP/153191/2013 zur klinischen Entwicklung im Anwendungsgebiet ITP geplant. Der Einsatz von Placebo geschah unter anderem, weil der Einsatz von TRAs als Vergleichsmedikation aufgrund des erhöhten Risikos thromboembolischer Ereignisse kritisch zu sehen ist, vor allem im Kontext der bei Patienten mit ITP ohnehin erhöhten Neigung zu thromboembolischen Ereignissen. Zudem steht man bei Einsatz von TRAs im Kontrollarm vor dem Problem, dass die Verblindung erschwert ist: um

eine orale und flexibel einnehmbare Therapie wie Fostamatinib mit einer wöchentlichen subkutanen Injektion oder aber einer mit diätischen Einschränkungen verbundenen Therapie zu vergleichen, wäre ein kompliziertes *Double-Dummy-Design* notwendig, das die Patienten zusätzlich belasten und den Patienteneinschluss erschweren würde.

Der therapeutische Bedarf im Anwendungsgebiet ist hoch: eine Vielzahl von Patienten spricht auf die etablierten Standardtherapien nicht an oder kommt dafür nicht in Frage. Die initiale Kortikosteroidtherapie stellt keine langfristige Option dar [18], TRAs sind oftmals kompliziert in der Anwendung und sind bei Patienten mit bestimmten Risikofaktoren, insbesondere für thromboembolische Ereignisse, nicht geeignet. Eine erfolgreiche Therapie der ITP beruht daher auf der Verfügbarkeit einer Vielfalt von therapeutischen Optionen.

Die Zulassungsstudien von Fostamatinib, Studie 047 und 048, dokumentieren den Nutzen von Fostamatinib bei erwachsenen Patienten mit chronischer ITP, die auf vorangegangene Therapien nicht angesprochen haben. Um diesen Nutzen in diesem Dossier darzulegen und dem G-BA die Ergebnisse der Studien 047 und 048 zur Verfügung zu stellen, sollen beide Studien in diesem Dossier dargestellt werden. Sie werden daher in den Pool darzustellender Studien aufgenommen und an dieser Stelle nicht ausgeschlossen.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

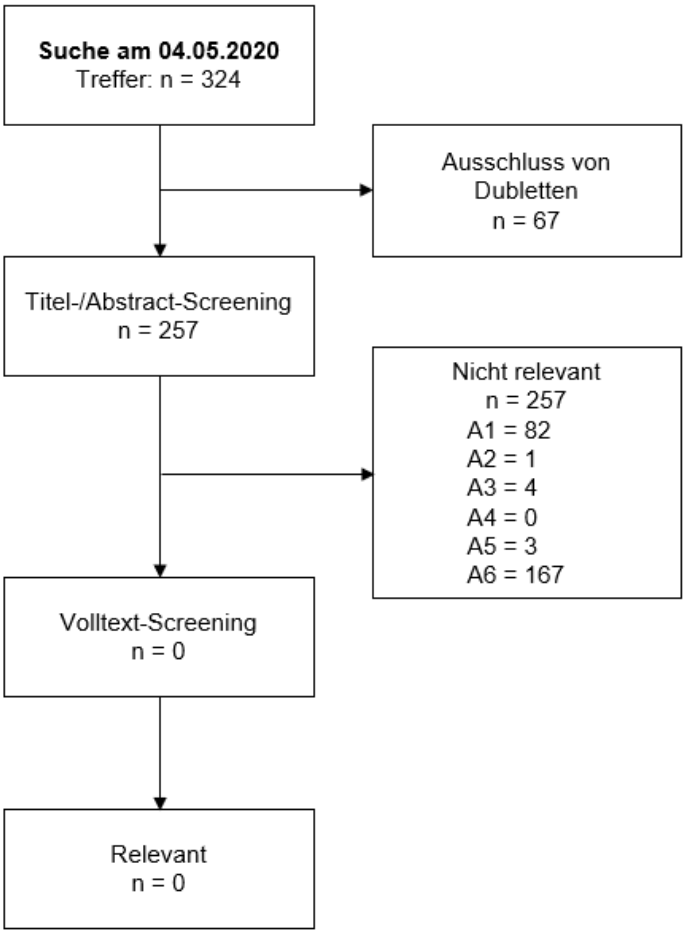


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eine direkt vergleichende Studie von Fostamatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Eltrombopag oder Romiplostim, konnte nicht identifiziert werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Es wurden keine Studien mit Vergleichen gegen die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-9 geben den Stand vom 04.05.2020 wieder. Die Suche im *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* der WHO war vor Einreichung des Nutzendossiers nur eingeschränkt funktionsfähig, deswegen konnte die Suche in dieser Datenbank nicht aktualisiert werden. Der Stand der Suche ist daher der 18.03.2020.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine Studien mit Vergleichen gegen die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-10 geben den Stand vom 04.05.2020 wieder.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Direkt vergleichende Studien von Fostamatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Eltrombopag oder Romiplostim) konnten nicht identifiziert werden. In den zulassungsbegründenden Studien C788-047 (Studie 047) und C788-048 (Studie 048) wurde Fostamatinib gegen Placebo verglichen. Dieses Design wurde mit der FDA abgestimmt und

unter Berücksichtigung EMA-Leitlinie EMA/CHMP/153191/2013 zur klinischen Entwicklung im Anwendungsgebiet ITP entwickelt. Die Verwendung einer Placebo-Kontrolle geschah unter anderem, um unnötige Belastungen für die Patienten zu vermeiden, die durch das mit der Anwendung von TRA verbundene thromboembolische Risiko und das zur Verblindung notwendige *Double-Dummy-Design* entstehen würden.

Da sie die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umsetzen, sind die beiden zulassungsbegründenden Studien nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne der VerfO des G-BA geeignet. Sie liefern aber dennoch direkt verwertbare Evidenz zum Nutzen von Fostamatinib in einer Patientenpopulation mit hohem therapeutischem Bedarf. Um den Wert von Fostamatinib als zusätzliche therapeutische Option für diese Patienten darzulegen und um dem G-BA die Ergebnisse der Studien 047 und 048 zur Verfügung zu stellen, werden beide Studien hier aufgenommen und in den folgenden Abschnitten des Dossiers dargestellt.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert						
047	ja	ja	nein	ja [29]	ja [30-32]	ja [33]
048	ja	ja	nein	ja [34]	ja [35-37]	ja [33]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Keine identifiziert.						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Studie 047	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit persistierender[a] oder chronischer ITP nach mind. einer Vortherapie	Fostamatinib (n = 51) Placebo (n = 25)	Studiendauer: 24 Wochen + 2 Wochen Nachverfolgung	USA, Kanada, Italien, Ungarn, Dänemark, Niederlande, Vereinigtes Königreich, Australien 14.Juli 2014 – 21. April 2016	Mortalität Thrombozytenansprechen Häufigkeit und Schwere von Blutungen Einsatz von Rettungsmedikation Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) unerwünschte Ereignisse
Studie 048	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit persistierender[a] oder chronischer ITP nach mind. einer Vortherapie	Fostamatinib (n = 50) Placebo (n = 24)	Studiendauer: 24 Wochen + 2 Wochen Nachverfolgung	Tschechische Republik, Spanien, Polen, Österreich, Bulgarien, Deutschland, Rumänien, Norwegen, USA 09. Januar 2015 – 31. August 2016	Mortalität Thrombozytenansprechen Häufigkeit und Schwere von Blutungen Einsatz von Rettungsmedikation Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) unerwünschte Ereignisse

a: Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich ausschließlich auf die chronische ITP. In Studie 047 litten jedoch nur 7,9 % und in Studie 048 nur 5,4 % der Patienten an einer persistierenden ITP, so dass das Einschlusskriterium bezüglich der Population gemäß IQWiG-Methodenpapier erfüllt ist [5].

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fostamatinib	Placebo
Studie 047	Initial Fostamatinib 100 mg *bid*, Dosisanpassung nach 4 Wochen auf max. 150 mg *bid* in Abhängigkeit von erreichter Thrombozytenzahl, jederzeit mögliche Dosisanpassung auf 100 mg *qd.*	Initial Placebo 100 mg *bid*, Dosisanpassung nach 4 Wochen auf max. 150 mg *bid* in Abhängigkeit von erreichter Thrombozytenzahl, jederzeit mögliche Dosisanpassung auf 100 mg *qd*.
Studie 048	Initial Fostamatinib 100 mg *bid*, Dosisanpassung nach 4 Wochen auf max. 150 mg *bid* in Abhängigkeit von erreichter Thrombozytenzahl, jederzeit mögliche Dosisanpassung auf 100 mg *qd.*	Initial Placebo 100 mg *bid*, Dosisanpassung nach 4 Wochen auf max. 150 mg *bid* in Abhängigkeit von erreichter Thrombozytenzahl, jederzeit mögliche Dosisanpassung auf 100 mg *qd*.
Bid: zweimal täglich, qd: einmal täglich.		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 047)

Merkmal	Fostamatinib	Placebo	Gesamt
N	51	25	76
Alter			
Mittelwert (SD)	57,3 (17,7)	53,2 (16,0)	56,0 (17,2)
Median	57,0	57,0	57,0
Minimum - Maximum	20 – 88	26 – 77	20 – 88
Größe (cm)[a]			
Mittelwert (SD)	165,84 (10,82)	186,66 (10,65)	166,81 (10,77)
Median	164,50	167,60	167,60
Minimum - Maximum	143,3 – 188,0	147,9 – 194,0	143,3 – 194,0
Gewicht (kg)[a]			
Mittelwert (SD)	78,51 (24,91)	86,23 (29,39)	81,12 (26,56)
Median	71,10	82,00	78,65
Minimum - Maximum	47,2 – 163,2	58,1 – 204,1	47,2 – 205,1
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	30 (58,8)	17 (68,0)	47 (61,8)
Männlich	21 (41,2)	8 (32,0)	29 (38,2)
Ethnie, n (%)			
Hispanisch oder Latino	3 (5,9)	1 (4,0)	4 (5,3)

Nicht hispanisch oder Latino	48 (94,1)	24 (96,0)	72 (94,7)
Rasse, n (%)			
Weiß	44 (86,3)	21 (84,0)	65 (85,5)
Asiatisch	3 (5,9)	2 (8,0)	5 (6,6)
Schwarz oder afroamerikanisch	2 (3,9)	2 (8,0)	4 (5,3)
Andere	2 (3,9)	0 (0,0)	2 (2,6)
Persistierende oder chronische ITP			
Persistierende ITP, n (%)	3 (5,9)	3 (12,0)	6 (7,9)
Chronische ITP, n (%)	48 (94,1)	22 (88,0)	70 (92,1)
Dauer der Erkrankung (Jahre)			
Mittelwert (SD)	13,25 (14,22)	8,90 (9,73)	11,82 (13,02)
Median	7,50	5,50	6,75
Minimum - Maximum	0,6 – 53,0	0,4 – 45,0	0,4 – 53,0
Letzte Thrombozytenzahl vor dem Screening (10^9/l)			
Mittelwert (SD)	16.215 (10.439)	16.936 (9.686)	16.452 (10.138)
Median	17.000	17.000	17.000
Minimum - Maximum	2.000 – 34.000	2.000 – 35.000	2.000 – 35.000
WHO-Blutungsgrad, Mittelwert			
Mittelwert	0,7 (0,6)	0,6 (0,7)	0,7 (0,7)
Median	1,0	0,0	1,0
Minimum - Maximum	0 – 2	0 – 2	0 – 2
***ITP bleeding score*, Mittelwert**			
Mittelwert	0,15 (0,12)	0,13 (0,12)	0,14 (0,12)
Median	1,0	0,0	1,0
Minimum – Maximum	0 – 0,4	0 – 0,4	0 – 0,4
Vorhergehende Splenektomie (ja/nein)			
Ja, n (%)	20 (39,2)	10 (40,0)	30 (39,5)
Nein, n (%)	31 (60,8)	15 (60,0)	46 (60,5)

Vorangegangene Therapien, n (%)			
Kortikosteroide	46 (90,2)	25 (100,0)	71 (93,4)
Rituximab	26 (51,0)	11 (44,0)	37 (48,7)
TRAs	26 (51,0)	15 (60,0)	41 (53,9)
Begleitmedikation, n (%)			
Danazol	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Azathioprin	2 (3,9)	1 (4,0)	3 (3,9)
Kortikosteroide	19 (37,3)	14 (56,0)	33 (43,4)
Immunglobuline	15 (29,4)	7 (28,0)	22 (28,9)

a) Die Größe wurde bei 48 Personen im Fostamatinib-Arm und 25 Personen im Placebo-Arm gemessen, das Gewicht wurde bei 40 Personen im Fostamatinib-Arm und bei 25 Personen im Placebo-Arm gemessen.

SD: Standardabweichung, TRAs: Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten, ITP: Immunthrombozytopenie, WHO: World Health Organization.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 048)

Merkmal	Fostamatinib	Placebo	Gesamt
N	50	24	74
Alter			
Mittelwert (SD)	49,1 (15,2)	49,5 (16,5)	49,2 (15,5)
Median	49,5	49,5	49,5
Minimum - Maximum	21 – 82	20 – 78	20 – 82
Größe (cm)[a]			
Mittelwert (SD)	170,62 (9,53)	169,04 (11,24)	170,11 (10,06)
Median	169,50	169,0	169,50
Minimum - Maximum	156,0 – 190,0	152,0 – 186,0	152,0 – 190,0
Gewicht (kg)[a]			
Mittelwert (SD)	79,61 (17,31)	81,59 (17,26)	80,26 (17,19)
Median	79,00	85,00	80,00
Minimum - Maximum	48,7 – 124,0	45,0 – 107,0	45 – 124,0
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	31 (62,0)	13 (54,2)	44 (59,5)
Männlich	19 (38,0)	11 (45,8)	30 (40,5)
Ethnie, n (%)			
Nicht hispanisch oder Latino	50 (100,0)	24 (100,0)	74 (100,0)
Rasse, n (%)			
Weiß	50 (100,0)	24 (100,0)	74 (100,0)
Persistierende oder chronische ITP			
Persistierende ITP, n (%)	3 (6,0)	1 (4,2)	4 (5,4)
Chronische ITP, n (%)	47 (94,0)	23 (95,8)	70 (94,6)
Dauer der Erkrankung (Jahre)			
Mittelwert (SD)	12,24 (12,54)	10,50 (7,84)	11,68 (11,20)
Median	8,80	10,80	9,55
Minimum - Maximum	0,3 – 50,2	0,9 – 29,1	0,3 – 50,2

Letzte Thrombozytenzahl vor dem Screening (10^9/l)			
Mittelwert (SD)	15.860 (8.647)	17.333 (10.285)	16.377 (9.165)
Median	13.500	21.000	14.500
Minimum - Maximum	3.000 – 34.000	1.000 – 35.000	3.000 – 35.000
WHO-Blutungsgrad			
Mittelwert (SD)	0,4 (0,5)	0,4 (0,6)	0,4 (0,5)
Median	0,0	0,0	0,0
Minimum - Maximum	0 – 1	0 – 2	0 – 2
ITP bleeding score			
Mittelwert (SD)	0,09 (0,16)	0,06 (0,10)	0,08 (0,14)
Median	0,0	0,0	0,0
Minimum - Maximum	0,0 – 1,0	0,0 – 0,3	0,0 – 1,0
Vorhergehende Splenektomie (ja/nein)			
Ja, n (%)	14 (28,0)	9 (37,5)	23 (31,1)
Nein, n (%)	36 (72,0)	15 (62,5)	51 (68,9)
Vorangegangene Therapien, n (%)			
Kortikosteroide	48 (96,0)	22 (91,7)	70 (94,6)
Rituximab	8 (16,0)	3 (12,5)	11 (14,9)
TRAs	20 (40,0)	10 (41,7)	30 (40,5)
Begleitmedikation, n (%)			
Danazol	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (1,4)
Azathioprin	4 (8,0)	0 (0,0)	4 (5,4)
Kortikosteroide	22 (44,0)	15 (62,5)	37 (50,0)
Immunglobuline	6 (12,0)	6 (25,0)	12 (16,2)

a) Das Gewicht wurde im Fostamatinib-Arm bei 49 Personen und im Placebo-Arm bei allen Patienten gemessen. Die Größe konnte bei allen Patienten gemessen werden.

SD: Standardabweichung, TRAs: Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten, ITP: Immunthrombozytopenie; WHO: World Health Organization.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt

wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Bei den Studien 047 und 048 handelt es sich um placebokontrollierte, randomisierte und doppelblinde Studien der Phase III. Das Ziel beider in Abstimmung mit der FDA geplanten Studien war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Fostamatinib bei erwachsenen Patienten mit persistierender oder chronischer ITP, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben. Studie 047 wurde in Zentren in Nordamerika, Europa und Australien durchgeführt, Studie 048 fand nur in Europa statt.

Beide Studien weisen ein identisches Studiendesign auf. Die wesentlichen Einschlusskriterien waren das Vorhandensein einer persistierenden oder chronischen ITP (eine persistierende ITP ist definiert als das Vorhandensein einer ITP seit mindestens 3 Monaten, entsprechend der Leitlinie der *American Society of Hematology*, 2011 [38]) und die erfolgte Behandlung mit mindestens einer Vortherapie. Die Art der Vortherapie war nicht vorgegeben und konnte beispielsweise die Behandlung mit TRAs, Kortikosteroiden (mit oder ohne Splenektomie) oder Immunglobulinen umfassen. Als begleitende Behandlung der ITP war die Gabe von Kortikosteroiden (in einer Äquivalentdosis von < 20 mg Prednison/Tag), Azathioprin und Danazol erlaubt. Die Dosis dieser Begleittherapien musste seit mindestens 14 Tagen vor Einschluss stabil gewesen sein und durfte sich im Studienverlauf nicht ändern. Andere Therapien waren nicht erlaubt und mussten ggf. unter Beachtung von im Protokoll definierten Auswaschzeiten vor Randomisierung abgebrochen werden.

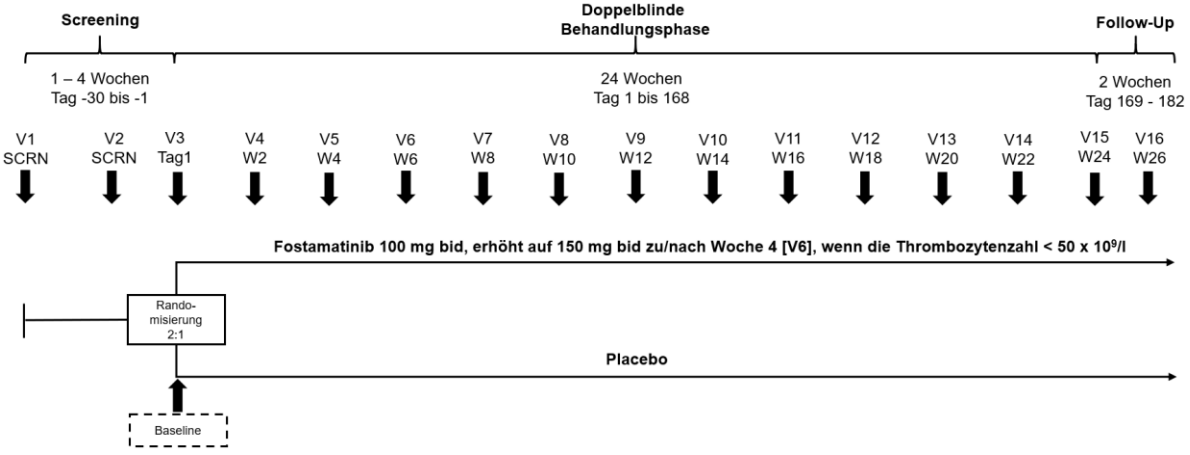


Abbildung 4-2: Studiendesign der Studien 047 und 048

Vor der Randomisierung der Patienten fand eine Screening-Phase statt, in der die Eignung der Patienten für die Studie untersucht wurde. Insbesondere wurde zur Screening-Visite 1 und Screening-Visite 2 die Thrombozytenzahl bestimmt und der Mittelwert mit einem dritten Wert, der innerhalb von drei Monaten vor Baseline erhoben werden musste, gebildet. Der Mittelwert der Messungen musste unter 30×10^9/l liegen, wobei keine einzige der Einzelmessungen größer als 35×10^9/l (außer aufgrund von Rettungsmedikation) sein durfte.

Nach der Screening-Phase wurden Patienten, die nach wie vor die Einschlusskriterien erfüllten, im Verhältnis 2:1 auf Fostamatinib und Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte dabei stratifiziert nach dem Vorhandensein einer Splenektomie und nach dem Ausgangswert für die Thrombozytenzahl ($< 15 \times 10^9$/l vs. $\geq 15 \times 10^9$/l).

Es folgte die 24-wöchige Behandlungsphase, in der die Patienten mit 100 mg bid Fostamatinib oder Placebo behandelt wurden. In Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl und der Verträglichkeit konnte die Dosis nach vier Wochen auf maximal 150 mg bid erhöht werden, im Falle von Unverträglichkeiten war jederzeit eine Reduktion auf 100 mg qd möglich.

Erreichten Patienten nach Woche 12, wobei sie mindestens vier Wochen mit der maximalen tolerierten Dosis Fostamatinib behandelt worden sein mussten, nicht das Ziel einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l, konnten sie die Studie verlassen, wodurch sie als Nicht-Ansprecher gewertet wurden. Patienten mit einem Ausgangs-Thrombozytenwert von $< 15 \times 10^9$/l konnten die Studie verlassen, wenn sie nach Woche 12 und vier Wochen mit der maximalen tolerierten Dosis von Fostamatinib keinen Thrombozytenwert erreichten, der mindestens um 20×10^9/l über dem Ausgangswert lag. Auch diese Patienten wurden dann als Nicht-Ansprecher gewertet. Für Patienten, die als Nicht-Ansprecher gewertet wurden und die deshalb die Studie verließen, konnte ein Einschluss in die offene Fortsetzungsstudie 049 in Erwägung gezogen werden.

Es wurde die Möglichkeit der Gabe von Rettungsmedikation vorgesehen. Insbesondere konnte Rettungsmedikation angewandt werden, wenn der Thrombozytenwert $< 50 \times 10^9$/l betrug und ein unmittelbares Risiko für Blutungen bestand oder klinisch signifikante Blutungen oder Schleimhautblutungen auftraten. Ebenso war der Einsatz von Rettungsmedikation bei einer Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9$/l und bevorstehenden, nicht planbaren Eingriffen vorgesehen.

Als Rettungsmedikation konnten Immunglobuline in einer Dosierung von bis zu 1 g/kg für 1–3 Tage, Anti-D-Immunglobuline in einer Dosierung von bis zu 50–75 µg/kg für 1–2 Tage oder Methylprednisolon (bis zu 1 g/Tag für 1–3 Tage), Dexamethason (bis zu 40 mg/Tag für 1–2 Tage) oder Prednison (bis zu 1 mg/kg/Tag für 1–3 Tage) gegeben werden. Patienten, die nach Woche 10 Rettungsmedikation erhielten, wurden grundsätzlich als Nicht-Ansprecher gewertet, da ein Einfluss der Rettungsmedikation auf das Erreichen des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden konnte. Auch für diese Patienten konnte ein Abbruch der Studie und anschließender Einschluss in die Open-Label-Extensionsstudie 049 erwogen werden.

Patientencharakteristika

In den beiden Studien 047 und 048 wurden insgesamt 150 Patienten randomisiert (Studie 047: 76, Studie 048: 74). Diese Patienten stellen die ITT-Population dar.

Das mediane Alter der Patienten betrug in Studie 47 57,0 und in Studie 048 49,5 Jahre. Die mediane Erkrankungsdauer betrug dabei 6,75 bzw. 9,55 Jahre. 59,95 % bzw. 61,8 % der Patienten waren Frauen.

Ein zentrales Einschlusskriterium war die Bedingung, dass die Patienten mindestens eine Vorbehandlung aufweisen müssen. Erfahrungen mit Kortikosteroiden hatte ein Großteil der Patienten, mit Anteilen von 93,4 bzw. 94,6 %. Etwa die Hälfte hatte vorher TRA erhalten (Studie 47: 53,9 %, Studie 048: 40,5 %). Eine weitere einsetzbare Option, die allerdings nicht für die Behandlung der ITP zugelassen ist, stellt Rituximab da, mit dem in Studie 047 48,7 % vorbehandelt worden waren, in Studie 048 14,9 %.

Neben den medikamentösen Vorbehandlungen waren bei einigen Patienten auch Therapieversuche mit der Splenektomie unternommen worden. Der Anteil an splenektomierten Patienten betrug 39,5 bzw. 31,1 %.

Das Blutungsrisiko der Patienten war durch die Ein- und Ausschlusskriterien aus ethischen Gründen begrenzt. Wies ein Patient einen Wert von zwei für eine der neun anatomischen Lokalisationen für den *ITP bleeding score* (IBLS) auf, also den auf dieser Skala maximal erreichbaren Wert für das Blutungsrisiko, war ein Studieneinschluss nicht möglich. Bei den eingeschlossenen Patienten betrug der durchschnittliche Wert für den IBLS 0,14 in Studie 047 und 0,08 in Studie 048 und weist damit auf ein bereits geringes Blutungsrisiko der Population hin. Auch für den WHO-Blutungsgrad waren die Werte niedrig und betrugen 0,7 für Studie 047 und 0,4 für Studie 048.

Der durchschnittliche Wert für die Thrombozytenzahl aus drei Messungen, davon zwei innerhalb der Screening-Phase und einer innerhalb von drei Monaten vor Baseline, musste geringer als 30×10^9/l sein, um den Patienten in die Studie aufnehmen zu können. Das durchschnittliche Ergebnis der letzten Messung des Thrombozytenwertes vor der Screening-Phase betrug $16{,}453 \times 10^9$/l in Studie 047 und $14{,}500 \times 10^9$/l in Studie 048. In Studie 047 wiesen 49 % der Patienten einen Ausgangswert der Thrombozytenzahl von weniger als 15×10^9/l auf, in Studie 048 betrug dieser Anteil 42 %.

In beiden Studien sind die Charakteristika zwischen den Studienarmen ausgeglichen, und auch zwischen den Studien gibt es keine wesentlichen Unterschiede der Patientenmerkmale. Einzig der Anteil der Patienten mit einer Vorbehandlung mit Rituximab ist unterschiedlich. Wie in Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben, ergibt sich hinsichtlich des Ansprechens in der Meta-Analyse von Studie 047 und 048 kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studien. Es wird daher davon ausgegangen, dass der Unterschied im Anteil der mit Rituximab vorbehandelten Patienten vernachlässigt werden kann.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Studie 047 fand teilweise, Studie 048 vollständig in Europa statt, und die Mehrheit der Studienteilnehmer in beiden Studien waren kaukasischer Herkunft. Die Vorbehandlung der Patienten wich nicht wesentlich von der in Deutschland üblichen therapeutischen Vorgehensweise ab (vgl. [18]). Gesonderte Hinweise, die auf eine Nicht-Übertragbarkeit der Studienergebnisse schließen ließen, gibt es nicht. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
047	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
048	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien 047 und 048 wurde die Randomisierungssequenz durch eine permutierte Blockrandomisierung adäquat erzeugt und die Gruppenzugehörigkeit verdeckt durch ein interaktives Web-Response-System (IWRS) zugeteilt. Beide Studien waren doppelblind, sowohl Patienten als auch das Studienpersonal waren zu jeder Zeit verblindet.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Faktoren, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Insgesamt ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotential für die Studien 047 und 048.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden.

Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morbidität					
	Mortalität[a]	Thrombozytenansprechen	Häufigkeit und Schwere von Blutungen[b]	Anwendung von Rettungsmedikation[c]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse[d]
Studie 047	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Studie 048	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Als Teil der unerwünschten Ereignisse

b: WHO-Blutungsgrad sowie *ITP bleeding scale*, Veränderung ggü. dem Ausgangswert

c: Anteil der Patienten mit Rettungsmedikation und Zeit bis zur Verwendung von Rettungsmedikation

d: UEs, SUEs, therapiebedingte UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, UESI

UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes UE, UESI: UE von speziellem Interesse, ITP: Immunthrombozytopenie.

4.3.1.3.1 Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung der Mortalität

Studie	Operationalisierung
Studie 047	Anzahl verstorbener Patienten bis Woche 24. Die Analyse beruht auf der Sicherheits-Population (Auswertung im Rahmen der Sicherheit).
Studie 048	Anzahl verstorbener Patienten bis Woche 24. Die Analyse beruht auf der Sicherheits-Population (Auswertung im Rahmen der Sicherheit).

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 047	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 048	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das gesamte Studienpersonal war während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

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

Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben und wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 dargestellt.

4.3.1.3.1.2 Thrombozytenansprechen - RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Thrombozytenansprechens

Studie	Operationalisierung
Studie 047	In Studie 047 waren mehrere Operationalisierungen für das Thrombozytenansprechen vorgesehen. Der primäre Endpunkt war das stabile Thrombozytenansprechen, als sekundäre Endpunkte wurde das Thrombozytenansprechen zu Woche 12 und zu Woche 24 sowie das Ansprechen bei Patienten mit niedrigem Ausgangs-Thrombozytenwert ($< 15 \times 10^9$/l) zu Woche 12 und zu Woche 24 definiert. Erhebung der Werte Die Thrombozytenzahl wurde bei den Patienten durch regelmäßige Blutuntersuchungen ermittelt. Die Messung erfolgte im lokalen Labor des Studienzentrums. Sowohl während der Screening-Periode als auch während des Behandlungszeitraumes wurden Thrombozytenwerte zu jeder Visite erhoben. Während des Behandlungszeitraumes fand also alle zwei Wochen eine Messung der Thrombozytenzahl statt. Operationalisierung: stabiles Thrombozytenansprechen Das stabile Thrombozytenansprechen war definiert als das Erreichen einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l an 4 von den 6 Visiten von Woche 14 bis Woche 24 (dem Ende der Behandlungsperiode). Erhielt ein Patient Rettungsmedikation nach Woche 10, wurde für diesen Patienten der Endpunkt als nicht erreicht gewertet. Operationalisierung: Thrombozytenansprechen zu Woche 12 und zu Woche 24 Zusätzlich zum stabilen Thrombozytenansprechen wurde das Thrombozytenansprechen zu den beiden Zeitpunkten Woche 12 und Woche 24 erhoben. Definiert war das Erreichen dieses Endpunktes durch eine Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l zu Woche 12 bzw. Woche 24. Operationalisierung: Thrombozytenansprechen zu Woche 12 und zu Woche 24 (Patienten mit einem Ausgangs-Thrombozytenwert von $< 15 \times 10^9$/l) Für Patienten mit einem Ausgangs-Thrombozytenwert von $< 15 \times 10^9$/l wurde zusätzlich das Thrombozytenansprechen zu Woche 12 und zu Woche 24 durch das Erreichen einer Thrombozytenzahl von $\geq 30 \times 10^9$/l definiert. Zusätzlich musste die Thrombozytenzahl mindestens um 20×10^9/l über dem Ausgangswert liegen. Imputation fehlender Werte Für die Analyse des primären Endpunktes und für die Analyse der weiteren Endpunkte zum Thrombozytenansprechen wurde die folgende Imputationsstrategie vorgesehen: • Fehlende Thrombozytenmesswerte wurden mittels *last observation carried forward* (LOCF) imputiert. • Patienten, die aus der Studie vorzeitig aufgrund eines unerwünschten Ereignisses oder mangelnder Wirksamkeit ausschieden, oder die Rettungsmedikation nach Woche 10 erhielten, wurden als Nicht-Ansprecher gewertet.

	• Patienten, die aus der Studie aus einem anderen Grund als einem unerwünschten Ereignis oder mangelnder Wirksamkeit ausschieden, wurden mittels LOCF imputiert. Als mangelnde Wirksamkeit war dabei das Nicht-Erreichen einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l nach Woche 12 definiert. <u>Sensitivitätsanalysen</u> Als Sensitivitätsanalyse war für den primären Endpunkt (stabiles Thrombozytenansprechen) eine Änderung der Imputationsstrategie vorgesehen. Anstelle der Verwendung von LOCF als Imputationsmethode für Patienten, die aus anderen Gründen als einem unerwünschten Ereignis oder mangelnder Wirksamkeit ausschieden, wurde in dieser Sensitivitätsanalyse eine Imputation mittels einer *multiplen Imputation* durchgeführt.
Studie 048	Die Operationalisierung des Endpunktes Thrombozytenansprechen in Studie 048 ist identisch mit der Operationalisierung in Studie 047.

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Thrombozytenansprechen (alle Operationalisierungen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 047	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 048	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Messung der Thrombozytenzahl ist naturgemäß nicht anfällig für subjektive Verzerrungen. Darüber hinaus war das gesamte Studienpersonal während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

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

4.3.1.3.1.2.1 Stabiles Thrombozytenansprechen

Das stabile Thrombozytenansprechen war als das Erreichen einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l bei mindestens 4 der 6 Visiten in den Studienwochen 14 – 24 definiert. Das Erreichen des Endpunktes reflektiert also eine dauerhafte und klinisch relevante Erhöhung der Thrombozytenzahl in einen in Hinblick auf die Blutungsgefahr als sicher angesehen Bereich [18]. Tabelle 4-22 zeigt die Ergebnisse für das stabile Thrombozytenansprechen für die beiden Studien.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für das stabile Thrombozytenansprechen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 047 und 048)

Studie 047		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 25[a]**
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	8 (15,69 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	15,69 %-P. [5,71; 25,67]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	8,5 [0,51; 141,62]	
Odds Ratio [95 %-KI]	9,97 [0,55; 179,99]	
p-Wert für die Behandlungsdifferenz[c]	0,0471	
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Berechnung mittels des exakten Fisher-Tests. KI: Konfidenzintervall, %-P.: Prozentpunkte.		
Studie 048		
	Fostamatinib N = 50[a]	**Placebo N = 24[a]**
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (18,00 %)	1 (4,17 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	13,83 %-P. [0,52; 27,15]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	4,32 [0,58; 32,17]	
Odds Ratio [95 %-KI]	5,05 [0,6; 42,41]	
p-Wert für die Behandlungsdifferenz[b]	0,1519	
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Berechnung mittels des exakten Fisher-Tests. KI: Konfidenzintervall, %-P.: Prozentpunkte.		

In Studie 047 erreichen im Fostamatinib-Arm 8 Patienten diesen Endpunkt, im Placebo-Arm jedoch kein einziger Patient. Die absolute Risikodifferenz beträgt 15,69 %-P. (95 %-KI: [5,71; 25,67]), das Ergebnis ist statistisch signifikant (p = 0,0471).

In Studie 048 erreichen 9 Patienten im Fostamatinib-Arm diesen Endpunkt (18,00 %), jedoch nur einer im Placebo-Arm (4,17 %). Die absolute Risikodifferenz beträgt 13,83 %-P. (95 %-KI: [0,52; 27,15]). Dieses Ergebnis erreicht keine statistische Signifikanz (p = 0,1519).

Der Patient, der in Studie 048 im Placebo-Arm diesen Endpunkt erreichte, wurde im Nachgang näher untersucht. Die Thrombozytenzahlen dieses Patienten zeigten starke Fluktuationen im Studienverlauf, und das Vorliegen einer zyklischen Thrombozytopenie bei diesem Patienten wurde vor Studieneinschluss diskutiert, wurde allerdings verneint.

Sensitivitätsanalyse – multiple Imputation anstelle von LOCF

Patienten, die vorzeitig die Studie aufgrund von Unwirksamkeit (definiert als das Verfehlen einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l nach Woche 12) oder Unverträglichkeit abbrachen oder die Rettungsmedikation erhielten, wurden bezüglich des stabilen Thrombozytenansprechens als Nicht-Ansprecher gewertet. Für Patienten, die aus der Studie aus anderen Gründen ausschieden, wurde dagegen LOCF als Imputationsstrategie angewendet.

Um die Sensitivität der primären Ergebnisse auf die Wahl der Imputationsstrategie zu prüfen, wurde als Sensitivitätsanalyse die Durchführung einer *multiplen Imputation* (MI) anstelle von LOCF durchgeführt. Im Falle der Studie 047 war diese nicht notwendig, da die in dieser Studie mittels LOCF imputierten Patienten auch in der Sensitivitätsanalyse als Nicht-Ansprecher gewertet worden wären.

In Studie 048 wurde die Sensitivitätsanalyse unter Verwendung von MI anstelle von LOCF durchgeführt. In dieser Analyse betrug der Anteil der Ansprecher im Fostamatinib-Arm 18,00 %, im Placebo-Arm 4,34 %, der Unterschied ist statistisch signifikant (p = 0,0474).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse des stabilen Thrombozytenansprechens

Die beiden Studien 047 und 048 wiesen identische Studienprotokolle auf und wurden in zeitlicher Nähe zueinander durchgeführt. Sie sind daher für eine Zusammenfassung durch eine Meta-Analyse geeignet. Da die individuellen Patientendaten zur Verfügung stehen, wird eine Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten (Meta-Analyse) im Zwei-Schritt-Verfahren durchgeführt. Zur formalen Vollständigkeit des Dossiers wird zusätzlich ein Cochrane's-Q-Test zur Abschätzung der Heterogenität zwischen den Studien dargestellt. Wie

aus Abbildung 4-3 ersichtlich, beträgt der p-Wert für den Cochrane's-Q-Test 0,8273 und liegt damit über der vordefinierten Schwelle von 0,05. Damit ist nicht von einer Heterogenität der Studien auszugehen.

Hauptanalyse

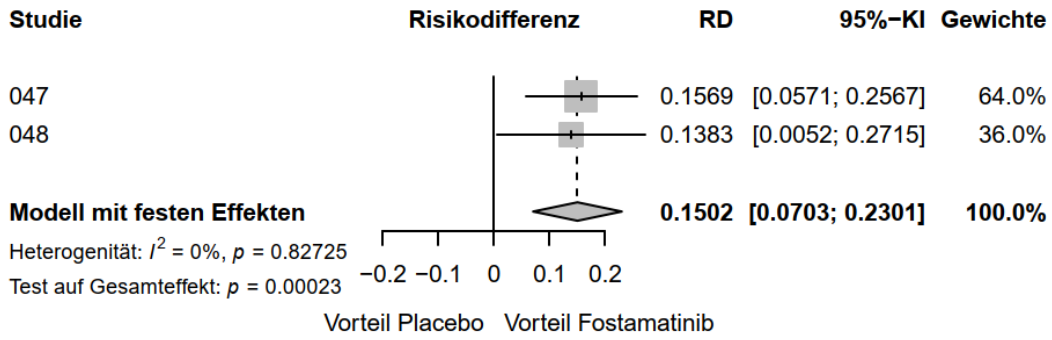


Abbildung 4-3: Meta-Analyse für das stabile Thrombozytenansprechen – RCT; Fostamatinib versus Placebo

In Tabelle 4-23 werden die Ergebnisse für das stabile Thrombozytenansprechen aus der Meta-Analyse der Studien 047 und 048 dargestellt.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für das stabile Thrombozytenansprechen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Zusammenfassung Studie 047 und Studie 048 (Meta-Analyse)		
	Fostamatinib N = 101[a]	**Placebo N = 49[a]**
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	15,02 %-P. [7,00; 23,00]	
p-Wert	< 0,001	
Relatives Risiko [95 %-KI]	5,43 [1,06; 27,83]	
p-Wert	0,0425	
Odds Ratio [95 %-KI]	6,41 [1,15; 35,60]	
p-Wert	0,0337	
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population KI: Konfidenzintervall.		

Die Meta-Analyse von Studie 047 und Studie 048 zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Fostamatinib gegenüber dem Placebo-Arm bezüglich des stabilen Thrombozytenansprechens. Im Fostamatinib-Arm erreichen 17 Patienten diesen Endpunkt, während im Placebo-Arm nur ein Patient die Kriterien für diesen Endpunkt erfüllte. Damit erreichen Patienten unter der Behandlung mit Fostamatinib statistisch signifikant häufiger ein

stabiles Thrombozytenansprechen. Die absolute Risikodifferenz für das Erreichen einer stabilen Thrombozytenansprechen beträgt 15,02 %-P. (95 %-KI: [7,00; 23,00], p < 0,001).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Studie 047 fand teilweise, Studie 048 vollständig in Europa statt, und die Mehrheit der Studienteilnehmer in beiden Studien waren kaukasischer Herkunft. Die Vorbehandlung der Patienten wich nicht wesentlich von der in Deutschland üblichen therapeutischen Vorgehensweise ab (vgl. [18]). Gesonderte Hinweise, die auf eine Nicht-Übertragbarkeit der Studienergebnisse schließen ließen, gibt es nicht. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.1.2.2 Thrombozytenansprechen zu Woche 12 und zu Woche 24

Zusätzlich zum Endpunkt des stabilen Thrombozytenansprechens wurde das Thrombozytenansprechen zu Woche 12 und zu Woche 24 erhoben. Dieser Endpunkt war als der Anteil der Patienten, die zu Woche 12 oder zu Woche 24 eine Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l erreicht haben, definiert. Tabelle 4-24 stellt die Ergebnisse für diesen Endpunkt dar.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Thrombozytenansprechen zu Woche 12 und Woche 24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 047 und 048)

Studie 047		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 25[a]**
Anzahl der Patienten mit einer Thrombozytenzahl ≥ 50 × 10^9/l zu Woche 12		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	11 (21,57 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	21,57 %-P. [10,28; 32,86]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	11,50 [0,7; 187,61]	
Odds Ratio [95 %-KI]	14,48 [0,82; 256,55]	
p-Wert für die Behandlungsdifferenz[b]	0,0127	
Anzahl der Patienten mit einer Thrombozytenzahl ≥ 50 × 10^9/l zu Woche 24		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	8 (15,69 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	15,69 %-P. [5,71; 25,67]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	8,5 [0,51; 141,62]	
Odds Ratio [95 %-KI]	9,97 [0,55; 179,99]	
p-Wert für die Behandlungsdifferenz[b]	0,0471	
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Berechnung mittels des exakten Fisher-Tests. KI: Konfidenzintervall, %-P.: Prozentpunkte.		
Studie 048		
	Fostamatinib N = 50[a]	**Placebo N = 24[a]**
Anzahl der Patienten mit einer Thrombozytenzahl ≥ 50 × 10^9/l zu Woche 12		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	12 (24,00 %)	3 (12,50 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	11,50 [−6,25; 29,25]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,92 [0,60; 6,17]	
Odds Ratio [95 %-KI]	2,21 [0,56; 8,72]	
p-Wert für die Behandlungsdifferenz[b]	0,3581	
Anzahl der Patienten mit einer Thrombozytenzahl ≥ 50 × 10^9/l zu Woche 24		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	8 (16,00 %)	1 (4,17 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	11,83 %-P. [−1,1; 24,76]	

Relatives Risiko [95 %-KI]	3,84 [0,51; 28,98]
Odds Ratio [95 %-KI]	4,38 [0,52; 37,24]
p-Wert für die Behandlungsdifferenz	0,2559
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Berechnung mittels des exakten Fisher-Tests. KI: Konfidenzintervall, %-P.: Prozentpunkte.	

In Studie 047 erreichte im Placebo-Arm kein Patient diesen Endpunkt, weder zu Woche 12 noch zu Woche 24. Im Fostamatinib-Arm dagegen wurde dieser Endpunkt von 21,57 % und 15,69 % der Patienten erreicht, die absolute Risikodifferenz beträgt 21,57 %-P. (95 %-KI: [0,82; 256,55]) bzw. 15,69 %-P. (95 %-KI: [5,71; 25,67]). Sowohl zu Woche 12 als auch zu Woche 24 ist dieses Ergebnis signifikant (p = 0,0127 bzw. p = 0,0471). Auch in Studie 048 erreichen mehr Patienten im Fostamatinib-Arm diesen Endpunkt (24,0 % und 16,0 % vs. 12,5 % und 4,17 %), der Unterschied erreicht jedoch keine statistische Signifikanz.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse des Thrombozytenansprechens zu Woche 12 und zu Woche 24

Die beiden Studien 047 und 048 wiesen identische Studienprotokolle auf und wurden in zeitlicher Nähe zueinander durchgeführt. Sie sind daher für eine Zusammenfassung durch eine Meta-Analyse geeignet. Da die individuellen Patientendaten zur Verfügung stehen, wird eine Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten (Meta-Analyse) im Zwei-Schritt-Verfahren durchgeführt. Zur formalen Vollständigkeit des Dossiers wird zusätzlich ein Cochrane's-Q-Test zur Abschätzung der Heterogenität zwischen den Studien dargestellt. Wie aus den Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5 ersichtlich, liegt der p-Wert für den Cochrane's-Q-Test stets über der vordefinierten Schwelle von 0,05. Damit ist nicht von einer Heterogenität der Studien auszugehen.

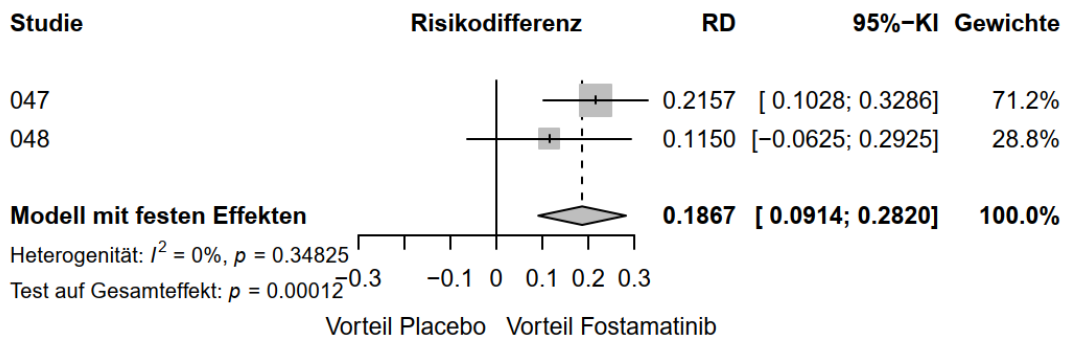


Abbildung 4-4: Meta-Analyse für das Thrombozytenansprechen zu Woche 12 – RCT; Fostamatinib versus Placebo

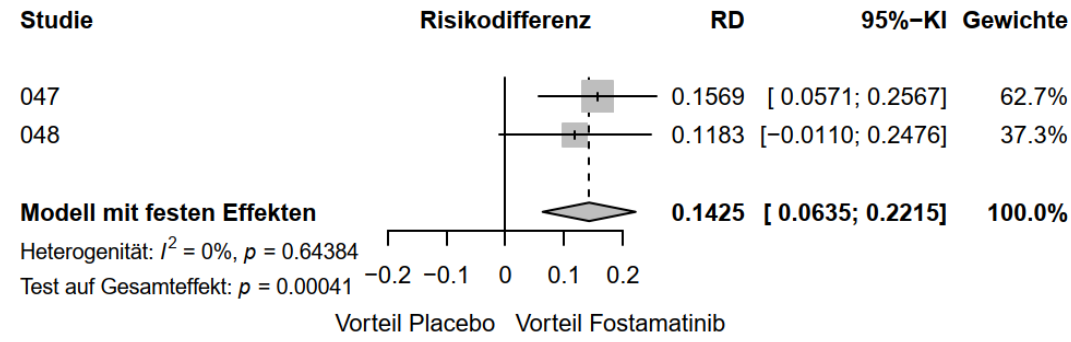


Abbildung 4-5: Meta-Analyse für das Thrombozytenansprechen zu Woche 24 – RCT; Fostamatinib versus Placebo

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Thrombozytenansprechen zu Woche 12 und Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Zusammenfassung Studie 047 und Studie 048 (Meta-Analyse)		
	Fostamatinib **N = 101[a]**	**Placebo** **N = 49[a]**
Anzahl der Patienten mit einer Thrombozytenzahl ≥ 50 × 10^9/l zu Woche 12		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI] p-Wert	18,67 % [9,14; 28,20] < 0,001	
Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert	2,51 [0,85; 7,36] 0,0946	
Odds Ratio [95 %-KI] p-Wert	3,13 [0,91; 10,82] 0,0707	
Anzahl der Patienten mit einer Thrombozytenzahl ≥ 50 × 10^9/l zu Woche 24		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI] p-Wert	14,25 % [6,35; 22,15] < 0,001	

Relatives Risiko [95 %-KI]	5,03 [0,97; 25,98]
p-Wert	0,0537
Odds Ratio [95 %-KI]	5,85 [1,05; 32,74]
p-Wert	0,0440
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. KI: Konfidenzintervall.	

Die Meta-Analyse belegt die statistisch signifikante Überlegenheit von Fostamatinib bezüglich des Thrombozytenansprechens zu Woche 12 und zu Woche 24. Die absolute Risikodifferenz für das Ansprechen beträgt in der Meta-Analyse der beiden Studien 18,67 %-P. zu Woche 12 und 14,25 %-P. zu Woche 24. In beiden Fällen erreicht der Unterschied statistische Signifikanz ($p < 0,001$).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Studie 047 fand teilweise, Studie 048 vollständig in Europa statt, und die Mehrheit der Studienteilnehmer in beiden Studien waren kaukasischer Herkunft. Die Vorbehandlung der Patienten wich nicht wesentlich von der in Deutschland üblichen therapeutischen Vorgehensweise ab (vgl. [18]). Gesonderte Hinweise, die auf eine Nicht-Übertragbarkeit der Studienergebnisse schließen ließen, gibt es nicht. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.1.2.3 Thrombozytenansprechen bei Patienten mit einem Ausgangs-Thrombozytenwert von < 15 × 10^9/l – RCT

Für Patienten mit einem geringen Thrombozyten-Ausgangswert von < 15 × 10^9/l wurde zusätzlich zu den bereits beschriebenen Endpunkten für das Thrombozytenansprechen ein Ansprechkriterium definiert, dass dem Umstand Rechnung trägt, dass für solche Patienten trotz vorhandenen klinischem Nutzen eine Thrombozytenzahl von 50 × 10^9/l schwerer zu erreichen ist. Für diesen Endpunkt zählten Patienten als Ansprecher, die eine Thrombozytenzahl von ≥ 30 × 10^9/l zu Woche 12 oder Woche 24 erreichten, zusätzlich musste dieser Wert mindestens 20 × 10^9/l über dem Ausgangswert liegen. Die Ergebnisse für diesen Endpunkt werden in Tabelle 4-26 dargestellt.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für das Thrombozytenansprechen zu Woche 12 und Woche 24 bei Patienten mit einem Ausgangs-Thrombozytenwert von < 15 × 10^9/l aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 047		
	Fostamatinib **N = 25[a]**	**Placebo** **N = 12[a]**
Thrombozytenansprechen[b] bei Patienten mit einer Baseline-Thrombozytenzahl von < 15 × 10^9/l zu Woche 12		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	4 (16,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	16,00 %-P. [1,63; 30,37]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	4,5 [0,26; 77,4]	
Odds Ratio [95 %-KI]	5,23 [0,26; 105,49]	
p-Wert für die Behandlungsdifferenz[c]	0,2823	
Thrombozytenansprechen[b] bei Patienten mit einer Baseline-Thrombozytenzahl von < 15 × 10^9/l zu Woche 24		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	4 (16,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	16,00 %-P. [1,63; 30,37]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	4,5 [0,26; 77,4]	
Odds Ratio [95 %-KI]	5,23 [0,26; 105,49]	
p-Wert für die Behandlungsdifferenz[c]	0,2823	
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population, Teilpopulation der Patienten mit einer Ausgangs-Thrombozytenzahl von < 15 × 10^9/l. b: Definiert als eine Thrombozytenzahl von ≥ 30× 10^9/l und ≥ 20 × 10^9/l über Baseline. c: Berechnung mittels des exakten Fisher-Tests. KI: Konfidenzintervall, %-P.: Prozentpunkte.		
Studie 048		
	Fostamatinib **N = 22[a]**	**Placebo** **N = 9[a]**
Thrombozytenansprechen[b] bei Patienten mit einer Baseline-Thrombozytenzahl von < 15 × 10^9/l zu Woche 12		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	6 (27,27 %)	1 (11,11 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	16,16 %-P. [−11,55; 43,87]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	2,45 [0,34; 17,6]	
Odds Ratio [95 %-KI]	3,00 [0,31; 29,35]	
p-Wert für die Behandlungsdifferenz[c]	0,6395	

Thrombozytenansprechen[b] bei Patienten mit einer Baseline-Thrombozytenzahl von < 15 × 10^9/l zu Woche 24		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	3 (13,64 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	13,64 [−0,70; 27,98]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	3,04 [0,17; 53,61]	
Odds Ratio [95 %-KI]	3,41 [0,16; 72,95]	
p-Wert für die Behandlungsdifferenz[c]	0,5375	
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population, Teilpopulation der Patienten mit einer Ausgangs-Thrombozytenzahl von < 15 × 10^9/l. b: Definiert als eine Thrombozytenzahl von ≥ 30× 10^9/l und ≥ 20 × 10^9/l über Baseline. c: Berechnung mittels des exakten Fisher-Tests. KI: Konfidenzintervall, %-P.: Prozentpunkte.		

In Studie 047 erfüllt im Placebo-Arm kein einziger der Patienten mit einem Thrombozyten-Ausgangswert von < 15 × 10^9/l dieses Kriterium, während im Fostamatinib-Arm 16,0 % der Patienten zu beiden Zeitpunkten ansprechen. In Studie 048 zeigt sich ein ähnliches Bild mit einer Ansprechrate von 27,27 % und 13,64 % zu Woche 12 bzw. Woche 24 im Fostamatinib-Arm, und einem bzw. keinem einzigen Ansprecher im Placebo-Arm. Da dieser Endpunkt nur einen Teil der ITT-Population betrifft, ist die Patientenzahl nicht groß genug, um eine statistisch belastbare Aussage treffen zu können.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse des Thrombozytenansprechens zu Woche 12 und zu Woche 24 bei Patienten mit einem Ausgangs-Thrombozytenwert von < 15 × 10^9/l

Die beiden Studien 047 und 048 wiesen identische Studienprotokolle auf und wurden in zeitlicher Nähe zueinander durchgeführt. Sie sind daher für eine Zusammenfassung durch eine Meta-Analyse geeignet. Da die individuellen Patientendaten zur Verfügung stehen, wird eine Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten (Meta-Analyse) im Zwei-Schritt-Verfahren durchgeführt. Zur formalen Vollständigkeit des Dossiers wird zusätzlich ein Cochrane's-Q-Test zur Abschätzung der Heterogenität zwischen den Studien dargestellt. Wie aus Abbildung 4-6 und Abbildung 4-7 ersichtlich ist, liegt der p-Wert für den Cochrane's-Q-Test stets über der vordefinierten Schwelle von 0,05. Damit ist nicht von einer Heterogenität der Studien auszugehen.

Der Zusatznutzen von Fostamatinib wird auf Basis der Meta-Analyse abgeleitet.

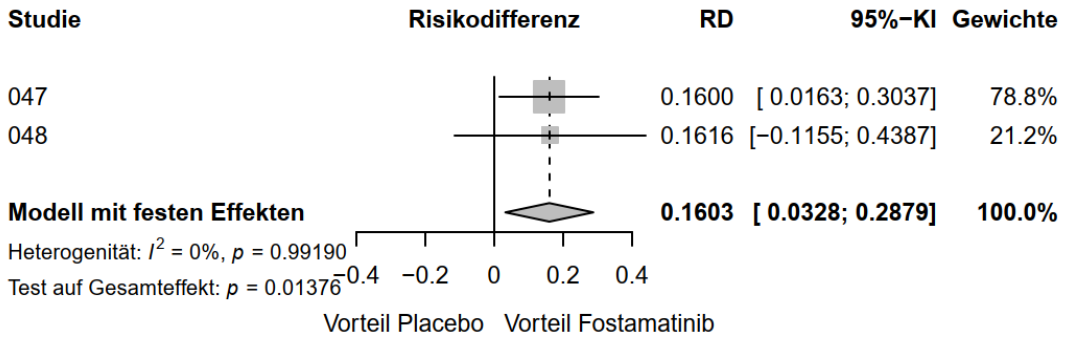


Abbildung 4-6: Meta-Analyse für das Thrombozytenansprechen zu Woche 12 bei Patienten mit einem Ausgangs-Thrombozytenwert von < 15 × 10^9/l – RCT; Fostamatinib versus Placebo

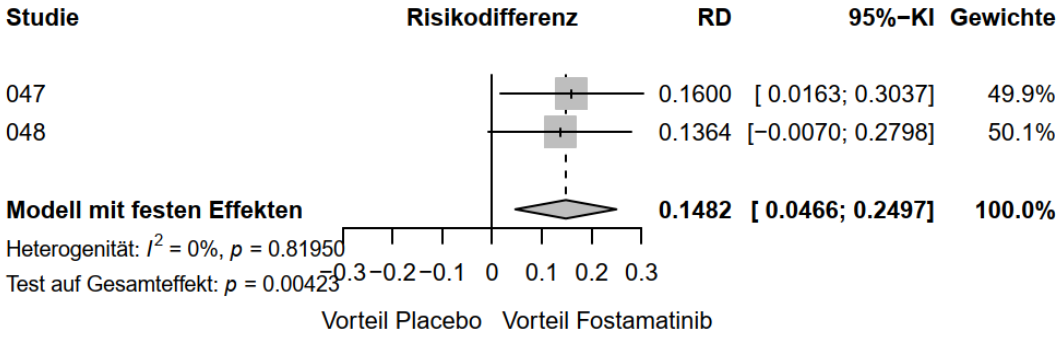


Abbildung 4-7: Meta-Analyse für das Thrombozytenansprechen zu Woche 24 bei Patienten mit einem Ausgangs-Thrombozytenwert von < 15 × 10^9/l – RCT; Fostamatinib versus Placebo

Tabelle 4-27: Ergebnisse für das Thrombozytenansprechen zu Woche 12 und Woche 24 bei Patienten mit einem Ausgangs-Thrombozytenwert von < 15 × 10^9/l – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Zusammenfassung Studie 047 und Studie 048 (Meta-Analyse)		
	Fostamatinib **N = 101[a]**	**Placebo** **N = 49[a]**
Thrombozytenansprechen[b] bei Patienten mit einer Baseline-Thrombozytenzahl von < 15 × 10^9/l zu Woche 12		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI] p-Wert	16,03 % [3,3; 28,80] 0,0138	
Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert	2,99 [0,60; 15,09] 0,1854	
Odds Ratio [95 %-KI] p-Wert	3,68 [0,60; 22,61] 0,1600	

Thrombozytenansprechen[b] bei Patienten mit einer Baseline-Thrombozytenzahl von < 15 × 10^9/l zu Woche 24	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	14,82 %-P. [4,66; 24,97]
p-Wert	0,0042
Relatives Risiko [95 %-KI]	3,71 [0,49; 27,94]
p-Wert	0,2037
Odds Ratio [95 %-KI]	4,24 [0,50; 36,22]
p-Wert	0,1866
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population, Teilpopulation der Patienten mit einer Ausgangs-Thrombozytenzahl von < 15 × 10^9/l. b: Definiert als eine Thrombozytenzahl von ≥ 30× 10^9/l und ≥ 20 × 10^9/l über Baseline. KI: Konfidenzintervall.	

Die absolute Risikodifferenz bei Patienten mit einer niedrigen Baseline-Thrombozytenzahl, zu Woche 12 oder Woche 24 ein Thrombozytenansprechen zu erreichen, beträgt zu Woche 12 16,03 %-P. (95 %-KI: [3,3; 28,80], p = 0,0138) und zu Woche 24 14,82 %-P. (95 % -KI: [4,66; 24,97], p = 0,0042). In beiden Fällen ist das Ergebnis statistisch signifikant. Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Fostamatinib unterstreicht auch bei diesen Patienten den klinisch relevanten Nutzen von Fostamatinib.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Studie 047 fand teilweise, Studie 048 vollständig in Europa statt, und die Mehrheit der Studienteilnehmer in beiden Studien waren kaukasischer Herkunft. Die Vorbehandlung der Patienten wich nicht wesentlich von der in Deutschland üblichen therapeutischen Vorgehensweise ab (vgl. [18]). Gesonderte Hinweise, die auf eine Nicht-Übertragbarkeit der Studienergebnisse schließen ließen, gibt es nicht. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.1.3 Häufigkeit und Schwere von Blutungen

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung der Häufigkeit und Schwere von Blutungen

Studie	**Operationalisierung**
Studie 047	Die Häufigkeit und Schwere von Blutungen wurde in Studie 047 mit Hilfe zweier Blutungsskalen erfasst, dem *ITP bleeding score* (IBLS) und dem WHO-Blutungsgrad [20, 21]. Der IBLS erfasst Blutungsereignisse in der vorangegangenen Woche durch Anamnese und unter Heranziehung medizinischer Befunde, zusätzlich wird an zwei anatomischen Lokalisationen eine ärztliche Untersuchung vorgenommen. Abgefragt werden dabei die folgenden Lokalisationen oder Symptome: • Haut (zusätzlich ärztliche Untersuchung) • Mundhöhle (zusätzlich ärztliche Untersuchung)

	• Epistaxis • Gastrointestinaltrakt, • Urogenitaltrakt • gynäkologische Blutungen • Lunge • intrakraniale Blutungen • subkonjunktivale Blutungen Die Blutungssymptome werden anhand von festgelegten Kriterien auf einer ordinalen Skala mit 0, 1 oder 2 bewertet, wobei 2 für die stärkste Ausprägung der Blutungen steht. Der WHO-Blutungsgrad stellt eine allgemeine Einstufung der Blutungssymptome des Patienten mittels der folgenden Skala dar: 0 – Keine Blutungen 1 – Petechien 2 – geringer Blutverlust 3 – hoher Blutverlust 4 – schwächender Blutverlust <u>Zeitpunkte der Erhebung in den Studien</u> Eine Erfassung der Blutungssymptome fand während der Behandlungsperiode zu jeder Visite statt. Für den IBLS wurden in der vorangegangenen Woche aufgetretene Blutungssymptome abgefragt. Die Erhebung fand durch einen Arzt oder eine entsprechend qualifizierte Person statt. Die Bestimmung der Blutungsskalen sollte bei jeder Visite durch dieselbe Person durchgeführt werden. <u>Imputation fehlender Werte</u> Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert.
Studie 048	Die Operationalisierung des Endpunktes Häufigkeit und Schwere von Blutungen war in Studie 048 identisch mit der Operationalisierung in Studie 047.

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Häufigkeit und Schwere von Blutungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 047	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 048	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl die Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren zu jeder Zeit verblindet. Ferner wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Häufigkeit und Schwere von Blutungen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Häufigkeit und Schwere von Blutungen – Veränderung zum Ausgangswert

In den Studien 047 und 048 wurde die Häufigkeit und Schwere von Blutungen mit Hilfe von Blutungsskalen erfasst. Hierzu wurden die Werte für zwei Skalen erhoben, dem WHO-Blutungsgrad und dem ITP *bleeding score* (IBLS). Die Veränderung dieser Werte zu Woche 12 und zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert sind in Tabelle 4-30 dargestellt.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Häufigkeit und Schwere von Blutungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 047 und 048)

Studie 047		
	Fostamatinib **N = 51**	**Placebo** **N = 25**
IBLS		
Ausgangswert		
n (%)	51 (100,0 %)	25 (100,0 %)
Mittelwert (SD)	0,150 (0,123)	0,128 (0,116)

Woche 12		
n (%)	36 (70,58 %)	21 (84,00 %)
Mittelwert (SD)	0,127 (0,156)	0,128 (0,149)
LS *mean change* (SE)	−0,022 (0,025)	0 (0,035)
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	−0,022 [−0,106; 0,062]	
p-Wert	0,6024	
Woche 24		
n (%)	10 (19,60 %)	1 (4,00 %)
Mittelwert (SD)	0,123 (0,149)	0,142 (0,152)
LS *mean change* (SE)	−0,027 (0,024)	0,013 (0,034)
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	−0,040 [−0,122; 0,042]	
p-Wert	0,3347	
WHO-Blutungsgrad		
Ausgangswert		
n (%)	49 (96,08 %)	25 (100,00 %)
Mittelwert (SD)	0,725 (0,635)	0,560 (0,712)
Woche 12		
n (%)	43 (84,31 %)	23 (92,00 %)
Mittelwert (SD)	0,588 (0,804)	0,320 (0,627)
LS *mean change* (SE)	-0,137 (0,131)	-0,240 (0,187)
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	0,103 [−0,344; 0,55]	
p-Wert	0,6524	
Woche 24		
n (%)	12 (23,53 %)	1 (4,00 %)
Mittelwert (SD)	0,569 (0,781)	0,360 (0,638)
LS *mean change* (SE)	−0,157 (0,127)	−0,20 (0,181)
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	0,043 [−0,39; 0,48]	
p-Wert	0,8454	

Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert.

IBLS: *ITP bleeding score*, KI: Konfidenzintervall, LS: *least squares;* SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler.

Studie 048		
	Fostamatinib **N = 50**	**Placebo** **N = 24**
IBLS		
Ausgangswert		
n (%)	50 (100,0 %)	24 (100,0 %)
Mittelwert (SD)	0,091 (0,160)	0,057 (0,095)
Woche 12		
n (%)	38 (76,00 %)	17 (70,84 %)
Mittelwert (SD)	0,042 (0,083)	0,056 (0,081)
LS *mean change* (SE)	−0,050 (0,022)	−0,001 (0,032)
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	−0,049 [−0,125; 0,028]	
p-Wert	0,2143	
Woche 24		
n (%)	9 (18,00 %)	2 (8,33 %)
Mittelwert (SD)	0,039 (0,082)	0,056 (0,081)
LS *mean change* (SE)	−0,052 (0,022)	−0,001 (0,032)
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	−0,051 [−0,127; 0,025]	
p-Wert	0,1885	
WHO-Blutungsgrad		
Ausgangswert		
n (%)	50 (100,00 %)	24 (100,00 %)
Mittelwert (SD)	0,440 (0,501)	0,417 (0,584)
Woche 12		
n (%)	47 (94,00 %)	21 (87,5 %)
Mittelwert (SD)	0,260 (0,443)	0,375 (0,576)
LS *mean change* (SE)	-0,180 (0,086)	-0,042 (0,123)
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	−0,138 [−0,433; 0,156]	
p-Wert	0,3570	
Woche 24		
n (%)	13 (26,00 %)	2 (8,33 %)
Mittelwert (SD)	0,240 (0,431)	0,375 (0,576)
LS *mean change* (SE)	-0,2 (0,083)	-0,042 (0,12)
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	−0,158 [−0,445; 0,128]	
p-Wert	0,2788	
Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert. IBLS: *ITP bleeding score*, KI: Konfidenzintervall, LS: *least squares;* SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.		

Die Veränderung des IBLS und des WHO-Blutungsgrades erreichte in den Studien 047 und 048 keine statistische Signifikanz. Mit Ausnahme des WHO-Blutungsgrades zu Woche 12 zeigen allerdings die Werte für die Differenz des LS *mean change* einen numerischen Vorteil für Fostamatinib.

Das Blutungsrisiko der Patienten war bei Studieneinschluss eingeschränkt. Patienten, die einen IBLS von zwei für mindestens eine der neun Lokalisationen aufwiesen, konnten nicht eingeschlossen werden. Damit waren die Werte für die Blutungsskalen bereits zu Studienbeginn sehr gering, eine weitere Verbesserung war somit nur schwer zu zeigen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse der Häufigkeit und Schwere von Blutungen

Die beiden Studien 047 und 048 wiesen identische Studienprotokolle auf und wurden in zeitlicher Nähe zueinander durchgeführt. Sie sind daher für eine Zusammenfassung durch eine Meta-Analyse geeignet. Da die individuellen Patientendaten zur Verfügung stehen, wird eine Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten (Meta-Analyse) im Zwei-Schritt-Verfahren durchgeführt. Zur formalen Vollständigkeit des Dossiers wird zusätzlich ein Cochrane's-Q-Test zur Abschätzung der Heterogenität zwischen den Studien dargestellt. Wie in den folgenden Abbildungen ersichtlich, liegt der p-Wert für den Cochrane's-Q-Test stets über der vordefinierten Schwelle von 0,05. Damit ist nicht von einer Heterogenität der Studien auszugehen.

Der Zusatznutzen von Fostamatinib wird auf Basis der Meta-Analyse abgeleitet.

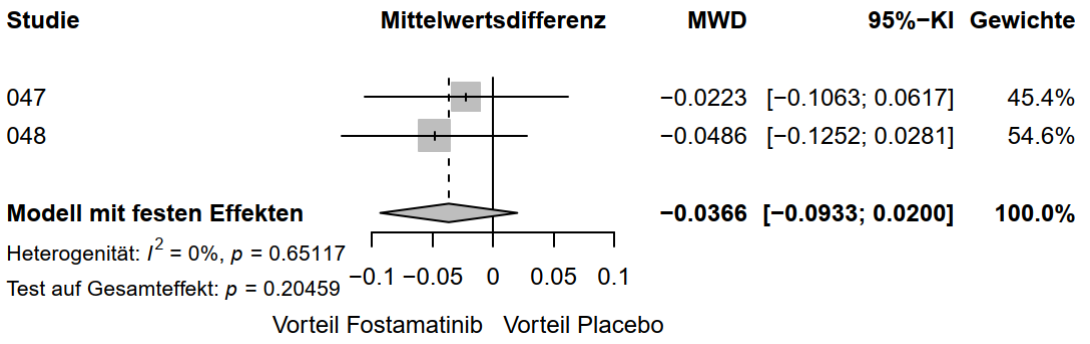


Abbildung 4-8: Meta-Analyse für die Häufigkeit und Schwere von Blutungen – Veränderung des IBLS gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 12 – RCT; Fostamatinib versus Placebo

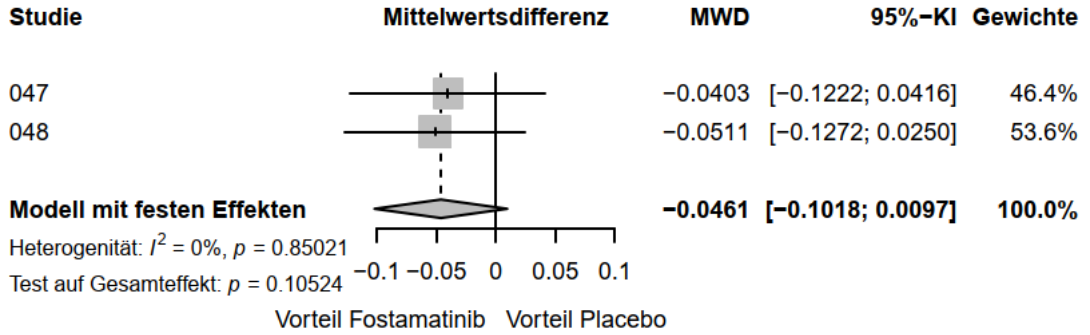


Abbildung 4-9: Meta-Analyse für die Häufigkeit und Schwere von Blutungen – Veränderung des IBLS gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 24 – RCT; Fostamatinib versus Placebo

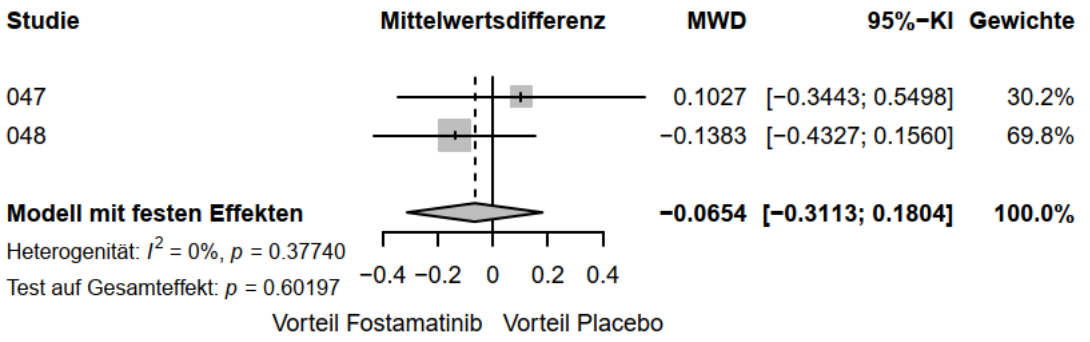


Abbildung 4-10: Meta-Analyse für die Häufigkeit und Schwere von Blutungen – Veränderung des WHO-Blutungsgrades gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 12 – RCT; Fostamatinib versus Placebo

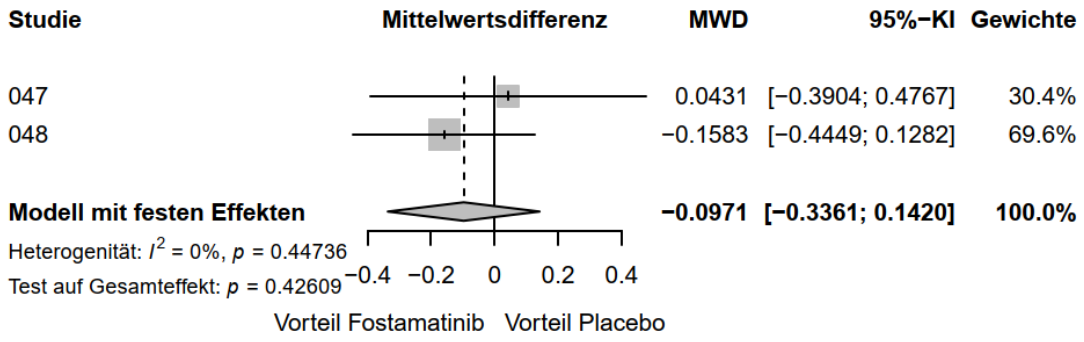


Abbildung 4-11: Meta-Analyse für die Häufigkeit und Schwere von Blutungen – Veränderung des WHO-Blutungsgrades gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 24 – RCT; Fostamatinib versus Placebo

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Häufigkeit und Schwere von Blutungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Zusammenfassung Studie 047 und Studie 048 (Meta-Analyse)		
	Fostamatinib **N = 101**	**Placebo** **N = 49**
IBLS		
Woche 12		
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	−0,037 [−0,093; 0,020]	
p-Wert	0,2046	
Woche 24		
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	−0,046 [−0,102; 0,010]	
p-Wert	0,1052	
WHO-Blutungsgrad		
Woche 12		
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	−0,065 [−0,311; 0,180]	
p-Wert	0,6020	
Woche 24		
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	−0,097 [−0,336; 0,142]	
p-Wert	0,4261	
IBLS: *ITP bleeding score*, KI: Konfidenzintervall, LS: *least squares*.		

Wie auch in den Einzelstudien erreichen die Veränderungen der Blutungs-Scores gegenüber dem Ausgangswert keine statistische Signifikanz. Dies ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass Patienten mit hohem Blutungsrisiko von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren und dadurch der Spielraum für zusätzliche Verbesserungen der Blutungs-Scores bereits begrenzt

war. Trotz dieser Limitation kann darauf hingewiesen werden, dass sich für beide Blutungs-Scores, den IBLS und den WHO-Blutungsgrad, in der Meta-Analyse ein numerischer Vorteil zugunsten von Fostamatinib zeigt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Studie 047 fand teilweise, Studie 048 vollständig in Europa statt, und die Mehrheit der Studienteilnehmer in beiden Studien waren kaukasischer Herkunft. Die Vorbehandlung der Patienten wich nicht wesentlich von der in Deutschland üblichen therapeutischen Vorgehensweise ab (vgl. [18]). Gesonderte Hinweise, die auf eine Nicht-Übertragbarkeit der Studienergebnisse schließen ließen, gibt es nicht. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.1.4 Einsatz von Rettungsmedikation - RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Einsatzes von Rettungsmedikation

Studie	Operationalisierung
Studie 047	In der Studie 047 war der Einsatz von Rettungsmedikation vorgesehen. Der Einsatz von Rettungsmedikation war grundsätzlich nach Ermessen des Arztes möglich. Prädefinierte Kriterien waren eine Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9$/l und ein unmittelbares Blutungsrisiko, das manifeste Auftreten von Blutungen oder Schleimhautblutungen. Rettungsmedikation konnte auch bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9$/l eingesetzt werden, wenn ein nicht planbarer operativer Eingriff unmittelbar bevorstand. Als Rettungsmedikation waren folgende Therapien erlaubt: • Immunglobuline in einer Dosierung von bis zu 1 g/kg für 1 – 3 Tage • Anti-D-Immunglobuline in einer Dosierung von bis zu 50–75 µg/kg für 1–2 Tage • Methylprednisolon (bis zu 1 g/Tag für 1–3 Tage), Dexamethason oral (bis zu 40 mg/Tag für 1–2 Tage) oder Prednison oral (bis zu 1 mg/kg/Tag für 1–3 Tage) <u>Darstellung im Dossier</u> In diesem Dossier werden die folgenden Auswertungen zum Einsatz von Rettungsmedikation dargestellt: • Gesamtrate der Patienten, die mindestens einmal Rettungsmedikation erhielten • Die Zeit bis zum Erhalt der ersten Rettungsmedikation <u>Imputation fehlender Werte</u> Nicht zutreffend. In der Ereigniszeitanalyse wurden Studienabbrecher durch Zensierung berücksichtigt.
Studie 048	Die Operationalisierung dieses Endpunktes war in Studie 048 identisch mit der Operationalisierung in Studie 047.

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Einsatz von Rettungsmedikation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 047	niedrig	ja	ja	ja	ja	Niedrig
Studie 048	niedrig	ja	ja	ja	ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential dieses Endpunktes ist als niedrig einzustufen. Das gesamte Studienpersonal sowie die Patienten waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

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

Einsatz von Rettungsmedikation – Anzahl der Patienten, die Rettungsmedikation benötigen

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Einsatz von Rettungsmedikation – RCT

Studie 047		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 25[a]**
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	18 (35,29 %)	13 (52,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−16,71 %-P. [−40,28; 6,86]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,68 [0,40; 1,15]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,5 [0,19; 1,33]	
p-Wert für die Behandlungsdifferenz[b]	0,2157	
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Berechnung mittels des exakten Fisher-Tests. KI: Konfidenzintervall, %-P.: Prozentpunkte.		

Studie 048		
	Fostamatinib **N = 50[a]**	**Placebo** **N = 24[a]**
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (18,00 %)	9 (37,5 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−19,50 %-P. [−41,60; 2,60]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,48 [0,22; 1,05]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,37 [0,12; 1,1]	
p-Wert	0,0859	
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Berechnung mittels des exakten Fisher-Tests. KI: Konfidenzintervall, %-P.: Prozentpunkte.		

Patienten in den Studien 047 und 048 konnten Rettungsmedikation erhalten, wenn die Thrombozytenzahl weniger als 50×10^9/l betrug und ein unmittelbares Blutungsrisiko festgestellt wurde oder klinisch signifikante Blutungen bzw. Schleimhautblutungen auftraten. Als weiterer Grund kam die Notwendigkeit nicht planbarer operativer Eingriffe in Frage, dies betraf in Studie 047 drei Patienten (zwei im Fostamatinib-Arm, einen im Placebo-Arm), in Studie 048 keinen. Als Rettungsmedikation war die Gabe von Immunglobulinen, Anti-D-Immunglobulinen, Methylprednisolon, Dexamethason oder Prednison erlaubt.

Die Vermeidung der Gabe von Rettungsmedikation durch eine wirksame Therapie ist gleichbedeutend mit der Vermeidung von klinisch relevanten Blutungsereignissen und zudem der Vermeidung der Gabe von Kortikosteroiden oder Immunglobulinen, die beide mit Nebenwirkungen behaftet sind. Der Anteil der Patienten, die Rettungsmedikation erhalten mussten, wird daher in diesem Dossier zur Darstellung des klinischen Nutzens und zur Bewertung des Zusatznutzens von Fostamatinib herangezogen.

Der Anteil der Patienten, die Rettungsmedikation erhalten, ist im Fostamatinib-Arm stets geringer als im Placebo-Arm. Der Anteil beträgt in den Studien 047 und 048 jeweils 35,29 % und 18,00 % für Fostamatinib im Vergleich zu 52,00 % und 37,5 % im Placebo-Arm. Die Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant. Diese Ergebnisse deuten auf eine klinisch bedeutsame Reduktion von krankheitsbedingten Blutungsereignissen unter der Therapie mit Fostamatinib hin.

Einsatz von Rettungsmedikation – Zeit bis zum ersten Einsatz von Rettungsmedikation

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Einsatz von Rettungsmedikation – Zeit bis zur ersten Gabe von Rettungsmedikation– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 047		
	Fostamatinib **N = 51[a]**	**Placebo** **N = 25[a]**
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	18 (35,29 %)	13 (52,00 %)
Zeit bis zum Ereignis (Tage): Median [95 %-KI]	NE [85; NE]	114 [45; NE]
Hazard-Ratio [95 %-KI] p-Wert	0,62 [0,30; 1,27] 0,1887	
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. NE: Median wurde nicht erreicht, KI: Konfidenzintervall.		
Studie 048		
	Fostamatinib **N = 50[a]**	**Placebo** **N = 24[a]**
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (18,00 %)	9 (37,5 %)
Zeit bis zum Ereignis: Median [95 %-KI]	NE [NE; NE]	109 [69; NE]
Hazard-Ratio [95 %-KI] p-Wert	0,39 [0,15; 0,98] 0,0449	
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. NE: Median wurde nicht erreicht, KI: Konfidenzintervall.		

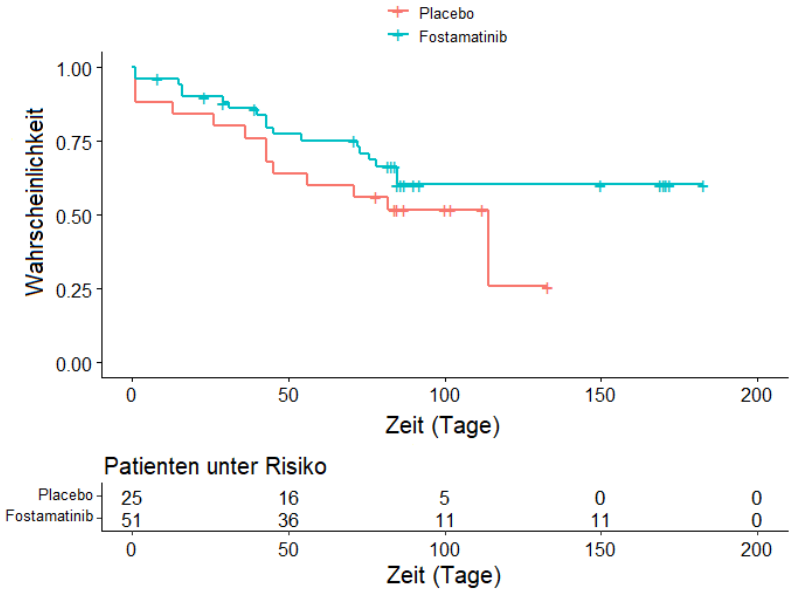


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum Einsatz von Rettungsmedikation (Studie 047)

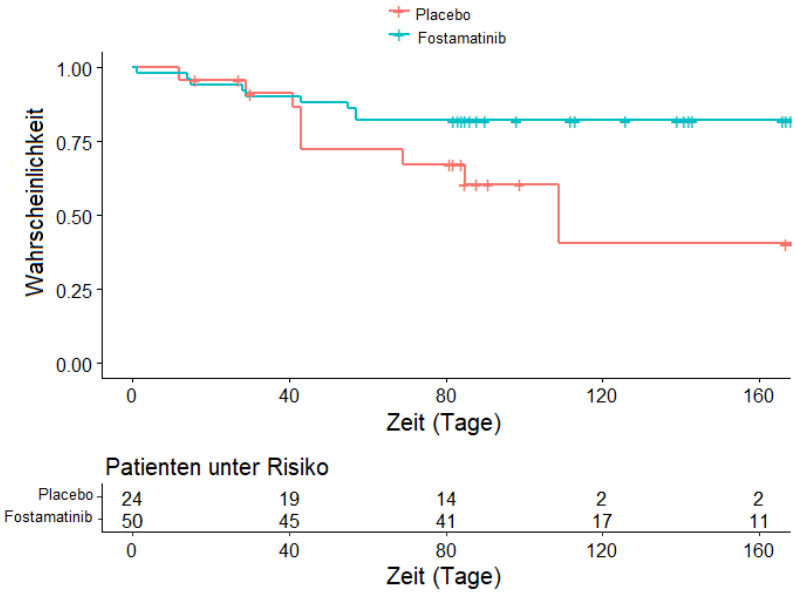


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve - Zeit bis zum Einsatz von Rettungsmedikation (Studie 048)

Zusätzlich zur Analyse des Anteils der Patienten, die Rettungsmedikation erhielten, wurde die Zeit bis zur Gabe von Rettungsmedikation ausgewertet. Im Fostamatinib-Arm wurde der Median für die Zeit bis zur Gabe der Rettungsmedikation in keiner der beiden Studien erreicht. Zudem ist das Risiko, Rettungsmedikation zu benötigen, unter der Behandlung mit

Fostamatinib reduziert; die Risikoreduktion erreicht in Studie 048 statistische Signifikanz (HR 0,05, 95 %-KI: [0,01; 0,45], p = 0,0078).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse des Einsatzes von Rettungsmedikation

Die beiden Studien 047 und 048 wiesen identische Studienprotokolle auf und wurden in zeitlicher Nähe zueinander durchgeführt. Sie sind daher für eine Zusammenfassung durch eine Meta-Analyse geeignet. Da die individuellen Patientendaten zur Verfügung stehen, wird eine Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten (Meta-Analyse) im Zwei-Schritt-Verfahren durchgeführt. Zur formalen Vollständigkeit des Dossiers wird zusätzlich ein Cochrane's-Q-Test zur Abschätzung der Heterogenität zwischen den Studien dargestellt. Wie aus Abbildung 4-14 ersichtlich ist, liegt der p-Wert für den Cochrane's-Q-Test über der vordefinierten Schwelle von 0,05. Damit ist nicht von einer Heterogenität der Studien auszugehen.

Der Zusatznutzen von Fostamatinib wird auf Basis der Meta-Analyse abgeleitet.

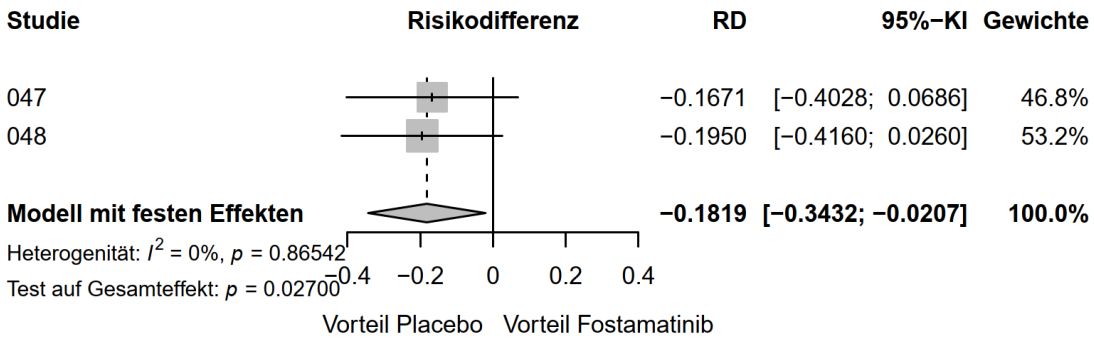


Abbildung 4-14: Meta-Analyse für den Einsatz von Rettungsmedikation– RCT; Fostamatinib versus Placebo

Einsatz von Rettungsmedikation – Anzahl der Patienten, die Rettungsmedikation benötigen

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Einsatz von Rettungsmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Zusammenfassung Studie 047 und Studie 048 (Meta-Analyse)		
	Fostamatinib **N = 101[a]**	**Placebo** **N = 49[a]**
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI] p-Wert	−18,19 %-P. [−34,32; −2,07] 0,0270	
Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert	0,60 [0,39; 0,94] 0,0268	
Odds Ratio [95 %-KI] p-Wert	0,44 [0,21; 0,91] 0,0260	
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. KI: Konfidenzintervall, %-P.: Prozentpunkte.		

In der Meta-Analyse des Einsatzes von Rettungsmedikation zeigt sich ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil für Fostamatinib, die absolute Risikodifferenz beträgt −18,19 %-P. (95 %-KI: [−34,32; −2,07], p = 0,0270). Patienten, die mit Fostamatinib behandelt werden, erleiden weniger häufiger Ereignisse, die den Einsatz von Rettungsmedikation notwendig machen; dies stellt eine deutliche Reduktion patientenrelevanter, negativer Ereignisse dar und unterstreicht den klinischen Nutzen von Fostamatinib bei erwachsenen Patienten mit chronischer ITP.

Einsatz von Rettungsmedikation – Zeit bis zum ersten Einsatz von Rettungsmedikation

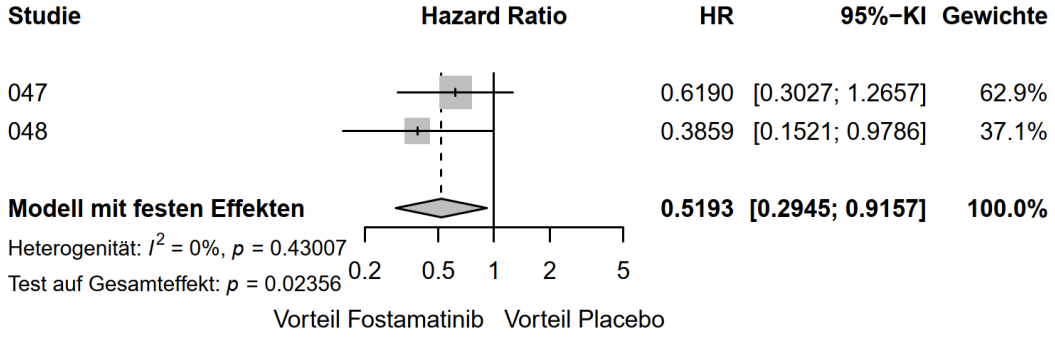


Abbildung 4-15: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten Einsatz von Rettungsmedikation – RCT; Fostamatinib versus Placebo

Tabelle 4-37: Einsatz von Rettungsmedikation – Zeit bis zur ersten Gabe von Rettungsmedikation (Meta-Analyse)

Zusammenfassung Studie 047 und Studie 048 (Meta-Analyse)		
	Fostamatinib N = 101[a]	**Placebo N = 49[a]**
Hazard-Ratio [95 %-KI]	0,52 [0,29; 0,92]	
p-Wert	0,0236	
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. NE: Median wurde nicht erreicht, KI: Konfidenzintervall.		

Das Patienten, die mit Fostamatinib behandelt wurden, seltener Rettungsmedikation benötigten, kann auch in der Ereigniszeitanalyse gezeigt werden. Die Hazard-Ratio für ein Ereignis, dass zur Behandlung mit Rettungsmedikation führt, beträgt 0,52 (95 %-KI: [0,29; 0,92]), dieser Wert ist statistisch signifikant (p = 0,0236). Damit zeigt sich, dass die Behandlung mit Fostamatinib im Studienverlauf in der Lage war, patientenrelevante negative Ereignisse zu verhindern.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Studie 047 fand teilweise, Studie 048 vollständig in Europa statt, und die Mehrheit der Studienteilnehmer in beiden Studien waren kaukasischer Herkunft. Die Vorbehandlung der Patienten wich nicht wesentlich von der in Deutschland üblichen therapeutischen Vorgehensweise ab (vgl. [18]). Gesonderte Hinweise, die auf eine Nicht-Übertragbarkeit der Studienergebnisse schließen ließen, gibt es nicht. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Operationalisierung**
Studie 047	Beim SF-36 (Version 2, Standardversion) handelt es sich um einen etablierten Fragebogen zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus acht Einzeldomänen, die zu einer körperlichen Summenskala (*Physical component summary*, PCS) und einer psychischen Summenskala (*Mental component summary*, MCS) zusammengefasst werden. Die acht Einzeldomänen erfassen: • körperliche Funktionsfähigkeit • körperliche Rollenfunktion • emotionale Rollenfunktion • Vitalität

	• psychisches Wohlbefinden • soziale Funktionsfähigkeit • körperliche Schmerzen • allgemeine Gesundheitswahrnehmung Ein höherer Wert ist mit einer Verbesserung für den Patienten verbunden. <u>Zeitpunkte der Erhebung in den Studien</u> In den Studien 047 und 048 wurde der SF-36 an Tag 1 sowie zu den Visiten in Woche 4, Woche 12 und Woche 24 erhoben. An den Tagen, an denen der Fragebogen erhoben wurde, musste er als erstes ausgefüllt werden, um eine Verzerrung zu vermeiden. <u>Darstellung im Dossier</u> In diesem Dossier werden die Effektschätzer (Veränderung zum Ausgangswert) für die Summenskalen jeweils zu Woche 12 und zu Woche 24 dargestellt. Darüber hinaus werden die acht einzelnen Domänen des SF-36 für beide Zeitpunkte deskriptiv aufgeführt. <u>Imputation fehlender Werte und Berechnung</u> Fehlende Werte für den SF-36 wurden mittels LOCF imputiert. Zur Berechnung des LS *mean change* wurde ein MMRM-Modell angewandt, dass feste kategoriale Effekte für den Zeitpunkt enthielt (drei Ebenen für Woche 4, Woche 12 und Woche 24). Die Werte für die Differenz des LS *mean change* wurden mittels eines MMRM-Modells berechnet, dass feste kategoriale Effekte für die Behandlung (zwei Ebenen), den Zeitpunkt (drei Ebenen) sowie die Interaktion Behandlung × Zeitpunkt enthielt.
Studie 048	Die Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie 048 erfolgte auf die gleiche Weise wie in Studie 047.

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 047	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 048	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird als niedrig eingestuft, da sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene keine Faktoren, die zu einer Verzerrung führen könnten, identifiziert wurden. Insbesondere waren sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential ist daher als gering einzustufen.

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

In den Studien 047 und 048 wurde zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der weit verbreitete, generische Fragebogen SF-36 angewandt. Der SF-36 stellt einen weit verbreiteten, generischen Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Er umfasst die acht Einzeldomänen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Emotionale Rollenfunktion“, „Vitalität“, „Psychisches Wohlbefinden“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Schmerzen“ und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, die zu einer psychischen Summenskala (MCS) und einer physischen Summenskala (PCS) zusammengefasst werden.

Der Fragebogen wurde von den Patienten zu Tag 1 (Ausgangswert), zu Woche 4, Woche 12 und Woche 24 ausgefüllt. In diesem Dossier werden die Auswertungen der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 12 und zu Woche 24 dargestellt. Die Berechnung der Effektschätzer erfolgte dabei mit einem *Mixed effects model for repeated measurement* (MMRM) unter Berücksichtigung der jeweiligen Erhebungszeitpunkte.

Tabelle 4-40 gibt die errechneten Effektschätzer zu Woche 12 und zu Woche 24 für die beiden Summenskalen an. Zusätzlich werden die Mittelwerte und die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für die acht Einzeldomänen in Tabelle 4-41 aufgeführt.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung der PCS und MCS des SF-36 zu Woche 12 und 24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 047		
	Fostamatinib (N = 51[a])	**Placebo (N = 25[a])**
SF-36 – Körperliche Summenskala (PCS)		
Basiswert		
n (%)	48 (94,12 %)	25 (100,00 %)
Mittelwert (SD)	48,47 (8,03)	42,79 (10,55)
Woche 4		
n (%)	47 (92,16 %)	25 (100,00 %)
Mittelwert (SD)	49,53 (8,23)	42,82 (12,05)
LS *mean change* (SE)	1,06 (0,74)	0,032 (1,05)
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	1,03 [−1,49; 3,55]	
p-Wert	0,4257	
Woche 12		
n (%)	37 (72,55 %)	21 (84,00 %)
Mittelwert (SD)	48,68 (7,99)	42,65 (11,83)
LS *mean change* (SE)	−0,20 (0,77)	−0,14 (1,10)
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	0,34 [−2,28; 2,97]	
p-Wert	0,7982	
Woche 24		
n (%)	10 (19,61 %)	1 (4,00 %)
Mittelwert (SD)	47,50 (9,84)	42,59 (11,80)
LS *mean change* (SE)	−0,97 (0,95)	−0,20 (1,34)
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	−0,77 [−3,99; 2,44]	
p-Wert	0,6388	
SF-36 – Psychische Summenskala (MCS)		
Basiswert		
n (%)	48 (94,12 %)	25 (100,00 %)
Mittelwert (SD)	48,18 (10,60)	47,60 (11,84)
Woche 4		
n (%)	47 (92,16 %)	25 (100,00 %)
Mittelwert (SD)	49,06 (10,25)	48,82 (12,56)
LS *mean change*[b] (SE)	0,88 (1,11)	1,22 (1,57)
Differenz LS *mean change*[b] [95 %-KI]	−0,34 [−4,10; 3,41]	
p-Wert	0,85862	
Woche 12		

n (%)	37 (72,55 %)	21 (84,00 %)
Mittelwert (SD)	49,05 (10,04)	47,80 (14,00)
LS *mean change*[b] (SE)	0,87 (1,24)	0,20 (1,76)
Differenz LS *mean change*[b] [95 %-KI] p-Wert	0,67 [−3,54; 4,89] 0,7554	
Woche 24		
n (%)	10 (19,61 %)	1 (4,00 %)
Mittelwert (SD)	47,17 (11,22)	47,41 (12,37)
LS *mean change*[b] (SE)	−1,01(1,43)	−0,19 (2,02)
Differenz LS *mean change*[b] [95 %-KI] p-Wert	−0,82 [−5,67; 4,03] 0,7418	
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Zur Berechnung des LS *mean change* wurde ein MMRM-Modell angewandt, dass feste kategoriale Effekte für den Zeitpunkt enthielt (drei Ebenen für Woche 4, Woche 12 und Woche 24). Die Werte für die Differenz des LS *mean change* wurden mittels eines MMRM-Modells berechnet, dass feste kategoriale Effekte für die Behandlung (zwei Ebenen), den Zeitpunkt (drei Ebenen) sowie die Interaktion Behandlung × Zeitpunkt enthielt. Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert. KI: Konfidenzintervall, LS: *least squares*, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler.		
Studie 048		
	Fostamatinib (N = 50[a])	**Placebo (N = 24[a])**
SF-36 – Körperliche Summenskala (PCS)		
Basiswert		
n (%)	50 (100,00 %)	23 (95,83 %)
Mittelwert (SD)	46,32 (8,42)	49,27 (8,84)
Woche 4		
n (%)	47 (94,00 %)	19 (79,16 %)
Mittelwert (SD)	47,70 (8,35)	47,37 (9,06)
LS *mean change*[b] (SE)	1,37 (0,88)	−1,90 (1,30)
Differenz LS *mean change*[b] [95 %-KI] p-Wert	3,27 [0,19; 6,35] 0,0411	
Woche 12		
n (%)	46 (92,00 %)	21 (87,50 %)
Mittelwert (SD)	46,38 (7,93)	46,39 (8,85)
LS *mean change*[b] (SE)	0,06 (0,99)	−2.88 (1,46)
Differenz LS *mean change*[b] [95 %-KI] p-Wert	2,94 [−0,52; 6,40] 0,1002	

Woche 24		
n (%)	12 (24,00 %)	2 (8,33 %)
Mittelwert (SD)	46,68 (9,16)	45,84 (8,52)
LS *mean change*[b] (SE)	0,36 (1,03)	−3,43 (1,51)
Differenz LS *mean change*[b] [95 %-KI]	3,79 [0,21; 7,37]	
p-Wert	0,0418	
SF-36 – Psychische Summenskala (MCS)		
Basiswert		
n (%)	50 (100,00 %)	23 (95,83 %)
Mittelwert (SD)	46,24 (9,22)	46,88 (13,58)
Woche 4		
n (%)	47 (94,00 %)	19 (79,16 %)
Mittelwert (SD)	45,43 (10,13)	46,96 (13,01)
LS *mean change*[b] (SE)	−0,80 (0,98)	0,09 (1,45)
Differenz LS *mean change*[b] [95 %-KI]	−0,89 [−4,32; 2,55]	
p-Wert	0,6139	
Woche 12		
n (%)	46 (92,00 %)	21 (87,50 %)
Mittelwert (SD)	45,01 (10,88)	47,64 (12,04)
LS *mean change*[b] (SE)	−1,23 (1,26)	0,76 (1,86)
Differenz LS *mean change*[b] [95 %-KI]	−1,98 [−6,38; 2,42]	
p-Wert	0,3799	
Woche 24		
n (%)	12 (24,00 %)	2 (8,33 %)
Mittelwert (SD)	46,94 (9,93)	46,57 (12,48)
LS *mean change* (SE)	0,71 (1,43)	−0.31 (2,10)
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	1,02 [−4,00; 6,00]	
p-Wert	0,6902	

a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population.

b: Zur Berechnung des LS *mean change* wurde ein MMRM-Modell angewandt, dass feste kategoriale Effekte für den Zeitpunkt enthielt (drei Ebenen für Woche 4, Woche 12 und Woche 24). Die Werte für die Differenz des LS *mean change* wurden mittels eines MMRM-Modells berechnet, dass feste kategoriale Effekte für die Behandlung (zwei Ebenen), den Zeitpunkt (drei Ebenen) sowie die Interaktion Behandlung × Zeitpunkt enthielt.

Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert.

KI: Konfidenzintervall, LS: *least squares*, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler.

Im Folgenden werden der Vollständigkeit halber die Verläufe der Werte des PCS und des MCS über den Studienverlauf grafisch dargestellt.

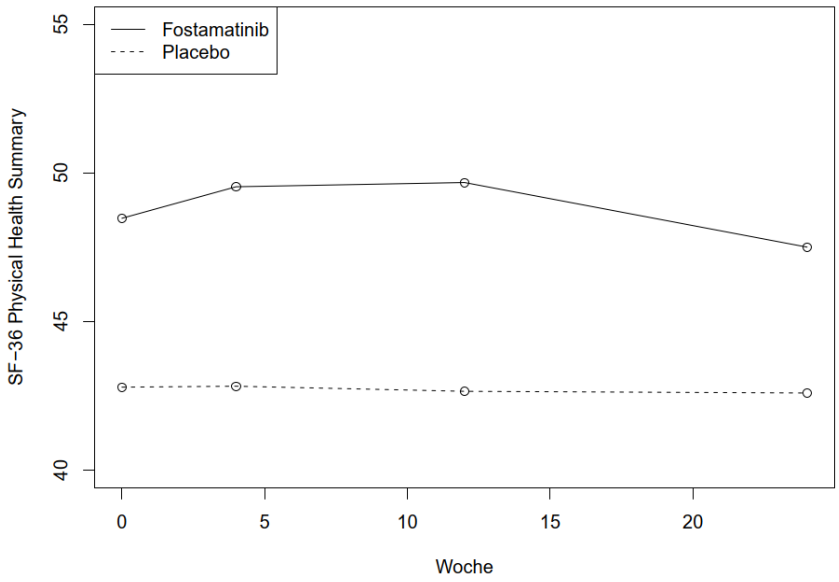


Abbildung 4-16: Verlauf der Mittelwerte des SF-36 – PCS in Studie 047

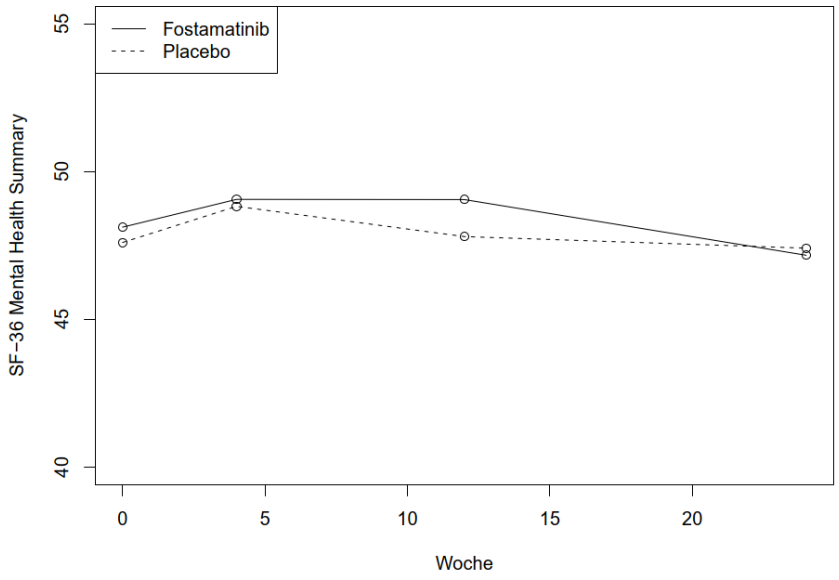


Abbildung 4-17: Verlauf der Mittelwerte des SF-36 – MCS in Studie 047

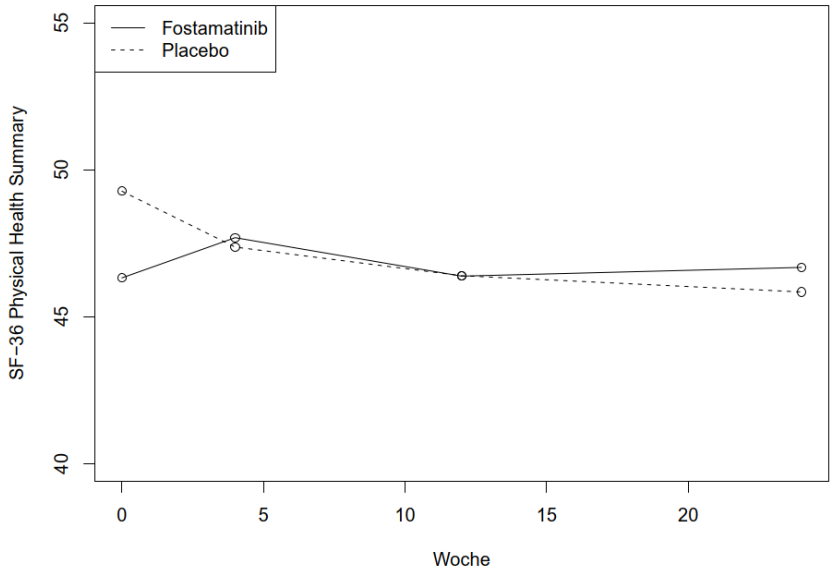


Abbildung 4-18: Verlauf der Mittelwerte des SF-36 – PCS in Studie 048

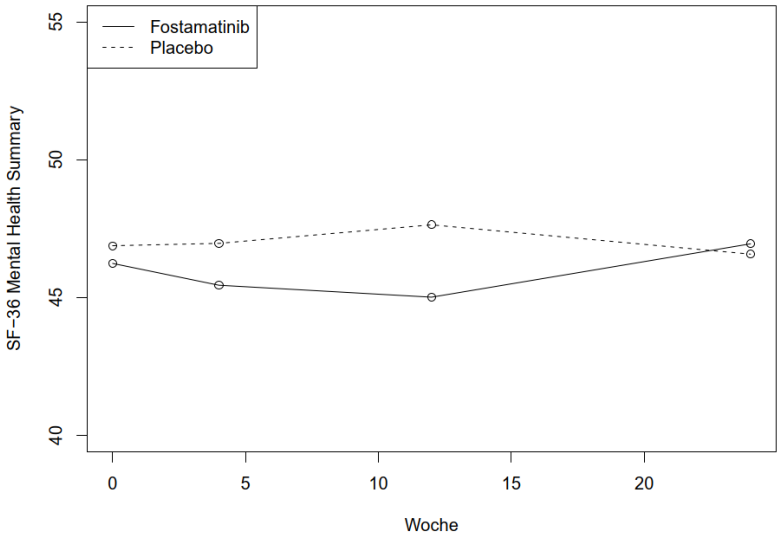


Abbildung 4-19: Verlauf der Mittelwerte des SF-36 – MCS in Studie 048

Tabelle 4-41 stellt die einzelnen Domänen des SF-36 für die relevanten Zeitpunkte dar.

Tabelle 4-41: Deskriptive Darstellung der einzelnen Domänen des SF-36 zu Woche 12 und Woche 24

Studie 047		
	Fostamatinib (N = 51[a])	**Placebo (N = 25[a])**
SF-36 – Körperliche Funktionsfähigkeit		
Basiswert		
n (%)	49 (96,07 %)	25 (100,00 %)

Mittelwert (SD)	48,79 (9,19)	42,96 (12,23)
Woche 12		
n (%)	40 (78,43 %)	23 (92,00 %)
Mittelwert (SD)	48,22 (10,19)	41,52 (12,48)
LS *mean change* (SE)	−0,57 (6,30)	−1,44 (5,66)
Woche 24		
n (%)	11 (21,57 %)	1 (4,00 %)
Mittelwert (SD)	45,94 (11,32)	42,55 (12,08)
LS *mean change* (SE)	−2,85 (7,49)	−0,40 (8,24)
SF-36 – Körperliche Rollenfunktion		
Basiswert		
n (%)	48 (94,12 %)	25 (100,00 %)
Mittelwert (SD)	47,92 (10,15)	41,57 (11,77)
Woche 12		
n (%)	39 (76,47 %)	22 (88,00 %)
Mittelwert (SD)	48,43 (10,57)	41,67 (13,06)
LS *mean change* (SE)	0,51 (8,92)	0,10 (7,50)
Woche 24		
n (%)	11 (21,57 %)	1 (4,00 %)
Mittelwert (SD)	46,70 (11,97)	43,14 (13,26)
LS *mean change* (SE)	−1,22 (10,12)	1,57 (9,11)
SF-36 – Emotionale Rollenfunktion		
Basiswert		
n (%)	48 (94,12 %)	25 (100,00 %)
Mittelwert (SD)	48,35 (9,77)	45,31 (13,35)
Woche 12		
n (%)	39 (76,47 %)	22 (88,00 %)
Mittelwert (SD)	48,02 (10,03)	44,06 (14,69)
LS *mean change* (SE)	−0,32 (8,01)	−1,24 (8,67)
Woche 24		
n (%)	11 (21,57 %)	1 (4,00 %)
Mittelwert (SD)	45,27 (13,44)	44,99 (14,41)
LS *mean change* (SE)	−3,08 (10,17)	−0,31 (11,44)
SF-36 – Vitalität		
Basiswert		
n (%)	49 (96,07 %)	25 (100,00 %)
Mittelwert (SD)	47,47 (10,83)	44,35 (10,89)

Woche 12		
n (%)	39 (76,47 %)	22 (88,00 %)
Mittelwert (SD)	50,60 (9,70)	45,72 (12,24)
LS *mean change* (SE)	3,12 (8,52)	1,37 (7,38)
Woche 24		
n (%)	10 (19,61 %)	1 (4,00 %)
Mittelwert (SD)	48,01 (11,99)	45,97 (12,31)
LS *mean change* (SE)	0,54 (10,47)	12,31 (1,62)
SF-36 – Psychisches Wohlbefinden		
Basiswert		
n (%)	49 (96,07 %)	25 (100,00 %)
Mittelwert (SD)	49,71 (10,03)	48,94 (9,82)
Woche 12		
n (%)	39 (76,47 %)	22 (88,00 %)
Mittelwert (SD)	50,21 (9,82)	48,66 (12,46)
LS *mean change* (SE)	0,50 (8,14)	−0,28 (9,82)
Woche 24		
n (%)	10 (19,61 %)	1 (4,00 %)
Mittelwert (SD)	49,39 (9,98)	47,64 (12,82)
LS *mean change* (SE)	−0,32 (8,90)	−1,30 (11,61)
SF-36 – Soziale Funktionsfähigkeit		
Basiswert		
n (%)	49 (96,07 %)	25 (100,00 %)
Mittelwert (SD)	48,78 (9,41)	44,63 (14,19)
Woche 12		
n (%)	40 (78,43 %)	23 (92,00 %)
Mittelwert (SD)	49,35 (8,90)	44,63 (14,28)
LS *mean change* (SE)	0,57 (8,29)	0,00 (12,30)
Woche 24		
n (%)	11 (21,57 %)	1 (4,00 %)
Mittelwert (SD)	47,08 (11,58)	44,63 (14,28)
LS *mean change* (SE)	-1,70 (9,82)	0,00 (12,98)
SF-36 – Körperliche Schmerzen		
Basiswert		
n (%)	49 (96,07 %)	25 (100,00 %)
Mittelwert (SD)	52,96 (9,27)	48,43 (10,95)

Woche 12		
n (%)	38 (74,51 %)	23 (92,00 %)
Mittelwert (SD)	52,93 (9,71)	48,76 (14,59)
LS *mean change* (SE)	−0,04 (8,41)	0,34 (8,98)
Woche 24		
n (%)	11 (21,57 %)	1 (4,00 %)
Mittelwert (SD)	51,88 (10,91)	48,04 (13,30)
LS *mean change* (SE)	−1,08 (10,01)	−0,39 (8,39)
SF-36 – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung		
Basiswert		
n (%)	49 (96,07 %)	25 (100,00 %)
Mittelwert (SD)	44,39 (10,74)	42,87 (10,77)
Woche 12		
n (%)	40 (78,43 %)	23 (92,00 %)
Mittelwert (SD)	45,01 (9,80)	43,49 (9,77)
LS *mean change* (SE)	0,62 (5,65)	0,62 (5,50)
Woche 24		
n (%)	11 (21,57 %)	1 (4,00 %)
Mittelwert (SD)	44,60 (11,17)	42,13 (11,57)
LS *mean change* (SE)	0,20 (5,82)	−0,73 (9,01)
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. KI: Konfidenzintervall, LS: *least squares*, SD: Standardabweichung.		
Studie 048		
	Fostamatinib (N = 50[a])	**Placebo (N = 24[a])**
SF-36 – Körperliche Funktionsfähigkeit		
Basiswert		
n (%)	50 (100,00)	24 (100,00)
Mittelwert (SD)	46,91 (9,89)	49,23 (7,33)
Woche 12		
n (%)	46 (92,00 %)	21 (87,50 %)
Mittelwert (SD)	46,01 (9,14)	47,83 (8,37)
LS *mean change* (SE)	−0,91 (8,36)	-1,40 (5,68)
Woche 24		
n (%)	12 (24,00 %)	2 (8,33 %)
Mittelwert (SD)	45,92 (9,93)	47,21 (9,03)
LS *mean change* (SE)	−0,99 (8,89)	−2,02 (5,74)

SF-36 – Körperliche Rollenfunktion		
Basiswert		
n (%)	50 (100,00)	24 (100,00)
Mittelwert (SD)	43,79 (10,28)	46,24 (9,30)
Woche 12		
n (%)	46 (92,00 %)	21 (87,50 %)
Mittelwert (SD)	44,07 (9,96)	45,02 (10,23)
LS *mean change* (SE)	0,28 (7,88)	−1,22 (7,33)
Woche 24		
n (%)	12 (24,00 %)	2 (8,33 %)
Mittelwert (SD)	44,66 (10,29)	45,63 (10,44)
LS *mean change* (SE)	0,87 (9,81)	−0,61 (8,15)
SF-36 – Emotionale Rollenfunktion		
Basiswert		
n (%)	50 (100,00)	24 (100,00)
Mittelwert (SD)	44,45 (11,87)	46,32 (11,11)
Woche 12		
n (%)	46 (92,00 %)	21 (87,50 %)
Mittelwert (SD)	43,28 (12,33)	45,35 (11,43)
LS *mean change* (SE)	−1,17 (10,19)	−0,97 (8,82)
Woche 24		
n (%)	12 (24,00 %)	2 (8,33 %)
Mittelwert (SD)	45,85 (10,80)	46,32 (12,76)
LS *mean change* (SE)	1,40 (11,90)	0,00 (11,97)
SF-36 – Vitalität		
Basiswert		
n (%)	50 (100,00)	24 (100,00)
Mittelwert (SD)	48,72 (9,35)	52,61 (10,11)
Woche 12		
n (%)	46 (92,00 %)	21 (87,50 %)
Mittelwert (SD)	48,47 (10,39)	52,74 (13,05)
LS *mean change* (SE)	−0,25 (7,27)	0,13 (7,84)
Woche 24		
n (%)	12 (24,00 %)	2 (8,33 %)
Mittelwert (SD)	49,97 (10,31)	50,40 (12,00)
LS *mean change* (SE)	1,25 (7,95)	−2,21 (9,41)

SF-36 – Psychisches Wohlbefinden		
Basiswert		
n (%)	50 (100,00)	24 (100,00)
Mittelwert (SD)	46,35 (8,35)	46,84 (13,19)
Woche 12		
n (%)	46 (92,00 %)	21 (87,50 %)
Mittelwert (SD)	45,22 (10,26)	48,60 (11,57)
LS *mean change* (SE)	−1,13 (8,17)	1,76 (11,62)
Woche 24		
n (%)	12 (24,00 %)	2 (8,33 %)
Mittelwert (SD)	45,67 (9,18)	47,66 (12,28)
LS *mean change* (SE)	−0,68 (7,96)	0,82 (13,09)
SF-36 – Soziale Funktionsfähigkeit		
Basiswert		
n (%)	50 (100,00)	24 (100,00)
Mittelwert (SD)	46,60 (10,26)	48,21 (11,13)
Woche 12		
n (%)	46 (92,00 %)	21 (87,50 %)
Mittelwert (SD)	45,50 (10,67)	46,40 (11,70)
LS *mean change* (SE)	−1,09 (10,16)	−1,82 (8,31)
Woche 24		
n (%)	12 (24,00 %)	2 (8,33 %)
Mittelwert (SD)	46,27 (10,00)	44,12 (11,78)
LS *mean change* (SE)	−0,33 (10,00)	−4,09 (11,17)
SF-36 – Körperliche Schmerzen		
Basiswert		
n (%)	50 (100,00 %)	23 (95,83 %)
Mittelwert (SD)	49,61 (11,31)	52,14 (8,34)
Woche 12		
n (%)	46 (92,00 %)	21 (87,50 %)
Mittelwert (SD)	49,63 (10,70)	48,87 (11,37)
LS *mean change* (SE)	0,03 (9,51)	−3,27 (10,76)
Woche 24		
n (%)	12 (24,00 %)	2 (8,33 %)
Mittelwert (SD)	50,61 (10,06)	47,82 (11,38)
LS *mean change* (SE)	1,00 (11,08)	−4,32 (9,59)

SF-36 – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung		
Basiswert		
n (%)	50 (100,00)	24 (100,00)
Mittelwert (SD)	42,28 (8,90)	45,49 (11,63)
Woche 12		
n (%)	46 (92,00 %)	21 (87,50 %)
Mittelwert (SD)	41,74 (9,39)	43,66 (10,94)
LS *mean change* (SE)	−0,54 (6,08)	−1,83 (6,29)
Woche 24		
n (%)	12 (24,00 %)	2 (8,33 %)
Mittelwert (SD)	42,71 (9,89)	43,08 (11,25)
LS *mean change* (SE)	0,44 (6,33)	−2,40 (8,03)
KI: Konfidenzintervall, LS: *least squares*, SD: Standardabweichung.		

In beiden Studien ergeben sich für die Veränderung der PCS und der MCS gegenüber dem Ausgangswert keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. In Studie 048 finden sich allerdings für die PCS numerische Verbesserungen für den Fostamatinib-Arm zu Woche 12 und zu Woche 24.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die beiden Studien 047 und 048 wiesen identische Studienprotokolle auf und wurden in zeitlicher Nähe zueinander durchgeführt. Sie sind daher für eine Zusammenfassung durch eine Meta-Analyse geeignet. Da die individuellen Patientendaten zur Verfügung stehen, wird eine Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten (Meta-Analyse) im Zwei-Schritt-Verfahren durchgeführt. Zur formalen Vollständigkeit des Dossiers wird zusätzlich ein Cochrane's-Q-Test zur Abschätzung der Heterogenität zwischen den Studien dargestellt. Wie in den folgenden Abbildungen ersichtlich ist, liegt der p-Wert für den Cochrane's-Q-Test stets über der vordefinierten Schwelle von 0,05. Damit ist nicht von einer Heterogenität der Studien auszugehen.

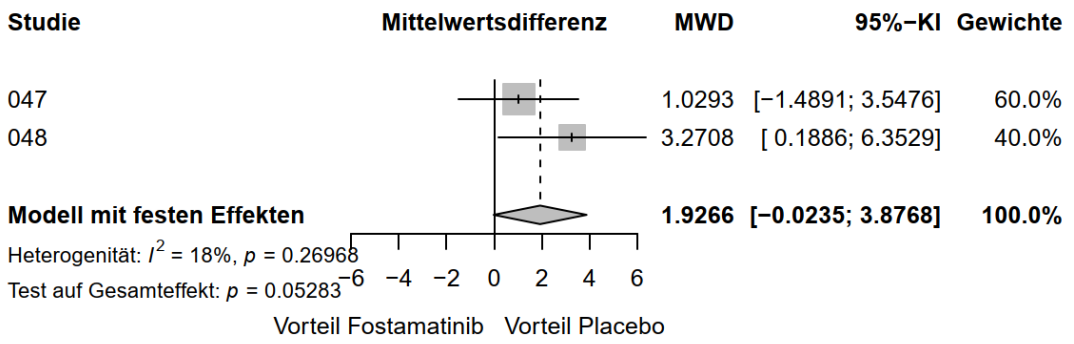


Abbildung 4-20: Meta-Analyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – physische Summenskala (PCS) zu Woche 12 – RCT; Fostamatinib versus Placebo

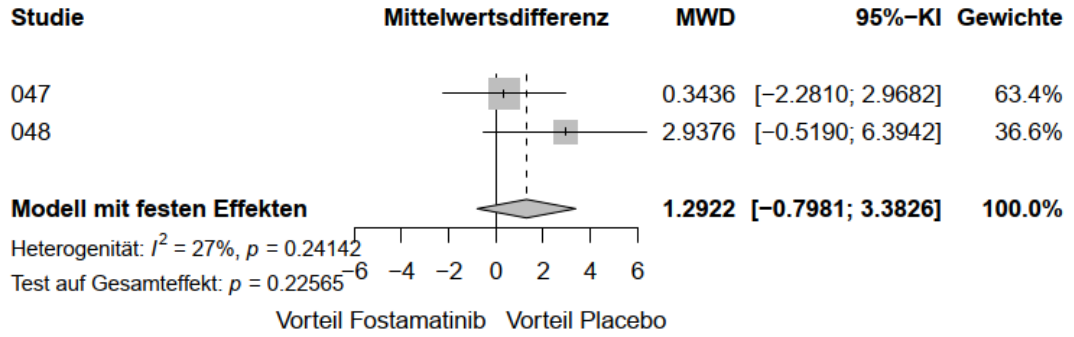


Abbildung 4-21: Meta-Analyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – physische Summenskala (PCS) zu Woche 12 – RCT; Fostamatinib versus Placebo

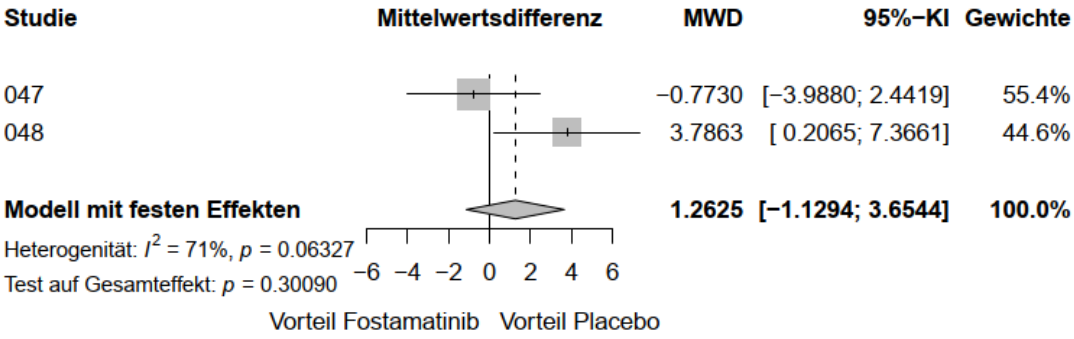


Abbildung 4-22: Meta-Analyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – physische Summenskala (PCS) zu Woche 24 – RCT; Fostamatinib versus Placebo

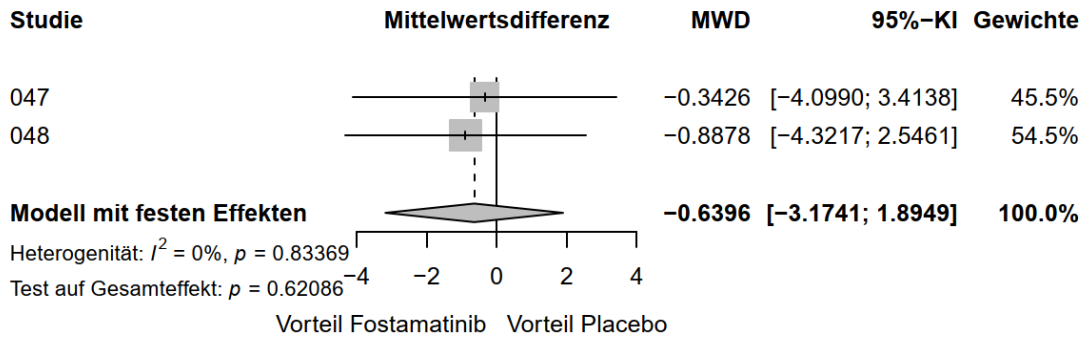


Abbildung 4-23: Meta-Analyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – psychische Summenskala (MCS) zu Woche 4 – RCT; Fostamatinib versus Placebo

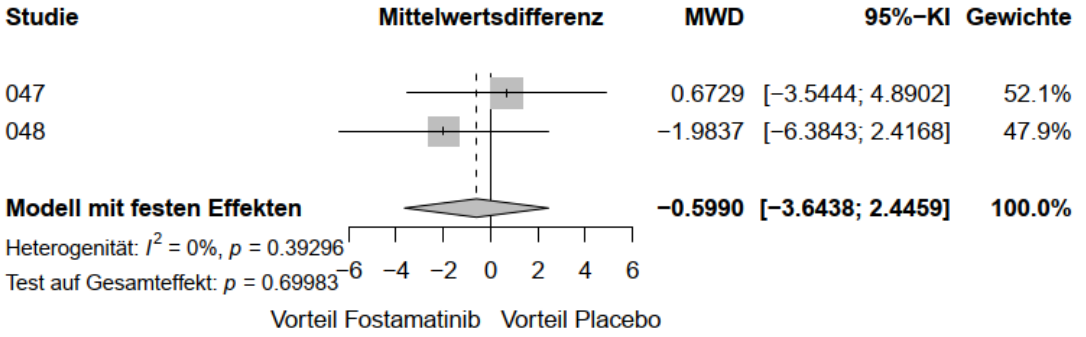


Abbildung 4-24: Meta-Analyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – psychische Summenskala (MCS) zu Woche 12 – RCT; Fostamatinib versus Placebo

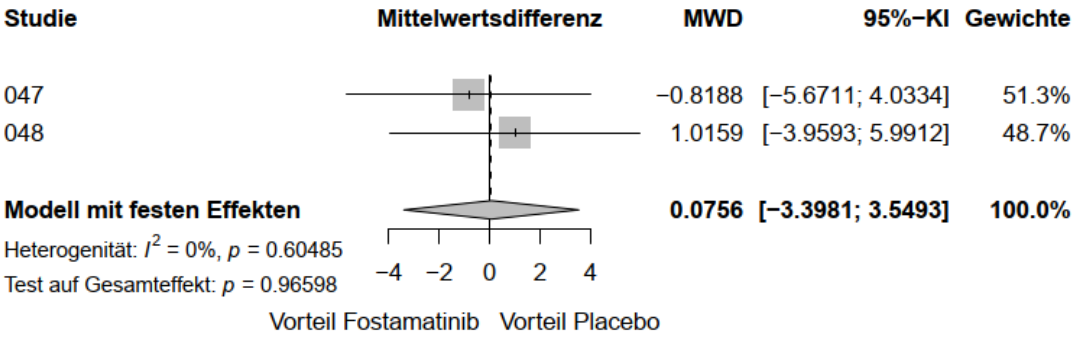


Abbildung 4-25: Meta-Analyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – psychische Summenskala (MCS) zu Woche 24 – RCT; Fostamatinib versus Placebo

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Veränderung der PCS und MCS des SF-36 zu Woche 12 und 24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Zusammenfassung Studie 047 und Studie 048 (Meta-Analyse)		
	Fostamatinib (N = 101[a])	**Placebo (N = 49[a])**
SF-36 – Körperliche Summenskala (PCS)		
Woche 4		
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	1,93 [−0,024; 3,88]	
p-Wert	0,0528	
Woche 12		
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	1,29 [−0,80; 3,38]	
p-Wert	0,2257	
Woche 24		
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	1,26 [−1,13; 3,65]	
p-Wert	0,3009	
SF-36 – Psychische Summenskala (MCS)		
Woche 4		
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	−0,64 [−3,17; 1,90]	
p-Wert	0,6209	
Woche 12		
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	−0,60 [−3,64; 2,45]	
p-Wert	0,6998	
Woche 24		
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	0,08 [−3,40; 3,55]	
p-Wert	0,9660	
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. KI: Konfidenzintervall, LS: *least squares.*		

Die Veränderungen der Summenskalen des SF-36 erreichen weder zu Woche 12 noch zu Woche 24 statistische Signifikanz.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Studie 047 fand teilweise, Studie 048 vollständig in Europa statt, und die Mehrheit der Studienteilnehmer in beiden Studien waren kaukasischer Herkunft. Die Vorbehandlung der Patienten wich nicht wesentlich von der in Deutschland üblichen therapeutischen Vorgehensweise ab (vgl. [18]). Gesonderte Hinweise, die auf eine Nicht-Übertragbarkeit der Studienergebnisse schließen ließen, gibt es nicht. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse - RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – RCT

Studie	Operationalisierung
Studie 047	Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist als unerwünschte Veränderung des Zustandes des Patienten definiert, die zeitgleich mit der Einnahme der Studienmedikation auftritt, unabhängig von einer ursächlichen Beziehung der Prüfarznei zum Ereignis. Dazu gehören Symptome, Krankheiten und andere Veränderungen wie abnorme Laborergebnisse. Unerwünschte Ereignisse wurden ihrem Schweregrad entsprechend unterteilt. Zusätzlich konnte ein unerwünschtes Ereignis entsprechend der regulatorischen Definition (s.u.) als schwerwiegend (SUE) eingestuft werden. <u>Unterteilung nach Schweregrad</u> Die Unterteilung in die Schweregrade erfolgte nach folgenden Definitionen: • Als mildes UE (Grad 1) galt ein UE, wenn es vorübergehend auftrat, keine spezielle Behandlung benötigte und die täglichen Aktivitäten des Patienten nicht beeinträchtigte. • Als moderates UE (Grad 2) galt ein UE, wenn es zu Unannehmlichkeiten für den Patienten führte oder zur Sorge Anlass gab und unter Umständen die täglichen Aktivitäten des Patienten beeinträchtigte, aber durch einfache therapeutische Maßnahmen kontrolliert werden konnte. • Als schweres UE (Grad 3) galt ein UE, wenn es zu inakzeptablen und nicht tolerierbaren Beschwerden führte, die deutlich die täglichen Aktivitäten des Patienten beeinträchtigten und eine systemische Arzneimitteltherapie oder andere Therapien notwendig machten. Für das UE *Durchfall* wurde die folgende Einteilung des Schweregrades vorgenommen: • Grad 1: Erhöhung um weniger als vier Stuhlgänge pro Tag gegenüber dem Ausgangswert. • Grad 2: Erhöhung um vier bis sechs Stuhlgänge pro Tag gegenüber dem Ausgangswert, keine Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens. • Grad 3: Erhöhung um mehr als sieben Stuhlgänge pro Tag, Inkontinenz, Indikation zur Einweisung ins Krankenhaus, Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens. • Grad 4: Lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Intervention indiziert. • Grad 5: Todesfolge. Der Grad 1 wurde als „mild“, der Grad 2 als „moderat“ und die Grade 3,4 und 5 als „schwer“ gewertet. <u>Schwerwiegende UE (SUE)</u> UE wurden als schwerwiegend eingestuft, wenn sie • den Tod des Patienten zur Folge hatten, • lebensbedrohlich waren, • einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes notwendig machten, • zu einer dauerhaften oder deutlichen Beeinträchtigung oder Behinderung des Patienten führen (beispielsweise eine deutliche Beeinträchtigung bei den Aktivitäten des täglichen Lebens), • es sich bei dem UE um eine Geburtsanomalie/einen Geburtsdefekt handelt.

	Therapiebezogene Ereignisse Der vermutete Zusammenhang mit der Prüfarznei wurde für UEs entsprechend dieser Kriterien beschrieben: • *Wahrscheinlicher Zusammenhang*: eine Reaktion, die in einem plausiblem temporalen Zusammenhang mit der Einnahme der Prüfarznei oder der Substanzklasse, zu der die Prüfarznei gehört, steht, die sich einem bekannten oder erwarteten Reaktionsmuster der Prüfarznei zuordnen lässt und die nicht plausibel durch die bekannten Merkmale oder dem klinischen Zustand des Patienten oder aber durch das Grundrisiko in der Patientenpopulation erklärt werden kann. • *Möglicher Zusammenhang*: Eine Reaktion, die in einem plausiblem temporalen Zusammenhang mit der Einnahme der Prüfarznei steht und die sich einem bekannten oder erwarteten Reaktionsmuster der Prüfarznei zuordnen lässt, aber auch leicht durch andere Faktoren erklärt werden könnte. • *Unwahrscheinlicher Zusammenhang*: Eine Reaktion, die nicht in einem plausiblen temporalen Zusammenhang mit der Einnahme der Prüfarznei steht oder plausibel und mit hoher Wahrscheinlichkeit durch einen anderen Mechanismus erklärt werden kann. Ein Zusammenhang mit der Prüfarznei kann aber nicht ausgeschlossen werden. Darstellung im Dossier In diesem Dossier werden die unerwünschten Ereignisse gemäß den Vorgaben dargestellt und die Ergebnisse der folgenden Auswertungen beschrieben: • Rate der Todesfälle • Gesamtrate UE • Rate der UE nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) • SUE • UE, die zum Studienabbruch führen (deskriptive Darstellung) Für die Gesamtraten der UE, schweren UE und der SUE wird zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse dargestellt, bei der blutungsbezogene UE nicht berücksichtigt werden. Hierzu werden die UE der MedDRA-SMQ „Blutungen“ aus der Analyse ausgenommen. Weiterhin werden folgende Auswertungen dargestellt: • Rate der UE nach SOC/PT für UE, die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm auftreten[a] • Rate der SUE nach SOC/PT für SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftreten[a] • Rate der UE nach Schweregrad und SOC/PT für UE, die bei ≥ 10 % der Patienten auftreten (für milde und moderate UE) bzw. die bei ≥ 5 % der Patienten auftreten (schwere UE) • UE von speziellem Interesse (Neutropenien, gastrointestinale Beschwerden – bestehend aus Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, abdominaler Schmerz, Infektionen, erhöhte Transaminasen im Blut, erhöhtes Bilirubin im Blut, Hypertonie) nach Schweregrad (mild, moderat, schwer und schwerwiegend) • Blutungsbezogene UE – dargestellt als die Rate der UEs aus der MedDRA-SMQ „Blutungen“ nach Schweregrad (mild, moderate, schwer und schwerwiegend)
Studie 048	Die Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse in der Studie 048 erfolgte auf die gleiche Weise wie in Studie 047.
a: Die Zusatzregel des G-BA, dass Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Arm auftreten, nach SOC/PT dargestellt werden sollen, ist aufgrund der geringen Patientenzahl für die hier vorliegenden Studien nicht relevant.	

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

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 047	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 048	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential dieses Endpunktes ist als niedrig einzustufen. Das gesamte Studienpersonal sowie die Patienten waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

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

Todesfälle, UE, UE nach Schweregrad, SUE und Abbruch aufgrund von UE

Eine Darstellung der Gesamtraten für die Todesfälle, die UE, UE nach Schweregrad SUE und UE, die zum Studienabbruch führten, findet sich in Tabelle 4-45.

Tabelle 4-45: Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen (Todesfälle, UE, UE nach Schweregrad, SUE, Abbruch aufgrund von UE)

Studie 047		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 25[a]**
Anzahl Todesfälle		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,0 %)	1 (4,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−4,00 %-P. [−11,68; 3,68]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,17 [0,01; 3,95]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,16 [0,01; 4,04]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,3290	
UE		
Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis: n (%)	49 (96,08 %)	19 (76,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	20,08 %-P. [2,51; 37,65]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,26 [1,01; 1,59]	
Odds Ratio [95 %-KI]	7,74 [1,43; 41,75]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0133	
Schwere UE		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	11 (21,57 %)	3 (12,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	9,57 [−7,45; 26,59]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,8 [0,55; 5,87]	
Odds Ratio [95 %-KI]	2,02 [0,51; 8,00]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,3655	
SUE		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	8 (15,69 %)	5 (20,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−4,31 %-P. [−22,9; 14,27]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,78 [0,29; 2,15]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,74 [0,22; 2,56]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,7480	
UE, die zum Studienabbruch führten		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	8 (15,69 %)	2 (8,00 %)

Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	7,69 %-P. [−6,9; 22,27]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,96 [0,45; 8,56]	
Odds Ratio [95 %-KI]	2,14 [0,42; 10,92]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,4824	
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. UE: unerwünschtes Ereignis, KI: Konfidenzintervall, %-P.: Prozentpunkte.		
Studie 048		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 23[a]**
Anzahl Todesfälle		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,96 [−1,84; 5,77]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,38 [0,06; 32,76]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,4 [0,05; 35,57]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
UE		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	36 (70,59 %)	18 (78,26 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−7,67 %-P. [−28,66; 13,32]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,9 [0,68; 1,19]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,67 [0,21; 2,13]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,5802	
Schwere UE		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	3 (5,88 %)	5 (21,74 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−15,86 %-P. [−33,91; 2,19]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,27 [0,07; 1,04]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,22 [0,05; 1,04]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0982	
SUE		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	5 (9,8 %)	6 (26,09 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−16,28 %-P. [−36; 3,43]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,38 [0,13; 1,11]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,31 [0,08; 1,14]	

p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0855	
UE, die zum Studienabbruch führten		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (3,92 %)	2 (8,70 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−4,77 %-P. [−17,46; 7,91]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,45 [0,07; 3,01]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,43 [0,06; 3,25]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,5837	
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm. UE: unerwünschtes Ereignis, KI: Konfidenzintervall, %-P.: Prozentpunkte.		

Bezüglich der Mortalität ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Fostamatinib und Placebo. Insgesamt kam es in den beiden Studien zu zwei Todesfällen. In Studie 047 starb eine Patientin im Placebo-Arm an einer Sepsis, die zehn Tage nach Abbruch der Studienmedikation auftrat. In Studie 048 kam es zu einem Todesfall im Fostamatinib-Arm, der auf ein multiples Myelom zurückzuführen war, ein Zusammenhang mit der Prüfarznei wurde als unwahrscheinlich eingestuft.

In Studie 047 trat im Behandlungszeitraum bei 49 Patienten (96,08 %) im Fostamatinib-Arm und 19 Patienten (76,00 %) im Placebo-Arm mindestens ein UE auf. Das entspricht einer absoluten Risikodifferenz von 20,08 %-P. (95 %-KI: [2,51; 37,65]) und erreicht statistische Signifikanz (p = 0,0133). In Studie 048 war die Rate der UE allgemein geringer, hier trat bei 36 der Patienten (70,59 %) im Fostamatinib-Arm sowie 18 Patienten (78,26 %) im Placebo-Arm mindestens ein UE auf (absolute Risikodifferenz −7,67 %-P., 95 %-KI: [−28,66; 13,32]), der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (p = 0,5802).

Der Großteil der unerwünschten Ereignisse war in Studie 047 und in Studie 048 von milder oder moderater Ausprägung. Schwere UE traten in Studie 047 bei 11 Patienten im Fostamatinib-Arm (21,57 %) und drei Patienten im Placebo-Arm (12,00 %) auf, die absolute Risikodifferenz beträgt 9,57 (95 %-KI: [−7,45; 26,59]), der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (p = 0,3655). SUE traten in Studie 047 bei acht Patienten im Fostamatinib-Arm (15,69 %) und fünf Patienten im Placebo-Arm (20,00 %) auf, was einer absoluten Risikodifferenz von −4,31 %-P. entspricht (95 %-KI: [−22,9; 14,27], p = 0,7480).

In Studie 048 traten schwere UE bei drei Patienten im Fostamatinib-Arm (5,88 %) und fünf Patienten im Placebo-Arm auf (21,74 %), dies entspricht einer absoluten Risikodifferenz von −15,86 %-P. (95 %-KI: [−33,91; 2,19]) und erreicht ebenfalls keine statistische Signifikanz (p = 0,0982). Auch hier spiegeln sich diese Zahlen bei den SUE wider: sie traten bei fünf Patienten

im Fostamatinib-Arm (9,8 %) auf, bei sechs Patienten im Placebo-Arm (26,09 %), und die absolute Risikodifferenz beträgt −16,28 %-P. (95 %-KI: [−36; 3,43], p = 0,0855).

Für UE, die zum Studienabbruch führen, findet sich in keiner der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. In Studie 047 brechen acht Patienten (15,69 %) im Fostamatinib-Arm und zwei Patienten (8,00 %) im Placebo-Arm die Studie ab (absolute Risikodifferenz: 7,69 %-P., 95 %-KI: [−6,9; 22,27], p = 0,4824), in Studie 048 dagegen in beiden Studienarmen zwei Patienten (entspricht 3,29 % im Fostamatinib-Arm und 8,70 % im Placebo-Arm). Die absolute Risikodifferenz beträgt hier −4,77 %-P. (95 %-KI: [−17,46; 7,91], p = 0,5837).

Sensitivitätsanalyse – Raten der UEs unter Nicht-Berücksichtigung blutungsbezogener Ereignisse

Da Blutungsereignisse auch bei den Morbiditätsendpunkten erhoben wurden, wird hier gemäß den Anforderungen des G-BA eine Sensitivitätsanalyse dargestellt, bei der diese Ereignisse für die Auswertung der UE nicht berücksichtigt werden. Hierzu wurde die MedDRA-SMQ „Blutungen“ herangezogen und die dort enthaltenen UE in der vorliegenden Auswertung nicht mit einbezogen. Tabelle 4-46 zeigt die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse.

Tabelle 4-46: Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen (Todesfälle, UE, UE nach Schweregrad, SUE, Abbruch aufgrund von UE) – Sensitivitätsanalyse

Studie 047		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 25[a]**
Anzahl Todesfälle		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,0 %)	1 (4,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−4,00 %-P. [−11,68; 3,68]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,17 [0,01; 3,95]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,16 [0,01; 4,04]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,3290	
UE		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	49 (96,08 %)	19 (76,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	20,08 %-P. [2,51; 37,65]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,26 [1,01; 1,59]	
Odds Ratio [95 %-KI]	7,74 [1,43; 41,75]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0133	

Schwere UE		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	11 (21,57 %)	2 (8,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	13,57 %-P. [−1,94; 29,08]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	2,7 [0,65; 11,25]	
Odds Ratio [95 %-KI]	3,16 [0,64; 15,53]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,1998	
SUE		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	6 (11,76 %)	4 (16,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−4,24 %-P. [−21,11; 12,64]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,74 [0,23; 2,37]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,7 [0,18; 2,75]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,7210	
UE, die zum Studienabbruch führten		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	8 (15,69 %)	4 (4,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−11,69 [−0.91; 24,28]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	3,92 [0,52; 29,65]	
Odds Ratio [95 %-KI]	4,47 [0,53; 37,88]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,2569	
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. UE: unerwünschtes Ereignis, KI: Konfidenzintervall.		
Studie 048		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 23[a]**
Anzahl Todesfälle		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,96 [−1,84; 5,77]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,38 [0,06; 32,76]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,4 [0,05; 35,57]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
UE		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	34 (66,67 %)	13 (56,52 %)

Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	10,14 [−13,89; 34,18]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,18 [0,78; 1,77]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,54 [0,56; 4,22]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,4418	
Schwere UE		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (3,92 %)	5 (21,74 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−17,82 [−35,5; −0,14]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,18 [0,04; 0,86]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,15 [0,03; 0,83]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0268	
SUE		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	4 (7,84 %)	5 (21,74 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−13,9 [−32,3; 4,51]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,36 [0,11; 1,22]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,31 [0,07; 1,27]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,1257	
UE, die zum Studienabbruch führten		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (3,92 %)	2 (8,7 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−4,77 [−17,46; 7,91]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,45 [0,07; 3,01]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,43 [0,06; 3,25]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,5837	

a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm.

UE: unerwünschtes Ereignis, KI: Konfidenzintervall.

Die Sensitivitätsanalyse der UE unter Nichtberücksichtigung von Blutungsereignissen stützt die Hauptanalyse. Schwere UE und SUE traten numerisch in Studie 047 seltener auf, unabhängig von der Berücksichtigung von Blutungsereignissen.

Sensitivitätsanalyse – Rate der UE, der SUE und der UE nach Schweregrad zu Woche 12

In den Studien 047 und 048 konnten Patienten, bei denen keine ausreichende Wirksamkeit zu verzeichnen war, die Studie nach Woche 12 verlassen und in die offene Extensionsstudie 049 übergehen. Da insbesondere im Placebo-Arm zu Woche 24 nur noch wenige Patienten in der Studie verblieben, werden die Raten der UE, der SUE und der UE nach Schweregrad hier auch zu Woche 12 dargestellt.

Tabelle 4-47: Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen (Todesfälle, UE, UE nach Schweregrad, SUE, Abbruch aufgrund von UE) – Sensitivitätsanalyse (Darstellung zu Woche 12)

Studie 047		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 25[a]**
Anzahl Todesfälle		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,0 %)	1 (4,00 %)[b]
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−4,00 %-P. [−11,68; 3,68]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,17 [0,01; 3,95]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,16 [0,01; 4,04]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,3290	
UE		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	48 (94,12 %)	19 (76,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	18,12 %-P. [0,17; 36,06]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,24 [0,98; 1,56]	
Odds Ratio [95 %-KI]	5,05 [1,15; 22,29]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0520	
Schwere UE		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	8 (15,69 %)	3 (12,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	3,69 %-P. [−12,5; 19,87]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,31 [0,38; 4,51]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,36 [0,33; 5,66]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
SUE		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	6 (11,76 %)	5 (20,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−8,24 %-P. [−26,24; 9,77]	

Relatives Risiko [95 %-KI]	0,59 [0,2; 1,74]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,53 [0,15; 1,95]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,4886	
UE, die zum Studienabbruch führten		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	7 (13,73 %)	2 (8,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	5,73 %-P. [−8,5; 19,95]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,72 [0,38; 7,66]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,83 [0,35; 9,53]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,7093	
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. b: Ereignis trat nach vorzeitiger Beendigung der Studie auf, wäre aber bei Fortsetzung der Studie vor Woche 12 aufgetreten. UE: unerwünschtes Ereignis, KI: Konfidenzintervall, %-P.: Prozentpunkte.		
Studie 048		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 23[a]**
Anzahl Todesfälle		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,0 %)[b]	0 (0,0 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
UE		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	33 (64,71 %)	15 (65,22 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−0,51 %-P. [−23,98; 22,96]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,99 [0,69; 1,42]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,98 [0,35; 2,75]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwere UE		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (3,92 %)	4 (17,39 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−13,47 %-P. [−29,85; 2,91]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,23 [0,04; 1,14]	

Odds Ratio [95 %-KI]	0,19 [0,03; 1,15]	
p-Wert	0,0708	
SUE		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	5 (9,80 %)	5 (21,74 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−11,94 %-P. [−30,66; 6,79]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,45 [0,14; 1,41]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,39 [0,1; 1,52]	
p-Wert	0,2684	
UE, die zum Studienabbruch führten		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (3,92 %)	2 (8,70 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−4,77 [−17,46; 7,91]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,45 [0,07; 3,01]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,43 [0,06; 3,25]	
p-Wert	0,5837	

a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm.

b: Ein Todesfall war auf ein Multiples Myelom zurückzuführen, das an Tag 18 der Studie festgestellt wurde. Die Teilnahme an der Studie wurde an Tag 19 terminiert, der Tod trat 71 Tage danach ein.

UE: unerwünschtes Ereignis, KI: Konfidenzintervall.

Die Sensitivitätsanalyse der Gesamtraten für die UE, die UE nach Schweregrad, die SUE und die UE, die zum Studienabbruch führen, entsprechen jenen der Hauptanalyse und stützen die Ergebnisse somit.

UE, die zum Studienabbruch führten (deskriptive Darstellung)

Tabelle 4-48: UE die zum Studienabbruch führen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 047 und 048)

Studie 047		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 25[a]**
Gesamtraten		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	8 (15,69 %)	2 (8,00 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (3,9 %)	1 (4,0 %)

Abdominale Beschwerden		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Abdominalschmerz		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Diarrhö		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (3,9 %)	0 (0,0 %)
Neutropenie		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Thrombozytopenie		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Untersuchungen		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Alaninaminotransferase erhöht		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Epistaxis		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Brustkorbschmerz		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Pneumonie		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Synkope		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population.		
Studie 048		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 23[a]**
Gesamtraten		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (3,92 %)	2 (8,70 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,0 %)	1 (4,3 %)
Diarrhö		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,0 %)	1 (4,3 %)
Gefäßerkrankungen		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,0 %)	1 (4,3 %)

Hypertonie		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,0 %)	1 (4,3 %)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Plasmazellmyelom		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Kopfschmerz		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm.		

In Studie 047 brachen acht Patienten im Fostamatinib-Arm (15,7 %) und zwei im Placebo-Arm (8,0 %) die Studie aufgrund von UE ab. Ein UE im Fostamatinib-Arm war ein schweres, jedoch nicht schwerwiegendes Ereignis (Brustkorbschmerz). Bei drei UE handelte es sich um schwere und schwerwiegende UE (Synkope, Pneumonie, Thrombozytopenie).

In Studie 048 lag die Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE bei zwei im Fostamatinib-Arm (3,9 %) und zwei im Placebo-Arm (8,7 %). Im Fostamatinib-Arm erfolgte der Studienabbruch aufgrund eines SUE bei einem Patienten, für das ein Zusammenhang mit der Studienmedikation allerdings als unwahrscheinlich eingestuft wurde (multiples Myelom). Bei einem weiteren Abbruchgrund handelte es sich um Kopfschmerzen (mildes UE). In der Placebo-Gruppe kam es zu einem Fall von Diarrhö (moderates UE), wofür der Zusammenhang mit der Studienarznei als wahrscheinlich eingestuft wurde, und zu einem Fall von Hypertonie (schweres UE), auch hier wurde von einem wahrscheinlichen Zusammenhang ausgegangen.

UEs nach SOC/PT (UEs, die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm auftreten)

Tabelle 4-49 stellt UE auf SOC- und auf PT-Ebene dar, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten. Gab es für eine SOC, für das dieses Kriterium erfüllt war, kein PT mit einer Häufigkeit von mehr als 10 % in einem Arm, wird nur das SOC dargestellt. Ansonsten werden auch die PT, die bei mehr als 10 % der Patienten auftreten, in der Tabelle aufgeführt.

Tabelle 4-49: Rate der UE nach SOC/PT (UE, die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm auftreten)

Studie 047		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 25[a]**
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	33 (64,71 %)	9 (36,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	28,71 %-P. [5,77; 51,64]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,8 [1,03; 3,15]	
Odds Ratio [95 %-KI]	3,26 [1,20; 8,85]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0268	
Diarrhö		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	21 (41,18 %)	4 (16,0 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	25,18 %-P. [5,45; 44,9]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	2,57 [0,99; 6,7]	
Odds Ratio [95 %-KI]	3,67 [1,10; 12,27]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0378	
Übelkeit		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	15 (29,41 %)	1 (4,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	25,41 %-P. [10,74; 40,09]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	7,35 [1,03; 52,56]	
Odds Ratio [95 %-KI]	10 [1,24; 80,78]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0146	
Untersuchungen		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	20 (39,22 %)	3 (12,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	27,22 %-P. [8,73; 45,7]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	3,27 [1,07; 9,97]	
Odds Ratio [95 %-KI]	4,73 [1,25; 17,9]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0175	

Alaninaminotransferase erhöht		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (17,65 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	17,65 %-P. [7,18; 28,11]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	9,5 [0,58; 156,94]	
Odds Ratio [95 %-KI]	11,4 [0,64; 204,28]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0261	
Aspartataminotransferase erhöht		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	8 (15,69 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	15,69 %-P. [5,71; 25,67]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	8,5 [0,51; 141,62]	
Odds Ratio [95 %-KI]	9,97 [0,55; 179,99]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0471	
Gefäßerkrankungen		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	15 (29,41 %)	3 (12,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	17,41 %-P. [−0,44; 35,26]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	2,45 [0,78; 7,69]	
Odds Ratio [95 %-KI]	3,06 [0,79; 11,77]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,1501	
Hypertonie		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	13 (25,49 %)	1 (4,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	21,49 %-P. [7,28; 35,71]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	6,37 [0,88; 46,01]	
Odds Ratio [95 %-KI]	8,21 [1,01; 66,86]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0275	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	17 (33,33 %)	5 (20,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	13,33 %-P. [−6,99; 33,66]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,67 [0,69; 4,00]	
Odds Ratio [95 %-KI]	2,00 [0,64; 6,25]	

p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,2880	
Infektion der oberen Atemwege		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	6 (11,76 %)	1 (4,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	7,76 %-P. [−3,95; 19,48]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	2,94 [0,37; 23,13]	
Odds Ratio [95 %-KI]	3,2 [0,36; 28,14]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,4147	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	6 (11,76 %)	4 (16,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−4,24 [−21,11; 12,64]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,74 [0,23; 2,37]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,7 [0,18; 2,75]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,7210	
Erkrankungen des Nervensystems		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	18 (35,29 %)	9 (36,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−0,71 %-P. [−23,64; 22,23]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,98 [0,52; 1,86]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,97 [0,36; 2,63]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwindelgefühl		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (17,65)	4 (16,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,65 %-P. [−16,13; 19,42]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,1 [0,38; 3,24]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,12 [0,31; 4,08]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Kopfschmerz		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	7 (13,73 %)	6 (24,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−10,27 %-P. [−29,5; 8,95]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,57 [0,21; 1,52]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,50 [0,15; 1,7]	

p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,3341	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	12 (23,53 %)	5 (20,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	3,53 %-P. [−16,00; 23,06]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,18 [0,47; 2,97]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,23 [0,38; 3,98]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Ermüdung		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	6 (11,76 %)	1 (4,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	7,76 %-P. [−3,95; 19,48]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	2,94 [0,37; 23,13]	
Odds Ratio [95 %-KI]	3,2 [0,36; 28,14]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,4147	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	8 (15,69 %)	2 (8,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	7,69 %-P. [−6;9, 22;27]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,96 [0;45, 8;56]	
Odds Ratio [95 %-KI]	2,14 [0;42, 10;92]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,4824	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	14 (27,45 %)	9 (36,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−8,55 %-P. [−31;00; 13,9]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,76 [0,38; 1,52]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,67 [0,24; 1,87]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,5957	
Dyspnoe		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	3 (5,88 %)	3 (12 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−6,12 %-P. [−20,4; 8,16]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,49 [0,11; 2,26]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,46 [0,09; 2,45]	

p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,3885	
Epistaxis		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (17,65 %)	4 (16,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,65 %-P. [−16,13; 19,42]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,1 [0,38; 3,24]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,12 [0,31; 4,08]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	11 (21,57 %)	1 (4,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	17,57 %-P. [3,91; 31,22]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	5,39 [0,74; 39,46]	
Odds Ratio [95 %-KI]	6,6 [0,80; 54,37]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0901	
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. SOC: *systems organ class*, PT: *preferred term*, KI: Konfidenzintervall.		
Studie 048		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 23[a]**
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	16 (31,37 %)	6 (26,09 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	5,29 %-P. [−16,72; 27,29]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,2 [0,54; 2,67]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,3 [0,43; 3,9]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,7858	
Diarrhö		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (17,65 %)	3 (13,04 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	4,6 %-P. [−12,69; 21,89]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,35 [0,4; 4,54]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,43 [0,35; 5,86]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,7431	

Übelkeit		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	4 (7,84 %)	3 (13,04 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−5,2 %-P. [−20,82; 10,42]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,6 [0,15; 2,47]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,57 [0,12; 2,77]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,6698	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (17,65 %)	1 (4,35 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	13,3 %-P. [−0,08; 26,68]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	4,06 [0,55; 30,19]	
Odds Ratio [95 %-KI]	4,71 [0,56; 39,65]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,1583	
Epistaxis		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	6 (11,76 %)	1 (4,35 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	7,42 %-P. [−4,73; 19,57]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	2,71 [0,35; 21,21]	
Odds Ratio [95 %-KI]	2,93 [0,33; 25,89]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,4238	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (17,65 %)	5 (21,74 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−4,09 [−23,92; 15,75]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,81 [0,31; 2,15]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,77 [0,23; 2,63]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,7519	
Untersuchungen		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	8 (15,69 %)	2 (8,7 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	6,99 %-P. [−8,25; 22,23]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,8 [0,42; 7,84]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,95 [0,38; 10,02]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,7146	

Erkrankungen des Nervensystems		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	6 (11,76 %)	4 (17,39 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−5,63 %-P. [−23,46; 12,21]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,68 [0,21; 2,17]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,63 [0,16; 2,5]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,4904	
Kopfschmerz		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	3 (5,88 %)	3 (13,04 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−7,16 %-P. [−22,36; 8,04]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,45 [0,1; 2,07]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,42 [0,08; 2,24]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,3671	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	7 (13,73 %)	4 (17,39 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−3,67 %-P. [−21,81; 14,48]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,79 [0,26; 2,43]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,76 [0,2; 2,89]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,7302	
Gefäßerkrankungen		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (17,65 %)	6 (26,09 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−8,44 %-P. [−29,21; 12,33]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,68 [0,27; 1,68]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,61 [0,19; 1,97]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,5331	
Hypertonie		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	7 (13,73 %)	3 (13,04 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	0,68 %-P. [−16,01; 17,37]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,05 [0,3; 3,71]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,06 [0,25; 4,53]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	5 (9,8 %)	3 (13,04 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−3,24 %-P. [−19,24; 12,76]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,75 [0,2; 2,88]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,72 [0,16; 3,33]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,6977	
Thrombozytopenie		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	3 (13,04 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−13,04 %-P. [−26,81; 0,72]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,07 [0,00; 1,23]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,06 [0,00; 1,15]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0273	
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm. SOC: *systems organ class*, PT: *preferred term*, KI: Konfidenzintervall.		

Am häufigsten traten in Studie 047 UE im SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes* auf. Hiervon waren im Fostamatinib-Arm 33 Patienten (64,71 %) und im Placebo-Arm 9 Patienten (36,00 %) betroffen, die absolute Risikodifferenz beträgt 28,71 %-P. (95 %-KI: [5,77; 51,64]), der Unterschied ist statistisch signifikant.

Ein großer Teil der UE in diesem SOC ist auf *Diarrhö* zurückzuführen, die bei 21 Patienten (41,18 %) im Fostamatinib-Arm und vier Patienten (16,0 %) im Placebo-Arm auftrat. Damit beträgt die absolute Risikodifferenz 25,18 %-P. (95 %-KI: [5,45; 44,9]), der Unterschied erreicht auch hier statistische Signifikanz. Darüber hinaus waren einige Patienten auch von *Übelkeit* betroffen, sie trat bei 15 Patienten (29,41 %) unter Fostamatinib und einen Patienten (4,00 %) unter Placebo auf, der Unterschied ist statistisch signifikant.

Auch in Studie 048 waren UE der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes* am häufigsten. Es trat bei neun Patienten (17,65 %) im Fostamatinib-Arm und bei drei Patienten (13,04 %) im Placebo-Arm eine *Diarrhö* auf, der Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant. *Übelkeit* wurde bei vier Patienten (7,84 %) unter Fostamatinib und drei Patienten (13,04 %) unter Placebo beobachtet, auch hier erreicht der Unterschied keine statistische Signifikanz.

In der SOC *Untersuchungen* finden sich in Studie 047 die PT *Alaninaminotransferase erhöht* und *Aspartataminotransferase erhöht*, beide wurden bei neun Patienten (17,65 %) bzw. acht

Patienten (15,69 %) im Fostamatinib-Arm beobachtet, jedoch bei keinem Patienten im Placebo-Arm. Für beide UE ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen signifikant (p = 0,0261 bzw. p = 0,0471). UE in der SOC *Untersuchungen* traten auch in Studie 048 bei mehr als 10 % der Patienten auf, im Fostamatinib-Arm bei acht Patienten (15,69 %) und im Placebo-Arm bei zwei Patienten (8,7 %). Der Unterschied erreicht jedoch hier keine statistische Signifikanz.

Sowohl in Studie 047 als auch in Studie 048 traten UE der SOC *Gefäßerkrankungen* auf, am häufigsten handelte es sich hierbei um eine *Hypertonie.* Sie wurde in Studie 047 bei 13 Patienten (25,49 %) im Fostamatinib-Arm und einem Patienten (4,00 %) im Placebo-Arm beobachtet, der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant (p = 0,0275). In Studie 048 trat *Hypertonie* ebenfalls auf, hier waren sieben Patienten (13,73 %) im Fostamatinib-Arm und drei Patienten (13,04 %) im Placebo-Arm betroffen, der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

SUEs nach SOC/PT, die bei ≥ 5 % der Patienten auftreten

Tabelle 4-50 stellt SUE, die bei mehr als 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, auf SOC- und PT-Ebene dar. Findet sich für ein SOC kein PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in einem Studienarm, wird nur das entsprechende SOC dargestellt.

Tabelle 4-50: Rate der SUE nach SOC/PT (SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftreten)

Studie 047		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 25[a]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	3 (5,88 %)	1 (4,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,88 %-P. [−8,15; 11,92]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,47 [0,16; 13,43]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,5 [0,15; 15,2]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	2 (8,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−6,04 %-P. [−17.33,5.26]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,25 [0,02; 2,58]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,23 [0,02; 2,67]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,2504	
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. SOC: *systems organ class*, PT: *preferred term*, KI: Konfidenzintervall.		

Studie 048		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 23[a]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	3 (13,04 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−13,04 %-P. [−26,81; 0,72]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,07 [0,00; 1,23]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,06 [0,00; 1,15]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0273	
Thrombozytopenie		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	3 (13,04 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−13,04 %-P. [−26,81; 0,72]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,07 [0,00; 1,23]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,06 [0,00; 1,15]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0273	

a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm.

SOC: *systems organ class*, PT: *preferred term*, KI: Konfidenzintervall.

SUE waren in Studie 047 und 048 insgesamt selten. Für SUE, die bei mehr als 5 % der Patienten auftreten, finden sich in Studie 047 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. In Studie 048 jedoch treten schwerwiegende *Thrombozytopenien* im Placebo-Arm häufiger auf als im Fostamatinib-Arm, dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

Schwere UE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftreten

Tabelle 4-51 stellt UE vom Schweregrad schwer dar, die bei mehr als 5 % der Patienten in einem Studienarm auftreten, auf SOC- und PT-Ebene dar. Findet sich für ein SOC kein PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 %, wird nur das SOC dargestellt.

Tabelle 4-51: Schwere UE nach SOC/PT (UE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten)

Studie 047		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 25[a]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	3 (5,88 %)	1 (4,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,88 %-P. [−8,15; 11,92]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,47 [0,16; 13,43]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,5 [0,15; 15,2]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. SOC: *systems organ class*, PT: *preferred term*, KI: Konfidenzintervall.		
Studie 048		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 23[a]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	3 (13,04 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−13,04 %-P. [−26,81; 0,72]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,07 [0,00; 1,23]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,06 [0,00; 1,15]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0273	
Thrombozytopenie		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	3 (13,04 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−13,04 %-P. [−26,81; 0,72]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,07 [0,00; 1,23]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,06 [0,00; 1,15]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0273	
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient		

wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm.
SOC: *systems organ class*, PT: *preferred term*, KI: Konfidenzintervall.

Die schweren Thrombozytopenien in Studie 048 wurden auch als schwerwiegend eingestuft (Tabelle 4-64). Damit findet man ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von als schwerwiegend eingestuften *Thrombozytopenien* im Placebo-Arm.

UEs von speziellem Interesse

Neutropenie

Tabelle 4-52: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse – Neutropenie

Studie 047		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 25[a]**
Febrile Neutropenie		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,96 %-P. [−1,84; 5,77]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,5 [0,06; 35,56]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,51 [0,06; 38,52]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,96 %-P. [−1,84; 5,77]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,5 [0,06; 35,56]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,51 [0,06; 38,52]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,96 %-P. [−1,84; 5,77]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,5 [0,06; 35,56]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,51 [0,06; 38,52]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Neutropenie		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (3,92 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	3,92 %-P. [−1,41; 9,25]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	2,5 [0,12; 50,2]	
Odds Ratio [95 %-KI]	2,58 [0,12; 55,69]	

p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,96 %-P. [−1,84; 5,77]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,5 [0,06; 35,56]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,51 [0,06; 38,52]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Neutrophilenzahl erniedrigt		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (3,92 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	3,92 %-P. [−1,41; 9,25]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	2,5 [0,12; 50,2]	
Odds Ratio [95 %-KI]	2,58 [0,12; 55,69]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	

Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Studie 048		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 23[a]**
Neutropenie		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (3,92 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	3,92 %-P. [−1,41; 9,25]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	2,31 [0,12; 46,24]	
Odds Ratio [95 %-KI]	2,37 [0,11; 51,43]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	

a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm.

KI: Konfidenzintervall.

UE der Kategorie „Neutropenie“ traten in beiden Studien auf. In Studie 047 kam es zu einem schweren Fall von febriler Neutropenie und einem schweren Fall von Neutropenie. In Studie 048 wurde dagegen nur ein nicht schwerer Fall von Neutropenie beobachtet. Alle Ereignisse traten im Fostamatinib-Arm auf.

Gastrointestinale Beschwerden

Tabelle 4-53: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse – gastrointestinale Beschwerden

Studie 047		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 25[a]**
Übelkeit		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	15 (29,41 %)	1 (4,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	25,41 %-P. [10,74; 40,09]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	7,35 [1,03; 52,56]	
Odds Ratio [95 %-KI]	10,00 [1,24; 80,78]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0146	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Erbrechen		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (3,92 %)	2 (8,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−4,08 %-P. [−15,97; 7,82]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,49 [0,07; 3,28]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,47 [0,06; 3,54]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,5942	

Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Diarrhö		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	21 (41,18 %)	4 (16,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	25,18 %-P. [5,45; 44,9]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	2,57 [0,99; 6,7]	
Odds Ratio [95 %-KI]	3,67 [1,1; 12,27]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0378	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,96 %-P. [−1,84; 5,77]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,5 [0,06; 35,56]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,51 [0,06; 38,52]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,96 %-P. [−1,84; 5,77]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,5 [0,06; 35,56]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,51 [0,06; 38,52]	

p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Abdominalschmerz		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	3 (5,88 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	5,88 %-P. [−0,58; 12,34]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	3,5 [0,19; 65,26]	
Odds Ratio [95 %-KI]	3.68 [0,18; 74,05]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,5466	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. KI: Konfidenzintervall.		
Studie 048		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 23[a]**
Übelkeit		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	4 (7,84 %)	3 (13,04 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−5,2 %-P. [−20,82; 10,42]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,6 [0,15; 2,47]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,57 [0,12; 2,77]	

p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,6698	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Erbrechen		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	1 (4,35 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−2,39 %-P. [−11,55; 6,77]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,45 [0,03; 6,9]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,44 [0,03; 7,36]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,5280	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	

Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Diarrhö		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (17,65 %)	3 (13,04 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	4,60 %-P. [−12,69; 21,89]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,35 [0,4; 4,54]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,43 [0,35; 5,86]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,7431	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	

a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm.

KI: Konfidenzintervall.

In Studie 047 war die Rate des AE *Übelkeit* im Fostamatinib-Arm signifikant höher, keines der Ereignisse war jedoch schwer bzw. schwerwiegend. Ebenso kam es häufiger zu *Diarrhö,* auch hier war der Unterschied statistisch signifikant. Die meisten Fälle waren dabei nicht schwer, nur ein Ereignis wurde als schwer bzw. schwerwiegend klassifiziert. Auch in Studie 048 kam es zu Fällen von *Diarrhö,* alle Ereignisse waren hier nicht schwer und auch nicht schwerwiegend. Auch alle anderen Ereignisse aus der Kategorie „Gastrointestinale Beschwerden“ wurden in Studie 048 als nicht schwer/schwerwiegend eingestuft.

Infektionen

Tabelle 4-54: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse – Infektionen

Studie 047		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 25[a]**
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	17 (33,33 %)	5 (20,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	13,33 %-P. [−6,99; 33,66]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,67 [0,69; 4,00]	
Odds Ratio [95 %-KI]	2,00 [0,64; 6,25]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,2880	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	1 (4,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−2,04 [−10,61; 6,53]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,49 [0,03; 7,52]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,48 [0,03; 8,01]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	1 (4,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−2,04 [−10,61; 6,53]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,49 [0,03; 7,52]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,48 [0,03; 8,01]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. KI: Konfidenzintervall.		
Studie 048		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 23[a]**
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (17,65 %)	5 (21,74 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−4,09 [−23,93; 15,75]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,81 [0,31; 2,15]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,77 [0,23; 2,63]	

p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,ce7519	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	1 (4,35 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−2,39 %-P. [−11,55; 6,77]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,45 [0,03; 6,9]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,44 [0,03; 7,36]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,5280	
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm. KI: Konfidenzintervall.		

In Studie 047 kam es in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* zu jeweils einem als schwer/schwerwiegend eingestuften UE im Fostamatinib- und im Placebo-Arm. In Studie 048 wurde jeweils ein Ereignis im Fostamatinib-Arm und im Placebo-Arm als schwerwiegend eingestuft, die übrigen Ereignisse war in beiden Studien nicht schwer. In Studie 047 war die Gesamtrate von UE in dieser SOC leicht höher, in Studie 048 war sie zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Erhöhte Transaminasen im Blut

Tabelle 4-55: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse – erhöhte Transaminasen im Blut

Studie 047		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 25[a]**
Alaninaminotransferase erhöht		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (17,65 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	17,65 %-P. [7,18; 28,11]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	9,5 [0,58; 156,94]	
Odds Ratio [95 %-KI]	11,4 [0,64; 204,28]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0261	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Aspartataminotransferase erhöht		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	8 (15,69 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	15,69 %-P. [5,71; 25,67]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	8,50 [0,51; 141,62]	
Odds Ratio [95 %-KI]	9,97 [0,55; 179,99]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0471	

Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Leberfunktionstest abnormal		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,96 %-P. [−1,84; 5,77]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,5 [0,06; 35,56]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,51 [0,06; 38,52]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	

p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. KI: Konfidenzintervall.		
Studie 048		
	Fostamatinib **N = 51[a]**	**Placebo** **N = 23[a]**
Alaninaminotransferase erhöht		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (3,92 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	3,92 %-P. [−1,41; 9,25]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	2,31 [0,12; 46,24]	
Odds Ratio [95 %-KI]	2,37 [0,11; 51,43]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Aspartataminotransferase erhöht		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,96 %-P. [−1,84; 5,77]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,38 [0,06; 32,76]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,40 [0,05; 35,57]	

p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Gamma-Glutamyltransferase erhöht		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,96 %-P. [−1,84; 5,77]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,38 [0,06; 32,76]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,40 [0,05; 35,57]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	

Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Leberenzym erhöht		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,96 %-P. [−1,84; 5,77]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,38 [0,06; 32,76]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,40 [0,05; 35,57]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	

a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm.

KI: Konfidenzintervall.

Das UE *Alaninaminotransferase erhöht* trat in Studie 047 nur im Fostamatinib-Arm auf, keines der Ereignisse war schwer oder schwerwiegend. Das gleiche gilt für das UE *Aspartataminotransferase erhöht*. Auch in Studie 048 kam es zu keiner schweren oder schwerwiegenden Erhöhung eines Leberenzyms.

Erhöhtes Bilirubin im Blut

Tabelle 4-56: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse – erhöhtes Bilirubin im Blut

Studie 047		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 25[a]**
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (3,92 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	3,92 %-P. [−1,41; 9,25]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	2,50 [0,12; 50,2]	
Odds Ratio [95 %-KI]	2,58 [0,12; 55,69]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. KI: Konfidenzintervall.		
Studie 048		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 23[a]**
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	

p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm. KI: Konfidenzintervall.		

Das UE *erhöhtes Bilirubin im Blut* trat in Studie 048 gar nicht auf. In Studie 047 war keines der aufgetretenen Ereignisse schwer oder schwerwiegend.

Hypertonie

Tabelle 4-57: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse – Hypertonie

Studie 047		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 25[a]**
Blutdruck diastolisch anomal		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,96 %-P. [−1,84; 5,77]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,5 [0,06; 35,56]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,51 [0,06; 38,52]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Blutdruck diastolisch erhöht		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,96 %-P. [−1,84; 5,77]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,5 [0,06; 35,56]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,51 [0,06; 38,52]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	

Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Blutdruck erhöht		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	3 (5,88 %)	1 (4,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,88 %-P. [−8,15; 11,92]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,47 [0,16; 13,43]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,50 [0,15; 15,2]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,96 %-P. [−1,84; 5,77]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,50 [0,06; 35,56]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,51 [0,06; 38,52]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	

p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Hypertonie		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	13 (25,49 %)	1 (4,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	21,49 %-P. [7,28; 35,71]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	6,37 [0,88; 46,01]	
Odds Ratio [95 %-KI]	8,21 [1,01; 66,86]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,0275	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0	0
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Blutdruck systolisch erhöht		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,96 %-P. [−1,84; 5,77]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,5 [0,06; 35,56]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,51 [0,06; 38,52]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	

Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Studie 048		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 23[a]**
Blutdruck erhöht		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (3,92 %)	1 (4,35 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−0,43 %-P. [−10,32; 9,47]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,9 [0,09; 9,45]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,9 [0,08; 10,43]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	

Hypertonie		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	7 (13,73 %)	3 (13,04 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	0,68 %-P. [−16,01; 17,37]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,05 [0,3; 3,71]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,06 [0,25; 4,53]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	1 (4,35 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−4,35 [−12,68; 3,99]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,15 [0,01; 3,64]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,15 [0,01; 3,71]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,3108	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	–	
Hypertensive Krise		
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,96 %-P. [−1,84; 5,77]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,38 [0,06; 32,76]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,40 [0,05; 35,75]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,96 %-P. [−1,84; 5,77]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,38 [0,06; 32,76]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,40 [0,05; 35,75]	

p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	0 (0,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	1,96 %-P. [−1,84; 5,77]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,38 [0,06; 32,76]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,40 [0,05; 35,75]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	1	

a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm.

KI: Konfidenzintervall.

In Studie 047 trat ein schweres UE der Kategorie *Blutdruck erhöht* auf, das UE *Hypertonie* trat signifikant häufiger im Fostamatinib-Arm auf, wobei kein Ereignis davon als schwer oder schwerwiegend eingestuft wurde. *Hypertonien* waren in Studie 048 im Fostamatinib-Arm nicht häufiger als im Placebo-Arm, allerdings kam es zu einer *hypertensiven Krise* vom Schweregrad schwer, dieses UE wurde auch als schwerwiegend eingestuft.

Blutungsereignisse (MedDRA-SMQ „Blutungen“)

Tabelle 4-58: Ergebnisse für UEs der MedDRA-SMQ „Blutungen“

Studie 047		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 25[a]**
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	20 (39,22 %)	7 (28 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	11,22 %-P. [−10,9; 33,34]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,4 [0,68; 2,86]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,66 [0,59; 4,69]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,4460	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,00 %)	2 (8 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−8 %-P. [−18,63; 2,63]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,1 [0,00; 2,01]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,09 [0,00; 1,98]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,1053	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	3 (5,88 %)	3 (12,00 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−6,12 %-P. [−20,4; 8,16]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,49 [0,11; 2,26]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,46 [0,09; 2,45]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,3885	
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. KI: Konfidenzintervall.		
Studie 048		
	Fostamatinib N = 51[a]	**Placebo N = 23[a]**
Gesamtrate		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	8 (15,69 %)	10 (43,48 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−27,79 [−50,38; −5,21]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,36 [0,16; 0,79]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,24 [0,08; 0,74]	

p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,01761	
Schwer		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (1,96 %)	1 (4,35 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−2,39 [−11,55; 6,77]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,45 [0,03; 6,9]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,44 [0,03; 7,36]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,5280	
Schwerwiegend		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (3,92 %)	2 (8,7 %)
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−4,77 [−17,46; 7,91]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,45 [0,07; 3,01]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,43 [0,06; 3,25]	
p-Wert für die Differenz Fostamatinib-Placebo	0,5837	
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm. KI: Konfidenzintervall.		

Schwere und schwerwiegende Blutungsereignisse waren in beiden Studien unter Fostamatinib seltener (absolute Risikodifferenz für schwere Blutungen in Studie 047: −8 %-P., 95 %-KI: [−18,63; 2,63], in Studie 048: −2,39 %-P., 95 %-KI: [−11,55; 6,77]). Der Unterschied erreicht jedoch keine statistische Signifikanz.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse der unerwünschten Ereignisse

Die beiden Studien 047 und 048 wiesen identische Studienprotokolle auf und wurden in zeitlicher Nähe zueinander durchgeführt. Sie sind daher für eine Zusammenfassung durch eine Meta-Analyse geeignet. Da die individuellen Patientendaten zur Verfügung stehen, wird eine Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten (Meta-Analyse) im Zwei-Schritt-Verfahren durchgeführt. Zur formalen Vollständigkeit des Dossiers wird zusätzlich ein Cochrane's-Q-Test zur Abschätzung der Heterogenität zwischen den Studien dargestellt. Wie in den folgenden Abbildungen ersichtlich ist, liegt der p-Wert für den Cochrane's-Q-Test stets über der vordefinierten Schwelle von 0,05. Damit ist nicht von einer Heterogenität der Studien auszugehen.

Todesfälle, Gesamtrate UE, UE nach Schweregrad, SUE und Abbruch aufgrund von UE

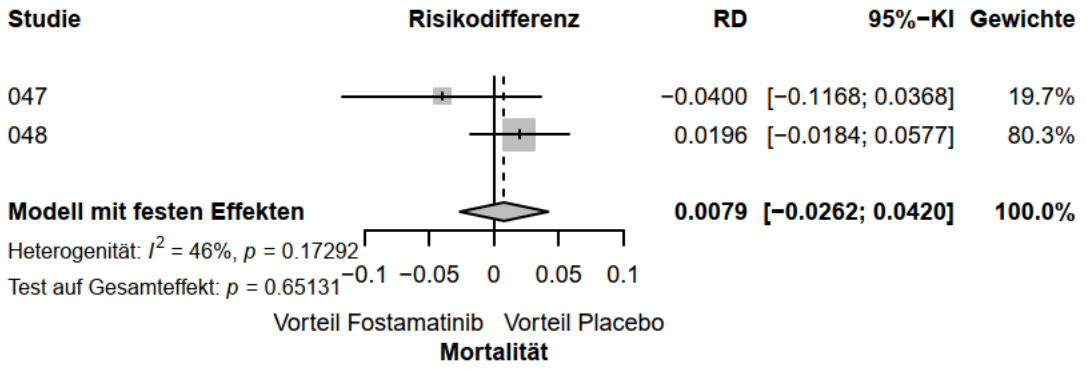


Abbildung 4-26: Meta-Analyse für die Rate der Todesfälle – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

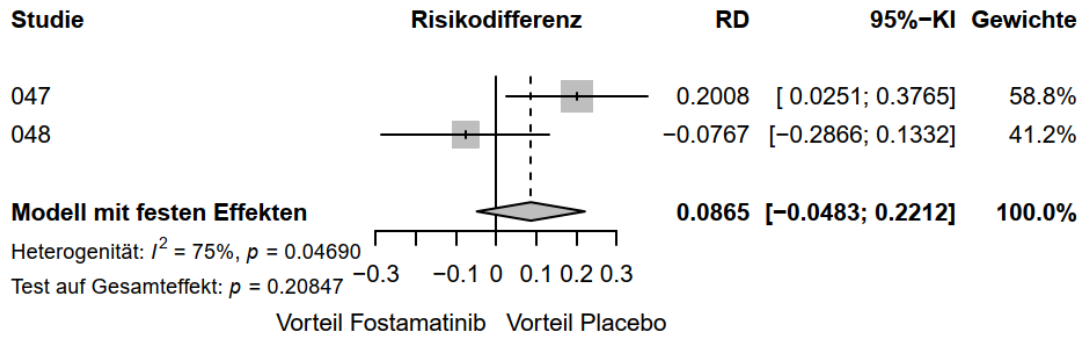


Abbildung 4-27: Meta-Analyse für die Gesamtrate der UE – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

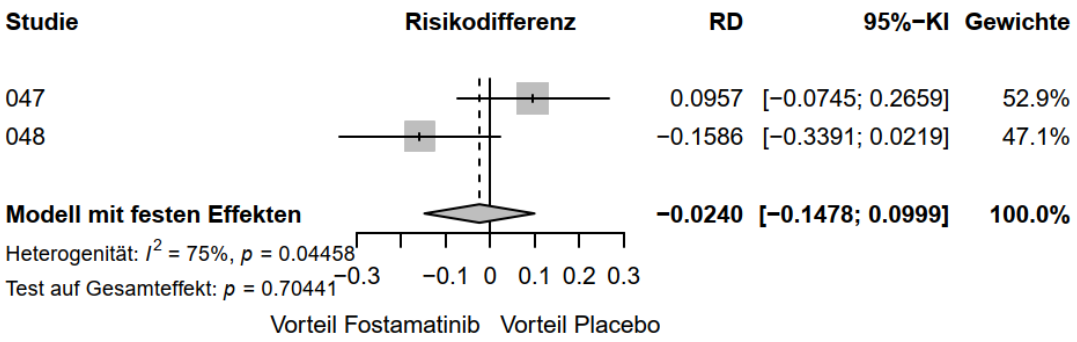


Abbildung 4-28: Meta-Analyse für die Rate der schweren UE – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

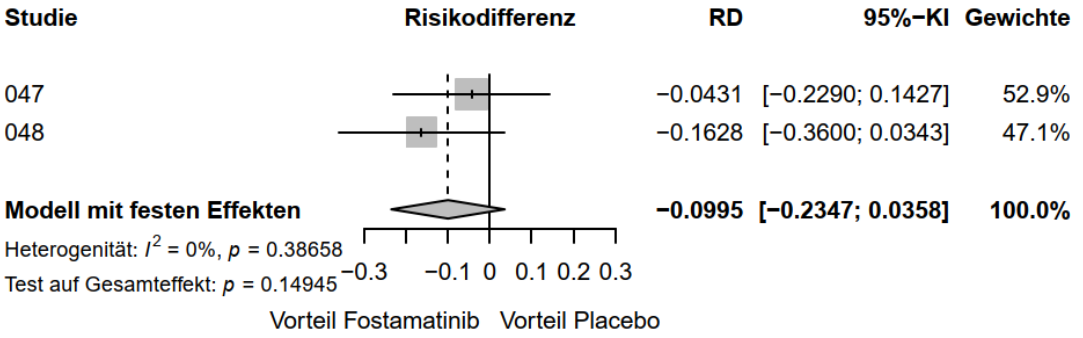


Abbildung 4-29: Meta-Analyse für die Rate der schwerwiegenden UE – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

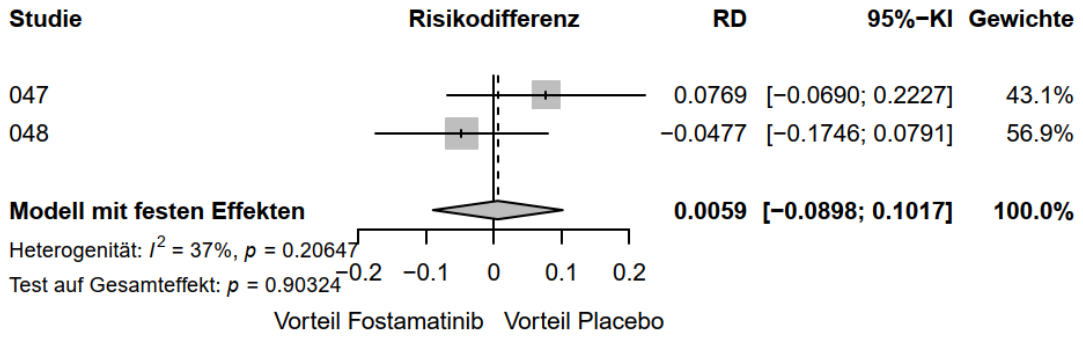


Abbildung 4-30: Meta-Analyse für die Rate der Studienabbrüche aufgrund von UE – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

Hauptanalyse

Tabelle 4-59: Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen (Todesfälle, UE, UE nach Schweregrad, SUE, Abbruch aufgrund von UE) (Meta-Analyse)

Zusammenfassung Studie 047 und Studie 048 (Meta-Analyse)		
	Fostamatinib N = 102[a]	**Placebo N = 48[a]**
Anzahl Todesfälle		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	0,79 %-P. [−2,62; 4,20]	
p-Wert	0,6513	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,48 [0,0513; 4,51]	
p-Wert	0,5212	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,47 [0,048; 4,64]	
p-Wert	0,5183	
UE		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	8,65 %-P. [−4,83; 22,12]	
p-Wert	0,2085	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,10 [0,93; 1,32]	
p-Wert	0,2670	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,47 [0,56; 3,81]	
p-Wert	0,4333	
Schwere UE		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−2,40 %-P. [−14,78; 9,99]	
p-Wert	0,7044	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,79 [0,32; 1,91]	
p-Wert	0,5954	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,76 [0,27; 2,10]	
p-Wert	0,5909	
SUE		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−9,95 %-P. [−23,47; 3,58]	
p-Wert	0,1495	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,56 [0,26; 1,16]	
p-Wert	0,1193	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,49 [0,20; 1,21]	
p-Wert	0,1213	

UE, die zum Studienabbruch führten	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	0,59 %-P. [−8,98; 10,17]
p-Wert	0,9032
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,13 [0,35; 3,61]
p-Wert	0,8395
Odds Ratio [95 %-KI]	1,14 [0,32; 4,05]
p-Wert	0,8427
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm. UE: unerwünschtes Ereignis, KI: Konfidenzintervall.	

Für die Mortalität, die Gesamtrate der UE, der schweren UE, der SUE und der Studienabbrüche ergeben sich keine statistischen signifikanten Unterschied zwischen Fostamatinib und Placebo, allerdings sind die Raten der schweren UE und der SUE im Fostamatinib-Arm numerisch geringer. In den Studien 047 und 048 waren die meisten UE im Fostamatinib-Arm von milder oder moderater Ausprägung.

Es kam in Studie 047 und Studie 048 insgesamt zu zwei Todesfällen. In Studie 047 starb eine Patientin im Placebo-Arm an einer Sepsis, die zehn Tage nach Abbruch der Studienmedikation auftrat. In Studie 048 kam es zu einem Todesfall im Fostamatinib-Arm, der auf ein multiples Myelom zurückzuführen war. Ein Zusammenhang mit der Prüfarznei wurde in beiden Fällen als unwahrscheinlich eingestuft.

Sensitivitätsanalyse – Raten der UEs unter Nicht-Berücksichtigung blutungsbezogener Ereignisse

Die folgende Tabelle stellt die Todesfälle, die Gesamtrate der UE, der UE nach Schweregrad, der SUE und der UE, die zum Studienabbruch führen, unter Nicht-Berücksichtigung von Blutungsereignissen dar. Hierzu wurde die MedDRA-SMQ „Blutungen“ herangezogen und die dort enthaltenen UE in der vorliegenden Auswertung nicht mit einbezogen.

Tabelle 4-60: Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen (Todesfälle, UE, UE nach Schweregrad, SUE, Abbruch aufgrund von UE) – Sensitivitätsanalyse (Nichtberücksichtigung von Blutungsereignissen, Meta-Analyse)

Zusammenfassung Studie 047 und Studie 048 (Meta-Analyse)		
	Fostamatinib **N = 102[a]**	**Placebo** **N = 48[a]**
Anzahl Todesfälle		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	0,79 %-P. [−2,62; 4,20]	
p-Wert	0,6513	

Relatives Risiko [95 %-KI]	0,48 [0,0513; 4,51]
p-Wert	0,5212
Odds Ratio [95 %-KI]	0,47 [0,048; 4,64]
p-Wert	0,5183
UE	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	16,62 %-P. [2,44; 30,80]
p-Wert	0,0216
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,24 [1,02; 1,52]
p-Wert	0,0313
Odds Ratio [95 %-KI]	2,36 [0,99; 5,60]
p-Wert	0,0524
Schwere UE	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−0,08 %-P. [−11,74; 11,58]
p-Wert	0,9892
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,79 [0,27; 2,26]
p-Wert	0,6581
Odds Ratio [95 %-KI]	0,77 [0,24; 2,49]
p-Wert	0,6650
SUE	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−8,65 %-P. [−21,08; 3,79]
p-Wert	0,1729
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,52 [0,22; 1,22]
p-Wert	0,1319
Odds Ratio [95 %-KI]	0,47 [0,18; 1,26]
p-Wert	0,1342
UE, die zum Studienabbruch führten	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	3,52 %-P. [−5,42; 12,46]
p-Wert	0,4410
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,24 [0,31; 4,95]
p-Wert	0,7600
Odds Ratio [95 %-KI]	1,30 [0,30; 5,65]
p-Wert	0,7277

a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm.

UE: unerwünschtes Ereignis, KI: Konfidenzintervall.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse entsprechen jenen der Hauptanalyse. Der Unterschied in der Gesamtrate der UE wird deutlicher, was wahrscheinlich in der Begünstigung des Placebo-Armes durch Herausrechnen der Blutungsereignisse begründet liegt.

Sensitivitätsanalyse – Raten der UEs zu Woche 12

In den Studien 047 und 048 konnten Patienten, bei denen keine ausreichende Wirksamkeit zu verzeichnen war, die Studie nach Woche 12 verlassen und in die offene Extensionsstudie 049 übergehen. Da insbesondere im Placebo-Arm zu Woche 24 nur noch wenige Patienten in der Studie verblieben, werden die Raten der UE, der SUE und der UE nach Schweregrad hier auch zu Woche 12 dargestellt.

Tabelle 4-61: Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen (Todesfälle, UE, UE nach Schweregrad, SUE, Abbruch aufgrund von UE) – Sensitivitätsanalyse (Raten zu Woche 12, Meta-Analyse)

Zusammenfassung Studie 047 und Studie 048 (Meta-Analyse)		
	Fostamatinib N = 102[a]	**Placebo N = 48[a]**
Anzahl Todesfälle[b]		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	–	
p-Wert	–	
Relatives Risiko [95 %-KI]	–	
p-Wert	–	
Odds Ratio [95 %-KI]	–	
p-Wert	–	
UE		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	11,25 %-P. [−3,01; 25,50]	
p-Wert	0,1221	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,16 [0,96; 1,41]	
p-Wert	0,1318	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,67 [0,72 3,90]	
p-Wert	0,2354	
Schwere UE		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−4,79 %-P. [−16,30; 6,72]	
p-Wert	0,4151	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,69 [0,26; 1,84]	
p-Wert	0,4523	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,64 [0,21; 1,94]	
p-Wert	0,4262	

SUE	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−10,01 %-P. [−22,99; 2,97]
p-Wert	0,1305
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,52 [0,24; 1,14]
p-Wert	0,1010
Odds Ratio [95 %-KI]	0,46 [0,18; 1,17]
p-Wert	0,1042
UE, die zum Studienabbruch führten	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−0,12 [−9,59; 9,35]
p-Wert	0,9800
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,03 [0,32; 3,33]
p-Wert	0,9639
Odds Ratio [95 %-KI]	1,03 [0,29; 3,69]
p-Wert	0,9695
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm. b: Bis Woche 12 trat nur ein Todesfall in Studie 047 auf, eine Meta-Analyse ist daher nicht berechenbar. UE: unerwünschtes Ereignis, KI: Konfidenzintervall.	

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zu den UE zu Woche 12 entsprechen jenen der Hauptanalyse.

UE, die zum Studienabbruch führten (deskriptive Darstellung)

Tabelle 4-62: UE die zum Studienabbruch führen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)

Zusammenfassung Studie 047 und Studie 048 (Meta-Analyse)		
	Fostamatinib N = 102[a]	**Placebo N = 48[a]**
Gesamtraten		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	10 (9,80 %)	4 (8,33 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (1,96 %)	2 (4,17 %)
Abdominale Beschwerden		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,0 %)	1 (2,08 %)
Abdominalschmerz		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (0,98 %)	0 (0,0 %)
Diarrhö		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (0,98 %)	1 (2,08 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (1,96 %)	0 (0,0 %)
Neutropenie		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (0,98 %)	0 (0,0 %)
Thrombozytopenie		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (0,98 %)	0 (0,0 %)
Untersuchungen		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (0,98 %)	0 (0,0 %)
Alaninaminotransferase erhöht		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (0,98 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,0 %)	1 (2,08 %)

Epistaxis		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,0 %)	1 (2,08 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (0,98 %)	0 (0,0 %)
Brustkorbschmerz		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (0,98 %)	0 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (0,98 %)	0 (0,0 %)
Pneumonie		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (0,98 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	2 (1,96 %)	0 (0,0 %)
Synkope		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (0,98 %)	0 (0,0 %)
Kopfschmerz		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (0,98 %)	0 (0,0 %)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (0,98 %)	0 (0,0 %)
Plasmazellmyelom		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	1 (0,98 %)	0 (0,0 %)
Gefäßerkrankungen		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,0 %)	1 (2,08 %)
Hypertonie		
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%)	0 (0,0 %)	1 (2,08 %)
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population.		

Es brachen im Fostamatinib insgesamt 10 Patienten die Studie aufgrund eines UE ab, im Placebo-Arm waren es vier. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Ein UE im Fostamatinib-Arm war ein schweres, jedoch nicht schwerwiegendes Ereignis (Brustkorbschmerz). Bei drei UE handelte es sich um schwere und schwerwiegende UE (Synkope, Pneumonie, Thrombozytopenie). In Studie 048 brach ein Patient im Fostamatinib-

Arm die Studie aufgrund eines multiplen Myeloms ab, ein Zusammenhang mit der Prüfarznei wurde als unwahrscheinlich eingestuft.

UEs nach SOC/PT (UEs, die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm auftreten)

Im Folgenden wird die meta-analytische Zusammenfassung für die UE nach SOC/PT dargestellt. Bei Vorliegen einer Doppelnullstudie für ein SOC bzw. ein PT ist eine Zusammenfassung nicht möglich, die betroffene Kategorie wird daher nicht aufgeführt.

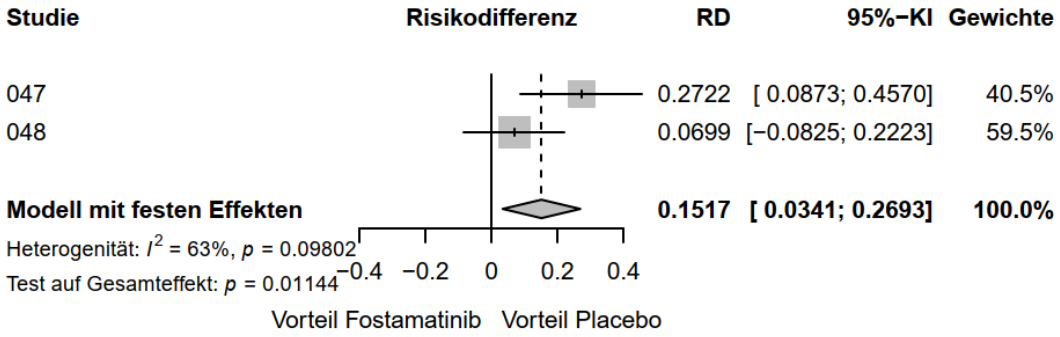


Abbildung 4-31: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Untersuchungen* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

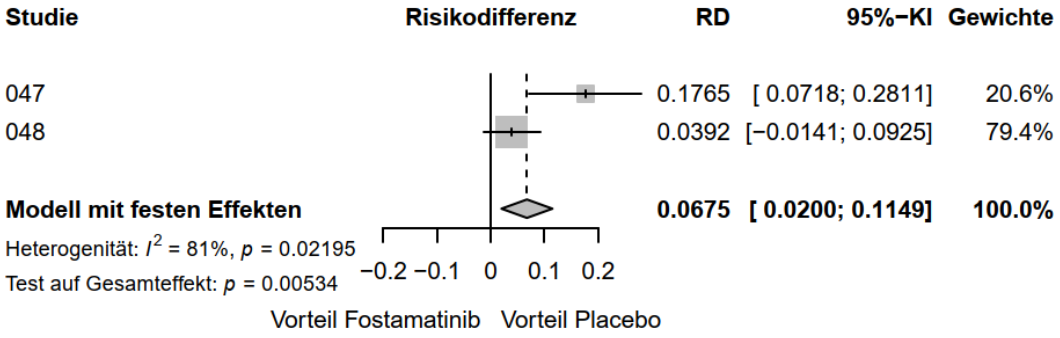


Abbildung 4-32: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Untersuchungen: Alaninamino-transferase erhöht* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

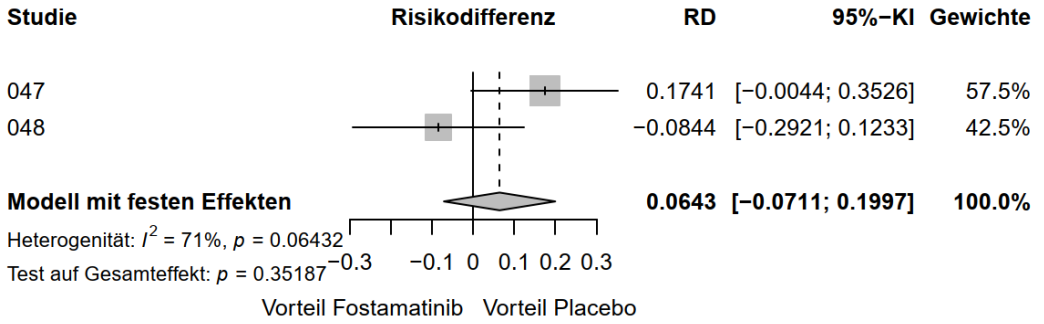


Abbildung 4-33: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Gefäßerkrankungen* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

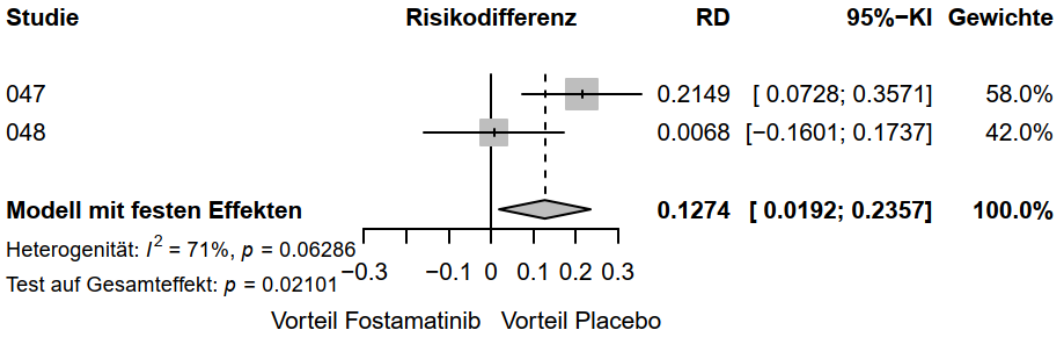


Abbildung 4-34: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Gefäßerkrankungen: Hypertonie* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

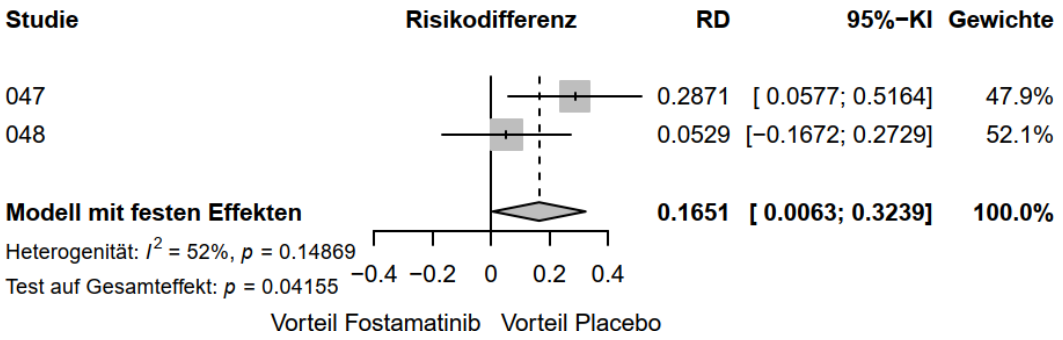


Abbildung 4-35: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

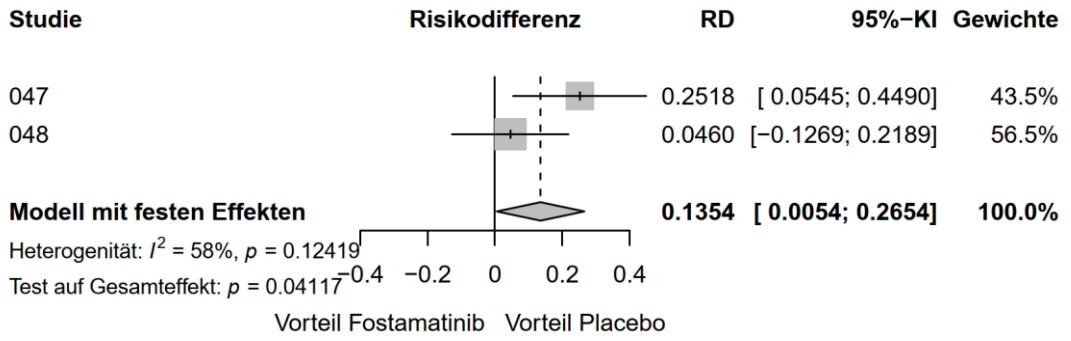


Abbildung 4-36: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

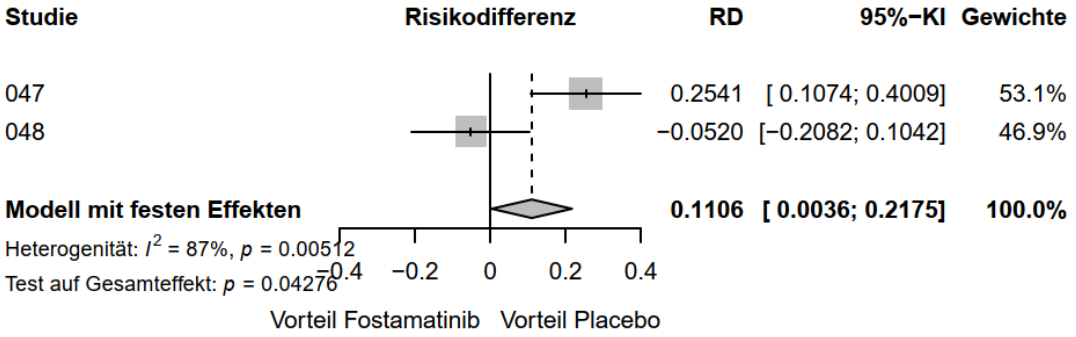


Abbildung 4-37: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Gastrointestinale Erkrankungen: Übelkeit* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

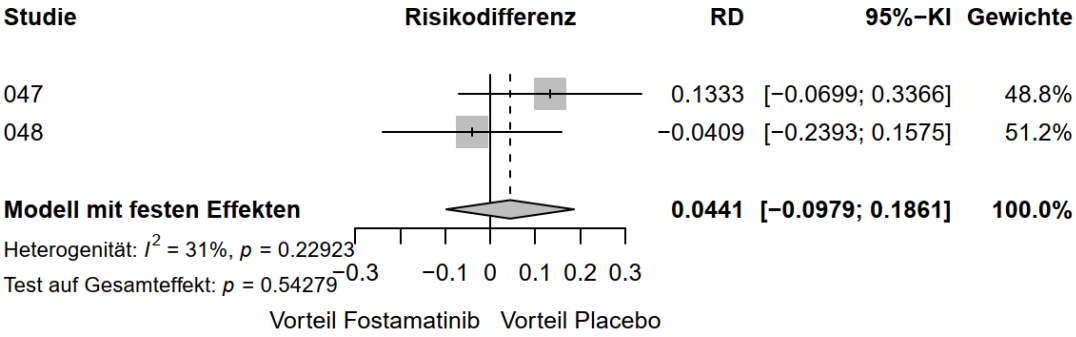


Abbildung 4-38: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

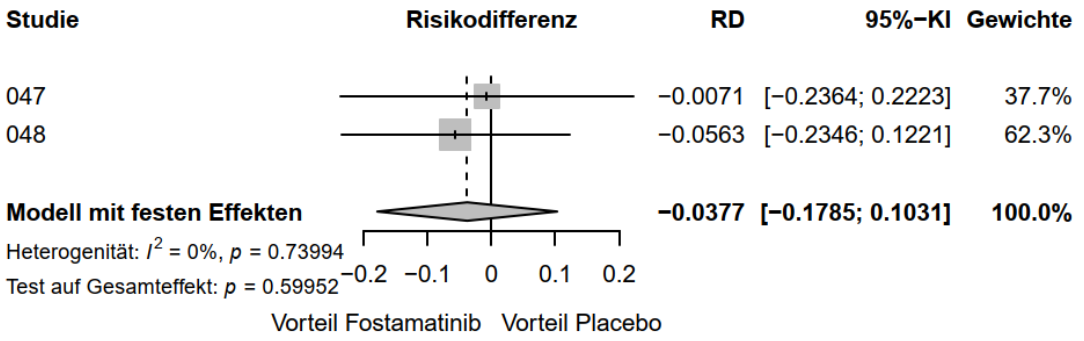


Abbildung 4-39: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Erkrankungen des Nervensystems* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

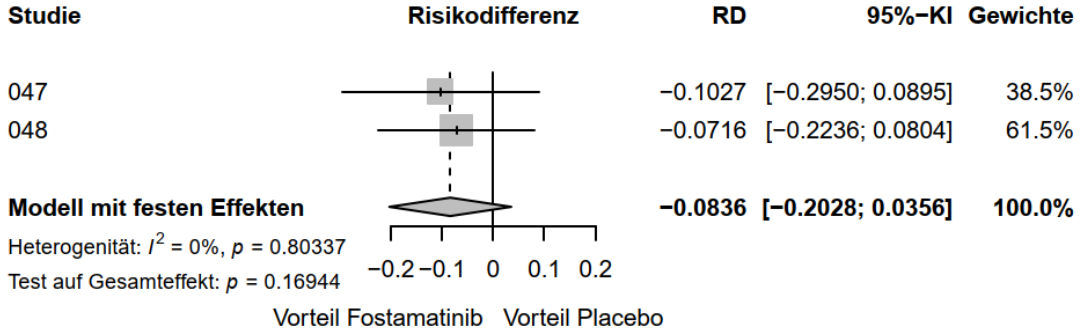


Abbildung 4-40: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerz* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

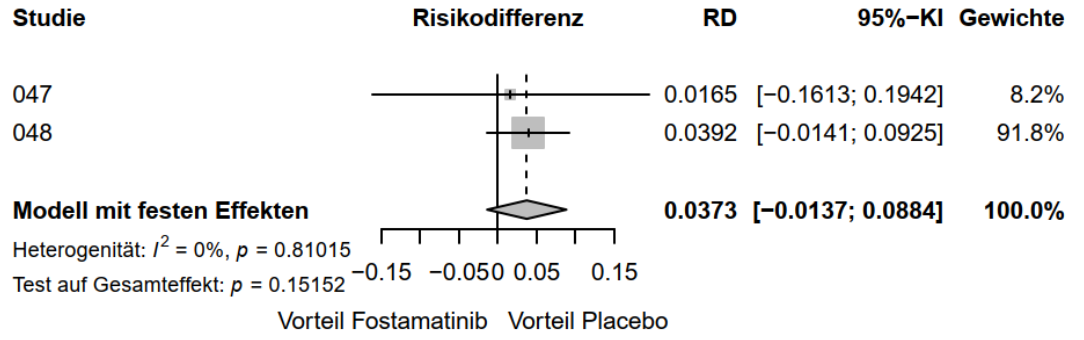


Abbildung 4-41: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Erkrankungen des Nervensystems: Schwindelgefühl* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

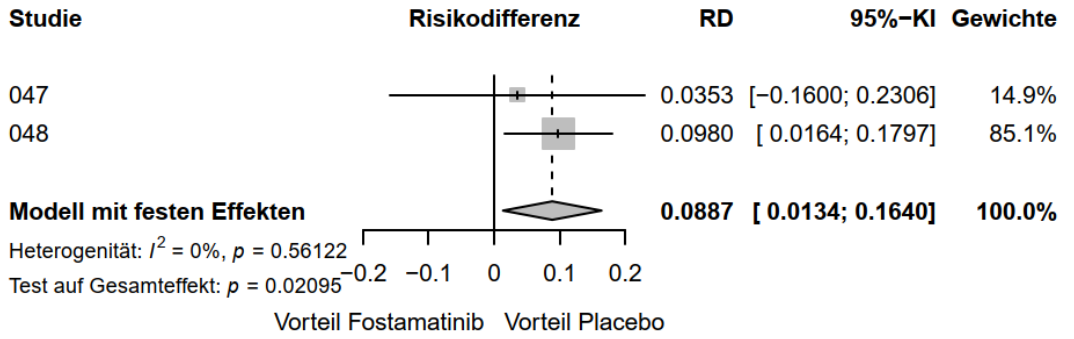


Abbildung 4-42: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Allgemeine Erkrankungen am Verabreichungsort* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

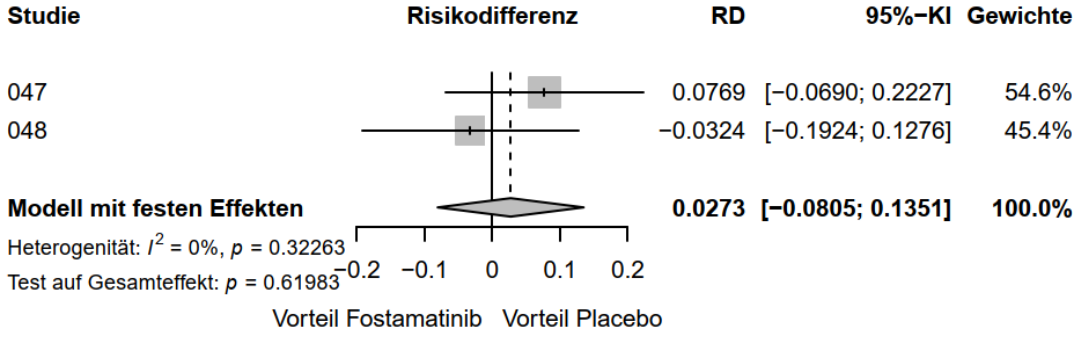


Abbildung 4-43: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

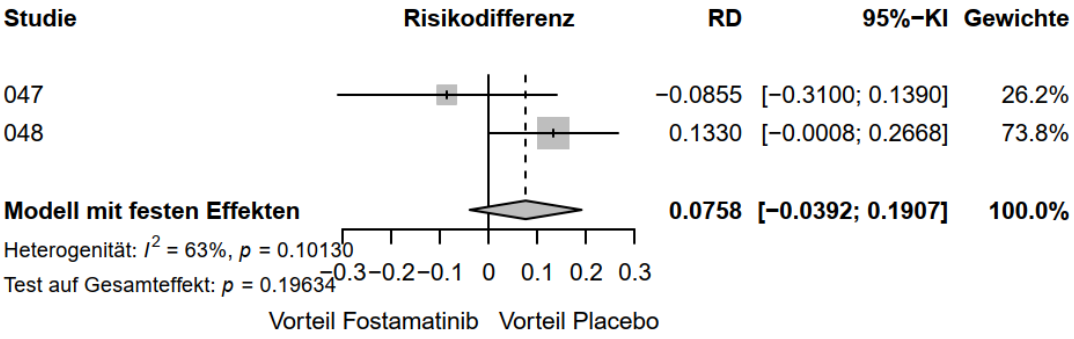


Abbildung 4-44: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

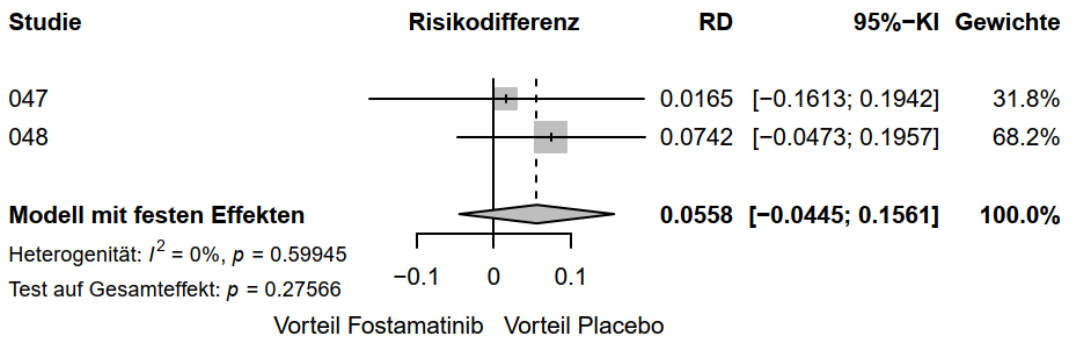


Abbildung 4-45: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums: Epistaxis* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

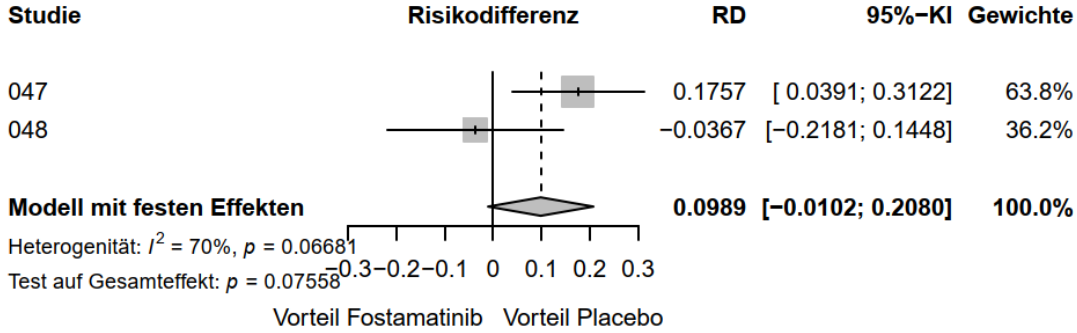


Abbildung 4-46: Meta-Analyse für UE nach SOC und PT – *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

Tabelle 4-63: Rate der UE nach SOC/PT (UE, die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm auftreten) (Meta-Analyse)

Zusammenfassung Studie 047 und Studie 048 (Meta-Analyse)		
	Fostamatinib **N = 102[a]**	**Placebo** **N = 48[a]**
Untersuchungen		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI] p-Wert	15,7 %-P. [3,41; 26,93] 0,0114	
Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert	2,63 [1,08; 6,39] 0,0329	
Odds Ratio [95 %-KI] p-Wert	3,33 [1,19; 9,34] 0,023	

Alaninaminotransferase erhöht	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	6,75 %-P. [2,00; 11,49]
p-Wert	0,0053
Relatives Risiko [95 %-KI]	4,91 [0,63; 38,05]
p-Wert	0,1279
Odds Ratio [95 %-KI]	5,47 [0,67; 44,86]
p-Wert	0,1136
Gefäßerkrankungen	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	6,34 %-P. [−7,11; 19,97]
p-Wert	0,3519
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,11 [0,55; 2,27]
p-Wert	0,7680
Odds Ratio [95 %-KI]	1,22 [0,50; 2,96]
p-Wert	0,6590
Hypertonie	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	12,74 %-P. [1,92; 23,57]
p-Wert	0,0210
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,77 [0,61; 5,12]
p-Wert	0,2920
Odds Ratio [95 %-KI]	2,06 [0,62; 6,80]
p-Wert	0,2359
Gastrointestinale Erkrankungen	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	16,51 %-P. [0,63; 32,39]
p-Wert	0,0416
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,57 [0,99; 2,49]
p-Wert	0,0526
Odds Ratio [95 %-KI]	2,15 [1,03; 4,51]
p-Wert	0,0426
Diarrhö	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	13,54 %-P. [0,54; 26,54]
p-Wert	0,0412
Relatives Risiko [95 %-KI]	2,01 [0,95; 4,26]
p-Wert	0,0682
Odds Ratio [95 %-KI]	2,47 [0,99; 6,17]
p-Wert	0,0536
Übelkeit	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	11,06 %-P. [0,36; 21,75]

p-Wert	0,0427
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,41 [0,45; 4,45]
p-Wert	0,5567
Odds Ratio [95 %-KI]	1,62 [0,46; 5,73]
p-Wert	0,4544
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	4,41 %-P. [−6,99; 33,66]
p-Wert	0,5428
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,21 [0,63; 2,32]
p-Wert	0,5668
Odds Ratio [95 %-KI]	1,29 [0,56; 2,96]
p-Wert	0,5555
Erkrankungen des Nervensystems	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−3,77 [−17,85; 10,31]
p-Wert	0,5995
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,90 [0,51; 1,58]
p-Wert	0,7114
Odds Ratio [95 %-KI]	0,84 [0,37; 1,88]
p-Wert	0,6659
Kopfschmerz	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−8,36 [−20,28; 3,56]
p-Wert	0,1694
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,53 [0,23; 1,22]
p-Wert	0,1350
Odds Ratio [95 %-KI]	0,47 [0,18; 1,26]
p-Wert	0,1355
Schwindelgefühl	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	3,73 %-P. [−1,37; 8,84]
p-Wert	0,1515
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,20 [0,44; 3,30]
p-Wert	0,7243
Odds Ratio [95 %-KI]	1,26 [0,38; 4,13]
p-Wert	0,7054
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	8,87 [1,34; 16,40]
p-Wert	0,0210
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,35 [0,56; 3,27]

p-Wert	0,5020
Odds Ratio [95 %-KI]	1,51 [0,51; 4,51]
p-Wert	0,4552
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	2,73 %-P. [−8,05; 13,51]
p-Wert	0,6198
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,16 [0,43; 3,14]
p-Wert	0,7674
Odds Ratio [95 %-KI]	1,20 [0,40; 3,66]
p-Wert	0,7473
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	7,58 [−3,92; 19,07]
p-Wert	0,1963
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,91 [0,47; 1,74]
p-Wert	0,7732
Odds Ratio [95 %-KI]	0,97 [0,39; 2,43]
p-Wert	0,9461
Epistaxis	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	5,58 [−4,45; 15,61]
p-Wert	0,2757
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,34 [0,52; 3,47]
p-Wert	0,5505
Odds Ratio [95 %-KI]	1,44 [0,48; 4,37]
p-Wert	0,5173
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	9,89 %-P. [−1,02; 20,80]
p-Wert	0,07560
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,26 [0,47: 3.35]
p-Wert	0,6470
Odds Ratio [95 %-KI]	1,41 [0,45; 4,37]
p-Wert	0,5513

a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm.

UE: unerwünschtes Ereignis, KI: Konfidenzintervall, SOC: *system organ class*, PT: *preferred term*.

Die Meta-Analyse der SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftreten, entspricht den Ergebnissen aus den Einzelstudien. Die SOC *Untersuchungen* tritt bei Patienten im Fostamatinib-Arm häufiger auf als im Placebo-Arm, der Unterschied ist statistisch signifikant. Darüber hinaus ist das Risiko für Ereignisse der SOC *Gastrointestinale Erkrankungen* im Fostamatinib-Arm höher, die absolute Risikodifferenz ist signifikant unterschiedlich (p = 0,0416). Dies ist im wesentlich auf eine höhere Rate von *Diarrhö* und *Übelkeit* im Fostamatinib-Arm zurückzuführen. Die meisten dieser Ereignisse waren nicht schwer.

SUEs nach SOC/PT, die bei ≥ 5 % der Patienten auftreten

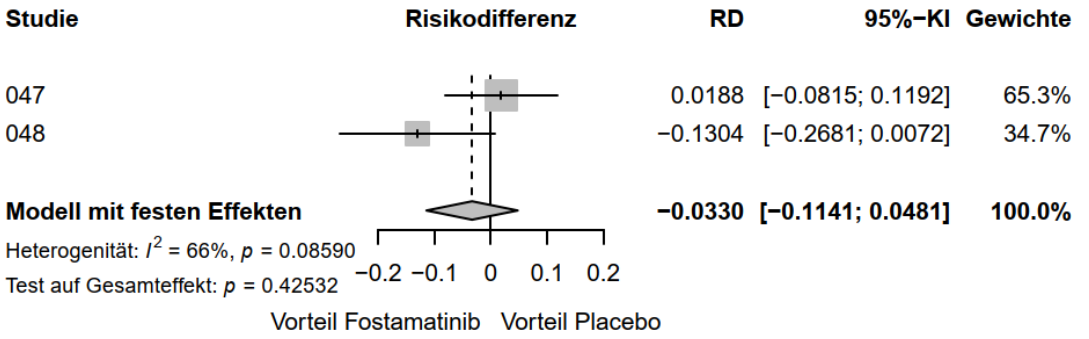


Abbildung 4-47: Meta-Analyse für SUE nach SOC und PT – *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*– RCT; Fostamatinib vs. Placebo

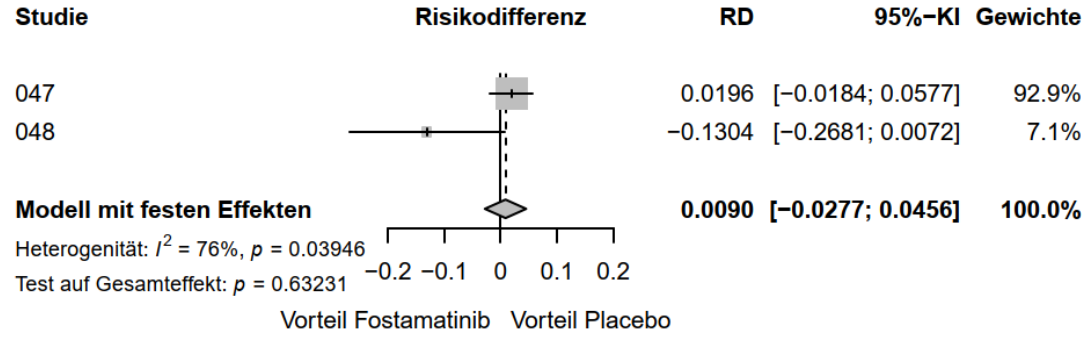


Abbildung 4-48: Meta-Analyse für SUE nach SOC und PT – *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie*– RCT; Fostamatinib vs. Placebo

Tabelle 4-64: Rate der SUE nach SOC/PT (SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftreten) (Meta-Analyse)

Zusammenfassung Studie 047 und Studie 048 (Meta-Analyse)		
	Fostamatinib N = 102[a]	**Placebo N = 48[a]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−3,30 %-P. [−11,41; 4,81]	
p-Wert	0,4253	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,47 [0,08; 2,77]	
p-Wert	0,4080	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,44 [0,07; 2,78]	
p-Wert	0,3853	
Thrombozytopenie		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	0,90 %-P. [−2,77; 4,56]	
p-Wert	0,6323	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,28 [0,03; 2,38]	
p-Wert	0,2424	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,26 [0,03; 2,36]	
p-Wert	0,2311	
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm. UE: unerwünschtes Ereignis, KI: Konfidenzintervall, SOC: *system organ class*, PT: *preferred term*.		

Der Unterschied des Auftretens des UE *Thrombozytopenie* erreicht keine statistische Signifikanz. Zusammen mit der dazugehörigen SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* ist dieses Ereignis das einzige schwere UE, dass in beiden Studien bei mehr als 5 % der Patienten in einem Arm vorkommt.

Schwere UE nach SOC/PT, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftreten

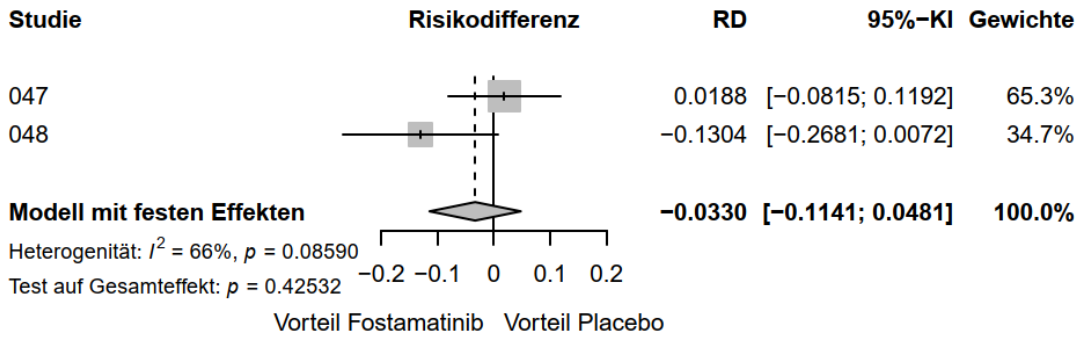


Abbildung 4-49: Meta-Analyse für schwere UE nach SOC und PT – *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*– RCT; Fostamatinib vs. Placebo

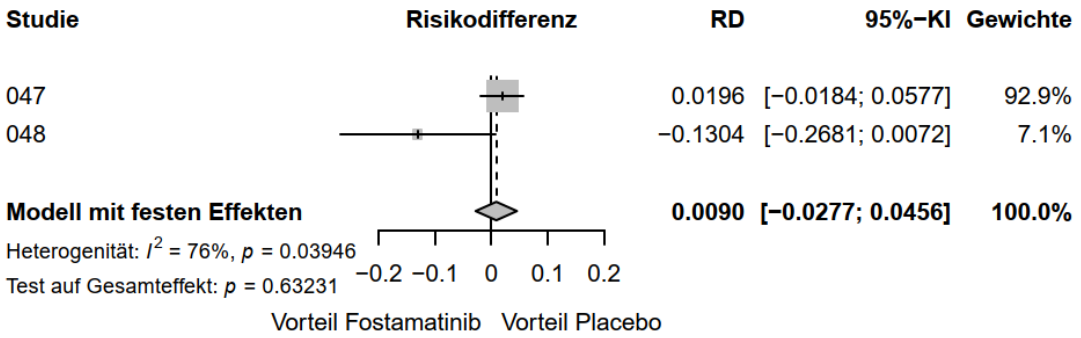


Abbildung 4-50: Meta-Analyse für schwere UE nach SOC und PT – *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie*– RCT; Fostamatinib vs. Placebo

Tabelle 4-65: Schwere UE nach SOC/PT (UE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten) (Meta-Analyse)

Zusammenfassung Studie 047 und Studie 048 (Meta-Analyse)		
	Fostamatinib N = 102[a]	**Placebo N = 48[a]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−3,30 [−11,41; 4,81]	
p-Wert	0,4253	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,47 [0,08; 2,77]	
p-Wert	0,4080	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,44 [0,07; 2,78]	
p-Wert	0,3853	

Thrombozytopenie	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	0,90 [−2,77; 4,56]
p-Wert	0,6323
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,28 [0,03; 2,38]
p-Wert	0,2424
Odds Ratio [95 %-KI]	0,26 [0,03; 2,36]
p-Wert	0,2311
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm. UE: unerwünschtes Ereignis, KI: Konfidenzintervall, SOC: *system organ class*, PT: *preferred term*.	

In beiden Studien zusammen traten nur schwere UE der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht signifikant.

UEs von speziellem Interesse

Im Folgenden wird die meta-analytische Zusammenfassung für die UE von speziellem Interesse (UESI) dargestellt. Die Einteilung erfolgt dabei nach Gesamtrate, schwere UE und schwerwiegende UE, bei Vorliegen einer Doppelnullstudie in einer Kategorie war eine Zusammenfassung in der Meta-Analyse nicht möglich, die Kategorie wird daher nicht dargestellt.

<u>Neutropenie</u>

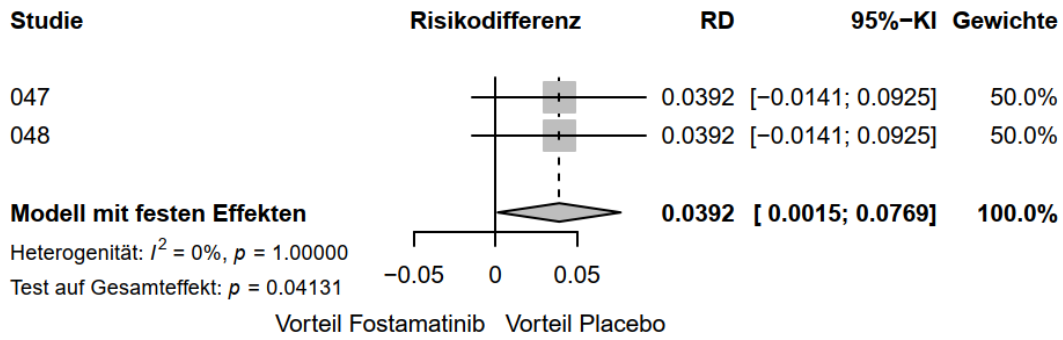


Abbildung 4-51: Meta-Analyse UE von speziellem Interesse – *Neutropenie* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

Tabelle 4-66: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse – Neutropenie (Meta-Analyse)

Zusammenfassung Studie 047 und Studie 048 (Meta-Analyse)		
	Fostamatinib **N = 102[a]**	**Placebo** **N = 48[a]**
Neutropenie		
Gesamtrate		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	3,92 %-P. [0,15; 7,69]	
p-Wert	0,0413	
Relatives Risiko [95 %-KI]	2,40 [0,29; 20,02]	
p-Wert	0,4180	
Odds Ratio [95 %-KI]	2,47 [0,28; 21,75]	
p-Wert	0,4144	
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm. KI: Konfidenzintervall.		

Neutropenien traten in beiden Studien auf. Zusammengenommen traten bei vier Patienten in den Studien 047 und 048 Neutropenien auf, ein Patient erlitt eine nicht schwere und eine schwere Neutropenie, die übrigen Ereignisse war nicht schwer.

Gastrointestinale Beschwerden

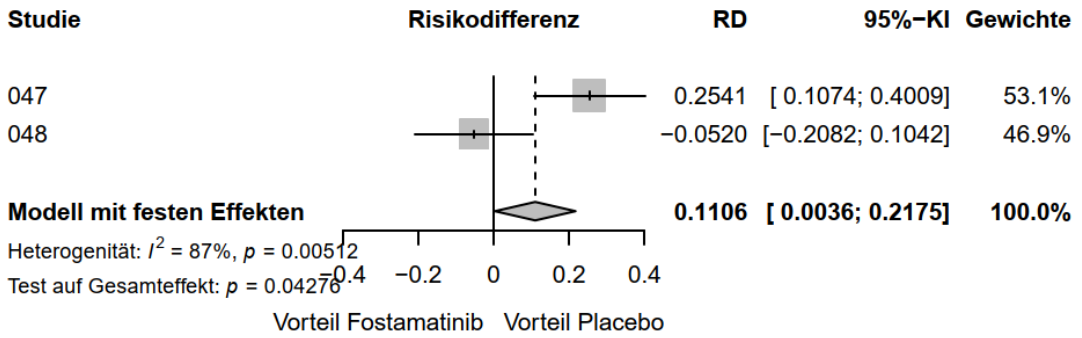


Abbildung 4-52: Meta-Analyse UE von speziellem Interesse – *Übelkeit*– RCT; Fostamatinib vs. Placebo

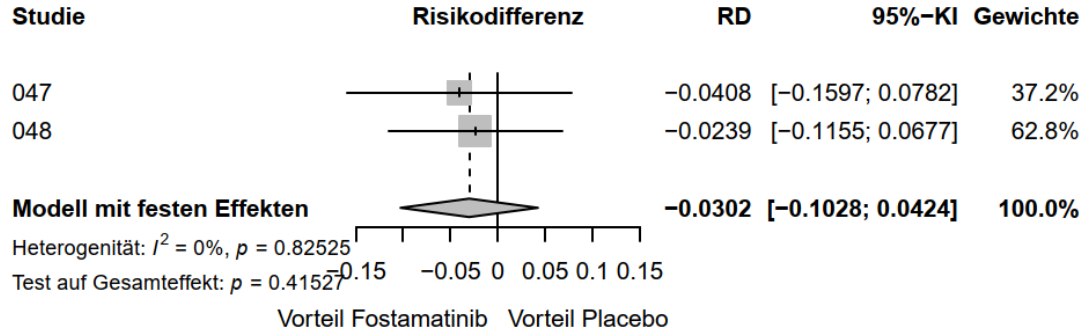


Abbildung 4-53: Meta-Analyse UE von speziellem Interesse – *Erbrechen*– RCT; Fostamatinib vs. Placebo

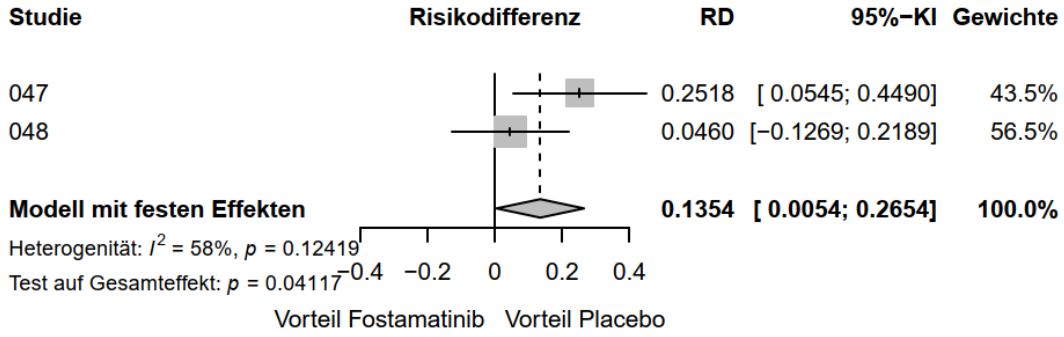


Abbildung 4-54: Meta-Analyse UE von speziellem Interesse – *Diarrhö*– RCT; Fostamatinib vs. Placebo

Tabelle 4-67: Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse – gastrointestinale Beschwerden (Meta-Analyse)

Zusammenfassung Studie 047 und Studie 048 (Meta-Analyse)		
	Fostamatinib N = 102[a]	**Placebo N = 48[a]**
Übelkeit		
Gesamtrate		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	11,06 %-P. [0,36; 21,75]	
p-Wert	0,0427	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,41 [0,45; 4,45]	
p-Wert	0,5567	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,62 [0,56; 5,73	
p-Wert	0,4544	
Erbrechen		
Gesamtrate		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−3,02 %-P. [−10,28; 4,24]	
p-Wert	0,4153	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,48 [0,10; 2,27]	
p-Wert	0,3522	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,46 [0,09; 2,37]	
p-Wert	0,3530	
Diarrhö		
Gesamtrate		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	13,54 %-P. [0,54; 26,54]	
p-Wert	0,0411	
Relatives Risiko [95 %-KI]	2,01 [0,95; 4,26]	
p-Wert	0,0681	
Odds Ratio [95 %-KI]	2,47 [0,99; 6,17]	
p-Wert	0,0536	

a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm.

KI: Konfidenzintervall.

Gastrointestinale Beschwerden wurden in beiden Studien und in beiden Studienarmen beobachtet. Besonders hervorzuheben sind davon Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, die bei 19, 3 und 30 Patienten im Fostamatinib-Arm und bei 4, 3 und 7 Patienten im Placebo-Arm

auftraten. Alle Ereignisse waren nicht schwer, außer ein Fall von Diarrhö im Fostamatinib-Arm, der als schwer bzw. schwerwiegend klassifiziert wurde.

Infektionen

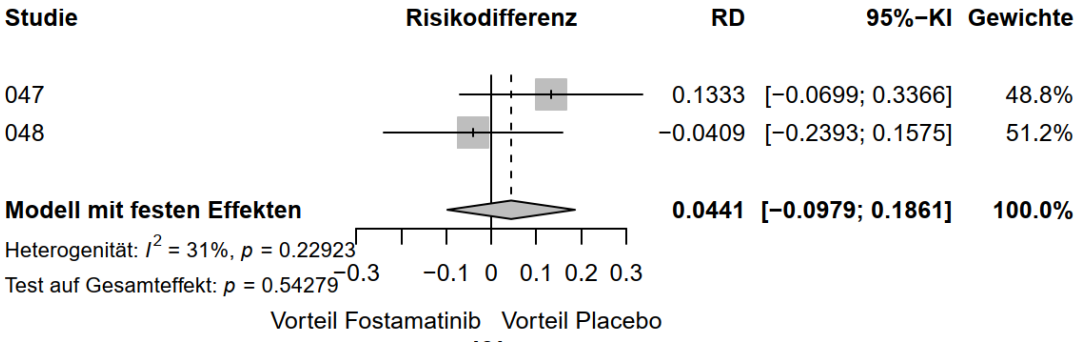


Abbildung 4-55: Meta-Analyse UE von speziellem Interesse – *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*– RCT; Fostamatinib vs. Placebo

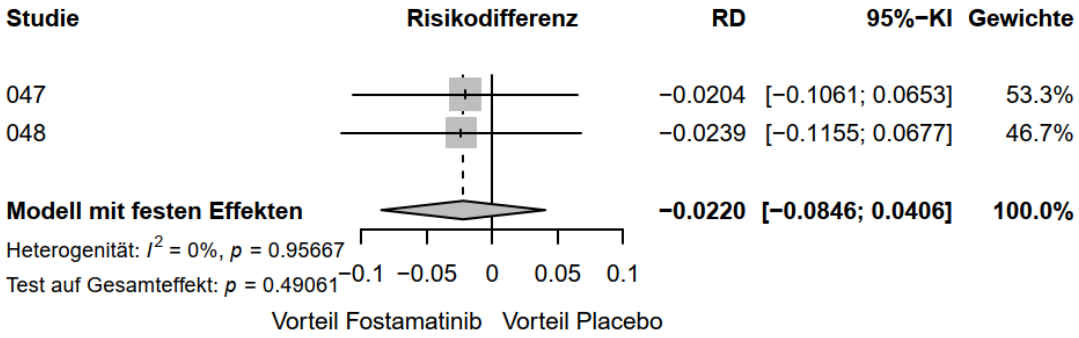


Abbildung 4-56: Meta-Analyse UE von speziellem Interesse – *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwerwiegend)*– RCT; Fostamatinib vs. Placebo

Tabelle 4-68: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse – Infektionen (Meta-Analyse)

Zusammenfassung Studie 047 und Studie 048 (Meta-Analyse)		
	Fostamatinib N = 102[a]	**Placebo N = 48[a]**
Gesamtrate		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	4,41 %-P. [−6,99; 33,66]	
p-Wert	0,5428	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,21 [0,63; 2,32]	
p-Wert	0,5668	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,28 [0,56; 2,96]	
p-Wert	0,5555	
Schwerwiegend		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−2,20 %-P. [−8,46; 4,06]	
p-Wert	0,4906	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,47 [0,068; 3,24]	
p-Wert	0,4434	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,46 [0,06; 3,37]	
p-Wert	0,4440	
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm. KI: Konfidenzintervall.		

Infektionen traten in beiden Studien zusammen bei 29 Patienten im Fostamatinib-Arm und 11 im Placebo-Arm auf. Ein Ereignis in Studie 047 wurde als schwer und schwerwiegend eingestuft, in Studie 048 kam es zu einer scherwiegenden Infektion, die allerdings nicht als schwerwiegend gewertet wurde.

Erhöhte Transaminasen im Blut

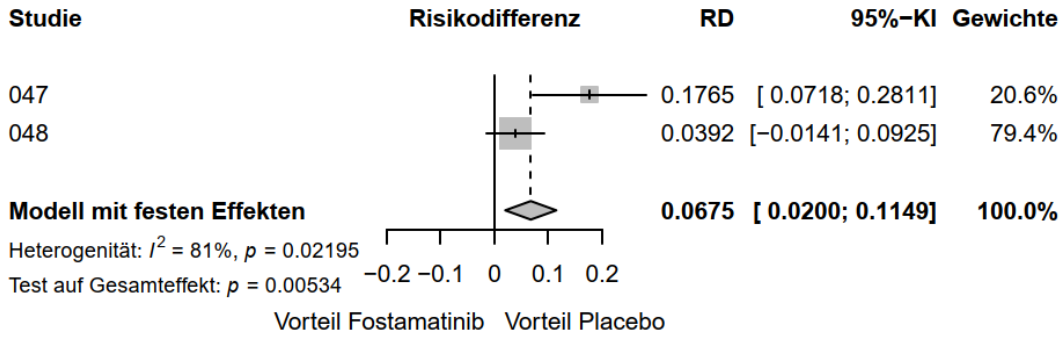


Abbildung 4-57: Meta-Analyse UE von speziellem Interesse – *Alaninaminotransferase erhöht* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

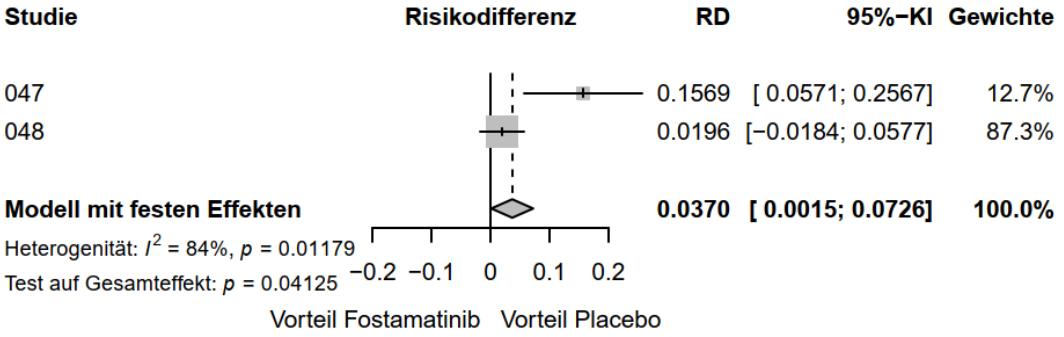


Abbildung 4-58: Meta-Analyse UE von speziellem Interesse – *Aspartataminotransferase erhöht* – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

Tabelle 4-69: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse – erhöhte Transaminasen im Blut (Meta-Analyse)

Zusammenfassung Studie 047 und Studie 048 (Meta-Analyse)		
	Fostamatinib **N = 102[a]**	**Placebo** **N = 48[a]**
Alaninaminotransferase erhöht		
Gesamtrate		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	6,75 %-P. [2,00; 11,49]	
p-Wert	0,0053	
Relatives Risiko [95 %-KI]	4,91 [0,63; 38,04]	
p-Wert	0,1279	
Odds Ratio [95 %-KI]	5,47 [0,67; 44,86]	
p-Wert	0,1136	
Aspartataminotransferase erhöht		
Gesamtrate		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	3,70 %-P. [0,15; 7,26]	
p-Wert	0,0412	
Relatives Risiko [95 %-KI]	3,81 [0,47; 31,22]	
p-Wert	0,2119	
Odds Ratio [95 %-KI]	4,16 [0,48; 36,02]	
p-Wert	0,1951	
a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm. KI: Konfidenzintervall.		

In den Studien 047 und 048 zusammen kam es in Fostamatinib-Arm bei 11 Patienten zum Ereignis *Alaninaminotransferase erhöht*, bei 9 Patienten zum UE *Aspartataminotransferase erhöht*. Keines der Ereignisse wurde als schwer oder schwerwiegend eingestuft.

Erhöhtes Bilirubin im Blut

Das UE „erhöhtes Bilirubin im Blut“ trat nicht in beiden Studien auf, eine Zusammenfassung ist daher nicht möglich.

Hypertonie

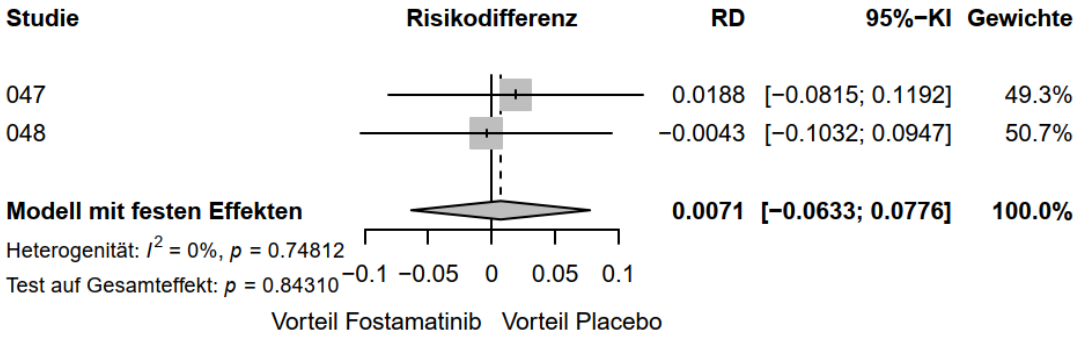


Abbildung 4-59: Meta-Analyse UE von speziellem Interesse – *Blutdruck erhöht*– RCT; Fostamatinib vs. Placebo

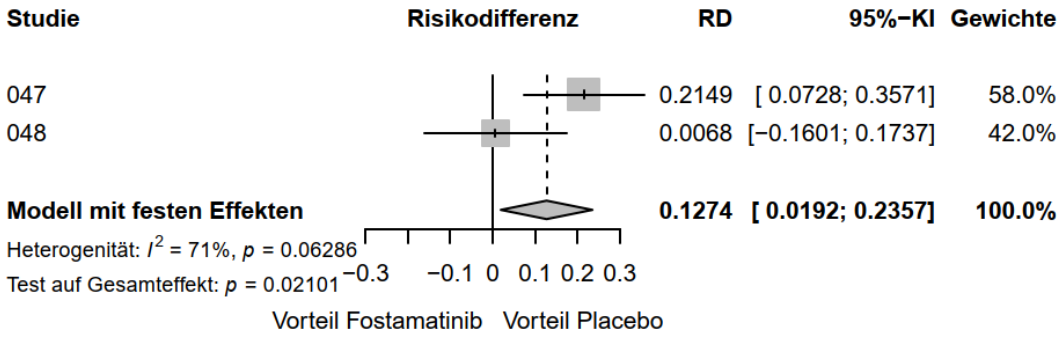


Abbildung 4-60: Meta-Analyse UE von speziellem Interesse – *Hypertonie*– RCT; Fostamatinib vs. Placebo

Tabelle 4-70: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse – Hypertonie (Meta-Analyse)

Zusammenfassung Studie 047 und Studie 048 (Meta-Analyse)		
	Fostamatinib N = 102[a]	**Placebo N = 48[a]**
Blutdruck erhöht		
Gesamtrate		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	0,71 %-P. [−6,3; 7,76]	
p-Wert	0,8431	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,17 [0,23; 5,85]	
p-Wert	0,8495	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,18 [0,22; 6,34]	
p-Wert	0,8489	
Hypertonie		
Gesamtrate		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	12,74 %-P. [1,92; 23,57]	
p-Wert	0,0210	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,77 [0,61; 5,12]	
p-Wert	0,2921	
Odds Ratio [95 %-KI]	2,06 [0,62; 6,79]	
p-Wert	0,2359	

a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm.
KI: Konfidenzintervall.

UEs Kategorie Hypertonie traten im Fostamatinib-Arm häufiger auf. In der Kategorie Blutdruck erhöht kam es in Studie 047 zu drei nicht schweren und einem schweren Ereignis (wobei ein Patient von zwei Ereignissen betroffen war), in Studie 048 nur zu nicht schweren Ereignissen. In Studie 047 kam es nur zu nicht schweren Ereignissen von Hypertonie, in Studie 048 zu einem schweren Ereignis im Placebo-Arm.

Blutungsereignisse (MedDRA-SMQ „Blutungen“)

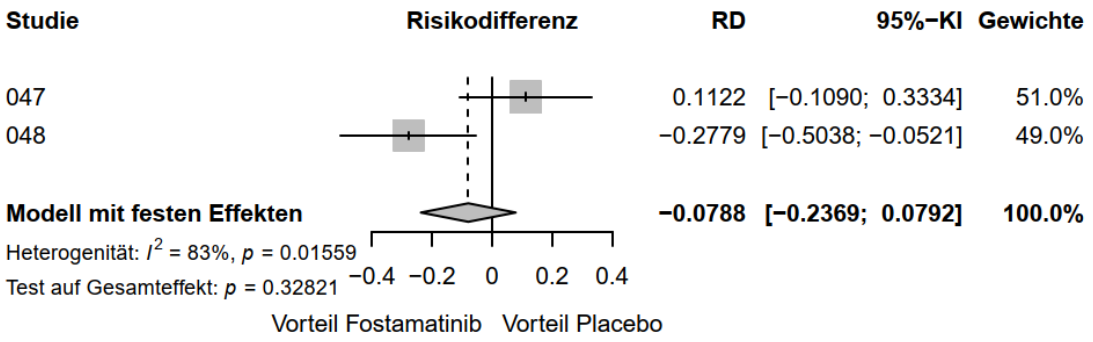


Abbildung 4-61: Meta-Analyse für die SMQ „Blutungen“ (Gesamtrate) – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

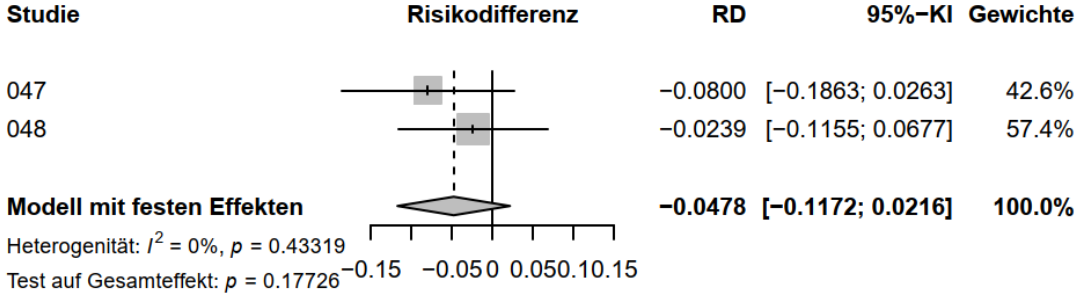


Abbildung 4-62: Meta-Analyse für die SMQ „Blutungen“ (schwer) – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

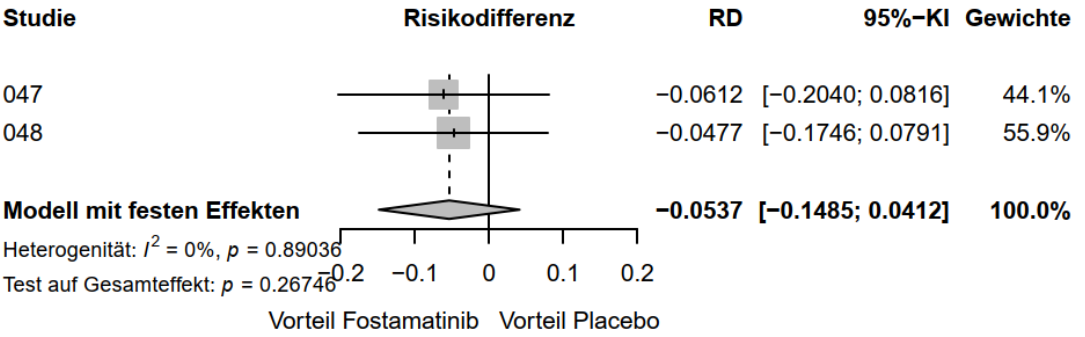


Abbildung 4-63: Meta-Analyse für die SMQ „Blutungen“ (schwerwiegend) – RCT; Fostamatinib vs. Placebo

Tabelle 4-71: Ergebnisse für UEs der MedDRA-SMQ „Blutungen“ – Meta-Analyse

Zusammenfassung Studie 047 und Studie 048 (Meta-Analyse)		
	Fostamatinib N = 102[a]	**Placebo N = 48[a]**
Gesamtrate		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−7,88 %-P. [−23,69; 7,92]	
p-Wert	0,3282	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,76 [0,45; 1,29]	
p-Wert	0,3083	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,68 [0,32; 1,45]	
p-Wert	0,3201	
Schwer		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−4,78 [−11,72; 2,16]	
p-Wert	0,1773	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,23 [0,03; 1,72]	
p-Wert	0,1511	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,21 [0,03; 1,71]	
p-Wert	0,1466	
Schwerwiegend		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−5,37 [−14,85; 4,12]	
p-Wert	0,2675	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,47 [0,14; 1,56]	
p-Wert	0,2192	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,45 [0,12; 1,62]	
p-Wert	0,2207	

a: Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Einem Patienten im Placebo-Arm wurde irrtümlich die falsche Prüfarznei ausgehändigt, und er wurde für zwei Wochen mit Fostamatinib behandelt. Dieser Patient wird für die unerwünschten Ereignisse daher im Fostamatinib-Arm ausgewertet. Für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgte die Auswertung im Placebo-Arm.

KI: Konfidenzintervall.

Nicht schwere, schwere und schwerwiegende Blutungsereignisse waren im Fostamatinib-Arm seltener als im Placebo-Arm, allerdings erreicht der Unterschied keine statistische Signifikanz. Vermutlich ist auch hier das durch die Ausschlusskriterien der Studie begrenzte Blutungsrisiko ein limitierender Faktor. Dennoch weisen diese Ergebnisse auf eine Vermeidung solcher Ereignisse durch Fostamatinib hin.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Studie 047 fand teilweise, Studie 048 vollständig in Europa statt, und die Mehrheit der Studienteilnehmer in beiden Studien waren kaukasischer Herkunft. Die Vorbehandlung der Patienten wich nicht wesentlich von der in Deutschland üblichen therapeutischen Vorgehensweise ab (vgl. [18]). Gesonderte Hinweise, die auf eine Nicht-Übertragbarkeit der Studienergebnisse schließen ließen, gibt es nicht. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die

[16] unbesetzt

Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-72: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	**Alter (< medianes Alter oder ≥ medianes Alter)[c]**	**Ge-schlecht**	**Voran-gegangene Splenektomie (ja/nein)**	**Voran-gegangene Therapie mit TRA (ja/nein)**	**Thrombo-zytenzahl zu Baseline (< oder ≥ 15× 10^9/l)**	**Region (Europa vs. Rest) – nur Studie 047**
Morbidität						
Thrombozytenansprechen						
Stabiles Thrombozytenansprechen	●	●	●	●	●	–[b]
Thrombozytenansprechen W12 und W24	●	●	●	●	●	●/ –[b]
Thrombozytenansprechen bei Thrombozyten-ausgangswert < 15 × 10^9/l, W12 und W24	–/–[a]	–/–[a]	–/–[a]	–/–[a]	–/–[a]	–/–[a]
Einsatz von Rettungsmedikation						
Anwendung von Rettungsmedikation	○	○	○	○	○	–[b]
Zeit bis zum Einsatz von Rettungs-medikation	○	○	○	○	○	○
Häufigkeit und Schwere von Blutungen						
Veränderung des IBLS zu Woche 24	○	○	○	○	○	○
Veränderung des WHO-Blutungsgrades zu Woche 24	○	○	○	○	○	○

Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Veränderung des SF-36 – PCS zu Woche 24	○	○	○	○	○	○
Veränderung des SF-36 – MCS zu Woche 24	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse						
Mortalität	_[b]	_[b]	_[b]	_[b]	_[b]	_[b]
UE - Gesamtrate	○	○	○	○	○	○
Schwere UE	○	○	○	○	○	_[b]
Schwerwiegende UE	○	○	○	○	○	_[b]
UE nach SOC/PT[d]	○	○	○	○	○	○
UESI	○	○	○	○	○	○
Studienabbruch aufgrund von UE	_[b]	_[c]	_[c]	_[b]	_[b]	_[b]

a: Der Endpunkt war nur für Patienten mit einem Ausgangs-Thrombozytenwert von < 15× 10^9/l definiert, daher konnte die Subgruppe aufgrund einer zu geringen Zahl von Patienten nicht berechnet werden.

b: Für diese Subgruppe traten nicht genügend Ereignisse auf (mindestens 10 in einer Subgruppe). Daher wurde kein Interaktions-p-Wert berechnet.

c: In diesem Subgruppenmerkmal trat das Ereignis nur in einer Subgruppe auf. Es kann daher kein Interaktions-p-Wert berechnet werden. Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

d: Für SOC bzw. PT, die auf Ebene der Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Unterschied aufwiesen.

Die SMQ „Blutungen“ stellt keine prädefinierte Auswertung dar und wurde daher nicht in die Subgruppenanalyse einbezogen.

TRA: Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist, IBLS: ITP *bleeding score*, PCS: *Physical component summary*, MCS: *Mental component summary*, UE: unerwünschtes Ereignis, UESI: UE von speziellem Interesse.

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, erfolgt in diesem Dossier eine Subgruppenanalyse auf Basis der Ergebnisse der Meta-Analyse. Zur Berechnung des Interaktions-p-Wertes wurde die Cochrane’s-Q-Statistik herangezogen. Interaktions-p-Werte wurden für folgende, Subgruppenmerkmale berechnet (Tabelle 4-72):

- Alter (< medianes Alter vs. ≥ medianes Alter)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Vorangegangene Splenektomie (ja vs. nein)
- Vorangegangene Therapie mit TRAs (ja vs. nein)
- Thrombozytenzahl zu Baseline (< 15 × 10^9/l vs. ≥ 15 × 10^9/l)

Zusätzlich finden sich folgende, *post-hoc* analysierte Subgruppen:

- Region (Europa vs. restliche Regionen) – nur durchführbar für Studie 047

Die Berechnung einer Subgruppe erfolgte nur dann, wenn die resultierende Subgruppen alle mindestens 10 Patienten enthielten und – im Falle binärer Ereignisse – mindestens 10 Ereignisse in mindestens einer der Subgruppen auftrat. Trat in einer Subgruppe überhaupt kein Ereignis auf, ist die Berechnung eines Interaktions-p-Wertes nicht möglich. Die hiervon betroffenen Analysen werden gesondert diskutiert.

Für das Subgruppenmerkmal Region konnte keine Analyse auf Basis der Meta-Analyse berechnet werden, da Studie 048 nur in Europa stattfand. Hier wurde ersatzweise der Interaktions-p-Wert für die Studie 047 (Europa vs. restliche Regionen) dargestellt.

Aufgrund der durch die Anforderungen der Modulvorlage hohen Zahl an berechneten p-Werten besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit für falsch-positive Ergebnisse. Die hier präsentierten p-Werte haben daher nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Liegt ein Interaktions-p-Wert unter der Grenze von 0,05 vor, so wird, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, in einem mehrstufigen Verfahren geprüft, ob es sich um eine plausible Effektmodifikation oder mit hoher Wahrscheinlichkeit nur um ein zufälliges Ergebnis handelt. Hierzu wird auch der Kenntnisstand zur Indikation und zur Wirkweise von Fostamatinib herangezogen.

Die Darstellung einzelner Forest-Plots zu den Subgruppen findet sich in Anhang 4-G.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-73 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-73: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt – Ergebnisse der Meta-Analyse

Endpunkt	Alter (< medianes Alter oder ≥ medianes Alter)[c]	Geschlecht	Vorangegangene Splenektomie (ja/nein)	Vorangegangene Therapie mit TRA (ja/nein)	Thrombozytenzahl zu Baseline (< oder ≥ 15× 10^9/l)	Region (Europa vs. Rest) – nur Studie 047
Morbidität						
Thrombozytenansprechen						
Stabiles Thrombozytenansprechen	0,2494	0,7368	0,6966	0,5835	0,2688	–[b]
Thrombozytenansprechen W12 und W24	0,2052/0,1277	0,5022/–[b]	0,8592/0,5819	0,5249/0,4088	**0,049**/0,3480	**< 0,001** / –[b]
Thrombozytenansprechen bei Thrombozytenausgangswert < 15 × 10^9/l, W12 und W24	–/–[a]	–/–[a]	–/–[a]	–/–[a]	–/–[a]	–/–[a]
Einsatz von Rettungsmedikation						
Anwendung von Rettungs-medikation	0,2709	0,0800	0,5950	0,7235	0,3000	0,6680
Zeit bis zum Einsatz von Rettungs-medikation	0,1858	0,0945	0,7661	0,7156	0,4985	0,5693
Häufigkeit und Schwere von Blutungen						
Veränderung des IBLS zu W12 und W24	0,8471/0,7123	0,1039/0,0750	0,6823/0,5030	0,6480/0,8446	0,9692/0,6470	0,6117/0,7464
Veränderung des WHO-Blutungsgrades zu W12 und W24	0,8225/0,8072	**0,0398/0,0194**	0,5371/0,5252	0,6875/0,6718	0,7484/0,4498	0,8447/0,6330

Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Veränderung des SF-36 – PCS zu W12 und W24	0,3704/**0,0136**	0,6474/0,2324	0,9455/0,1329	0,0668/0,8181	0,1092/0,2824	0,0578/0,8992
Veränderung des SF-36 – MCS zu W12 und W24	0,5555/0,8203	0,2504/0,6282	0,5354/0,4170	0,3727/0,1567	0,3078/**0,0352**	0,1836/0,0505
Unerwünschte Ereignisse						
Mortalität	–[b]	–[b]	–[b]	–[b]	–[b]	–[b]
UE - Gesamtrate	**0,020**	0,6564	0,3780	0,1607	0,0535	0,3077
Schwere UE	0,8426	0,7436	0,1515	0,0808	0,8017	–[b]
Schwerwiegende UE	0,3370	0,5304	0,2592	0,1661	0,5633	–[b]
UE nach SOC/PT	keine sign. Interaktionen	keine sign. Interaktionen	**Diarrhö (Gesamtrate): 0,0060**	keine sign. Interaktionen	keine sign. Interaktionen	keine sign. Interaktionen
UESI	keine sign. Interaktionen	keine sign. Interaktionen	**Diarrhö (Gesamtrate): 0,0060**	keine sign. Interaktionen	keine sign. Interaktionen	**Infektionen (Gesamtrate u. mild): 0,0187**
Studienabbruch aufgrund von UE	–[b]	–[c]	–[c]	–[b]	–[b]	–[b]

Bei binären Endpunkten werden jeweils die Interaktions-p-Werte der Risikodifferenz dargestellt, außer es lag ein Interaktions-p-Wert < 0,05 für die Risk Ratio oder Odds Ratio vor. Bei Vorliegen eines Interaktions-p-Wertes von < 0,05 bei einem der berechneten Effektmaße wurde die Subgruppe dargestellt (siehe unten).

a: Der Endpunkt war nur für Patienten mit einem Ausgangs-Thrombozytenwert von < 15×10^9/l definiert, daher konnte die Subgruppe aufgrund einer zu geringen Zahl von Patienten nicht berechnet werden.

b: Für diese Subgruppe traten nicht genügend Ereignisse auf (mindestens 10 in einer Subgruppe). Daher wurde kein Interaktions-p-Wert berechnet.

c: In diesem Subgruppenmerkmal trat das Ereignis nur in einer Subgruppe auf. Es kann daher kein Interaktions-p-Wert berechnet werden. Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Die SMQ „Blutungen“ stellt keine prädefinierte Auswertung dar und wurde daher nicht in die Subgruppenanalyse einbezogen.

TRA: Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist, IBLS: ITP *bleeding score*, PCS: *Physical component summary*, MCS: *Mental component summary*, UE: unerwünschtes Ereignis, UESI: UE von speziellem Interesse.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich" und „männlich") als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig" und „hoch") eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Im Folgenden werden die Subgruppenergebnisse für Subgruppen mit positivem Interaktions-p-Wert dargestellt. Sämtliche Subgruppenanalysen stellen die Meta-Analytische Zusammenfassung beider Studien dar. Die Forest-Plots befinden sich in Anhang 4G.

Veränderung des SF-36 (Physische Summenskala, PCS) zu Woche 24

Subgruppenmerkmal Alter

Für das Subgruppenmerkmal Alter findet sich ein signifikanter Interaktions-p-Wert für die Veränderung der physischen Summenskala zu Woche 24. Dargestellt wird hier daher auch das Ergebnis zu Woche 12.

Tabelle 4-74: Subgruppenanalyse für die Veränderung des SF-36 (PCS) - Alter

Subgruppen-Analyse für die Veränderung des SF-36 (PCS) zu Woche 12 und zu Woche 24: Alter		
	Fostamatinib N = 101[a]	**Placebo N = 49[a]**
Veränderung der PCS zu Woche 12		
Alter < medianes Alter (N = 72)		
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	2,71 [−0,65; 6,07]	
p-Wert	0,1144	
Alter ≥ medianes Alter (N = 78)		
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	0,80 [−1,66; 3,27]	
p-Wert	0,5227	
p-Wert für Interaktion: 0,8884		
Veränderung der PCS zu Woche 24		
Alter < medianes Alter (N = 72		
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	4,61 [1,32; 7,90]	
p-Wert	0,0060	
Alter ≥ medianes Alter (N = 78)		
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	−1,30 [−4,65; 2,05]	
p-Wert	0,4462	
p-Wert für Interaktion: 0,0136		
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. KI: Konfidenzintervall; LS: *least squares;* PCS: Physical component score.		

Zu Woche 24 ergibt sich für den PCS eine signifikante Verbesserung unter der Behandlung mit Fostamatinib für Patienten, die jünger als das mediane Alter in den Studien 047 und 048 waren, für jene über dieser Altersgrenze jedoch nicht. Ein solcher Unterschied wäre schon dadurch plausibel erklärbar, dass bei jungen Patienten die gesundheitsbezogene Lebensqualität in geringerem Maße durch anderweitige Faktoren, wie beispielsweise Komorbiditäten, beeinträchtigt wird und daher ein deutlicherer Effekt durch die Behandlung sichtbar werden kann. Da sich diese Interaktion jedoch nur auf die PCS beschränkt und nicht im Falle der psychischen Summenskala (MCS) beobachtet wird, bleibt die Bedeutung dieses Befundes unklar. Ein Zusatznutzen von Fostamatinib wird von der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht abgeleitet.

Veränderung des SF-36 (psychische Summenskala) zu Woche 24

Subgruppenmerkmal Thrombozytenzahl zu Baseline

Für das Subgruppenmerkmal des Ausgangs-Thrombozytenwertes findet sich für die psychische Summenskala des SF-36 ein signifikanter Interaktions-p-Wert für Woche 24. Es werden daher die Ergebnisse für Woche 12 und Woche 24 dargestellt.

Tabelle 4-75: Subgruppenanalyse für die Veränderung des SF-36 (MCS) – Thrombozytenzahl zu Baseline

Subgruppen-Analyse für die Veränderung des SF-36 (MCS) zu Woche 12 und zu Woche 24: Thrombozytenzahl zu Baseline		
	Fostamatinib N = 101[a]	**Placebo N = 49[a]**
Veränderung der MCS zu Woche 12		
Patienten mit einem Thrombozytenausgangswert < 15 × 10^9/l (N = 68)		
Differenz LS *mean change*[b] [95 %-KI]	1,29 [−3,25; 5,83]	
p-Wert	0,5784	
Patienten mit einem Thrombozytenausgangswert ≥ 15 × 10^9/l (N =82)		
Differenz LS *mean change*[b] [95 %-KI]	−1,89 [−5,98; 2,20]	
p-Wert	0,3644	
p-Wert für Interaktion: 0,3078		
Veränderung der MCS zu Woche 24		
Patienten mit einem Thrombozytenausgangswert < 15 × 10^9/l (N = 68)		
Differenz LS *mean change*[b] [95 %-KI]	4,98 [−0,25; 10,21]	
p-Wert	0,0619	
Patienten mit einem Thrombozytenausgangswert ≥ 15 × 10^9/l (N =82)		
Differenz LS *mean change*[b] [95 %-KI]	−2,12 [−6,15; 1,92]	
p-Wert	0,3044	
p-Wert für Interaktion: 0,0352		

a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population.

b: Die Werte für die Differenz des LS *mean change* wurden mittels eines MMR,-Modells berechnet, dass feste kategoriale Effekte für die Behandlung (zwei Ebenen), den Zeitpunkt (drei Ebenen) sowie die Interaktion Behandlung × Zeitpunkt enthielt.

KI: Konfidenzintervall; LS: *least squares;* MCS: *Physical component score.*

Zwar zeigt sich für die Veränderung des MCS für Patienten mit einem Thrombozyten-Ausgangswert von ≥ 15 × 10^9/l eine andere Richtung als für die Patienten mit einem Thrombozyten-Ausgangswert < 15 × 10^9/l, aber keiner der Unterschiede erreicht statistische Signifikanz. Es wird daher nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Veränderung des WHO-Blutungsgrades zu Woche 12 zu Woche 24

Subgruppenmerkmal Geschlecht

Für das Subgruppenmerkmal Geschlecht zeigt sich ein signifikanter Interaktions-p-Wert zu Woche 24 für die Veränderung des WHO-Blutungsgrades. Hier werden daher die Ergebnisse für dieses Subgruppenmerkmal sowohl für Woche 12 und Woche 24 dargestellt.

Tabelle 4-76: Subgruppenanalyse für die Veränderung des WHO-Blutungsgrades - Geschlecht

Subgruppen-Analyse für die Veränderung des WHO-Blutungsgrades: Geschlecht		
	Fostamatinib N = 101[a]	**Placebo N = 49[a]**
Veränderung des WHO-Blutungsgrades zu Woche 12		
Weiblich (N = 91)		
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	−0,29 [−0,60; 0,01]	
p-Wert	0,0602	
Männlich (N = 59)		
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	0,25 [−0,17; 0,66]	
p-Wert	0,2414	
p-Wert für Interaktion: 0,0398		
Veränderung des WHO-Blutungsgrades zu Woche 24		
Weiblich (N = 91)		
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	−0,34 [−0,63; −0,06]	
p-Wert	0,0192	
Männlich (N = 59)		
Differenz LS *mean change* [95 %-KI]	0,25 [−0,16; 0,66]	
p-Wert	0,2267	
p-Wert für Interaktion: 0,0194		

a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population.
KI: Konfidenzintervall; LS: *least squares.*

Ein signifikanter Interaktions-p-Wert besteht für die Veränderung der WHO-Blutungsgrad sowohl zu Woche 12 als auch zu Woche 24. Der Effektschätzer weist hier für Frauen in Richtung einer Verbesserung, für Männer jedoch nicht. Zu Woche 24 erreicht der Unterschied für Frauen statistische Signifikanz. Aus medizinischer Sicht lässt sich ein solcher Unterschied nicht ausschließen, dürfte aber eher mit Unterschieden im Blutungsrisiko zusammenhängen als mit einer Modifikation der Wirkung von Fostamatinib. Da das Ergebnis auf Ebene der Gesamtpopulation nicht signifikant ist und auch für den IBLS keine Interaktion gefunden wird, ist die Relevanz dieses Befundes unklar.

Thrombozytenansprechen zu Woche 12

Subgruppenmerkmal Thrombozytenwert zu Baseline

Für das Thrombozytenansprechen zu Woche 12 findet sich ein positiver Interaktions-p-Wert für das Merkmal Thrombozytenwert zur Baseline. Für dieses Subgruppenmerkmal werden daher die Ergebnisse zu Woche 12 und zu Woche 24 dargestellt.

Tabelle 4-77: Subgruppenanalyse für das Thrombozytenansprechen zu Woche 12 – Thrombozytenzahl zu Baseline

Zusammenfassung Studie 047 und Studie 048 (Meta-Analyse)		
	Fostamatinib N = 101[a]	**Placebo N = 49[a]**
Anzahl der Patienten mit einer Thrombozytenzahl ≥ 50 × 10^9/l zu Woche 12		
Patienten mit einem Thrombozytenausgangswert < 15 × 10^9/l (N = 68)		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	10,00 %-P. [1,46; 18,54]	
p-Wert	0,0218	
Relatives Risiko [95 %-KI]	2,77 [0,35; 21,73]	
p-Wert	0,3331	
Odds Ratio [95 %-KI]	3,02 [0,34; 26,78]	
p-Wert	0,3214	
Patienten mit einem Thrombozytenausgangswert ≥ 15 × 10^9/l (N =82)		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	27,41 %-P. [12,34; 42,49]	
p-Wert	< 0,001	
Relatives Risiko [95 %-KI]	2,10 [0,73; 6,04]	
p-Wert	0,1711	
Odds Ratio [95 %-KI]	2,89 [0,76; 10,93]	
p-Wert	0,1182	
p-Wert für Interaktion (Risikodifferenz):0,0488 p-Wert für Interaktion (Relatives Risiko): 0,8140 p-Wert für Interaktion (Odds-Ratio): 0,9732		
Anzahl der Patienten mit einer Thrombozytenzahl ≥ 50 × 10^9/l zu Woche 24		
Patienten mit einem Thrombozytenausgangswert < 15 × 10^9/l (N = 68)		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	10,46 %-P. [1,72; 19,20]	
p-Wert	0,0190	
Relatives Risiko [95 %-KI]	2,77 [0,35; 21,78]	
p-Wert	0,3325	
Odds Ratio [95 %-KI]	3,02 [0,34; 26,82]	
p-Wert	0,3203	

Patienten mit einem Thrombozytenausgangswert ≥ 15 × 10^9/l (N =82)	
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	17,58 %-P. [5,55; 29,60]
p-Wert	0,0042
Relatives Risiko [95 %-KI]	3,90 [0,75; 20,20]
p-Wert	0,1043
Odds Ratio [95 %-KI]	4,72 [0,80; 27,97]
p-Wert	0,0874
p-Wert für Interaktion (Risikodifferenz): 0,3480 p-Wert für Interaktion (Relatives Risiko): 0,7988 p-Wert für Interaktion (Odds-Ratio): 0,7566	
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. KI: Konfidenzintervall.	

Für Patienten mit einem Thrombozytenausgangswert von < 15 × 10^9/l zeigen die Effektschätzer für das Thrombozytenansprechen zu Woche 12 und zu Woche 24 in die gleiche Richtung und sind, zumindest was die Risikodifferenzen anbelangt, signifikant. Es wird daher für dieses Subgruppenmerkmal nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Subgruppenmerkmal Region

Für die Subgruppe Region (Europa vs. Rest der Welt, nur berechnet für Studie 047) wurde ein signifikanter Interaktions-p-Wert für das Thrombozytenansprechen zu Woche 12 ermittelt. Für Woche 24 war eine Berechnung aufgrund einer zu geringen Zahl von Ereignissen entsprechend den Anforderungen des G-BA nicht erforderlich und wird daher hier nicht dargestellt.

Tabelle 4-78: Subgruppenanalyse für das Thrombozytenansprechen zu Woche 12 - Region

Zusammenfassung Studie 047 und Studie 048 (Meta-Analyse)		
	Fostamatinib **N = 101[a]**	**Placebo** **N = 49[a]**
Anzahl der Patienten mit einer Thrombozytenzahl ≥ 50 × 10^9/l zu Woche 12		
Patienten in Europa (N = 38)		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	4,00 %-P. [−3,68; 11,68]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,62 [0,07; 37,10]	
Odds Ratio [95 %-KI]	1,65 [0,06; 43,44]	
p-Wert[b]	1,0000	
Patienten außerhalb von Europa (N = 38)		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	38,46 %-P. [19,76; 57,16]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	10,11 [0,64; 159,56]	
Odds Ratio [95 %-KI]	15,91 [0,85; 298,14]	
p-Wert[b]	0,0159	

	p-Wert für Interaktion (Risikodifferenz):< 0,001 p-Wert für Interaktion (Relatives Risiko): 0,3893 p-Wert für Interaktion (Odds-Ratio): 0,3121
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Berechnet mittels Fishers exaktem Test	

Sowohl für Patienten in Europa als auch für Patienten außerhalb von Europa weisen die Effektschätzer in dieselbe Richtung, sind jedoch nur für die Subgruppe der Patienten außerhalb Europa signifikant. Die Zahl der Ereignisse ist allerdings sehr gering, für Patienten außerhalb Europa finden sich zehn Ereignisse im Fostamatinib-Arm und null Ereignisse im Placebo-Arm. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist daher sehr begrenzt.

Gesamtrate der UE

Subgruppenmerkmal Alter

Für das Subgruppenmerkmal Alter wurde ein signifikanter Interaktions-p-Wert gefunden. Die Ergebnisse für dieses Subgruppenmerkmal werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-79: Subgruppenanalyse für die Gesamtrate UE - Alter

Subgruppen-Analyse für die Gesamtrate UE: Alter		
	Fostamatinib **N = 101[a]**	**Placebo** **N = 49[a]**
Alter < medianes Alter (N = 72)		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−7,80 [−24,74; 9,13]	
p-Wert	0,3666	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,94 [0,76; 1,17]	
p-Wert	0,5928	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,61 [0,12; 3,21]	
p-Wert	0,5637	
Alter ≥ medianes Alter (N = 78)		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	23,01 %-P. [3,28; 42,75]	
p-Wert	0,0223	
Relatives Risiko [95 %-KI]	1,34 [1,01; 1,77]	
p-Wert	0,0440	
Odds Ratio [95 %-KI]	4,30 [1,15; 16,11]	
p-Wert	0,0304	
	p-Wert für Interaktion (Risikodifferenz):0,0202 p-Wert für Interaktion (Relatives Risiko): 0,0550 p-Wert für Interaktion (Odds-Ratio): 0,0716	
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population.		

KI: Konfidenzintervall.

Höheres Alter ist mit einem höheren Risiko verbunden, ein UE zu erleben. Allerdings zeigt sich keine signifikante Interaktion für schwere und schwerwiegende UE, so dass hier nicht von einem Unterschied zwischen den Altersgruppen auszugehen ist. Dass mit höherem Alter die Gefahr von UE zunimmt, ist medizinisch plausibel erklärbar.

UE von speziellem Interesse: Diarrhö

Subgruppenmerkmal vorangegangene Splenektomie

Für das Auftreten von UESI konnte nur ein signifikanter Interaktions-p-Wert gefunden werden, und zwar für das Subgruppenmerkmal vorangegangene Splenektomie und das UESI Diarrhö. Die Analyse wird im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-80: Subgruppenanalyse für das Auftreten von Diarrhö – vorangegangene Splenektomie

Subgruppen-Analyse für das Auftreten von Diarrhö (UESI): vorangegangene Splenektomie		
	Fostamatinib N = 101[a]	**Placebo N = 49[a]**
Vorangegangene Splenektomie: nein (N = 97)		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	26,24 %-P. [14,94; 37,55]	
p-Wert	< 0,001	
Relatives Risiko [95 %-KI]	6,75 [1,38; 33,07]	
p-Wert	0,0184	
Odds Ratio [95 %-KI]	10,30 [1,82; 58,12]	
p-Wert	0,0083	
Vorangegangene Splenektomie: ja (N = 53)		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−11,34 [−35,67; 13,00]	
p-Wert	0,3611	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,80 [0,30; 2,16]	
p-Wert	0,6624	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,66 [0,17; 2,58]	
p-Wert	0,5506	
p-Wert für Interaktion (Risikodifferenz):0,0060 p-Wert für Interaktion (Relatives Risiko): 0,0256 p-Wert für Interaktion (Odds-Ratio): 0,0145		
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. KI: Konfidenzintervall.		

Für Patienten ohne vorangegangene Splenektomie tritt die Diarrhö im Fostamatinib-Arm signifikant häufiger auf, während das für Patienten nach einer Splenektomie nicht zutrifft. Es ist ausgesprochen schwer, einen solchen Zusammenhang medizinisch plausibel zu begründen. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich hier um einen Zufallsbefund handelt, und die Relevanz dieses Befundes vollkommen unklar ist, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

UE von speziellem Interesse: Infektionen

Subgruppenmerkmal Region

Für UE der Kategorie Infektionen (erfasst als SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) ergibt sich ein positiver Interaktions-p-Wert für das Subgruppenmerkmal Region (Europa vs. Rest der Welt, berechnet nur für die Studie 047).

Tabelle 4-81: Subgruppenanalyse für das Auftreten von Infektionen - Region

Subgruppen-Analyse für das Auftreten Infektionen (UESI)		
	Fostamatinib N = 101[a]	**Placebo N = 49[a]**
Patienten in Europa (N = 38)		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−10,46 %-P. [−42,23; 21,31]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,73 [0,29; 1,85]	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,62 [0,15; 2,57]	
p-Wert[b]	0,7144	
Patienten außerhalb von Europa (N = 38)		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	37,82 %-P. [13,09; 62,55]	
Relatives Risiko [95 %-KI]	5,54 [0,81; 37,85]	
Odds Ratio [95 %-KI]	9,43 [1,06; 84,04]	
p-Wert[b]	0,0300	
p-Wert für Interaktion (Risikodifferenz): 0,01875 p-Wert für Interaktion (Relatives Risiko): 0,0626 p-Wert für Interaktion (Odds-Ratio): 0,0410		
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. b: Berechnet mittels Fischers exaktem Test. KI: Konfidenzintervall.		

Für Patienten außerhalb Europas besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, während sich für Patienten in Europa kein signifikanter Effekt nachweisen lässt. Es fällt schwer, diesen Befund plausibel zu erklären. Da die Zahl der Patienten in dieser Subgruppe ohnehin niedrig ist, ist die Aussage mit großer Unsicherheit behaftet. Zudem findet sich auf Ebene der Gesamtpopulation (beide Studien) kein signifikanter Unterschied für Infektionen. Da für den deutschen Versorgungskontext insbesondere die Subgruppe der

Patienten in Europa relevant ist und hier keine signifikanten Unterschiede gefunden wurden, ist dieser Befund nur von eingeschränkter Relevanz.

Abbruch aufgrund von UE

Subgruppenmerkmal Geschlecht

Insgesamt brachen 13 Patienten in Studie 047 und 048 die Studie aufgrund eines UE ab. Hierbei handelte es sich ausschließlich um weibliche Patienten, so dass die Berechnung eines Interaktions-p-Wertes für das Merkmal Geschlecht bezüglich dieses Endpunktes nicht möglich ist. Wie in Tabelle 4-82 dargestellt, ist der Unterschied der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE zwischen Placebo und Fostamatinib in dieser Subgruppe nicht signifikant. Aufgrund der geringen Zahl der Ereignisse ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse sehr limitiert, es wird jedoch aufgrund des nicht erkennbaren Unterschiedes zwischen den Behandlungsarmen nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-82: Effektschätzer für Abbrüche aufgrund von UE für die Subgruppe der weiblichen Patienten

Abbruch aufgrund von UE		
	Fostamatinib **N = 101[a]**	**Placebo** **N = 49[a]**
Weibliche Patienten (N = 91)		
Absolute Risikodifferenz [95 %-KI]	−1,64 %-P. [−16,38; 13,10]	
p-Wert	0,8272	
Relatives Risiko [95 %-KI]	0,87 [0,27; 2,81]	
p-Wert	0,8088	
Odds Ratio [95 %-KI]	0,85 [0,22; 3,24]	
p-Wert	0,8058	
a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. KI: Konfidenzintervall.		

Bei den Patientinnen, die aufgrund eines UE die Studie abbrachen, handelte es sich darüber hinaus auch ausschließlich um Patientinnen, die *keine* vorangegangene Splenektomie aufwiesen. Da es keinen plausiblen Grund gibt, warum das Ereignis *Abbruch aufgrund eines UE* häufiger bei Patienten *ohne* Splenektomie auftreten sollte, wird hierbei von einem Zufallseffekt ausgegangen und auf eine gesonderte Darstellung verzichtet.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	verfügbare Quellen[a]		
	Studienberichte	Registereinträge	Publikation und sonstige Quellen
Studie 047	[29]	ja [30-32]	[33]
Studie 048	[34]	ja [35-37]	[33]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Website des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-83: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Studie 047	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen + 2 Wochen Nachverfolgung	Fostamatinib Placebo
Studie 048	Ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen + 2 Wochen Nachverfolgung	Fostamatinib Placebo

Die Angaben in Tabelle 4-83 entsprechen dem Stand vom 04.05.2020.

Studie 047 und Studie 048 sind über den Brückenkomparator Placebo prinzipiell für einen indirekten Vergleich geeignet.

Tabelle 4-84: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend. Da keine Komparator-Studien identifiziert werden konnten wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.	

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

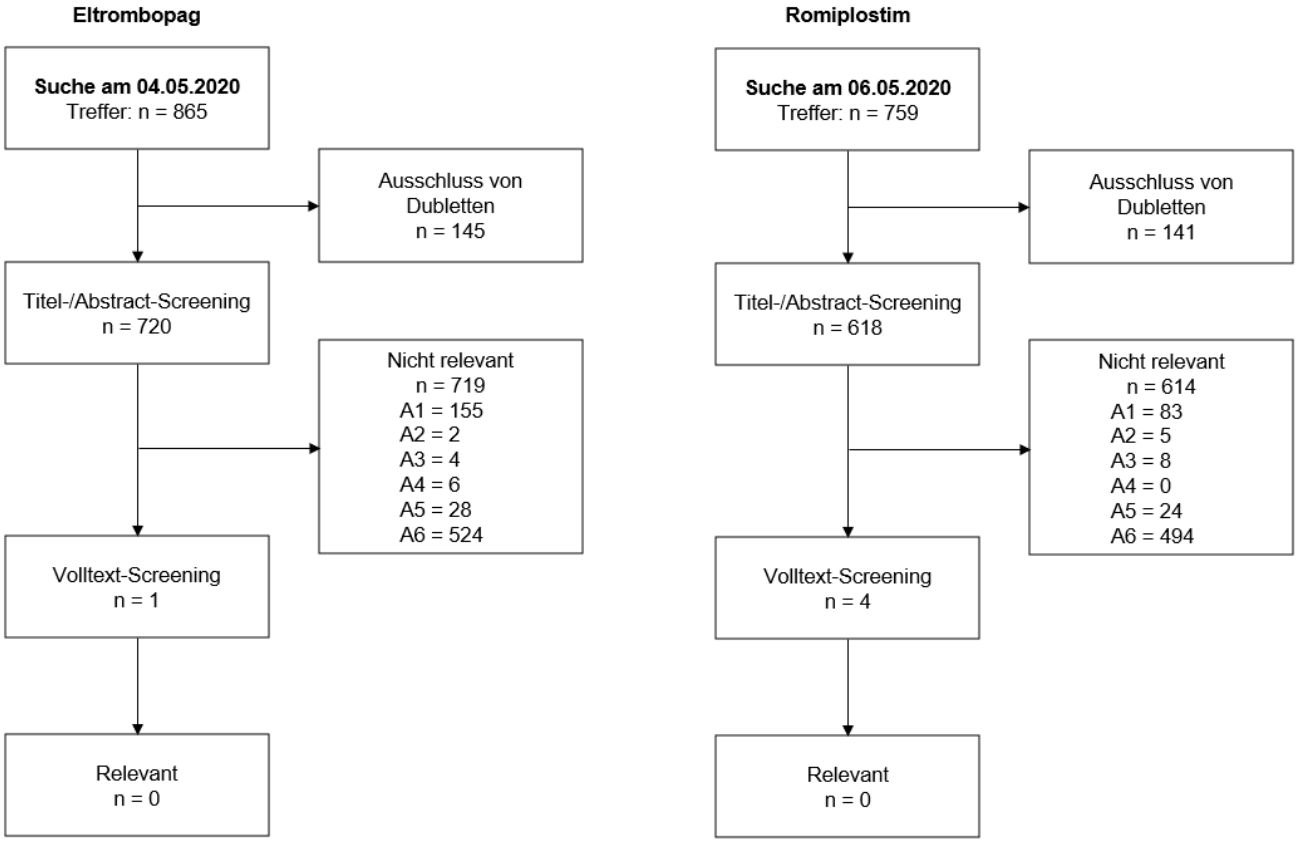


Abbildung 4-64: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich

Die systematische Literaturrecherche nach geeigneten Komparator-Studien ergab keine geeigneten Treffer. Die Gründe für den Ausschluss der gefundenen Studien sind in Anhang 4-C aufgeführt.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-85: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Angaben in Tabelle 4-85 geben den Stand vom 04.05.2020 wieder. Die Suche im *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* der WHO wurde am 19.06.2020 aktualisiert.

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA

Tabelle 4-86: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – indirekte Vergleiche

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA				

Die Angaben in Tabelle 4-86 geben den Stand vom 04.05.2020 wieder.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: indirekte Vergleiche

Tabelle 4-87: Studienpool – indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten

Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend. Es wurden keine Studien für einen indirekten Vergleich identifiziert.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine Studien für einen indirekten Vergleich identifiziert.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Tabelle 4-91: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Website*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende

Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierten, vergleichenden Studien dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierten, vergleichenden Studien dargestellt.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierten, vergleichenden Studien dargestellt.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierten, vergleichenden Studien dargestellt.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Website des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-96: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Studie 049	ja	ja	laufend	geplant 5 Jahre Datenschnitte (bislang): 09.09.2016 14.04.2017 08.03.2018	Fostamatinib

Die Angaben in Tabelle 4-96 entsprechen dem Stand vom 04.05.2020

Der Zusatznutzen von Fostamatinib wird in diesem Dossier von der Meta-Analyse der beiden randomisierten Studien 047 und 048 abgeleitet. Um die Ergebnisse der beiden randomisierten Studien zu unterstützen, und weitere Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Fostamatinib darzustellen, wird im Folgenden die offene Extensionsstudie 049 ergänzend beschrieben.

Von der hier aufgeführten Studie 049 wird der aktuellste verfügbare Datenschnitt vom 08.03.2018 dargestellt. Die Studie ist noch am Laufen, um Patienten weiterhin den Zugang zu Fostamatinib ermöglichen. Ein aktuellerer Datenschnitt oder der finale Datenschnitt sind nicht verfügbar.

Tabelle 4-97: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Studie 049	Die Studie wird ergänzend dargestellt.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

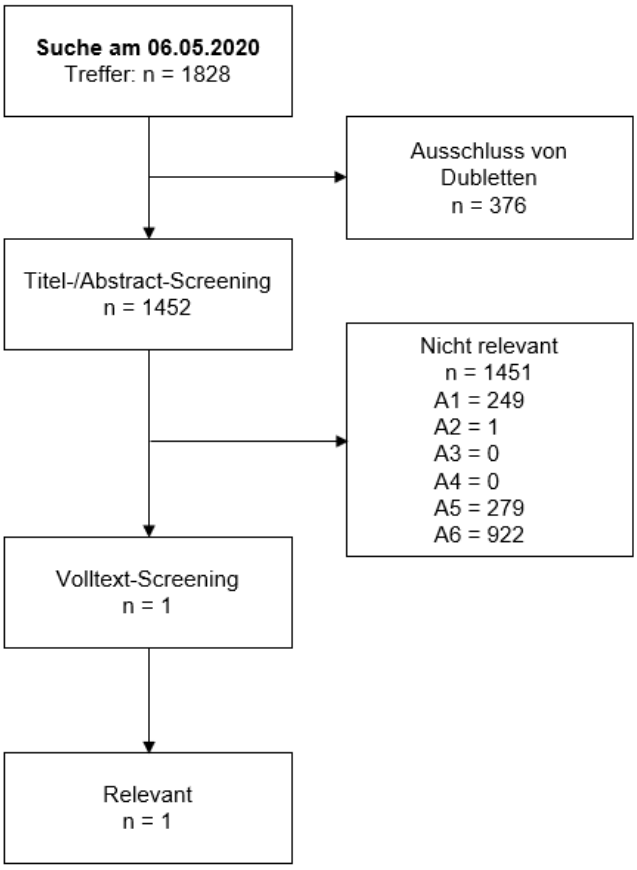


Abbildung 4-65: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde in der bibliographischen Literaturrecherche eine relevante Publikation, die sich auf die Studie 049 bezieht, gefunden [39].

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-98: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Studie 049	ClinicalTrials.gov: *NCT02077192 [40]* EU-CTR: *EudraCT.: 2013-005454-30 [41]* ICTRP: *NCT02077192 [42]*	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Angaben in Tabelle 4-98 geben den Stand vom 06.05.2020 wieder. Die Suche im *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* der WHO war vor Einreichung des Nutzendossiers nur eingeschränkt funktionsfähig, deswegen konnte die Suche in dieser Datenbank nicht aktualisiert werden. Der Stand der Suche ist daher der 18.03.2020.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA

Tabelle 4-99: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – weitere Untersuchungen

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend, es wurden keine relevanten Studien identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA				

Die Angaben in Tabelle 4-99 geben den Stand vom 06.05.2020 wieder.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen

Tabelle 4-100: Studienpool – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Studie 049	ja	ja	nein	ja [43]	ja [40-42]	ja (früherer Datenschnitt als hier dargestellt) [39]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 4-101: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Studie 049	Offen, einarmig	Erwachsene mit persistenter oder chronischer ITP nach mind. einer Vortherapie. Es konnten nur Patienten aufgenommen werden, die zuvor entweder Studie 047 oder 048 abgeschlossen oder vorzeitig aufgrund von Unwirksamkeit beendet haben.	Fostamatinib (n = 123)	Studiendauer max. 5 Jahre Datenschnitte (bislang): 09.09.2016 14.04.2017 08.03.2018	USA; Spanien, Polen, Österreich, Tschechische Republik, Bulgarien, Vereinigtes Königreich, Italien, Dänemark, Ungarn, Kanada, Niederlande, Australien, Rumänien, Norwegen	Mortalität Thrombozytenansprechen Häufigkeit und Schwere von Blutungen Anwendung von Rettungsmedikation Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-102: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fostamatinib
Studie 049	Patienten, die in der Studie 047 oder der Studie 048 ansprachen, setzten die Behandlung mit der dort angewandten Dosis fort. Nichtansprecher aus den Studien 047 und 048 begannen die Behandlung mit 100 mg Fostamatinib *bid*. Die Dosis dieser Patienten konnte nach vier Wochen bei Nichterreichen einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l auf 150 mg *bid* erhöht werden. Im Falle von Unverträglichkeiten konnte die Dosis auf 100 mg *qd* reduziert werden.
Bid: zweimal täglich, qd: einmal täglich.	

Tabelle 4-103: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 049)

Merkmal	n
N	123
Alter	
Median	52,0
Minimum - Maximum	20 – 88
Alterskategorie (Jahre)	
< 50	54 (43,9)
50 – < 65	41 (33,3)
≥ 65	28 (22,8)
65 – < 75	20 (16,3)
≥ 75	8 (6,5)
Geschlecht, n (%)	
Weiblich	74 (60,2)
Männlich	49 (39,8)
Ethnie, n (%)	
Hispanisch oder Latino	2 (1,6)
Nicht Hispanisch oder Latino	121 (98,4)
Rasse, n (%)	
Asiatisch	4 (3,3)
Schwarz oder Afroamerikanisch	4 (3,3)
Weiß	113 (91,9)
Andere	2 (1,6)
Größe[a]	
Mittelwert (SD)	168,71 (10,34)
Median	168,00
Minimum – Maximum	143,3 – 194,0

Gewicht[a]	
Mittelwert (SD)	80,92 (22,11)
Median	80,00
Minimum – Maximum	45,0 – 204,1
a: Die Körpergröße und das Gewicht wurden bei 121 Patienten bestimmt.	

Die Studie 049 stellt die Extensionsstudie der kontrollierten Studien 047 und 048 dar und ist noch nicht abgeschlossen. Die Patienten konnten nach Abschluss der Studie 047 und 048 oder bei vorzeitiger Beendigung der Studie aufgrund von Unwirksamkeit (definiert als das Nichterreichen einer Thrombozytenzahl von 50×10^9/l nach Woche 12) in die Studie 049 eingeschlossen werden. Patienten, die aus den vorherigen Studien aus anderen Gründen als Unwirksamkeit ausschieden, konnten nicht aufgenommen werden.

Die Extensionsstudie 049 wurde als offene Langzeitstudie konzipiert. Die Patienten erhielten Fostamatinib in Abhängigkeit von ihrem Ansprechen in den Studien 047 und 048. Patienten, die in den kontrollierten Studien angesprochen hatten, konnten ihre Dosis der Prüfmedikation fortsetzen. Patienten, die nicht angesprochen haben, begannen die Behandlung mit Fostamatinib mit einer Dosis von 100 mg *bid*. Wie auch in den kontrollierten Studien waren Dosisanpassungen möglich: bei Nichterreichen einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l nach vier Wochen konnte die Dosis auf maximal 150 mg *bid* erhöht werden, bei auftretenden Unverträglichkeiten dagegen war eine Reduktion auf 100 mg *qd* möglich.

Die Patienten wurden für die ersten 18 Monate der Studie jeden Monat untersucht, danach erfolgte eine Untersuchung alle zwei Monate. Sie konnten Begleitmedikation einnehmen, die erlaubte Medikation war die gleiche wie in den Studien 047 und 048: Kortikosteroide in einer Äquivalentdosis von 20 mg Prednison/Tag, Azathioprin oder Danazol. Reduktion der Dosis der Begleitmedikation war bei Patienten, die eine stabile Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l erreichten, erlaubt.

Auch der Einsatz von Rettungsmedikation war möglich, die Kriterien für deren Einsatz waren dieselben wie in den Studien 047 und 048. Insbesondere konnte Rettungsmedikation angewandt werden, wenn der Thrombozytenwert $< 50 \times 10^9$/l betrug und ein unmittelbares Risiko für Blutungen bestand oder klinisch signifikante Blutungen oder Schleimhautblutungen auftraten. Als Rettungsmedikation konnten Immunglobuline in einer Dosierung von bis zu 1 g/kg für 1 – 3 Tage, Anti-D-Immunglobuline in einer Dosierung von bis zu 50–75 µg/kg für 1–2 Tage oder Methylprednisolon (bis zu 1 g/Tag für 1–3 Tage), Dexamethason (bis zu 40 mg/Tag für 1–2 Tage) oder Prednison (bis zu 1 mg/kg/Tag für 1–3 Tage) gegeben werden.

Für die Studie ist eine Länge von 5 Jahren vorgesehen. Datenschnitte wurden am 09.09.2016, am 14.04.2017 sowie am 08.03.2018 vorgenommen. Im Folgenden wird der aktuellste Datenschnitt vom 08.03.2018 beschrieben. Die Studiendauer bis zu diesem Datenschnitt betrug 41 Monate. Die mediane Behandlungsdauer betrug 128 Tage.

Patientencharakteristika

Von den Patienten in der Studie 049 kamen 59 (48,0 %) aus der Studie 047, 64 (52,0 %) stammen aus Studie 048.

Die in der Studie 049 eingeschlossenen Patienten waren im Median 52,0 Jahre, 60,2 % der Patienten waren weiblich. Die Mehrzahl der Patienten war kaukasischer Abstammung. Da die Patienten aus den Studien 047 und 048 stammen, weisen sie ein vergleichbares Spektrum an Vortherapien auf.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da die Patienten der Studie 049 aus den Studien 047 und 048 rekrutiert wurden, kann die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ebenso wie für diese Studien festgestellt werden. Die Studie fand mehrheitlich in Zentren in Europa statt und die Studienteilnehmer waren mehrheitlich kaukasischer Herkunft. Die Vorbehandlung der Patienten weisen keine wesentlichen Abweichungen von in Deutschland üblichen Therapieschemata auf. Unabhängig davon gibt es keine Hinweise, die die Annahme der Nicht-Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland rechtfertigen würden.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-104: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
049	–[a]	–[a]	nein	nein	ja	ja	–[a]
a: Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige, offene Studie handelt.							

Bei der Studie 049 handelt es sich um eine einarmige, offene Extensionsstudie. Die Patienten wurden daher weder randomisiert, noch gab es eine Verblindung. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige, verzerrende Aspekte. Aufgrund des offenen Studiendesigns muss von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte – weitere Untersuchungen

Studie	Morbidität				Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse[d]
	Mortalität[a]	Thrombozytenansprechen	Häufigkeit und Schwere von Blutungen[b]	Anwendung von Rettungsmedikation[c]		
Studie 049	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: als Teil der unerwünschten Ereignisse
b: WHO-Blutungsgrad sowie ITP *bleeding scale*, Veränderung ggü. dem Ausgangswert
c: Anteil der Patienten mit Rettungsmedikation und Zeit bis zur Verwendung von Rettungsmedikation
d: UEs, SUEs, therapiebedingte UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE

4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-106: Operationalisierung der Mortalität

Studie	Operationalisierung
Studie 049	Anzahl verstorbener Patienten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts.

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

Bei Studie 049 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie, in der alle Patienten Fostamatinib erhielten und nicht verblindet waren. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Dennoch ist aufgrund des Studiendesigns von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Mortalität wird als Teil der unerwünschten Ereignisse in Abschnitt 4.3.2.3.3.6 erhoben und dargestellt.

4.3.2.3.3.2 Thrombozytenansprechen

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

Tabelle 4-107: Operationalisierung des Thrombozytenansprechens in Studie 049 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie 049	In Studie 049 wurden mehrere Operationalisierungen des Thrombozytenansprechens definiert. Der primäre Endpunkt war das stabile Thrombozytenansprechen, von dem zwei Versionen vorgesehen waren. Die erste Version diente der Analyse aller Patienten, die mit Fostamatinib behandelt wurden, unabhängig davon, ob die Therapie mit Fostamatinib in den Studien 047/048 oder in Studie 049 begonnen wurde. Die zweite Version diente der Analyse der Patienten, die in den Studien 047/048 mit Placebo behandelt wurden und in Studie 049 Fostamatinib bekamen. Zusätzlich wurde die Dauer des stabilen Thrombozytenansprechens erhoben. Die mediane Thrombozytenzahl zu jeder Visite wird ergänzend dargestellt. <u>Erhebung der Werte</u> Die Thrombozytenzahl wurde bei den Patienten durch regelmäßige Blutuntersuchungen ermittelt. In Studie 049 wurden die Thrombozytenzahlen während der ersten 18 Monate jeden Monat, danach alle zwei Monate gemessen. In der Studie 047 und der Studie 048 wurden Thrombozytenzahlen alle zwei Wochen erhoben. Die Messung der Thrombozytenzahl fand im jeweiligen lokalen Labor des Studienzentrums mit etablierten Standardmethoden statt. <u>Operationalisierung: stabiles Thrombozytenansprechen – Version 1</u> Das Thrombozytenansprechen – Version 1 wurde für Patienten definiert, die entweder in den Studien 047 bzw. 048, oder in der Studie 049 oder in beiden Studien Fostamatinib erhielten. Um den Endpunkt zu erreichen, musste folgendes Kriterium erfüllt sein: • Erreichen einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Fostamatinib (in Studie 049 oder den Studien 047/048). • Innerhalb von 12 Monaten nach erstem Ansprechen keine zwei Visiten mit einer Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9$/l, die mindestens vier Wochen auseinanderliegen und keine dazwischenliegende Visite mit einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l aufweisen, die unabhängig von Rettungsmedikation erreicht worden ist. Der Beginn der Behandlung lag entweder in der vorhergehenden Studie oder in der Studie 049, je nach dem, wann der Patient das erste Mal Fostamatinib erhalten hat. Patienten, die die Studie aufgrund fehlender Wirksamkeit oder dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen vorzeitig verließen, wurden als Nicht-Ansprecher gewertet. <u>Operationalisierung: stabiles Thrombozytenansprechen – Version 2 (Cross-Over-Analyse)</u> Diese Endpunkt-Operationalisierung wurde definiert, um eine Cross-Over-Analyse mit jenen Patienten durchzuführen, die in den Studien 047 und 048 Placebo erhielten und nun in Studie 049 mit Fostamatinib behandelt wurden. Für diese Patienten war das Erreichen des Endpunktes des Thrombozytenansprechens – Version 2 durch folgende Kriterien definiert. • Erreichen einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Fostamatinib. • Innerhalb von 12 Wochen nach erstem Ansprechen keine zwei Visiten mit einer Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9$/l, die mindestens vier Wochen auseinanderliegen und keine dazwischenliegende Visite mit einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l aufweisen, die unabhängig von Rettungsmedikation erreicht worden ist. Alle Patienten für diesen Endpunkt begannen die Behandlung mit Fostamatinib in der Studie 049. Zur Auswertung wurde der Anteil der Patienten, die diesen Endpunkt während der

Behandlung mit Placebo erreichten, mit dem Anteil der Patienten, die den Endpunkt während der Behandlung mit Fostamatinib erhielten, verglichen.

Patienten, die die Studie aufgrund fehlender Wirksamkeit oder dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen vorzeitig verließen, wurden als Nicht-Ansprecher gewertet.

Operationalisierung: Dauer des Thrombozytenansprechens

Die Dauer des Thrombozytenansprechens war definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines Thrombozytenwertes von $\geq 50 \times 10^9$/l bis zum Verlust des Ansprechens. Der Thrombozytenwert von $\geq 50 \times 10^9$/l musste innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung erreicht worden sein, um als Ansprechen zu gelten. Der Beginn der Behandlung lag entweder in der vorhergehenden Studie oder in der Studie 049, je nach dem, wann der Patient das erste Mal Fostamatinib erhalten hat.

Der Verlust des Ansprechens war durch das Auftreten von zwei Visiten mit einer Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9$/l, die mindestens vier Wochen auseinanderliegen und keine dazwischenliegende Visite mit einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l aufwiesen, definiert. Zusätzlich wurde der Einsatz von Rettungsmedikation als Verlust des Ansprechens gewertet.

Imputation fehlender Werte

Es wurde keine Imputation fehlender Werte durchgeführt.

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

Es handelt sich bei Studie 049 um eine offene, einarmige Studie. Alle Patienten erhielten Fostamatinib. Der hier dargestellten Auswertung liegen alle in Studie 049 eingeschlossenen Patienten zugrunde, die mit der Studienmedikation behandelt wurden. Die Verblindung der Patienten gegenüber der Behandlungszuteilung in den Studien 047 und 048 wurde in der Studie 049 aufrechterhalten.

Die Messung der Thrombozytenwerte erfolgte mit Standardmethoden der Labormedizin und ist naturgemäß nicht anfällig für Verzerrungen. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist dennoch von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Stabiles Thrombozytenansprechen – Version 1

Für diesen Endpunkt wurden alle in der Studie 049 eingeschlossenen Patienten ausgewertet, die entweder in den Studien 047/048, in Studie 049 oder in beiden Studien mit Fostamatinib behandelt wurden.

Um diesen Endpunkt zu erreichen, mussten Patienten nach dem initialen Ansprechen (d.h. dem Erreichen eines Thrombozytenwertes von $\geq 50 \times 10^9$/l innerhalb von 12 Wochen nach

Therapiebeginn) über 12 Monate stabil angesprochen haben. Um ein stabiles Ansprechen zu erreichen, durften im gesamten Analysezeitraum keine zwei Visiten im Abstand von mindestens 4 Wochen mit einer Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9$/l aufgetreten sein, ohne dass eine Visite mit einem unabhängig von Rettungsmedikation erreichten Thrombozytenwert von $\geq 50 \times 10^9$/l dazwischen lag. Die Ergebnisse für diesen Endpunkt sind in Tabelle 4-108 dargestellt.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für das stabile Thrombozytenansprechen – Version 1 – weitere Untersuchungen

Studie 049	
	Fostamatinib **N = 123[a]**
Anzahl der Patienten mit Ereignis: n (%) [95 %-KI]	19 (15,4 %) [9,6 %; 23,1 %]
a: Patienten, die eingeschlossen und mit der Studienmedikation behandelt wurden. KI: Konfidenzintervall.	

Insgesamt erreichten 19 Patienten (15,4 %) ein stabiles Thrombozytenansprechen. Von diesen Patienten wurden 13 bereits in den Studien 047 und 048 mit Fostamatinib behandelt, während 6 Patienten erstmals in Studie 049 Fostamatinib erhielten.

Stabiles Thrombozytenansprechen – Version 2 (Cross-Over-Analyse)

Dieser Endpunkt diente zur Auswertung der Patienten, die in den Studien 047 und 048 mit Placebo und in Studie 049 mit Fostamatinib behandelt wurden. Um diesen Endpunkt zu erreichen, mussten die Patienten innerhalb von 12 Wochen eine Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l erreicht haben. Für ein stabiles Thrombozytenansprechen durfte es innerhalb von 12 Wochen nach dem ersten Ansprechen keine zwei mindestens vier Wochen auseinanderliegende Visiten mit einer Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9$/l ohne eine dazwischenliegende Visite mit einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l (ohne Einsatz von Rettungsmedikation) gegeben haben. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 4-109 dargestellt.

Tabelle 4-109: Ergebnisse zum stabilen Thrombozytenansprechen – Version 2 (Cross-Over-Analyse) – weitere Untersuchungen

Studie 049			
	Fostamatinib N = 44[a]		
	Ansprecher in 047/048 (n = 1)	**Nicht-Ansprecher in 047/048 (n = 43)**	**Gesamt (n = 44)**
Anteil der Patienten mit Erreichen des stabilen Thrombozytenansprechens – Version 2 in Studie 049	1 (2,3 %)[b]	9 (20,5 %)[b]	10 (22,7 %) 95 %-KI: [11,5 %; 37,8 %]
p-Wert für Differenz	0,0039[c]		

a: Patienten in der Studie 049, die in der vorangegangenen Studie mit Placebo behandelt wurden.
b: Prozentualer Anteil bezogen auf N = 44 Patienten, die in der Studie 047 oder 048 Placebo erhielten.
c: Berechnung mit einem zweiseitigen exakten McNemar-Test.
KI: Konfidenzintervall.

In Studie 049 wurden insgesamt 44 Patienten eingeschlossen, die in den vorhergehenden Studien Placebo erhalten haben. Von diesen Patienten erreichten insgesamt 10 das stabile Thrombozytenansprechen – Version 2 (22,7 %, 95- %-KI: [11,5 %; 37,8 %]). Ein Patient sprach bereits unter der Behandlung mit Placebo in Studie 048 an (entspricht 2,3 % der 44 Patienten in der vorliegenden Analyse). Damit erreichten vormals mit Placebo behandelte Patienten unter der Behandlung mit Fostamatinib signifikant häufiger den Wirksamkeitsendpunkt des Thrombozytenansprechens, der Unterschied beträgt 20,5 % (p = 0,0039).

Der Patient, der im Placebo-Arm diesen Endpunkt erreichte, wurde im Nachgang näher untersucht. Die Thrombozytenzahlen dieses Patienten zeigten starke Fluktuationen im Studienverlauf, und das Vorliegen einer zyklischen Thrombozytopenie bei diesem Patienten wurde diskutiert, allerdings bei Studieneinschluss verneint.

Dauer des Thrombozytenansprechens

Für die Patienten, die ein Thrombozytenansprechen erreichten, wurde zusätzlich die Dauer des Ansprechens unter der Therapie mit Fostamatinib erhoben. Ein Thrombozytenansprechen war definiert als das Erreichen eines Thrombozytenwertes von $\geq 50 \times 10^9$/l innerhalb von 12 Wochen nach Therapiebeginn.

Als Verlust des Ansprechens galt dabei das Auftreten von zwei Visiten mit einer Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9$/l, die mindestens vier Wochen auseinanderliegen und keine dazwischenliegende Visite mit einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l aufwiesen. Zusätzlich wurde der Einsatz von Rettungsmedikation als Verlust des Ansprechens gewertet. Die Ergebnisse dieser Auswertung für verschiedene Patientengruppen sind in Tabelle 4-110 dargestellt.

Tabelle 4-110: Ergebnisse zur Dauer des Thrombozytenansprechens – weitere Untersuchungen

Studie 049	
	Fostamatinib N = 123[a]
Patienten mit jeglichem Thrombozytenansprechen innerhalb von 12 Wochen[a]	
n	57
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate, 95 %-KI)	6,1 [2,4;16,1]
Minimum – Maximum (Monate)	0,3 –38,3
Patienten, die in Studie 047/048 mit Fostamatinib behandelt wurden und das Ansprechkriterium von Studie 049 erfüllten (Thrombozytenansprechen – Version 1)[b]	
n	13
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate, 95 %-KI)	38,3 [16,1; 38,3]
Minimum – Maximum (Monate)	14,2 – 38,3
Patienten, die in Studie 047/048 mit Placebo behandelt wurden und das Ansprechkriterium von Studie 049 erfüllten (Thrombozytenansprechen – Version 1)[b]	
n	6
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate, 95 %-KI)	> 33,0 [kein KI geschätzt]
Minimum – Maximum (Monate)	23,1 – > 33,0
Alle Patienten, die das Thrombozytenansprechen – Version 1 in der Studie 049 erreichten[b]	
n	19
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate, 95 %-KI)	38,3 [kein KI geschätzt]
Minimum – Maximum (Monate)	14,2 – 38,3
Patienten, die in Studie 047/048 mit Placebo behandelt wurden und das Thrombozytenansprechen – Version 2 erreichten[c]	
n	10
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate, 95 %-KI)	> 33,0 [kein KI geschätzt]
Minimum – Maximum (Monate)	6,5 – > 33,0

a: Erreichen eines Thrombozytenwertes von $\geq 50 \times 10^9$/l innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung unabhängig von Rettungsmedikation.

b: Erreichen eines Thrombozytenwertes von $\geq 50 \times 10^9$/l innerhalb von 12 Wochen und Aufrechterhaltung eines stabilen Ansprechens für 12 Monate.

c: Erreichen eines Thrombozytenwertes von $\geq 50 \times 10^9$/l innerhalb von 12 Wochen und Aufrechterhaltung eines stabilen Ansprechens für 12 Wochen.

KI: Konfidenzintervall.

Die insgesamt 19 Patienten, die ein Thrombozytenansprechen – Version 1 in Studie 049 erreichten, sprachen mit einer medianen Dauer von 38,8 Monaten langfristig an. Die 10

Patienten, die in den vorangegangenen Studien 047 und 048 mit Placebo behandelt wurden und den Endpunkt des Thrombozytenansprechens – Version 2 erreichten, konnten dieses Ansprechen ebenfalls langfristig aufrechterhalten; die mediane Ansprechdauer wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht und liegt bei mindestens 33,0 Monaten.

Mediane Thrombozytenzahl zu jeder Visite

In Studie 049 stieg die mediane Thrombozytenzahl der Patienten zu Beginn schnell an. Innerhalb von 9 Monaten erreichte sie einen Wert von 71 × 10^9/l (n = 55). Zu Monat 12 betrug der Wert 72 × 10^9/l (n = 49), zu Monat 14 betrug er 89 × 10^9/l (n = 49). Der Verlauf der medianen Thrombozytenzahlen über die Zeit wird in Abbildung 4-66 dargestellt.

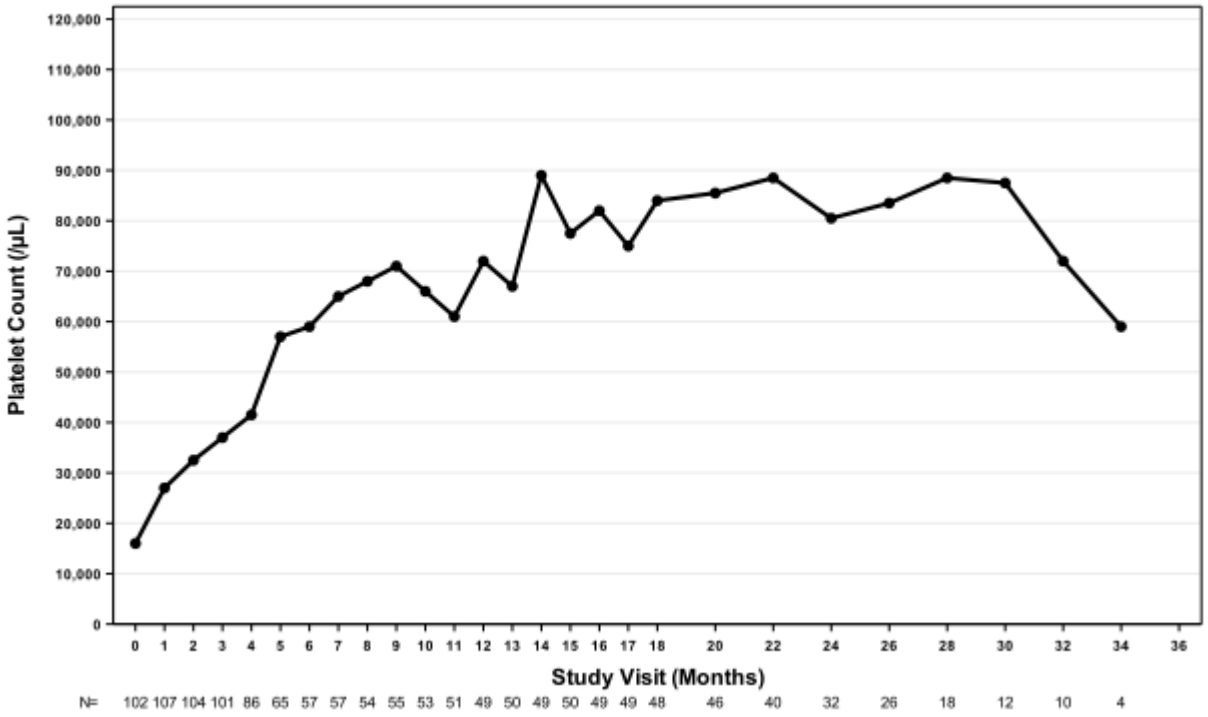


Abbildung 4-66: Entwicklung der medianen Thrombozytenzahl im Verlauf der Studie 049.

Jene 19 Patienten, die das Thrombozytenansprechen – Version 1 erreichten, wiesen zu Beginn der vorangegangenen Studie im Median eine Thrombozytenzahl von 19 × 10^9/l auf. Zu Woche 24, dem Ende der vorangegangenen Studien, betrug der mediane Thrombozytenwert dieser Patienten 107 × 10^9/l (n = 14). Zu Monat 24 der Studie 049 wiesen sie einen medianen Thrombozytenwert von 142 × 10^9/l auf.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da die Patienten der Studie 049 aus den Studien 047 und 048 rekrutiert wurden, kann die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ebenso wie für diese Studien festgestellt werden. Die Studie fand mehrheitlich in Zentren in Europa statt und die Studienteilnehmer waren mehrheitlich kaukasischer Herkunft. Die Vorbehandlung der Patienten weisen keine

wesentlichen Abweichungen von in Deutschland üblichen Therapieschemata auf. Unabhängig davon gibt es keine Hinweise, die die Annahme der Nicht-Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland rechtfertigen würden.

4.3.2.3.3.3 Häufigkeit und Schwere von Blutungen

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

Tabelle 4-111: Operationalisierung der Häufigkeit und Schwere von Blutungen– weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie 049	Die Häufigkeit und Schwere von Blutungen wurde in Studie 049 mit Hilfe zweier Blutungsskalen erfasst, dem *ITP bleeding score* (IBLS) und dem WHO-Blutungsgrad [20, 21]. Die IBLS erfasst Blutungsereignisse in der vorangegangenen Woche durch Anamnese und unter Heranziehung medizinischer Befunde, zusätzlich wird an zwei anatomischen Lokalisationen eine ärztliche Untersuchung vorgenommen. Abgefragt werden dabei die folgenden Lokalisationen oder Symptome: • Haut (zusätzlich ärztliche Untersuchung) • Mundhöhle (zusätzlich ärztliche Untersuchung) • Epistaxis • Gastrointestinaltrakt, • Urogenitaltrakt • gynäkologische Blutungen • Lunge • intrakraniale Blutungen • subkonjunktivale Blutungen Die Blutungssymptome werden anhand von festgelegten Kriterien auf einer ordinalen Skala mit 0, 1 oder 2 bewertet, wobei 2 für die stärkste Ausprägung der Blutungen steht. Der WHO-Blutungsgrad stellt eine allgemeine Einstufung der Blutungssymptome des Patienten mittels der folgenden Skala dar: 0 – keine Blutungen 1 – Petechien 2 – geringer Blutverlust 3 – hoher Blutverlust 4 – schwächender Blutverlust Der WHO-Blutungsgrad wurde nur in den ersten 2 Studienjahren ermittelt. Mit Version 4 des Studienprotokolls wurde auf eine Erhebung verzichtet und nur noch die IBLS angewandt. Der Grund für diese Veränderung war die höhere Präzision der IBLS im Vergleich zum WHO-Blutungsgrad.

	Zeitpunkte der Erhebung in den Studien Eine Erhebung der Blutungssymptome mittels der IBLS und dem WHO-Blutungsgrad fanden zu jeder Studienvisite statt. Studienvisiten fanden in Studie 049 während der ersten 18 Monate monatlich, danach alle zwei Monate statt. Der WHO-Blutungsgrad wurde nur in den ersten zwei Jahren der Studie erhoben, mit Version 4 des Studienprotokolls wurde auf ihre gesonderte Erhebung verzichtet. Imputation fehlender Werte Es wurde keine Imputation fehlender Werte durchgeführt.

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

Es handelt sich bei Studie 049 um eine offene, einarmige Studie. Alle Patienten erhielten Fostamatinib. Der hier dargestellten Auswertung liegen alle in Studie 049 eingeschlossenen Patienten zugrunde, die mit der Studienmedikation behandelt wurden. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für die Häufigkeit und Schwere von Blutungen – weitere Untersuchungen

Studie 049	
	Fostamatinib (N = 123)
WHO-Blutungsgrad[a]	
Mittelwert (SD)	0,42 (0,53)
ITP *bleeding scale*	
Mittelwert (SD)	0,08 (0,10)
a: Die Erhebung des WHO-Blutungsgrades wurde mit Studienprotokoll Version 4 eingestellt. Der WHO-Blutungsgrad wurde somit nur in den ersten zwei Jahren der Studie erhoben. SD: Standardabweichung.	

Der mittlere IBLS über alle Studienzeitpunkte betrug 0,08; der WHO-Blutungsgrad im Mittel 0,42. Vier Patienten (3,2 %) wiesen einen IBLS von zwei an mindestens einer Lokalisation als Ausgangswert auf. Zu Monat eins war ein IBLS von zwei am häufigsten (12 Patienten, 9,8 %). Im Verlauf der Studie nahm die Zahl der Patienten mit einem IBLS von zwei wieder ab. Insgesamt lagen die Werte auf niedrigem Niveau und weisen auf ein niedriges Blutungsrisiko hin.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da die Patienten der Studie 049 aus den Studien 047 und 048 rekrutiert wurden, kann die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ebenso wie für diese Studien festgestellt werden. Die Studie fand mehrheitlich in Zentren in Europa statt und die Studienteilnehmer waren mehrheitlich kaukasischer Herkunft. Die Vorbehandlung der Patienten weisen keine wesentlichen Abweichungen von in Deutschland üblichen Therapieschemata auf. Unabhängig davon gibt es keine Hinweise, die die Annahme der Nicht-Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland rechtfertigen würden.

4.3.2.3.3.4 Anwendung von Rettungsmedikation

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

Tabelle 4-113: Operationalisierung der Anwendung von Rettungsmedikation – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie 049	In der Studie 049 war der Einsatz von Rettungsmedikation vorgesehen. Der Einsatz von Rettungsmedikation war grundsätzlich nach Ermessen des Arztes möglich. Prädefinierte Kriterien waren eine Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9$/l und ein unmittelbares Blutungsrisiko, außerdem das manifeste Auftreten von Blutungen oder Schleimhautblutungen. Rettungsmedikation konnte auch bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9$/l eingesetzt werden, wenn ein nicht planbarer operativer Eingriff unmittelbar bevorstand. Als Rettungsmedikation waren folgende Therapien erlaubt: • Immunglobuline in einer Dosierung von bis zu 1 g/kg für 1 – 3 Tage • Anti-D-Immunglobuline in einer Dosierung von bis zu 50–75 µg/kg für 1–2 Tage • Methylprednisolon (bis zu 1 g/Tag für 1–3 Tage), Dexamethason oral (bis zu 40 mg/Tag für 1–2 Tage) oder Prednison oral (bis zu 1 mg/kg/Tag für 1–3 Tage) <u>Operationalisierung</u> In diesem Abschnitt wird die Gesamtrate der Patienten dargestellt, die Rettungsmedikation benötigten. <u>Imputation fehlender Werte</u> Nicht zutreffend.

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

Es handelt sich bei Studie 049 um eine offene, einarmige Studie. Alle Patienten erhielten Fostamatinib. Der hier dargestellten Auswertung liegen alle in Studie 049 eingeschlossenen Patienten zugrunde, die mit der Studienmedikation behandelt wurden. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Einsatz von Rettungsmedikation – weitere Untersuchungen

Studie 049	
	Fostamatinib (N = 123)
Anzahl der Patienten, die Rettungsmedikation benötigten	44 (35,8 %)

In Studie 049 benötigten 44 Patienten eine Rettungsmedikation bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes. Die Zahl gegebener Rettungsmedikationen betrug dabei im Mittel 3,9 pro Patient.

Zum ersten Datenschnitt am 09. September 2016 wurde die Gabe von Rettungsmedikation bei Therapieansprechern ausgewertet. Bei Therapieansprechern wurde Rettungsmedikation nur bei zwei Patienten eingesetzt, einer dieser Patienten wurde zuvor in Studie 048 mit Placebo behandelt und benötigte Rettungsmedikation am Tag eins der Studie. Damit war der Einsatz von Rettungsmedikation bei Therapieansprechern ausgesprochen selten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da die Patienten der Studie 049 aus den Studien 047 und 048 rekrutiert wurden, kann die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ebenso wie für diese Studien festgestellt werden. Die Studie fand mehrheitlich in Zentren in Europa statt und die Studienteilnehmer waren mehrheitlich kaukasischer Herkunft. Die Vorbehandlung der Patienten weisen keine wesentlichen Abweichungen von in Deutschland üblichen Therapieschemata auf. Unabhängig davon gibt es keine Hinweise, die die Annahme der Nicht-Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland rechtfertigen würden.

4.3.2.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
049	Beim SF-36 (Version 2, Standardversion) handelt es sich um einen etablierten Fragebogen zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus acht Einzeldomänen, die zu einer körperlichen Summenskala (*Physical component summary*, PCS) und einer psychischen Summenskala (*Mental component summary*, MCS) zusammengefasst werden. Die acht Einzeldomänen erfassen:

- körperliche Funktionsfähigkeit
- körperliche Rollenfunktion
- emotionale Rollenfunktion
- Vitalität
- psychisches Wohlbefinden
- soziale Funktionsfähigkeit
- körperliche Schmerzen
- allgemeine Gesundheitswahrnehmung

Ein höherer Wert ist mit einer Verbesserung für den Patienten verbunden.

Zeitpunkte der Erhebung in den Studien

Der SF-36 wurde in der Studie 049 zu Tag 1 (Studieneinschluss) erhoben, außerdem zu Monat 12. Danach wurde die Erhebung nicht mehr gefordert, es liegen aber Daten zu Monat 24 vor. Am Tag der jeweiligen Visite wurde der Fragebogen stets als erstes und selbstständig durch die Patienten ausgefüllt.

Operationalisierung

In diesem Abschnitt werden die durchschnittliche Veränderung der beiden Summenskalen und der acht Einzeldomänen zu Monat 24 gegenüber dem Ausgangswert dargestellt.

Imputation fehlender Werte

Es wurde keine Imputation fehlender Werte durchgeführt.

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

Es handelt sich bei Studie 049 um eine offene, einarmige Studie. Alle Patienten erhielten Fostamatinib. Der hier dargestellten Auswertung liegen alle in Studie 049 eingeschlossenen Patienten zugrunde, die mit der Studienmedikation behandelt wurden.

Der SF-36 stellt einen patientenberichteten Endpunkt dar und die Fragebögen werden durch den Patienten selbst ausgefüllt. Vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns der Studie 049 ist daher von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Fragebogen SF-36 ist ein etabliertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er wurde in der Studie 049 begleitend erhoben, die Ergebnisse sind in Tabelle 4-116 dargestellt.

Tabelle 4-116: Deskriptive Darstellung der einzelnen Domänen des SF-36 – weitere Untersuchungen

Studie 049	
	Fostamatinib (N = 123)
SF-36 – Körperliche Summenskala (PCS)	
Basiswert	
n	121
Mittelwert (SD)	46,69 (9,23)
Monat 24	
n	7
Mittelwert (SD)	51,04 (8,24)
Differenz zum Ausgangswert	2,60
SF-36 – Psychische Summenskala (MCS)	
Basiswert	
n	121
Mittelwert (SD)	48,19 (10,42)
Monat 24	
n	7
Mittelwert (SD)	53,97 (4,65)
Differenz zum Ausgangswert	2,48
SF-36 – Körperliche Funktionsfähigkeit	
Basiswert	
n	122
Mittelwert (SD)	47,09 (9,89)
Monat 24	
n	7
Mittelwert (SD)	50,08 (8,29)
Differenz zum Ausgangswert	2,67
SF-36 – Körperliche Rollenfunktion	
Basiswert	
n	121
Mittelwert (SD)	45,71 (10,62)

Monat 24	
n	7
Mittelwert (SD)	50,56 (11,56)
Differenz zum Ausgangswert	2,80
SF-36 – Emotionale Rollenfunktion	
Basiswert	
n	121
Mittelwert (SD)	47,11 (10,85)
Monat 24	
n	7
Mittelwert (SD)	48,66 (15,94)
Differenz zum Ausgangswert	-1,67
SF-36 – Vitalität	
Basiswert	
n	122
Mittelwert (SD)	48,97 (10,70)
Monat 24	
n	7
Mittelwert (SD)	55,66 (11,17)
Differenz zum Ausgangswert	4,91
SF-36 – Psychisches Wohlbefinden	
Basiswert	
n	122
Mittelwert (SD)	48,09 (10,10)
Monat 24	
n	7
Mittelwert (SD)	54,03 (8,43)
Differenz zum Ausgangswert	4,02
SF-36 – Soziale Funktionsfähigkeit	
Basiswert	
n	122
Mittelwert (SD)	47,33 (10,94)
Monat 24	
n	7
Mittelwert (SD)	56,85 (0,00)
Differenz zum Ausgangswert	4,67

SF-36 – Körperliche Schmerzen	
Basiswert	
n	122
Mittelwert (SD)	50,93 (10,98)
Monat 24	
n	7
Mittelwert (SD)	55,30 (8,96)
Differenz zum Ausgangswert	1,81
SF-36 – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	
Basiswert	
n	122
Mittelwert (SD)	42,92 (10,17)
Monat 24	
n	7
Mittelwert (SD)	48,58 (10,43)
Differenz zum Ausgangswert	1,50
SD: Standardabweichung.	

Insgesamt zeigt sich für die Patienten in der Studie 049 bis Monat 24 eine numerische Verbesserung der SF-36-Werte in den meisten Domänen. Insbesondere zeigen sich Verbesserungen für die körperliche Summenskala und die psychische Summenskala. Die Rücklaufquote zu Monat 24 ist allerdings sehr gering, so dass keine verlässlichen Schlussfolgerungen möglich sind.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da die Patienten der Studie 049 aus den Studien 047 und 048 rekrutiert wurden, kann die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ebenso wie für diese Studien festgestellt werden. Die Studie fand mehrheitlich in Zentren in Europa statt und die Studienteilnehmer waren mehrheitlich kaukasischer Herkunft. Die Vorbehandlung der Patienten weisen keine wesentlichen Abweichungen von in Deutschland üblichen Therapieschemata auf. Unabhängig davon gibt es keine Hinweise, die die Annahme der Nicht-Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland rechtfertigen würden.

4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-117: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie 049	Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist als unerwünschte Veränderung des Zustandes des Patienten definiert, die zeitgleich mit der Einnahme der Studienmedikation auftritt, unabhängig von einer ursächlichen Beziehung der Prüfarznei zum Ereignis. Dazu gehören Symptome, Krankheiten und andere Veränderungen wie abnorme Laborergebnisse. Unerwünschte Ereignisse wurden ihrem Schweregrad entsprechend unterteilt. Zusätzlich konnte ein unerwünschtes entsprechend der regulatorischen Definition (s.u.) als schwerwiegend (SUE) eingestuft werden. <u>Unterteilung nach Schweregrad</u> Die Unterteilung in die Schweregrade erfolgte nach folgenden Definitionen: • Als mildes UE (Grad 1) galt ein UE, wenn es vorübergehend auftrat, keine spezielle Behandlung benötigte und die täglichen Aktivitäten des Patienten nicht beeinträchtigte. • Als moderates UE (Grad 2) galt ein UE, wenn es zu Unannehmlichkeiten für den Patienten führte oder zur Sorge Anlass gab und unter Umständen die täglichen Aktivitäten des Patienten beeinträchtigte, aber durch einfache therapeutische Maßnahmen kontrolliert werden konnte. • Als schweres UE (Grad 3) galt ein UE, wenn es zu inakzeptablen und nicht tolerierbaren Beschwerden führte, die deutlich die täglichen Aktivitäten des Patienten beeinträchtigten und eine systemische Arzneimitteltherapie oder andere Therapien notwendig machten. Für das UE *Durchfall* wurde die folgende Einteilung des Schweregrades vorgenommen: • Grad 1: Erhöhung um weniger als vier Stuhlgänge pro Tag gegenüber dem Ausgangswert. • Grad 2: Erhöhung um vier bis sechs Stuhlgänge pro Tag gegenüber dem Ausgangswert, keine Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens. • Grad 3: Erhöhung um mehr als sieben Stuhlgänge pro Tag, Inkontinenz, Indikation zur Einweisung ins Krankenhaus, Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens. • Grad 4: Lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Intervention indiziert. • Grad 5: Todesfolge. Der Grad 1 wurde als „mild“, der Grad 2 als „moderat“ und die Grade 3,4 und 5 als „schwer“ gewertet. <u>Schwerwiegende UE (SUE)</u> UE wurden als schwerwiegend eingestuft, wenn sie • den Tod des Patienten zur Folge hatten, • lebensbedrohlich waren, • einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes notwendig machten, • zu einer dauerhaften oder deutlichen Beeinträchtigung oder Behinderung des Patienten führen (beispielsweise eine deutliche Beeinträchtigung bei den Aktivitäten des täglichen Lebens), • es sich bei dem UE um eine Geburtsanomalie/einen Geburtsdefekt handelt. <u>Therapiebezogene Ereignisse</u> Der vermutete Zusammenhang mit der Prüfarznei wurde für UEs entsprechend dieser Kriterien beschrieben: • *Wahrscheinlicher Zusammenhang*: eine Reaktion, die in einem plausiblem temporalen Zusammenhang mit der Einnahme der Prüfarznei oder der Substanzklasse, zu der die

Prüfarznei gehört, steht, die sich einem bekannten oder erwarteten Reaktionsmuster der Prüfarznei zuordnen lässt und die nicht plausibel durch die bekannten Merkmale oder dem klinischen Zustand des Patienten oder aber durch das Grundrisiko in der Patientenpopulation erklärt werden kann.

- *Möglicher Zusammenhang*: Eine Reaktion, die in einem plausiblen temporalen Zusammenhang mit der Einnahme der Prüfarznei steht und die sich einem bekannten oder erwarteten Reaktionsmuster der Prüfarznei zuordnen lässt, aber auch leicht durch andere Faktoren erklärt werden könnte.
- *Unwahrscheinlicher Zusammenhang*: Eine Reaktion, die nicht in einem plausiblen temporalen Zusammenhang mit der Einnahme der Prüfarznei steht oder plausibel und mit hoher Wahrscheinlichkeit durch einen anderen Mechanismus erklärt werden kann. Ein Zusammenhang mit der Prüfarznei kann aber nicht ausgeschlossen werden.

Darstellung im Dossier

Im Folgenden werden folgende Auswertungen zu UE dargestellt:

- *Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse*: Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis.
- *Rate der milden, moderaten und schweren unerwünschten Ereignisse*: Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis aus der betreffenden Kategorie.
- *Rate der schwerwiegenden unterwünschten Ereignisse*: Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis.
- *Rate der behandlungsbezogenen unerwünschten Ereignisse*: Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, für das ein möglicher oder wahrscheinlicher Zusammenhang mit der Prüfarznei besteht, oder aber für das die Angabe zur Kausalität fehlte.
- *Rate der unerwünschten Ereignisse, die zu einer Dosisreduktion, Unterbrechung der Therapie oder Abbruch der Therapie führten*: Anteil der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis mit folgender Dosisreduktion, Unterbrechung oder Abbruch der Therapie.
- Rate der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge (Mortalität)

Zusätzlich werden die unerwünschten Ereignisse, die bei mehr als 5 % der Patienten auftraten, dargestellt.

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

Bei Studie 049 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie, in der alle Patienten Fostamatinib erhielten und nicht verblindet waren. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach international anerkannten wissenschaftlichen Standards. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Dennoch ist aufgrund des Studiendesigns von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zum Zeitpunkt des hier dargestellten Datenschnitts betrug die mediane Behandlungsdauer mit Fostamatinib in der Studie 049 180 Tage (Spanne: 4 – 144 Wochen). Die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE) sind in Tabelle 4-118 dargestellt.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie 049 – Gesamtraten unerwünschte Ereignisse	
	Fostamatinib N = 123
Gesamtrate UEs	95 (77,2 %)
Milde UEs[a]	27 (22,0 %)
Moderate UEs[a]	44 (35,8 %)
Schwere UEs[a]	24 (19,5 %)
SUE	28 (22,8 %)
Behandlungsbezogene UEs[b]	67 (54,5 %)
UEs, die zu einer Dosisreduktion, Unterbrechung der Therapie oder Abbruch der Therapie führten	36 (29,3 %)
UEs mit Todesfolge	2 (1,6 %)

a: Für Patienten mit mehr als einem UE wurde der höchste Schweregrad gewertet.

b: Als behandlungsbezogen galten UEs mit einem möglichen oder wahrscheinlichen Zusammenhang; zusätzlich wurden UEs, für die zum Zusammenhang keine Angaben gemacht wurden, als behandlungsbezogen gezählt.

UE: unerwünschtes Ereignis.

Insgesamt kam es bei 77,2 % der Patienten zu einem UE. Behandlungsbezogene UE wurden bei 54,5 % der Patienten berichtet, bei 29,3 % der Patienten traten UEs auf, die zu einer Dosisreduktion, einer Unterbrechung oder einem Abbruch der Therapie führten. Die häufigsten behandlungsbezogenen UE waren Diarrhö (24,4 %) und Hypertonie (9,8 %).

Zwei Patienten sind im Studienzeitraum verstorben. Bei einer Patientin handelt es sich um eine 55 Jahre alte Frau nach mehreren Vortherapien, einschließlich einer Splenektomie. Sie wurde zunächst wegen einer Gastroenteritis behandelt, entwickelte aber eine durch eine Infektion mit *Streptococcus pneumoniae* hervorgerufene Sepsis, an der sie schließlich verstarb. Vom Prüfarzt wurde ein Zusammenhang mit der Prüfarznei als unwahrscheinlich eingestuft, der Sponsor stufte den Zusammenhang als möglich ein.

Der zweite Patient, ein 69 Jahre alter Mann, entwickelte an Tag 294 in der Studie 049 (nach insgesamt 469 Tagen unter Behandlung mit Fostamatinib) eine Lobärpneumonie, die zum Tode führte. Der Zusammenhang dieses Ereignisses mit der Prüfarznei wurde sowohl vom Prüfarzt als auch vom Sponsor als unwahrscheinlich eingestuft.

Eine Betrachtung der UE, die bei mehr als 5 % der Patienten auftraten, nach *Preferred Term* ist in Tabelle 4-119 dargestellt.

Tabelle 4-119: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UEs, die bei ≥ 5 % der Patienten auftraten) – weitere Untersuchungen

Studie 049 – Rate UEs (*Preferred Term, PT*) mit Auftreten bei ≥ 5 % der Patienten (n, %)	
	Fostamatinib N = 123
Diarrhö	34 (27,6 %)
Hypertonie	21 (17,1 %)
Petechien	19 (15,4 %)
Epistaxis	17 (13,8 %)
Kopfschmerzen	12 (9,8 %)
Infektion der oberen Atemwege	12 (9,8 %)
Übelkeit	11 (8,9 %)
Benommenheit	11 (8,9 %)
Kontusion	9 (7,3 %)
Erbrechen	9 (7,3 %)
Ermüdung	9 (7,3 %)
Husten	8 (6,5 %)
Myalgie	7 (5,7 %)
Nasopharyngitis	7 (5,7 %)
Peripheres Ödem	7 (5,7 %)
Exanthem	7 (5,7 %)
Thrombozytopenie	7 (5,7 %)
UE: unerwünschtes Ereignis, PT: *preferred term*.	

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei insgesamt 28 (22,8 %) der Patienten auf. Die schwerwiegenden Ereignisse sind in Tabelle 4-120 nach SOC und PT dargestellt. Am häufigsten traten SUE in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (5,7 %)*, *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (4,9 %)* sowie *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (4,9 %)* auf. Im SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* handelt es sich bei allen Ereignissen um Thrombozytopenien und damit um durch die Grunderkrankung hervorgerufene Ereignisse.

Die Therapie mit Fostamatinib wurde aufgrund von SUE bei fünf Patienten abgebrochen. Dabei handelt es sich um jeweils einen Patienten mit Sepsis (tödlicher Verlauf), Pneumonie (tödlicher Verlauf), Thrombozytopenie, erhöhten Transaminasen im Blut und Diarrhö (jeweils vorübergehende SUE).

Tabelle 4-120: Ergebnisse für SUE – weitere Untersuchungen

Studie 049 – Rate der SUE nach SOC und PT	
	Fostamatinib **N = 123**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (4,9 %)
Thrombozytopenie	6 (4,9 %)
Herzerkrankungen	1 (0,8 %)
Vorhofflimmern	1 (0,8 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (4,9 %)
Diarrhö	1 (0,8 %)
Gefäßektasie des Magenantrums	1 (0,8 %)
Gastrointestinalblutung	2 (1,6 %)
Blutstuhl	1 (0,8 %)
Melaena	1 (0,8 %)
Blutung Mund	1 (0,8 %)
Rektalblutung	1 (0,8 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (2,4 %)
Brustkorbschmerz	1 (0,8 %)
Schleimhautblutung	1 (0,8 %)
Fieber	1 (0,8 %)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,8 %)
Cholezystitis	1 (0,8 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (5,7 %)
Gastroenteritis	1 (0,8 %)
Orale Candidose	1 (0,8 %)

Pneumonie	1 (0,8 %)
Sepsis	2 (1,6 %)
Infektion der oberen Atemwege	1 (0,8 %)
Urosepsis	1 (0,8 %)
Virusinfektion	1 (0,8 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (1,6 %)
Alkoholvergiftung	1 (0,8 %)
Muskelriss	1 (0,8 %)
Fraktur eines Brustwirbels	1 (0,8 %)
Untersuchungen	2 (1,6 %)
Transaminasen erhöht	2 (1,6 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,8 %)
Pyrophosphat-Chondrocalcinose	1 (0,8 %)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,8 %)
Menorrhagie	1 (0,8 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,8 %)
Nephrolithiasis	1 (0,8 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (2,4 %)
Epistaxis	3 (2,4 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (1,6 %)
Petechien	1 (0,8 %)
Purpura	1 (0,8 %)
Gefäßerkrankungen	1 (0,8 %)
Aortenstenose	1 (0,8 %)
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, SOC: *system organ class*, PT: *preferred term*.	

Unerwünschte Ereignisse, die zu Unterbrechungen der Therapie führten

Tabelle 4-121 stellt die Rate der UE mit nachfolgender Therapieunterbrechung dar. Bei 26 Patienten (21,1 %) traten UE auf, die zu einer Unterbrechung der Therapie führten. Am häufigsten führten UE aus den SOC *Gastrointestinale Erkrankungen* und *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* zu Unterbrechungen der Therapie.

Tabelle 4-121: Rate der UE, die zu Unterbrechungen der Therapie führen – weitere Untersuchungen

Studie 049 – Rate der UE, die zu Unterbrechungen der Therapie führten, nach SOC und PT	
	Fostamatinib N = 123
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,8 %)
Thrombozytose	1 (0,8 %)
Herzerkrankungen	1 (0,8 %)
Vorhofflimmern	1 (0,8 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (4,1 %)
Abdominalschmerz	2 (1,6 %)
Diarrhö	2 (1,6 %)
Melaena	1 (0,8 %)
Erbrechen	1 (0,8 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,8 %)
Periphere Schwellung	1 (0,8 %)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,8 %)
Cholezystitis	1 (0,8 %)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,8 %)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (0,8 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (3,3 %)
Gastroenteritis	1 (0,8 %)
Nasopharyngitis	1 (0,8 %)
Sepsis	1 (0,8 %)
Zahninfektion	1 (0,8 %)
Urosepsis	1 (0,8 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,8 %)
Alkoholvergiftung	1 (0,8 %)
Untersuchungen	3 (2,4 %)
Leberenzym erhöht	1 (0,8 %)
Thrombozytenzahl erhöht	1 (0,8 %)
Transaminasen erhöht	1 (0,8 %)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,8 %)
Hypokaliämie	1 (0,8 %)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,8 %)
Präsynkope	1 (0,8 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	1 (0,8 %)
Epistaxis	1 (0,8 %)
Gefäßerkrankungen	1 (0,8 %)
Hypertonie	1 (0,8 %)
UE: unerwünschte Ereignisse, SOC: *system organ class*, PT: *preferred term*.	

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Tabelle 4-122 stellt die UE dar, die zum Abbruch der Therapie führten. Die häufigsten UE, die zum Studienabbruch führten, waren Diarrhö, Neutropenie und erhöhte Transaminasen im Blut.

Tabelle 4-122: Rate der UE, die zum Abbruch der Therapie führen – weitere Untersuchungen

Studie 049 – Rate der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, nach SOC und PT	
	Fostamatinib N = 123
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (2,4 %)
Neutropenie	2 (1,6 %)
Thrombozytopenie	1 (0,8 %)
Herzerkrankungen	1 (0,8 %)
Tachykardie	1 (0,8 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (4,9 %)
Schmerzen Oberbauch	1 (0,8 %)
Diarrhö	5 (4,1 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (1,6 %)
Pneumonie	1 (0,8 %)
Sepsis	1 (0,8 %)
Untersuchungen	4 (3,3 %)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (0,8 %)
Leberenzym erhöht	2 (1,6 %)
Transaminasen erhöht	1 (0,8 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,8 %)
Ausschlag	1 (0,8 %)
UE: unerwünschtes Ereignis, SOC: *system organ class*, PT: *preferred term*.	

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Basierend auf vorangegangenen Studien mit Fostamatinib konnten einige UEs von speziellem Interesse identifiziert werden. Sie umfassen Neutropenien, gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerz), Infektionen, erhöhte Leberwerte und Hypertonie. UESI wurden auch in der Studie 049 gesondert erfasst, die Raten für die jeweiligen Kategorien sind mit den dazugehörigen *Preferred terms* in Tabelle 4-123 dargestellt.

Tabelle 4-123: Raten der UEs von speziellem Interesse – weitere Untersuchungen

Studie 049 – Rate der UE, die zur Dosisreduktion führen nach SOC und PT	
	Fostamatinib N = 123
Neutropenie	6 (4,9 %)
Gastrointestinale Beschwerden[a]	44 (35,8 %)
Diarrhö	34 (27,6 %)
Abdominaler Schmerz[b]	11 (8,9 %)
Übelkeit	11 (8,9 %)
Erbrechen	9 (7,3 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	45 (46,6 %)
Infektion der oberen Atemwege	12 (9,8 %)
Nasopharyngitis	7 (5,7 %)
Infektion der unteren Atemwege	5 (4,1 %)
Harnwegsinfektion	4 (3,3 %)
Virusinfektion	4 (3,3 %)
Grippeähnliche Erkrankung	3 (2,4 %)
Sepsis	3 (2,4 %)
Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche (SMQ)[c]	13 (10,6 %)
Alaninaminotransferase erhöht	4 (3,3 %)
Leberenzym erhöht	4 (3,3 %)
Leberfunktionstest anomal	3 (2,4 %)
Aspartataminotransferase	2 (1,6 %)
Bilirubin im Blut erhöht	2 (1,6 %)
Transaminasen erhöht	2 (1,6 %)
Hyperbilirubinämie	1 (0,8 %)
Hypertonie (SMQ)	26 (21,1 %)
Hypertonie	21 (17,1 %)
Blutdruck erhöht	2 (1,6 %)
Blutdruck diastolisch erhöht	1 (0,8 %)

Blutdruck systolisch erhöht	1 (0,8 %)
Blutdruck inadäquat eingestellt	1 (0,8 %)

a: Definiert als Übelkeit, Erbrechen, nichtinfektiöse Diarrhö (SMQ), abdominaler Schmerz.

b: Definiert durch die PT Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, Schmerzen Unterbauch, abdominale Beschwerden.

UE: unerwünschtes Ereignis, SOC: *system organ class*, PT: *preferred term*, SMQ: *standardized MedDRA query*.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da die Patienten der Studie 049 aus den Studien 047 und 048 rekrutiert wurden, kann die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ebenso wie für diese Studien festgestellt werden. Die Studie fand mehrheitlich in Zentren in Europa statt und die Studienteilnehmer waren mehrheitlich kaukasischer Herkunft. Die Vorbehandlung der Patienten weisen keine wesentlichen Abweichungen von in Deutschland üblichen Therapieschemata auf. Unabhängig davon gibt es keine Hinweise, die die Annahme der Nicht-Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland rechtfertigen würden.

4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

In Studie 049 waren keine Subgruppenanalysen vorgesehen.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-124: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienberichte	**Registereinträge**	**Publikation und sonstige Quellen**
Studie 049	[43]	[40-42]	(anderer Datenschnitt als hier dargestellt) [39]

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die

Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die in diesem Dossier dargelegten Nachweise zur Ableitung eines Zusatznutzens entstammen den beiden randomisierten und kontrollierten Studien 047 und 048, die mittels einer Meta-Analyse zu einem gemeinsamen Effektschätzer zusammengefasst werden. Es handelt sich dabei also um Evidenz der Evidenzstufe Ib im Sinne von Kap 5. §5 Abs. 6 der Verfahrensordnung des G-BA. In beiden Studien erfolgte eine adäquate Randomisierung der Studienteilnehmer sowie eine verdeckte Zuteilung der Prüfarznei, die Verblindung sowohl der Studienteilnehmer als auch des Studienpersonals war während der gesamten Studiendauer sichergestellt. Es ergaben sich keine weiteren Aspekte, die zu einer Verringerung der Aussagekraft führen würden. Das Verzerrungspotential ist für alle Endpunkte als niedrig einzustufen. Damit lässt sich für die beiden kontrollierten Studien 047 und 048 und der Meta-Analyse der beiden Studien sowohl auf Studien- als auch auf Endpunkteben ein niedriges Verzerrungspotential feststellen und die Aussagekraft der Nachweise ist damit als hoch einzustufen.

Der Nutzen von Fostamatinib wird ausschließlich auf der Basis von patientenrelevanten Endpunkten bewertet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Die chronische Immunthrombozytopenie (ITP) ist mit einer hohen Morbidität und Krankheitslast für den individuellen Patienten verbunden. Die Patienten leiden unter der ständigen Bedrohung, Blutungen zu erleiden. Das Risiko für Blutungen beträgt 3,2 % pro Patientenjahr [13], die Hazard Ratio, an einer Blutung zu versterben, beträgt für Patienten mit ITP 6,2 [44]. Zu den Blutungen selbst treten weitere Symptome hinzu, von denen die Fatigue als besonders belastend hervorgehoben werden muss [13]. Die Lebensqualität von Patienten mit ITP ist ausgesprochen niedrig [14].

Es ist wohl auch der Seltenheit dieser Erkrankung geschuldet, dass die therapeutischen Optionen, die zu ihrer Behandlung zur Verfügung stehen, den Patienten oft nur unzureichend helfen können und sogar einen Teil der Mortalität mit bedingen [45]. Im Wesentlichen besteht die therapeutische Strategie in diesem Anwendungsgebiet in einer Unterdrückung des Immunsystems oder aber in der kompensatorischen Vermehrung der Thrombozytenproduktion [18]. Während die erste Strategie mit den negativen Folgen eines supprimierten Immunsystems verbunden ist, besteht bei der zweiten Strategie prinzipiell die Gefahr, überschießende Reaktionen mit unphysiologischen Thrombozytenzahlen zu provozieren [46, 47]. Es ist schon vor diesem Hintergrund dringend geboten, neue therapeutische Strategien für dieses Anwendungsgebiet zu entwickeln.

Fostamatinib stellt für Patienten mit chronischer ITP eine therapeutische Alternative dar. Die Wirkung von Fostamatinib beruht auf der Hemmung der *Spleen tyrosine kinase*, wodurch die Phagozytose von opsonierten Thrombozyten durch Makrophagen in der Leber und der Milz unterbunden wird [48]. Der krankheitsauslösende Prozess wird damit spezifisch unterbunden und Fostamatinib ist die erste Therapie, die diesen direkt adressiert. Fostamatinib stellt daher eine Innovation in der Therapie der ITP dar (vgl. [18]).

Die Wirksamkeit von Fostamatinib wurde in den Studien 047 und 048 anhand einer breiten Patientenpopulation demonstriert. Wie im Abschnitt 4.3.1 dargestellt, konnte die Wirksamkeit von Fostamatinib im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit chronischer ITP nach mindestens einer Vortherapie nachgewiesen und die Rolle von Fostamatinib als therapeutische Alternative aufgezeigt werden. Allerdings liegen keine direkt vergleichenden Studien von Fostamatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, da dies ein kompliziertes *Double-Dummy*-Design notwendig gemacht hätte und die Patienten damit zusätzlich belastet worden wären. Im Folgenden soll dargelegt werden, warum aus der Meta-Analyse der Studien 047 und 048 dennoch ein Zusatznutzen abgeleitet werden wird.

Beschreibung der patientenrelevanten Endpunkte aus der Meta-Analyse von Studie 047 und Studie 048

Thrombozytenansprechen

Die Auswertung des stabilen Thrombozytenansprechen ergab einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Fostamatinib im Vergleich zu Placebo. Es gab keine Hinweise auf

eine relevante Effektmodifikation in Subgruppen, so dass man von einem Nutzen für eine breite Patientenpopulation ausgehen kann. Die Ergebnisse aus der Meta-Analyse der Studien 047 und 048 werden durch die offene Extensionsstudie 049 untermauert. Patienten, die in den randomisierten Studien mit Placebo behandelt wurden, zeigen in der Studie 049 signifikant häufiger ein Ansprechen als unter Placebo. Aus diesem Endpunkt und der Deckung des therapeutischen Bedarfs in der Indikation kann also ein Zusatznutzen von Fostamatinib abgeleitet werden.

Häufigkeit und Schwere von Blutungen

Die Meta-Analyse der Studien 047 und 048 ergab keine statistisch signifikante Veränderung des WHO-Blutungsgrades und des IBLS im Studienverlauf. Eine Verbesserung der Blutungsrate ist in klinischen Studien zur ITP allerdings im Allgemeinen schwer zu zeigen, unter anderem, weil man im Rahmen einer klinischen Studie oftmals nicht genug Blutungsereignisse erfassen kann [9]. Hinzu kommt, dass in den Studien 047 und 048 das Blutungsrisiko begrenzt wurde und Patienten, die einen IBLS von zwei für mindestens eine Lokalisation aufwiesen, ausgeschlossen wurden. Dies geschah, weil die Placebo-Behandlung von Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko als unethisch anzusehen ist. Der Ausschluss von Patienten mit hohem Blutungsrisiko hatte aber einen bereits zum Studienbeginn relativ niedrigen Wert für die Blutungs-Skalen zur Folge (Mittelwert für den IBLS in Studie 047: 0,14; Mittelwert für den IBLS in Studie 048: 0,08). Eine weitere Verbesserung des Blutungsrisikos war daher nur schwer zu erreichen.

Rettungsmedikation

Der Einsatz von Rettungsmedikation war in Studie 047 und Studie 048 grundsätzlich nach Ermessen des Arztes möglich, insbesondere aber bei Vorliegen einer Thrombozytenzahl von $< 50\times 10^9$/l und der unmittelbaren Gefahr des Auftretens von Blutungen oder dem manifesten Auftreten von Blutungen. Zusätzlich konnte Rettungsmedikation bei Vorliegen einer Thrombozytenzahl von $< 50\times 10^9$/l und dringend notwendigen Operationen angewandt werden, dies betraf in Studie 047 drei Patienten, in Studie 048 keinen.

Die Meta-Analyse von Studie 047 und 048 zeigt einen deutlichen Vorteil von Fostamatinib bei diesem Endpunkt. Sowohl was den Anteil an Patienten betrifft, die Rettungsmedikation benötigen, als auch bezüglich der Hazard-Ratio für den Einsatz von Rettungsmedikation zeigt sich eine deutliche und statistisch signifikante Reduktion unter der Behandlung mit Fostamatinib. Auch aus diesem Endpunkt lässt sich daher ein klinisch relevanter Nutzen von Fostamatinib ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien 047 und 048 mit Hilfe des SF-36 erhoben. Eine statistisch signifikante Veränderung gegenüber dem Ausgangswert konnte nicht gezeigt werden. Mögliche Gründe hierfür sind die relativ kurze Beobachtungsdauer und die durch das Studiendesign bedingte geringe Zahl an Patienten zu Studienende. Auch das durch den Ausschluss von Patienten mit hohem IBLS ohnehin schon begrenzte Blutungsrisiko könnte den Spielraum für mögliche Verbesserungen der Lebensqualität limitieren. Die Ergebnisse zur

gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Sicherheit

Die meisten UE waren sowohl unter Fostamatinib als auch Placebo von milder oder moderater Ausprägung. Das gilt auch für die UE, die unter Fostamatinib im Vergleich zu Placebo häufiger auftraten, diese erwiesen sich in der Regel als beherrschbar und vorübergehend. SUE waren unter Fostamatinib seltener als unter Placebo. Die Zahl der Studienabbrüche war zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen.

Insgesamt trat unter der Behandlung mit Fostamatinib ein Todesfall auf. Dieses Ereignis trat 71 Tage nach Absetzen von Fostamatinib auf und war auf ein multiples Myelom zurückzuführen. Ein Zusammenhang mit Fostamatinib wurde als unwahrscheinlich eingestuft.

Patienten mit ITP weisen ein erhöhtes thrombotisches Risiko auf [18], welches durch derzeitige Therapien noch verstärkt werden kann [46, 47]. In klinischen Studien zu TRAs findet man Inzidenzraten für thromboembolische Ereignisse von 0 % – 9 % [49]. Unter der Behandlung mit Fostamatinib trat nur ein thromboembolisches Ereignis bei einem Patienten mit vorbestehender Atherosklerose auf (transiente ischämische Attacke, spontane Auflösung).

Darüber hinaus zeigte sich in der Meta-Analyse der Studien 047 und 048 ein Trend zu einer geringeren Zahl von Blutungsereignissen (definiert durch die MedDRA-SMQ „Blutungen“) im Fostamatinib-Arm. Auch wenn dieser Unterschied keine statistische Signifikanz erreicht, weist er auf eine relevante Reduktion von Blutungsereignissen durch Fostamatinib hin.

Zusammenfassung des Zusatznutzens von Fostamatinib

Die Meta-Analyse der beiden Studien 047 und 048 belegt einen statistisch signifikanten Vorteil für Fostamatinib bezüglich des stabilen Thrombozytenansprechens und des Einsatzes von Rettungsmedikation. Gleichzeitig erwies sich die Behandlung mit Fostamatinib als sicher, die meisten UE waren von milder oder moderater Ausprägung und waren beherrschbar. Es kann also von einem Zusatznutzen für Fostamatinib ausgegangen werden. Damit stellt Fostamatinib eine wirksame und sichere Alternative für erwachsene Patienten mit chronischer ITP, die auf vorangegangene Therapien nicht angesprochen haben, dar. Darüber hinaus ergeben sich im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie noch weitere Vorteile, die im Folgenden erläutert werden sollen.

Vorteile gegenüber Eltrombopag

Eltrombopag ist ein Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist (TRA) und führt durch die Stimulation des Thrombopoetin-Rezeptors zu einer vermehrten Produktion von Thrombozyten. Die Vermehrung der neugebildeten Thrombozyten kompensiert damit den bei der ITP erhöhten Abbau von Thrombozyten in der Milz und der Leber. Allerdings ist die Behandlung mit Eltrombopag mit der Gefahr von Knochenmarkfibrosen, Thrombozythämien und einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse verbunden. Die Einnahme erfordert zudem das Einhalten diätischer Restriktionen oder dem Einhalten von Mindestabständen zu den Mahlzeiten [46]. Hierdurch wird die Anwendung von Eltrombopag erschwert.

Fostamatinib hat sich im gesamten klinischen Entwicklungsprogramm als gut verträglich erwiesen. Insbesondere gibt es keine Hinweise auf ein erhöhtes thromboembolisches Risiko. Es traten auch keine Thrombozythämien oder Knochenmarkfibrosen auf. Zudem ist die Einnahme als orale Tablette zweimal täglich unabhängig von den Mahlzeiten möglich, so dass die Patienten entlastet werden.

Vorteile gegenüber Romiplostim

Bei Romiplostim handelt es sich wie bei Eltrombopag um eine Substanz aus der Klasse der TRA. Die Risiken sind denen von Eltrombopag vergleichbar (Knochenmarkfibrosen, Thrombozythämien, thrombotische Ereignisse) und zeigten sich nicht im klinischen Entwicklungsprogramm von Fostamatinib.

Zusätzlich lässt sich ein Vorteil für Fostamatinib auch bezüglich der Einfachheit der Anwendung erkennen. Romiplostim wird als subkutane Injektion verabreicht, deren Konzentration durch Verdünnungsschritte der individuellen Dosierung des Patienten angepasst werden muss. Die Anwendung ist daher nicht ohne direkte ärztliche Aufsicht möglich, eine Selbstanwendung durch den Patienten kann bei Eignung nur nach einem Training erfolgen. Im Gegensatz dazu erfolgt die Verabreichung von Fostamatinib als oral einzunehmende Tablette und kann vom ersten Behandlungstag an selbstständig durch den Patienten erfolgen. Dies bedeutet eine deutliche Entlastung des Patienten bei der Einnahme von Fostamatinib gegenüber Romiplostim.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Studie 047 fand teilweise, Studie 048 vollständig in Europa statt, und die Mehrheit der Studienteilnehmer in beiden Studien waren kaukasischer Herkunft. Die Vorbehandlung der Patienten wich nicht wesentlich von der in Deutschland üblichen therapeutischen Vorgehensweise ab (vgl. [18]). Gesonderte Hinweise, die auf eine Nicht-Übertragbarkeit der Studienergebnisse schließen ließen, gibt es nicht. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens von Fostamatinib

Fostamatinib stellt eine sichere und wirksame Alternative für Patienten mit chronischer ITP dar. Bezüglich des stabilen Thrombozytenansprechens zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Vorteil für Fostamatinib. Risiken, die in Verbindung mit der Behandlung mit TRA durch die vermehrte Produktion von Thrombozyten auftreten, wurde unter der Therapie mit Fostamatinib nicht beobachtet. Die meisten unerwünschten Ereignisse, die unter der Therapie mit Fostamatinib auftraten, waren mild oder moderat ausgeprägt und reversibel. Die Einfachheit der Einnahme entlastet zudem die Patienten von aufwendigen Einnahmeschemata, diätischen Restriktionen oder wöchentliche Injektionen durch den Arzt.

In Anbetracht der klinischen Wirksamkeit, der relevanten Vermeidung von Risiken und der deutlich reduzierten Belastung des Patienten durch die Therapie kann von einem Zusatznutzen von Fostamatinib ausgegangen werden. Unter Einbeziehung der Kriterien aus § 5 Abs. 7 Nr. 3 der AM-NutzenV kann festgestellt werden, dass für Fostamatinib zur Behandlung von Patienten

mit chronischer ITP, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind, ein Zusatznutzen mindestens vom Ausmaß *gering* vorliegt.

Zur Ableitung des Zusatznutzen wurde eine Meta-Analyse von zwei placebokontrollierten Studien herangezogen. Da der Zusatznutzen nicht auf direkt vergleichender Evidenz beruht, wird von einem *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen* ausgegangen.

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

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

Tabelle 4-125: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit chronischer ITP, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind	gering

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend. Da keine direkt vergleichende Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden konnten, wurde die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs geprüft. Es konnte jedoch keine geeignete Studie gefunden werden. Im vorliegenden Dossier wurden daher keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Die Darstellung der Studie 049 in Abschnitt 4.3.2.3 (weitere Untersuchungen) erfolgt ergänzend zu den im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten RCTs 047 und 048. Bei Studie 049 handelt es sich um die Extensionsstudie zu den beiden für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien 047 und 048.

Studie 049 wird aufgrund ihrer niedrigen Evidenzstufe (offene, einarmige Studie) nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, sondern lediglich zur Vollständigkeit und aus Transparenzgründen dargestellt. Es handelt sich bei den dargestellten Ergebnissen zudem um eine Interimsauswertung.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Grifols (2020): Tavlesse 100 mg/150 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 29.05.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Schreiben vom 09.10.2020: Beratungsanforderung 2019-B-116; hier: Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge Positive Opinion.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-116.
4. European Medicines Agency (EMA) (2014): Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia. [Zugriff: 01.03.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-chronic-primary-immune_en.pdf.

[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden - Version 5.0. [Zugriff: 02.08.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
6. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. (2011): Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet; 377(9763):393-402.
7. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. (2008): Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet; 371(9610):395-403.
8. Federal Drug Administration (FDA). Memorandum of Meeting Minutes, Scientifc Advice Meeting vom 08.10.2013. 2013.
9. Arnold DM (2015): Bleeding complications in immune thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program; 2015:237-42.
10. Greene LA, Chen S, Seery C, Imahiyerobo AM, Bussel JB (2014): Beyond the platelet count: immature platelet fraction and thromboelastometry correlate with bleeding in patients with immune thrombocytopenia. Br J Haematol; 166(4):592-600.
11. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. (2009): Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood; 113(11):2386-93.
12. Newton JL, Reese JA, Watson SI, Vesely SK, Bolton-Maggs PH, George JN, et al. (2011): Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. Eur J Haematol; 86(5):420-9.
13. Kistanguri G, McCrae KR (2013): Immune thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin North Am; 27(3):495-520.
14. McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL (2008): Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. Am J Hematol; 83(2):150-4.
15. Zhou Z, Yang L, Chen Z, Chen X, Guo Y, Wang X, et al. (2007): Health-related quality of life measured by the Short Form 36 in immune thrombocytopenic purpura: a cross-sectional survey in China. Eur J Haematol; 78(6):518-23.
16. Snyder CF, Mathias SD, Cella D, Isitt JJ, Wu AW, Young J (2008): Health-related quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a web-based survey. Curr Med Res Opin; 24(10):2767-76.
17. U.S. Department of Health and Human Services (2017): Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Published: November 27, 2017. [Zugriff: 01.03.2019]. URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (2019): Onkopedia-Leitlinien - Immunthrombozytopenie (ITP). [Zugriff: 01.04.2020]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@@view/html/index.html.
19. Trotter P, Hill QA (2018): Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. Patient Relat Outcome Meas; 9:369-84.
20. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A (1981): Reporting results of cancer treatment. Cancer; 47(1):207-14.

21. Page LK, Psaila B, Provan D, Michael Hamilton J, Jenkins JM, Elish AS, et al. (2007): The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. Br J Haematol; 138(2):245-8.
22. Fogarty PF, Tarantino MD, Brainsky A, Signorovitch J, Grotzinger KM (2012): Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia. Curr Med Res Opin; 28(1):79-87.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Reslizumab. [Zugriff: 22.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4458/2017-07-06_AM-RL-XII_Reslizumab_D-271_TrG.pdf.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Inotersen. [Zugriff: 23.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2641/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Inotersen-D-381.pdf.
25. Gartlehner G, Moore CG (2008): Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. Int J Technol Assess Health Care; 24(2):170-7.
26. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K (2008): Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. Pharmacoeconomics; 26(9):753-67.
27. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG (2009): Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ; 338:b1147.
28. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT (2009): A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. J Clin Epidemiol; 62(8):857-64.
29. Rigel Pharmaceuticals, Inc (2017): Clinical Study Report - A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of fostamatinib disodium in the treatment of persistent/chronic immune thrombocytopenic purpura (C-935788-047).
30. Rigel Pharmaceuticals (2014): C-935788-047 - A Efficacy and Safety Study of R935788 in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) (FIT) - ClinicalTrials.gov (NCT02076399). Stand des Eintrags: 12.02.19. [Zugriff: 20.11.2019]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02076399?term=fostamatinib&draw=4&rank=28
31. Rigel Pharmaceuticals (2014): C-935788-047 - A Phase 3, Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura - EU-CTR (2013-005452-15). [Zugriff: 04.11.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005452-15
32. Rigel Pharmaceuticals (2014): C-935788-047 - A Efficacy and Safety Study of R935788 in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) FIT - ICTRP (NCT02076399). Stand des Eintrags: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02076399
33. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Trelinski J, Homenda W, et al. (2018): Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia:

Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol; 93(7):921-30.
34. Rigel Pharmaceuticals, Inc (2017): Clinical Study Report - A phase 3, multicenter, randmized, double-blind, placebo-controlled study of fostamatinib disodium in the treatment of persistent/chronic immune thrombocytopenic purpura (C-935788-048).
35. Rigel Pharmaceuticals (2014): C-935788-048 - A Efficacy and Safety Study of Fostamatinib in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) (FIT) - ClinicalTrials.gov (NCT02076412). Stand des Eintrags: 25.01.2019. [Zugriff: 20.11.2019]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02076412?term=fostamatinib&draw=2&rank=9
36. Rigel Pharmaceuticals (2014): C-935788-048 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura - EU-CTR (2013-005453-76). [Zugriff: 04.11.19]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005453-76
37. Rigel Pharmaceuticals (2014): C-935788-048 - A Phase 3 Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment Immune Thrombocytopenic Purpura - ICTRP (NCT02076412). Stand des Eintrags: 03.10.2016. [Zugriff: 20.11.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005453-76-ES
38. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Jr., Crowther MA, et al. (2011): The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood; 117(16):4190-207.
39. Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, Cooper N, Mayer J, Zayed H, et al. (2019): Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. American Journal of Hematology; 94(5):546-53.
40. Rigel Pharmaceuticals (2014): Open Label Study of R788 in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) (NCT02077192) - ClinicalTrials.gov Stand des Eintrags: 05.11.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02077192?term=fostamatinib&draw=2&rank=14
41. Rigel Pharmaceuticals (2014): A Phase 3 Open Label Extension Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (EudraCT-Nr.: 2013-005454-30)- EU-CTR [Zugriff: 05.11.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=fostamatinib
42. Rigel Pharmaceuticals (2014): Open Label Study of R788 in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) (NCT02077192) - ICTRP [Zugriff: 05.11.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02077192
43. Rigel Pharmaceuticals (2018): Interim Clinical Study Report - A Phase 3 Open-Label Extension Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura.
44. Frederiksen H, Maegbaek ML, Norgaard M (2014): Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. Br J Haematol; 166(2):260-7.
45. Provan D, Newland AC (2015): Current Management of Primary Immune Thrombocytopenia. Adv Ther; 32(10):875-87.

46. Novartis (2010): Revolade 12,5 mg/- 25 mg/- 50 mg/- 75 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2019 [Zugriff: 06.05.2019]. URL: http://www.fachinfo.de.
47. Amgen (2009): Nplate 125/250/500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2018 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: http://www.fachinfo.de.
48. Newland A, Lee EJ, McDonald V, Bussel JB (2018): Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia. Immunotherapy; 10(1):9-25.
49. Altomare I, Markovtsov V, Todd L, Weerasinghe D, Numerof RP, Tong S, et al. (2019): Potential Anti-Thrombotic Effect without Accompanying Hemorrhage with Fostamatinib Use in Patients with Immune Thrombocytopenia. Blood; 134(Issue Supplement_1):4889.
50. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc; 94(4):451-5.
51. Michel M, te Boekhorst PA, Janssens A, Pabinger-Fasching I, Sanz MA, Nie K, et al. (2011): Reduced corticosteroid use in adult patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim. Hematology; 16(5):274-7.
52. Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM, Tarantino MD, Sunkara U, Matthew Guo D, et al. (2010): Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). J Thromb Haemost; 8(6):1372-82.
53. Sanz MA, Aledort L, Mathias SD, Wang X, Isitt JJ (2011): Analysis of EQ-5D scores from two phase 3 clinical trials of romiplostim in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP). Value Health; 14(1):90-6.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-126 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in EMBASE

Datenbankname: EMBASE 1974 to 2020 May 01

Suchoberfläche: Ovid

Datum der Suche: 04.05.2020

Zeitsegment: Keine Einschränkung

Suchfilter: Suchfilter nach Wong et al., 2006 [50]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	fostamatinib.mp. or exp fostamatinib/	849
2	(FosD or tamatinib or R985788 or R935788 or "R 985788" or "R 935788" or "R-985788" or "R-935788" or "R-406" or "R-935" or "R-788" or R788 or R406 or R935 or "R 406" or "R 935" or "R 788" or SQ8A3S5101 or SQ8A355 or "901119-35-5" or R?788 or R?406 or R?935 or R?985788 or R?935788 or Tavalisse or Tavlesse or "R-406/788" or "R406/788" or "R 406/788" or "R-935/788" or "R935/788" or "R 935/788").mp.	822
3	1 or 3	1322
4	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1781662
5	3 and 4	196

Tabelle 4-127 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in MEDLINE

Datenbankname: Ovid MEDLINE® 1946 to April Week 4, 2020
Ovid MEDLINE® Daily Update May 01, 2020
Ovid MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations (1946 to May 01, 2020)

Suchoberfläche: Ovid

Datum der Suche: 04.05.2020

Zeitsegment: Keine zeitliche Einschränkung

Suchfilter: Suchfilter nach Wong et al., 2006 [50]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
5	fostamatinib.mp.	172
6	(FosD or tamatinib or R985788 or R935788 or "R 985788" or "R 935788" or "R-985788" or "R-935788" or "R-406" or "R-935" or "R-788" or R788 or R406 or R935 or "R 406" or "R 935" or "R 788" or SQ8A3S5101 or SQ8A355 or "901119-35-5" or R?788 or R?406 or R?935 or R?985788 or R?935788 or Tavalisse or Tavlesse or "R-406/788" or "R406/788" or "R 406/788" or "R-935/788" or "R935/788" or "R 935/788").mp.	299
7	1 or 2	418
9	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	887116
10	3 and 4	43

Tabelle 4-128 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in der Cochrane Library
Datenbankname: The Cochrane Library
Suchoberfläche: The Cochrane Library
Datum der Suche: 04.05.2020
Zeitsegment: Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter: Keine Einschränkung durch Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Fostamatinib:ti,ab,kw	72
2	(FosD or tamatinib or R985788 or R935788 or "R 985788" or "R 935788" or "R-985788" or "R-935788" or "R-406" or "R-935" or "R-788" or R788 or R406 or R935 or "R 406" or "R 935" or "R 788" or SQ8A3S5101 or SQ8A355 or "901119-35-5" or R?788 or R?406 or R?935 or R?985788 or R?935788 or Tavalisse or Tavlesse or "R-406/788" or "R406/788" or "R 406/788" or "R-935/788" or "R935/788" or "R 935/788"):ti,ab,kw	39
3	#1 OR #2 [Limit: Trials]	85

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche nach RCT mit Fostamatinib für indirekte Vergleiche ist identisch mit der ihn Anhang 4-A1 beschriebenen. Im Folgenden werden die Suchstrategien für die Suche nach RCT mit Eltrombopag oder Romiplostim dargestellt.

Suche nach RCT zu Eltrombopag

Tabelle 4-129 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in EMBASE
Datenbankname: EMBASE 1974 to 2020 May 01
Suchoberfläche: Ovid

Datum der Suche: 04.05.2020
Zeitsegment: Keine Einschränkung
Suchfilter: Suchfilter nach Wong et al., 2006 [50]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	eltrombopag or eltrombopag/	2236
2	("497115" or promacta or revolade or SB-497115 or SB-497115-GR or "SB-497 115" or 496775-61-2 or 496775-62-3).mp.	288
3	1 or 2	2239
5	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1781662
6	3 and 5	482

Tabelle 4-130 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in MEDLINE
Datenbankname: Ovid MEDLINE® 1946 to April Week 4, 2020
Ovid MEDLINE® Daily Update May 01, 2020
Ovid MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations (1946 to May 01, 2020)
Suchoberfläche: Ovid
Datum der Suche: 04.05.2020
Zeitsegment: Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter: Suchfilter nach Wong et al., 2006 [50]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	eltrombopag	633
2	("497115" or promacta or revolade or SB-497115 or SB-497115-GR or "SB-497 115" or 496775-61-2 or 496775-62-3).mp.	30
3	1 or 2	636
4	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	887116
5	3 and 4	113

Tabelle 4-131 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in der Cochrane Library
Datenbankname: The Cochrane Library
Suchoberfläche: The Cochrane Library
Datum der Suche: 04.05.2020
Zeitsegment: Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter: Keine Einschränkung durch Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	eltrombopag:ti,ab,kw	267
2	(497115 or promacta or revolade or "SB-497115" or "SB-497115-GR" or "SB-497 115" or "496775-61-2" or "496775-62-3"):ti,ab,kw	39
3	#1 OR #2 [Limit: Trials]	270

Suche nach RCT zu Romiplostim

Tabelle 4-132 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in EMBASE

Datenbankname: EMBASE 1974 to 2020 May 05
Suchoberfläche: Ovid
Datum der Suche: 06.05.2020
Zeitsegment: Keine Einschränkung.
Suchfilter: Suchfilter nach Wong et al., 2006 [50]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	romiplostim.mp.	1851
2	(AMG-531 or AMG531 or "AMG 531" or Nplate or romiplate or 4267639-76-9 or remiplistim).mp.	430
3	1 or 2	1962
4	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1782565
5	3 and 4	456

Tabelle 4-133 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in MEDLINE

Datenbankname: Ovid MEDLINE® 1946 to April Week 4
Ovid MEDLINE® Daily Update May 05 2020
Ovid MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations (1946 to May 05 2020)
Suchoberfläche: Ovid
Datum der Suche: 06.05.2020
Zeitsegment: Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter: Suchfilter nach Wong et al., 2006 [50]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	romiplostim.mp.	588
2	(AMG-531 or AMG531 or "AMG 531" or Nplate or romiplate or 4267639-76-9 or remiplistim).mp.	61
3	1 or 2	598
4	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	887968
50	3 and 4	113

Tabelle 4-134 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in der Cochrane Library

Datenbankname: The Cochrane Library

Suchoberfläche: The Cochrane Library

Datum der Suche: 06.05.2020

Zeitsegment: Keine zeitliche Einschränkung

Suchfilter: Keine Einschränkung durch Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	romiplostim:ti,ab,kw	161
2	("AMG-531" or AMG531 or "AMG 531" or Nplate or romiplate or "4267639-76-9" or remiplistim):ti,ab,kw	57
3	#1 OR #2 [Limit: Trials]	190

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-135 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in EMBASE

Datenbankname: EMBASE 1974 to 2020 May 05
Suchoberfläche: Ovid
Datum der Suche: 06.05.2020
Zeitsegment: Keine Einschränkung.
Suchfilter: Kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	fostamatinib.mp. or exp fostamatinib/	850
2	(FosD or tamatinib or R985788 or R935788 or "R 985788" or "R 935788" or "R-985788" or "R-935788" or "R-406" or "R-935" or "R-788" or R788 or R406 or R935 or "R 406" or "R 935" or "R 788" or SQ8A3S5101 or SQ8A355 or "901119-35-5" or R?788 or R?406 or R?935 or R?985788 or R?935788 or Tavalisse or Tavlesse or "R-406/788" or "R406/788" or "R 406/788" or "R-935/788" or "R935/788" or "R 935/788").mp.	822
3	1 or 2	1323

Tabelle 4-136 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in MEDLINE

Datenbankname: Ovid MEDLINE® 1946 to April Week 4
Ovid MEDLINE® Daily Update May 05 2020
Ovid MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations (1946 to May 05 2020)
Suchoberfläche: Ovid
Datum der Suche: 06.05.2020
Zeitsegment: Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter: Kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	fostamatinib.mp.	173
2	(FosD or tamatinib or R985788 or R935788 or "R 985788" or "R 935788" or "R-985788" or "R-935788" or "R-406" or "R-935" or "R-788" or R788 or R406 or R935 or "R 406" or "R 935" or "R 788" or SQ8A3S5101 or SQ8A355 or "901119-35-5" or R?788 or R?406 or R?935 or R?985788 or R?935788 or Tavalisse or Tavlesse or "R-406/788" or "R406/788" or "R 406/788" or "R-935/788" or "R935/788" or "R 935/788").mp.	300
3	1 or 2	420

Tabelle 4-137 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in der Cochrane Library

Datenbankname: The Cochrane Library

Suchoberfläche: The Cochrane Library

Datum der Suche: 06.05.2020

Zeitsegment: Keine zeitliche Einschränkung

Suchfilter: Keine Einschränkung durch Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Fostamatinib:ti,ab,kw	72
2	(FosD or tamatinib or R985788 or R935788 or "R 985788" or "R 935788" or "R-985788" or "R-935788" or "R-406" or "R-935" or "R-788" or R788 or R406 or R935 or "R 406" or "R 935" or "R 788" or SQ8A3S5101 or SQ8A355 or "901119-35-5" or R?788 or R?406 or R?935 or R?985788 or R?935788 or Tavalisse or Tavlesse or "R-406/788" or "R406/788" or "R 406/788" or "R-935/788" or "R935/788" or "R 935/788"):ti,ab,kw	39
3	#1 OR #2 [Limit: Trials]	85

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-138: Dokumentation der Suchstrategie in ClinicalTrials.gov

Datenbankname:	ClinicalTrials.gov
Internetadresse:	www.clinicaltrials.gov
Eingabeoberfläche:	Advanced Search/Expert Search
Datum der Suche:	04.05.2020
Suchstrategie:	Fostamatinib OR FosD OR tamatinib OR R406 OR "R 406" OR R-406 OR "R 788" OR R788 OR R-788 OR R-935 OR R935 OR “R 935” OR R985788 OR R-985788 OR "R 985788" OR "R 935788" OR "R-935788" OR "R935788" OR SQ8A355 OR SQ8A3S5101 OR 901119-35-5 OR Tavalesse OR Tavlisse "R-406/788" OR "R406/788" OR "R 406/788" OR "R-935/788" OR "R935/788" OR "R 935/788"
Treffer	52

Tabelle 4-139: Dokumentation der Suchstrategie im EU Clinical Trials Register

Datenbankname:	EU Clinical Trials Register
Internetadresse:	www.clinicaltrialsregister.eu
Eingabeoberfläche:	Standard Search
Datum der Suche:	04.05.2020
Suchstrategie:	Fostamatinib OR FosD OR tamatinib OR R406 OR "R 406" OR R-406 OR "R 788" OR R788 OR R-788 OR R-935 OR R935 OR "R 935" OR R985788 OR R-985788 OR "R 985788" OR "R 935788" OR "R-935788" OR "R935788" OR SQ8A355 OR SQ8A3S5101 OR 901119-35-5 OR Tavalesse OR Tavlisse "R-406/788" OR "R406/788" OR "R 406/788" OR "R-935/788" OR "R935/788" OR "R 935/788"
Treffer	18

Tabelle 4-140: Dokumentation der Suche in der International Clinical Trials Registry Platform

Datenbankname:	International Clinical Trials Registry Platform
Internetadresse:	apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Eingabeoberfläche:	Advanced Search Search
Datum der Suche:	18.03.2020
Suchstrategie:	[Intervention:] Fostamatinib OR FosD OR tamatinib OR R406 OR "R 406" OR R-406 OR "R 788" OR R788 OR R-788 OR R-935 OR R935 OR "R 935" OR R985788 OR R-985788 OR "R 985788" OR "R 935788" OR "R-935788" OR "R935788" OR SQ8A355 OR SQ8A3S5101 OR 901119-35-5
Treffer	18

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT zu Eltrombopag

Tabelle 4-141: Dokumentation der Suchstrategie in ClinicalTrials.gov

Datenbankname:	ClinicalTrials.gov
Internetadresse:	www.clinicaltrials.gov
Eingabeoberfläche:	Advanced Search
Datum der Suche:	04.05.2020
Suchstrategie:	eltrombopag OR 497115 OR promacta OR revolade OR SB-497115 OR SB-497115-GR OR "SB-497 115" OR 496775-61-2 OR 496775-62-3
Treffer	142

Tabelle 4-142: Dokumentation der Suchstrategie im EU Clinical Trials Register

Datenbankname:	EU Clinical Trials Register
Internetadresse:	www.clinicaltrialsregister.eu
Eingabeoberfläche:	Standard Search
Datum der Suche:	04.05.2020
Suchstrategie:	eltrombopag OR 497115 OR promacta OR revolade OR SB-497115 OR SB-497115-GR OR "SB-497 115" OR 496775-61-2 OR 496775-62-3
Treffer	49

Tabelle 4-143: Dokumentation der Suche in der International Clinical Trials Registry Platform

Datenbankname:	International Clinical Trials Registry Platform
Internetadresse:	apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Eingabeoberfläche:	Advanced Search Search
Datum der Suche:	19.06.2020
Suchstrategie:	eltrombopag OR 497115 OR promacta OR revolade OR SB-497115 OR SB-497115-GR OR SB-497 115 OR 496775-61-2 OR 496775-62-3
Treffer	200

Suche nach RCT zu Romiplostim

Tabelle 4-144: Dokumentation der Suchstrategie in ClinicalTrials.gov

Datenbankname:	ClinicalTrials.gov
Internetadresse:	www.clinicaltrials.gov
Eingabeoberfläche:	Advanced Search
Datum der Suche:	06.05.2020
Suchstrategie:	romiplostim OR AMG-531 OR AMG531 OR "AMG 531" OR Nplate OR romiplate OR 4267639-76-9 OR remiplistim
Treffer	66

Tabelle 4-145: Dokumentation der Suchstrategie im EU Clinical Trials Register

Datenbankname:	EU Clinical Trials Register
Internetadresse:	www.clinicaltrialsregister.eu
Eingabeoberfläche:	Standard Search
Datum der Suche:	06.05.2020
Suchstrategie:	romiplostim OR AMG-531 OR AMG531 OR “AMG 531” OR Nplate OR romiplate OR 4267639-76-9 OR remiplistim
Treffer	25

Tabelle 4-146: Dokumentation der Suche in der International Cinical Trials Registry Platform

Datenbankname:	International Clinical Trials Registry Platform
Internetadresse:	apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Eingabeoberfläche:	Advanced Search Search
Datum der Suche:	19.06.2020
Suchstrategie:	romiplostim OR AMG-531 OR AMG531 OR AMG 531 OR Nplate OR romiplate OR 4267639-76-9 OR remiplistim
Treffer	88

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suchstrategie zur Identifikation von weiteren Untersuchungen ist identisch mit der in Anhang 4-B1 beschriebenen.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Publikationen im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-147: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche

Zitat	Titel	Ausschlussgrund
[6]	Cheng, G., et al. (2011). "Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study." Lancet 377(9763): 393-402.	A5[a]
[7]	Kuter, D. J., et al. (2008). "Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial." Lancet 371(9610): 395-403.	A5[a]
[51]	Michel, M., et al. (2011). "Reduced corticosteroid use in adult patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim." Hematology 16(5): 274-277.	A5[b]
[52]	Gernsheimer, T. B., et al. (2010). "Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP)." J Thromb Haemost 8(6): 1372-1382.	A5[b]
[53]	Sanz, M. A., et al. (2011). "Analysis of EQ-5D scores from two phase 3 clinical trials of romiplostim in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP)." Value Health 14(1): 90-96.	A5[b]
a: Abweichende Operationalisierung von Endpunkten sowie Unterschiede im Studiendesign: In den Studien 047 und 047 konnten Patienten nach Woche 12 aufgrund des Nichtansprechens die Studie verlassen, was in den Studien zu Eltrombopag und Romiplostim nicht vorgesehen war. Hierdurch ist eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht mehr gegeben. b: Publikation bezieht sich auf dieselben Studien wie die Publikation von Kuter, et al. [7]		

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurden keine Publikationen im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurden keine Publikationen im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-148: Ausgeschlossene Studien aus Studienregistern - ClinicalTrials.gov

Nr	Titel	Registernummer	Ausschluss-grund
1	Kissei Pharmaceutical Co., Ltd. (2019): R788-1301 - A Phase III Study in Patients With Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in R788 - ClinicalTrials.gov (NCT04132050). Stand des Eintrags: 18.10.2019. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04132050	NCT04132050	3
2	Rigel Pharmaceuticals (2019): C-935788-058 - A Phase 3 Open Label Extension Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Warm Antibody Autoimmune Hemolytic Anemia - ClinicalTrials.gov (NCT04138927). Stand des Eintrags: 06.03.2020. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04138927	NCT04138927	1
3	Rigel Pharmaceuticals (2018): C-935788-057 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Warm Antibody Autoimmune Hemolytic Anemia - ClinicalTrials.gov (NCT03764618). Stand des Eintrags: 13.03.2020. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03764618	NCT03764618	1
4	Rigel Pharmaceuticals (2015): C-935788-053 - A Phase 2, Multi-Center, Open Label, Simon Two-Stage Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Warm Antibody Autoimmune Hemolytic Anemia - ClinicalTrials.gov (NCT02612558). Stand des Eintrags: 10.09.2019. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02612558	NCT02612558	1

5	Rigel Pharmaceuticals (2017): NONE - Expanded Access of Fostamatinib in Patients With Persistent or Chronic Relapsing/Refractory ITP - ClinicalTrials.gov (NCT03363334). Stand des Eintrags: 01.08.2018. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03363334	NCT03363334	5
6	Rigel Pharmaceuticals (2014): C-935788-049 2013-005454-30 (EudraCT Number) - A Phase 3 Open Label Extension Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura - ClinicalTrials.gov (NCT02077192). Stand des Eintrags: 10.09.2019. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02077192	NCT02077192	5
7	Rigel Pharmaceuticals (2014): C-935788-047 2013-005452-15 (EudraCT Number) - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura - ClinicalTrials.gov (NCT02076399). Stand des Eintrags: 12.02.2019. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02076399	NCT02076399	3
8	Rigel Pharmaceuticals (2014): C-935788-050 2014-000331-16 (EudraCT Number) - A Phase 2, Multi-Center, Randomised, Double-Blind, Ascending-Dose, Placebo-Controlled Clinical Study to Assess the Safety and Efficacy of Fostamatinib in the Treatment of IgA Nephropathy - ClinicalTrials.gov (NCT02112838). Stand des Eintrags: 27.06.2019. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02112838	NCT02112838	1
9	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2017): J1708 IRB00110406 (Other Identifier: JHM IRB) - Phase I Clinical Trial of Combined Fostamatinib and Paclitaxel in Ovarian Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03246074). Stand des Eintrags: 18.03.2020. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03246074	NCT03246074	1
10	AstraZeneca (2012): D4300C00020 - An Open-label, Single-center, Randomized, 4-way Crossover Study to Assess the Bioequivalence of R406 in Healthy Volunteers When 100 and 150mg of Fostamatinib Are Administered as the 13% Drug-loaded Tablet Versus the 38% Drug-loaded Tablet - ClinicalTrials.gov (NCT01645085). Stand des Eintrags: 19.03.2013. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01645085	NCT01645085	5

11	Rigel Pharmaceuticals (2014): C-935788-048 2013-005453-76 (EudraCT Number) - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura - ClinicalTrials.gov (NCT02076412). Stand des Eintrags: 25.01.2019. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02076412	NCT02076412	3
12	Rigel Pharmaceuticals (2015): C-935788-051 - A Phase 2, Multi-Centre, Open Label Extension Study of Fostamatinib in the Treatment of IgA Nephropathy for Patients Who Participated in Study C-935788-050 - ClinicalTrials.gov (NCT02433236). Stand des Eintrags: 23.10.2015. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02433236	NCT02433236	1
13	AstraZeneca (2012): D4300C00019 - An Open-label, Single-center, 2-Part, Randomized Study to Assess the Pharmacokinetics of R406 in Healthy Subjects When Fostamatinib 150 mg is Administered Alone in Fed and Fasted State and in Combination With Ranitidine in Fasted State, and to Assess the Relative Bioavailability of Process Variants of Tablets - ClinicalTrials.gov (NCT01682408). Stand des Eintrags: 28.12.2012. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01682408	NCT01682408	1
14	AstraZeneca (2012): D4300C00027 QBR112696 - A Study to Assess the Absolute Bioavailability of a Single Oral Dose of Fostamatinib With Respect to an Intravenous Micro Tracer Dose of [14C] R406 in Healthy Male Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT01598571). Stand des Eintrags: 22.08.2012. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01598571	NCT01598571	1
15	Imperial College London (2019): 18HH4488 2018-000027-14 (EudraCT Number) - A Phase 2, Pilot Study to Assess the Safety and Efficacy of Fostamatinib in the Treatment of Chronic Active Antibody Mediated Rejection in Renal Transplantation - ClinicalTrials.gov (NCT03991780). Stand des Eintrags: 21.06.2019. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03991780	NCT03991780	1
16	AstraZeneca (2011): D4300C00015 - An Open-Label, Non-Randomized, 2-Period, Single Center Study to Assess the Single Dose Pharmacokinetics of R406 in Healthy Subjects When Fostamatinib 150 mg is Administered Alone and in Combination With Rifampicin - ClinicalTrials.gov (NCT01336218). Stand des Eintrags: 22.07.2011. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01336218	NCT01336218	1

17	AstraZeneca (2011): D4300C00018 - An Open-label, Partially Randomized, 5-way Crossover Study in Healthy Volunteers to Assess the Relative Bioavailability of 100 and 150 mg Fostamatinib Tablets Compared With 50 mg Fostamatinib Tablets - ClinicalTrials.gov (NCT01387308). Stand des Eintrags: 28.10.2011. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01387308	NCT01387308	5
18	AstraZeneca (2010): D4300C00010 - An Open-label, Single-center Study to Assess the Pharmacokinetics of R406 in Subjects With Hepatic Impairment and in Healthy Subjects Following Administration of a Single Dose of Fostamatinib Disodium 150 mg - ClinicalTrials.gov (NCT01222455). Stand des Eintrags: 06.07.2011. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01222455	NCT01222455	5
19	AstraZeneca (2010): D4300C00011 - An Open-label, Single-Centre Study to Assess the Pharmacokinetics of R406 in Healthy Volunteers When Fostamatinib Disodium 150 mg is Administered Alone and in Combination With Verapamil - ClinicalTrials.gov (NCT01197781). Stand des Eintrags: 23.11.2010. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01197781	NCT01197781	5
20	National Cancer Institute (NCI) (2009): 090138 09-C-0138 - A Broad Multi-Histology Phase II Study of the Multi-Kinase Inhibitor R935788 (Fostamatinib Disodium) in Advanced Colorectal, Non-Small Cell Lung, Head and Neck, Hepatocellular and Renal Cell Carcinomas and Pheochromocytoma and Thyroid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT00923481). Stand des Eintrags: 30.09.2015. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00923481	NCT00923481	1
21	AstraZeneca (2008): C-935788-012 D4300C00021 - An Open-Label, Multicenter Extension Study to Evaluate the Safety of R935788 in Patients With Rheumatoid Arthritis Who Have Completed the Treatment Phase of a Rigel-Sponsored R935788 Study - ClinicalTrials.gov (NCT00805467). Stand des Eintrags: 25.06.2014. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00805467	NCT00805467	5
22	Rigel Pharmaceuticals (2008): C-935788-015 2008-004472-50 (EudraCT Number) - A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Dose Study of R935788 in Systemic Lupus Erythematosus Patients With Active Disease - ClinicalTrials.gov (NCT00752999). Stand des Eintrags: 30.04.2012. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00752999	NCT00752999	3

23	Rigel Pharmaceuticals (2008): D4300C00022 C-935788-007 (Other Identifier: Rigel Pharmaceuticals) - A Phase II, Open-Label, Efficacy and Safety, Ascending Dose, Pilot Study of be Fostamatinib Disodium/R935788 for the Treatment of Adult Refractory Immune Thrombocytopenic Purpura - ClinicalTrials.gov (NCT00706342). Stand des Eintrags: 03.06.2016. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00706342	NCT00706342	5
24	AstraZeneca (2010): D4300C00009 - An Open-label, Phase I Study to Assess the Pharmacokinetics of R406 in Subjects With Renal Impairment Compared to Healthy Subjects Following Administration of a Single Dose of Fostamatinib 150 mg - ClinicalTrials.gov (NCT01245790). Stand des Eintrags: 16.06.2011. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01245790	NCT01245790	5
25	Rigel Pharmaceuticals (2008): C-935788-010 - A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Dose Study of Two Doses of R935788 in Rheumatoid Arthritis Patients Failing to Respond to Methotrexate - ClinicalTrials.gov (NCT00665925). Stand des Eintrags: 16.09.2016. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00665925	NCT00665925	3
26	Rigel Pharmaceuticals (2008): C-935788-011 - A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Dose Study of R935788 in Patients With Rheumatoid Arthritis Who Have Failed at Least One Biologic - ClinicalTrials.gov (NCT00665626). Stand des Eintrags: 01.05.2017. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00665626	NCT00665626	3
27	Stefanie Sarantopoulos, MD, PhD. (2015): Pro00064227 - A Phase I Trial of Fostamatinib and Chronic Graft vs. Host Disease Development After Allogeneic Stem Cell Transplantation - ClinicalTrials.gov (NCT02611063). Stand des Eintrags: 14.03.2019. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02611063	NCT02611063	1
28	Rigel Pharmaceuticals (2007): D4300C00023 C-935788-009 (Other Identifier: Rigel Pharmaceuticals) - A Phase I/II Multi-Center, Open Label Trial of the Safety and Efficacy of Fostamatinib in Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT00446095). Stand des Eintrags: 19.09.2016. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00446095	NCT00446095	5

29	Rigel Pharmaceuticals (2006): C-935788-006 - A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Dose, Dose Ranging Study to Evaluate Up to Three Doses of R935788 in Rheumatoid Arthritis Patients Failing to Respond to Methotrexate - ClinicalTrials.gov (NCT00326339). Stand des Eintrags: 20.04.2009. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00326339	NCT00326339	3
30	AstraZeneca (2011): D4300C00013 - An Open-Label, Single Centre Study to Assess the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin When Co-Administered With Fostamatinib in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01311622). Stand des Eintrags: 31.01.2013. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01311622	NCT01311622	1
31	AstraZeneca (2010): D4300C00007 - A Phase I, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Oral Fostamatinib Disodium in Healthy Japanese and White Subjects After Single and Multiple Ascending Doses - ClinicalTrials.gov (NCT01167868). Stand des Eintrags: 07.02.2013. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01167868	NCT01167868	1
32	AstraZeneca (2012): D4300C00032 - A Phase I, Open-label Study to Assess the Pharmacokinetics of Oral Fostamatinib in Healthy Japanese Subjects After Single and Multiple Doses - ClinicalTrials.gov (NCT01608542). Stand des Eintrags: 19.12.2012. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01608542	NCT01608542	5
33	AstraZeneca (2011): D4300C00012 - A Single-blind, Placebo-controlled, 2-period, Fixed Sequence Study to Determine the Effects of Coadministration of Fostamatinib 100 mg Twice Daily on the Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive in Healthy Female Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01276262). Stand des Eintrags: 20.02.2012. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01276262	NCT01276262	3
34	AstraZeneca (2011): D4300C00026 - An Open-Label, Non-Randomised, 2-Period, Single Centre Study to Assess the Pharmacokinetics of Digoxin in Healthy Subjects When Administered Alone and in Combination With Fostamatinib 100 mg Twice Daily - ClinicalTrials.gov (NCT01355354). Stand des Eintrags: 06.10.2011. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01355354	NCT01355354	5

35	AstraZeneca (2011): D4302C00001 - Phase II Trial to Evaluate the Efficacy of Fostamatinib in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma(DLBCL) - ClinicalTrials.gov (NCT01499303). Stand des Eintrags: 22.08.2014. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01499303	NCT01499303	1
36	Rigel Pharmaceuticals (2008): D4300C00024 C-935788-017 (Other Identifier: Rigel Pharmaceuticals) - Phase II, Multicenter, Simon Two-Stage Study of Fostamatinib Disodium in Patients With Relapsed or Refractory T-Cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT00798096). Stand des Eintrags: 19.09.2016. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00798096	NCT00798096	1
37	AstraZeneca (2010): D4300C00016 - An Open-label, Randomized, Four-way Crossover Study in Healthy Male Subjects to Assess the Relative Bioavailability of 4 Different Fostamatinib Tablets - ClinicalTrials.gov (NCT01208155). Stand des Eintrags: 08.12.2010. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01208155	NCT01208155	5
38	AstraZeneca (2010): D4300C00002 2010-020744-35 (EudraCT Number) - (OSKIRA-2): A Phase III, Multi-centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of Two Dosing Regimens of Fostamatinib Disodium in Rheumatoid Arthritis Patients With an Inadequate Response to DMARDs - ClinicalTrials.gov (NCT01197534). Stand des Eintrags: 17.04.2014. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01197534	NCT01197534	1
39	AstraZeneca (2010): D4300C00001 2010-020743-12 (EudraCT Number) - (OSKIRA-1): A Phase III, Multi-centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of Two Dosing Regimens of Fostamatinib Disodium in Rheumatoid Arthritis Patients With an Inadequate Response to Methotrexate - ClinicalTrials.gov (NCT01197521). Stand des Eintrags: 07.04.2014. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01197521	NCT01197521	1
40	AstraZeneca (2012): D4300C00029 - (OSKIRA-Asia-1X): A Long-term Study to Assess the Safety of Fostamatinib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Asia - ClinicalTrials.gov (NCT01640054). Stand des Eintrags: 28.03.2014. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01640054	NCT01640054	1

41	AstraZeneca (2010): D4300C00003 2010-020745-27 (EudraCT Number) - (OSKIRA-3): A Phase III, Multi-centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of Two Dosing Regimens of Fostamatinib Disodium in Rheumatoid Arthritis Patients With Inadequate Response to a TNF-alpha Antagonist - ClinicalTrials.gov (NCT01197755). Stand des Eintrags: 07.04.2014. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01197755	NCT01197755	1
42	AstraZeneca (2012): D4300C00039 - An Open-label, Non-randomized, 2-Period, Fixed Sequence, Single-center Study to Assess the Pharmacokinetics of Rosuvastatin and Simvastatin in Healthy Subjects When Administered Alone and in Combination With Fostamatinib 100 mg Twice Daily - ClinicalTrials.gov (NCT01725230). Stand des Eintrags: 04.02.2013. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01725230	NCT01725230	5
43	AstraZeneca (2011): D4300C00014 - An Open-Label, Single Center Study to Assess the Pharmacokinetics of Pioglitazone in Healthy Subjects When Administered Alone and in Combination With Fostamatinib 100 mg Twice Daily - ClinicalTrials.gov (NCT01309854). Stand des Eintrags: 07.07.2011. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01309854	NCT01309854	5
44	AstraZeneca (2010): D4300C00005 2010-020892-22 (EudraCT Number) - (OSKIRA-X): A Long-term Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Rheumatoid Arthritis - ClinicalTrials.gov (NCT01242514). Stand des Eintrags: 04.04.2014. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01242514	NCT01242514	1
45	AstraZeneca (2012): D4300C00008 - (OSKIRA-Asia-1): A Multi-centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Dose Ranging Study in Asia Evaluating Efficacy and Safety of Fostamatinib in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Who Are Inadequate Responders to Methotrexate Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT01569074). Stand des Eintrags: 07.04.2014. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01569074	NCT01569074	1
46	AstraZeneca (2012): D4300C00033 2011-006070-73 - OSKIRA-ABPM: A Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of the Effect of Fostamatinib 100 mg Twice Daily on 24-hour Ambulatory Blood Pressure in Patients With Rheumatoid Arthritis - ClinicalTrials.gov (NCT01563978). Stand des Eintrags: 08.05.2014. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01563978	NCT01563978	1

47	AstraZeneca (2010): D4300C00004 2010-023692-26 (EudraCT Number) - (OSKIRA-4): A Phase IIB, Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of the Efficacy and Safety of Fostamatinib Disodium Monotherapy Compared With Adalimumab Monotherapy in Patients With Active Rheumatoid Arthritis - ClinicalTrials.gov (NCT01264770). Stand des Eintrags: 06.05.2014. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01264770	NCT01264770	1
48	AstraZeneca (2014): D4300C00004Sub - A Phase IIB, Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of the Efficacy and Safety of Fostamatinib Disodium Monotherapy Compared With Placebo or Adalimumab Monotherapy in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Magnetic Resonance Imaging Sub-Study - ClinicalTrials.gov (NCT02092961). Stand des Eintrags: 25.06.2014. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02092961	NCT02092961	1
49	Singapore National Eye Centre (2010): R788/72/2010 - Comparison of Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) and VisuMax Femtosecond Laser In Situ Keratomileusis (FemtoLASIK): A Randomized, Non-inferiority Trial - ClinicalTrials.gov (NCT01216475). Stand des Eintrags: 20.07.2016. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01216475	NCT01216475	1
50	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2000): 935 R01HL063841 (U.S. NIH Grant/Contract) - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT00006419). Stand des Eintrags: 16.03.2016. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00006419	NCT00006419	1
51	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University (2019): WuZYLab-WD - The Individual Therapy for Patients With Wilson's Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03957720). Stand des Eintrags: 21.05.2019. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03957720	NCT03957720	1
52	UCB Biopharma S.P.R.L. (2018): PS0008 2016-003392-22 (EudraCT Number) - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study With an Active-Controlled Initial Treatment Period Followed by a Dose-Blind Maintenance Treatment Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov (NCT03412747). Stand des Eintrags: 11.02.2020. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03412747	NCT03412747	1

Tabelle 4-149: Ausgeschlossene Studien aus Studienregistern - EU-CTR

Nr	Titel	Registernummer	Ausschluss-grund
1	Rigel Pharmaceuticals, Inc. (2019): C-935788-057 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Warm Antibody Autoimmune Hemolytic Anemia - EU-CTR (2018-004774-97). [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004774-97	2018-004774-97	1
2	AstraZeneca AB (2008): C-935788-012 - An Open-Label, Multicenter Extension Study to Evaluate the Safety of R935788 in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Have Completed the Treatment Phase of a Rigel-Sponsored R935788 Study - EU-CTR (2008-000744-13). [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000744-13	2008-000744-13	5
3	Rigel Pharmaceuticals, Inc. (2019): C-935788-058 - A Phase 3 Open Label Extension Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Warm Antibody Autoimmune Hemolytic Anemia - EU-CTR (2019-001882-34). [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001882-34	2019-001882-34	5
4	Rigel Pharmaceuticals, Inc. (2008): C-935788-010 - A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Dose Study of Two Doses of R935788 in Rheumatoid Arthritis Patients Failing to Respond to Methotrexate - EU-CTR (2008-000742-30). [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000742-30	2008-000742-30	1
5	Rigel Pharmaceuticals Inc (2014): C-935788-050 - A Phase 2, Multi-Center, Randomised, Double-Blind, Ascending-Dose, Placebo-Controlled Clinical Study to Assess the Safety and Efficacy of Fostamatinib in the Treatment of IgA Nephropathy - EU-CTR (2014-000331-16). [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000331-16	2014-000331-16	1
6	Rigel Pharmaceuticals, Inc. (2011): D4302C00001 - Phase II Trial to Evaluate the Efficacy of Fostamatinib in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - EU-CTR (2011-005371-16). [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005371-16	2011-005371-16	1
7	AstraZeneca AB (2010): D4300C00004 - (OSKIRA-4): A Phase IIB, Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of the Efficacy and Safety of Fostamatinib Disodium Monotherapy Compared with Adalimumab Monotherapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis - EU-CTR (2010-023692-26). [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023692-26	2010-023692-26	1
8	AstraZeneca AB (2012): D4300C00033 - A Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of the Effect of Fostamatinib 100 mg Twice Daily on 24-hour Ambulatory Blood Pressure in Patients with Rheumatoid Arthritis - EU-CTR (Post trial, patients continued treatment will be at the discretion of the investigator and according to local	2010-020892-22	1

	practice. Use of the IMP will be restricted to this study. Patients who successfully complete the scheduled treatment period, or those requiring a dose reduction, will have the opportunity to enter into a separate long-term extension study (Protocol: D4300C00005, EudraCT Number: 2010-020892-22).). [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:Post trial, patients continued treatment will be at the discretion of the investigator and according to local practice. Use of the IMP will be restricted to this study. Patients who successfully complete the scheduled treatment period, or those requiring a dose reduction, will have the opportunity to enter into a separate long-term extension study (Protocol: D4300C00005, EudraCT Number: 2010-020892-22).		
9	Rigel Pharmaceuticals, Inc. (2008): C-935788-011 - A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Dose Study of R935788 in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Have Failed at Least One Biologic - EU-CTR (2008-000743-34). [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000743-34	2008-000743-34	1
10	Rigel Pharmaceuticals, Inc. (2014): C-935788-049 - A Phase 3 Open Label Extension Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura - EU-CTR (2013-005454-30). [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005454-30	2013-005454-30	5
11	AstraZeneca AB (2010): D4300C00005 - A Long-term Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Fostamatinib Disodium (FosD) in the Treatment of Rheumatoid Arthritis - EU-CTR (2010-020892-22). [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020892-22	2010-020892-22	1
12	Rigel Pharmaceuticals, Inc. (2014): C-935788-047 - A Phase 3, Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura - EU-CTR (2013-005452-15). [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005452-15	2013-005452-15	3
13	Rigel Pharmaceuticals, Inc. (2014): C-935788-048 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura - EU-CTR (2013-005453-76). [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005453-76	2013-005453-76	3
14	AstraZeneca AB (2010): D4300C00001 - A Phase III, Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of Two Dosing Regimens of Fostamatinib Disodium in Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Methotrexate - EU-CTR (2010-020743-12). [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020743-12	2010-020743-12	1
15	AstraZeneca AB (2010): D4300C00003 - A Phase III, Multi-Centre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of Two Dosing Regimens of Fostamatinib Disodium in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to a TNF-alpha antagonist - EU-CTR (2010-020745-27). [Zugriff: 18.03.2020]. URL:	2010-020745-27	1

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020745-27		
16	AstraZeneca AB (2010): D4300C0002 - A Phase III, Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of Two Dosing Regimens of Fostamatinib Disodium in Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to DMARDs - EU-CTR (2010-020744-35). [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020744-35	2010-020744-35	1
17	Imperial College London (2019): T-19-11318v19 - A Phase 2, Pilot Study to Assess the Safety and Efficacy of Fostamatinib in the Treatment Chronic Active Antibody Mediated Rejection in Renal Transplantation - EU-CTR (2018-000027-14). [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000027-14	2018-000027-14	1
18	POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI (2009): 4/2009 - R788 as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia - EU-CTR (2009-009034-32). [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009034-32	2009-009034-32	1

Tabelle 4-150: Ausschluss von Studien aus Studienregistern - WHO ICTRP

Nr	Titel	Registernummer	Ausschluss-grund
1	Rigel Pharmaceuticals, Inc. (2008): C-935788-011 - A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Dose Study of R935788 in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Have Failed at Least One Biologic - WHO ICTRP (2008-000743-34). Stand des Eintrags: 02.11.2013. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000743-34-BE	2008-000743-34	1
2	AstraZeneca AB (2010): D4300C00003 NCT01197755 - A Phase III, Multi-Centre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of Two Dosing Regimens of Fostamatinib Disodium in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to a TNF-alpha antagonist - OSKIRA - 3 - WHO ICTRP (2010-020745-27). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020745-27-BE	2010-020745-27	1
3	AstraZeneca AB (2010): D4300C00001 - A Phase III, Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of Two Dosing Regimens of Fostamatinib Disodium in Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Methotrexate - OSKIRA - 1 - WHO ICTRP (2010-020743-12). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020743-12-GB	2010-020743-12	1
4	AstraZeneca AB (2008): C-935788-012 - An Open-Label, Multicenter Extension Study to Evaluate the Safety of R935788 in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Have Completed the Treatment Phase of a Rigel-Sponsored R935788 Study - WHO ICTRP (2008-000744-13). Stand des Eintrags: 02.01.2014. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000744-13-DE	2008-000744-13	1
5	Rigel Pharmaceuticals (2014): 2014-000331-16 C-935788-050 - A Phase 2, Multi-Center, Randomised, Double-Blind, Ascending-Dose, Placebo-Controlled Clinical Study to Assess the Safety and Efficacy of Fostamatinib in the Treatment of IgA Nephropathy - WHO ICTRP (NCT02112838). Stand des Eintrags: 02.01.2019. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02112838	NCT02112838	1
6	Rigel Pharmaceuticals, Inc. (2019): 2018-004774-97-GB C-935788-057 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Warm Antibody Autoimmune Hemolytic Anemia - WHO ICTRP (2018-004774-97). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-	2018-004774-97	1

	004774-97-CZ		
7	Rigel Pharmaceuticals, Inc. (2019): 2018-004774-97-GB C-935788-057 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Warm Antibody Autoimmune Hemolytic Anemia - WHO ICTRP (2018-004774-97). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004774-97-BG	2018-004774-97	1
8	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2017): J1708 - Phase I Clinical Trial of Combined Fostamatinib and Paclitaxel in Ovarian Cancer - WHO ICTRP (NCT03246074). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03246074	NCT03246074	1
9	Stefanie Sarantopoulos, MD, PhD. (2015): Pro00064227 - A Phase I Trial of Fostamatinib and Chronic Graft vs. Host Disease Development After Allogeneic Stem Cell Transplantation - WHO ICTRP (NCT02611063). Stand des Eintrags: 02.03.2019. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611063	NCT02611063	1
10	Kissei Pharmaceutical Co., Ltd. (2019): R788-1301 - A Phase III Study in Patients With Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in R788 - WHO ICTRP (NCT04132050). Stand des Eintrags: 02.10.2019. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04132050	NCT04132050	3
11	Rigel Pharmaceuticals (2015): 2014-000331-16 C-935788-050 NCT02112838 - A Phase 2, Multi-Center, Randomised, Double-Blind, Ascending-Dose, Placebo-Controlled Clinical Study to Assess the Safety and Efficacy of Fostamatinib in the Treatment of IgA Nephropathy - WHO ICTRP (DRKS00008803). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008803	DRKS00008803	1
12	Imperial College London (2019): 18HH4488 2018-000027-14 - A Phase 2, Pilot Study to Assess the Safety and Efficacy of Fostamatinib in the Treatment of Chronic Active Antibody Mediated Rejection in Renal Transplantation - WHO ICTRP (NCT03991780). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03991780	NCT03991780	1
13	Rigel Pharmaceuticals (2014): 2013-005454-30 C-935788-049 - A Phase 3 Open Label Extension Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura - WHO ICTRP (NCT02077192). Stand des Eintrags: 03.09.2019. [Zugriff: 18.03.2020]. URL:	NCT02077192	5

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02077192		
14	Rigel Pharmaceuticals, Inc. (2019): C-935788-058 - A Phase 3 Open Label Extension Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Warm Antibody Autoimmune Hemolytic Anemia - WHO ICTRP (2019-001882-34). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001882-34-ES	2019-001882-34	5
15	Rigel Pharmaceuticals, Inc. (2019): 2018-004774-97-GB C-935788-057 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Warm Antibody Autoimmune Hemolytic Anemia - WHO ICTRP (2018-004774-97). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004774-97-HU	2018-004774-97	1
16	Rigel Pharmaceuticals, Inc. (2019): C-935788-057 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Warm Antibody Autoimmune Hemolytic Anemia - WHO ICTRP (2018-004774-97). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004774-97-GB	2018-004774-97	5
17	Rigel Pharmaceuticals, Inc. (2019): 2019-001882-34-ES C-935788-058 - A Phase 3 Open Label Extension Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Warm Antibody Autoimmune Hemolytic Anemia - WHO ICTRP (2019-001882-34). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001882-34-GB	2019-001882-34	1
18	Rigel Pharmaceuticals (2018): C-935788-057 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Warm Antibody Autoimmune Hemolytic Anemia - WHO ICTRP (NCT03764618). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03764618	NCT03764618	1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Eltrombopag

Tabelle 4-151: Liste der ausgeschlossenen Studien aus Studienregistern – ClinicalTrials.gov

Nr	Titel	Registernummer	Ausschluss-grund
1	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2020): 200021 20-H-0021 - Treatment of Refractory Diamond-Blackfan Anemia With Eltrombopag - ClinicalTrials.gov (NCT04269889). Stand des Eintrags: 20.03.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04269889	NCT04269889	1
2	Peking University People's Hospital (2019): ZXH-ITP2019 - A Prospective Observational Study of Switching Eltrombopag and Recombinant Human Thrombopoietin In Primary Immune Thrombocytopenia - ClinicalTrials.gov (NCT04214951). Stand des Eintrags: 03.01.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04214951	NCT04214951	5
3	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2020): 200033 20-H-0033 - Early Initiation of Oral Therapy With Cyclosporine and Eltrombopag for Treatment Naive Severe Aplastic Anemia (SAA) - ClinicalTrials.gov (NCT04304820). Stand des Eintrags: 20.03.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04304820	NCT04304820	1
4	Assiut University (2019): Eltrombopag in ITP - Efficacy of Eltrombopag in Chronic Immune Thrombocytopenia in Pediatrics - ClinicalTrials.gov (NCT04102033). Stand des Eintrags: 25.09.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04102033	NCT04102033	1
5	Novartis Pharmaceuticals (2019): CETB115E2202 - A Non-randomized, Open-label, Multi-center, Phase II Study to Assess the Safety and Efficacy of Eltrombopag in Chinese Subjects With Refractory or Relapsed Severe Aplastic Anemia - ClinicalTrials.gov (NCT03988608). Stand des Eintrags: 11.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03988608	NCT03988608	5
6	University Hospital, Lille (2019): 2017_52 2018-001157-27 (EudraCT Number) - RevErsing Poor GrAft Function With eLtrombopag After allogeneIc Hematopoietic Cell trAnsplantation: a Prospective, Phase II Study by the SFGM-TC - ClinicalTrials.gov (NCT03948529). Stand des Eintrags: 04.12.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03948529	NCT03948529	1
7	Baylor College of Medicine (2019): H-42131 CETB115JUS33T (Other Identifier: Novartis) ICON 3 (Other Identifier: ICON Consortium) - A Phase III Study of Eltrombopag vs Standard Front Line Management for Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia in Children - ClinicalTrials.gov (NCT03939637). Stand des Eintrags: 21.02.2020. [Zugriff:	NCT03939637	1

	20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03939637		
8	Shandong Provincial Hospital (2019): SDPH001 - The Prospective Randomized Controlled Clinical Study of Eltrombopag on Hematopoietic Reconstruction After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation - ClinicalTrials.gov (NCT03902041). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03902041	NCT03902041	1
9	Seoul National University Hospital (2020): 0620200130 - Phase II Trial of Romiplostim With Danazol in Patients With Eltrombopag-resistant Immune Thrombocytopenia - ClinicalTrials.gov (NCT04289207). Stand des Eintrags: 28.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04289207	NCT04289207	1
10	Humanity & Health Medical Group Limited (2019): HHRC_ITP - A Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Eltrombopag Plus Pulsed Dexamethasone as First Line Therapy for Subjects With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) - ClinicalTrials.gov (NCT03830749). Stand des Eintrags: 17.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03830749	NCT03830749	1
11	Wuhan Union Hospital, China (2018): T18008-A - Efficacy and Safety of rhTPO and Eltrombopag in the Treatment of Chinese Adults With Primary Immune Thrombocytopenia (ITP):a Multicenter, Double-blind, Randomized, Controlled Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03771378). Stand des Eintrags: 15.11.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03771378	NCT03771378	3
12	Shandong University (2018): ITP-Diacerein - A Prospective, Open, Multicenter Clinical Trial of Eltrombopag Combined With Diacerein in the Management of Eltrombopag-inefficient or Relapsed ITP - ClinicalTrials.gov (NCT03754634). Stand des Eintrags: 24.01.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03754634	NCT03754634	5
13	Novartis Pharmaceuticals (2018): CETB115EES03 2018-001129-15 (EudraCT Number) - The ELTION Study - A Multicenter Open-label Interventional Study of Eltrombopag in Patients With Poor Graft Function After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation - ClinicalTrials.gov (NCT03718533). Stand des Eintrags: 26.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03718533	NCT03718533	5
14	Nanfang Hospital of Southern Medical University (2018): Eltrombopag-AML-2018 - Eltrombopag Used in Thrombocytopenia After Comsolidation Therapy in Acute Myeloid Leukemia (AML) - ClinicalTrials.gov (NCT03701217). Stand des Eintrags: 09.10.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03701217	NCT03701217	1
15	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital (2018): IHBDH-IIT2018006 - A Multicenter Single-arm Study to	NCT03664518	1

	Evaluate the Efficacy and Safety of Eltrombopag for Thrombocytopenia in Chinese Patients With Chronic HBV Infection - ClinicalTrials.gov (NCT03664518). Stand des Eintrags: 05.03.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03664518		
16	University Hospital, Toulouse (2018): RC31/16/8913 2017-004489-88 (Other Identifier: EudraCT Number) - Evaluation of Perioperative Eltrombopag for the Management of Elective Surgery and Invasive Acts in Patients With Inherited Thrombocytopenia - ClinicalTrials.gov (NCT03638817). Stand des Eintrags: 20.08.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03638817	NCT03638817	1
17	French Innovative Leukemia Organisation (2018): EPAG 2015 - A Phase II Randomized Placebo-controlled Study to Assess the Impact on Outcome of Eltrombopag Administered to Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia Receiving Induction Chemotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT03603795). Stand des Eintrags: 24.10.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03603795	NCT03603795	1
18	Novartis Pharmaceuticals (2018): CETB115J2411 2018-000452-18 (EudraCT Number) - A Phase II, Open-label, Prospective, Single-arm, Study to Assess Ability of Eltrombopag to Induce Sustained Remission in Subjects With ITP Who Are Refractory or Relapsed After First-line Steroids - ClinicalTrials.gov (NCT03524612). Stand des Eintrags: 18.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03524612	NCT03524612	5
19	Shenzhen Second People's Hospital (2018): 201803070044 - Eltrombopag vs. Recombinant Human Thrombopoietin to Increase Platelet Level After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: an Equivalent, Open-label, Randomized-controlled Study - ClinicalTrials.gov (NCT03515096). Stand des Eintrags: 12.03.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03515096	NCT03515096	1
20	The First Affiliated Hospital of Soochow University (2018): Eltrombopag For PGF - A Prospective Single-arm Study to Assess Efficacy and Safety of Eltrombopag For Secondary Poor Graft Function Post Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation - ClinicalTrials.gov (NCT03437603). Stand des Eintrags: 19.02.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03437603	NCT03437603	5
21	Federal Research Institute of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (2017): NCPHOI-2016-01 - A Phase II Multicenter Randomized Study of Eltrombopag Combined With Cyclosporine and hATG Versus hATG and CsA as First Line Treatment in Pediatric Patients With Severe Acquired Aplastic Anemia - ClinicalTrials.gov (NCT03413306). Stand des Eintrags: 03.10.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03413306	NCT03413306	1
22	Nayera Hazaa Elsherif (2018): GPVI-ITP - Evaluation of the Effect of Eltrombopag on the Expression of Platelet Collagen	NCT03412188	1

	Receptor Glycoprotein VI (GPVI) in Pediatric Patients With Chronic and Persistent Immune Thrombocytopenia. - ClinicalTrials.gov (NCT03412188). Stand des Eintrags: 14.08.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03412188		
23	Assiut University (2017): MAAhmed - Randomized Clinical Trial of the Use of Eltrombopag in Children With Idiopathic Aplastic Anemia - ClinicalTrials.gov (NCT03243656). Stand des Eintrags: 31.12.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03243656	NCT03243656	1
24	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2017): 170121 17-H-0121 - Eltrombopag for Patients With Fanconi Anemia - ClinicalTrials.gov (NCT03206086). Stand des Eintrags: 05.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03206086	NCT03206086	1
25	Novartis Pharmaceuticals (2017): CETB115E2201 - A Phase II, Open-label, Non-controlled, Intra-patient Dose-escalation Study to Characterize the Pharmacokinetics After Oral Administration of Eltrombopag in Pediatric Patients With Refractory, Relapsed or Treatment Naive Severe Aplastic Anemia or Recurrent Aplastic Anemia - ClinicalTrials.gov (NCT03025698). Stand des Eintrags: 14.01.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03025698	NCT03025698	5
26	Novartis Pharmaceuticals (2016): CETB115E2403 - SOAR Trial, A Two-part Study: Interventional Phase II Single-arm Trial to Assess Efficacy and Safety of Eltrombopag Combined With Cyclosporine as First Line Therapy in Patients With Severe Acquired Aplastic Anemia, and an Extension With up to 60-months Follow-up - ClinicalTrials.gov (NCT02998645). Stand des Eintrags: 11.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02998645	NCT02998645	1
27	Associazione Qol-one (2016): QOL-ONE Rev2MDS - Efficacy of Eltrombopag Plus Lenalidomide Combination Therapy in Patients With IPSS Low and Intermediate-risk Myelodysplastic Syndrome With Isolated del5q: a Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study - QOL-ONE Rev2MDS - ClinicalTrials.gov (NCT02928419). Stand des Eintrags: 25.09.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02928419	NCT02928419	1
28	Associazione Qol-one (2016): Eqol_MDS - Eltrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia Due to Low- and Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (EQol-MDS) - ClinicalTrials.gov (NCT02912208). Stand des Eintrags: 12.12.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02912208	NCT02912208	1
29	Armed Forces Bone Marrow Transplant Center, Rawalpindi, Pakistan (2016): AFBMTC_ITP_2016 - Association of FC Gamma RIIIA Polymorphism and Thrombopoietin (THPO) Expression With Response to TPO Agonists in Refractory ITP and the Impact of Therapy on B and T Cells Subsets in the Patients With Mutated Genotypes - ClinicalTrials.gov	NCT02877212	1

	(NCT02877212). Stand des Eintrags: 24.08.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02877212		
30	Hospital Universitario Dr. Jose E. Gonzalez (2016): HE14-021 - Low-dose Rituximab in Combination With Eltrombopag and High-dose Dexamethasone as Frontline Treatment for Immune Thrombocytopenia - ClinicalTrials.gov (NCT02834286). Stand des Eintrags: 15.07.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02834286	NCT02834286	1
31	B. Höchsmann (2016): 9345 - Efficacy and Safety of Thrombopoetin-Receptor Agonist Eltrombopag in in Combination With Ciclosporin A in Moderate Aplastic Anemia (EMAA): Prospective Randomized Multicenter Study - ClinicalTrials.gov (NCT02773225). Stand des Eintrags: 05.02.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02773225	NCT02773225	1
32	Technische Universität Dresden (2015): TUD-DELTA1-063 2014-003150-13 (EudraCT Number) - A Randomized Placebo-controlled Phase 2 Study of Decitabine With or Without Eltrombopag in AML Patients ≥65 Years of Age Not Eligible for Intensive Chemotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT02446145). Stand des Eintrags: 06.01.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02446145	NCT02446145	1
33	IRCCS Policlinico S. Matteo (2015): Eltrombo-IT-2014 - Eltrombopag for Inherited Thrombocytopenias - ClinicalTrials.gov (NCT02422394). Stand des Eintrags: 21.08.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02422394	NCT02422394	1
34	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (2015): ITP0815 2015-001327-23 (EudraCT Number) - Eltrombopag as Second Line Therapy in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia (ESTIT Study) in an Attempt to Achieve Long-term Remission: a Single Arm Multicenter Phase II Clinical and Biological Study - ClinicalTrials.gov (NCT02402998). Stand des Eintrags: 06.08.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02402998	NCT02402998	5
35	Novartis Pharmaceuticals (2015): 201793 - A Non-randomized, Phase II Study of Eltrombopag in Combination With Rabbit Anti-thymocyte Globulin/Cyclosporine A (ATG/CsA) in Subjects With Moderate or More Severe Aplastic Anemia Who Have Not Received Prior ATG/Anti-lymphocyte Globulin (ALG)-Based Immunosuppressive Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT02404025). Stand des Eintrags: 26.07.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02404025	NCT02404025	1
36	Groupe Francophone des Myelodysplasies (2014): GFM-LMMC-Eltrombopag 2013-001779-19 (EudraCT Number) - A Phase I/II Study of Eltrombopag in Patients With Chronic Myelomonocytic Leukemia and Thrombocytopenia - ClinicalTrials.gov (NCT02323178). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff:	NCT02323178	1

	20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02323178		
37	GlaxoSmithKline (2014): 201583 - A Phase I, Open-label, Randomized, Three-period Cross-over Study Evaluating the Effect of Cyclosporine on the Pharmacokinetics of Eltrombopag in Healthy Adult Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02281370). Stand des Eintrags: 13.11.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02281370	NCT02281370	5
38	GlaxoSmithKline (2014): 200338 - An Open-label Single-dose Pharmacokinetic Study of an Oral Formulation in Tablets Containing Eltrombopag 50 mg (Revolade, Glaxosmithkline Mexico, S.A. De C.V.) in Healthy Volunteers Under Fasting Conditions - ClinicalTrials.gov (NCT02254434). Stand des Eintrags: 13.11.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02254434	NCT02254434	5
39	Novartis Pharmaceuticals (2013): 117366 CETB115BRU01 (Other Identifier: Novartis) 2017-004082-27 (EudraCT Number) - An Extension Study of Eltrombopag in Pediatric Patients With Chronic Immune (Idiopathic) Thrombocytopenia Purpura (ITP) - ClinicalTrials.gov (NCT02201290). Stand des Eintrags: 05.07.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02201290	NCT02201290	1
40	Novartis Pharmaceuticals (2014): 112121 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III, Multi-centre Study of Eltrombopag or Placebo in Combination With Azacitidine in Subjects With IPSS Intermediate-1, Intermediate 2 and High-risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) SUPPORT: A StUdy of eltromboPag in myelodysPlastic SyndrOmes Receiving azaciTidine - ClinicalTrials.gov (NCT02158936). Stand des Eintrags: 12.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02158936	NCT02158936	1
41	Novartis Pharmaceuticals (2014): 200926 CETB115E1201 (Other Identifier: Novartis) - A Non-randomized, Open-label, Phase II Study to Assess the Safety and Efficacy of Eltrombopag in Japanese Subjects With Refractory, Moderate or More Severe Aplastic Anemia - ClinicalTrials.gov (NCT02148133). Stand des Eintrags: 03.05.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02148133	NCT02148133	5
42	Chang Gung Memorial Hospital (2014): 102-4363A3 - A Randomized, Double Blind Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Eltrombopag as a Rescue of Isolated Chemotherapy-induced Thrombocytopenia in Patients With Solid Tumor - ClinicalTrials.gov (NCT02093325). Stand des Eintrags: 24.10.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02093325	NCT02093325	1
43	European Group for Blood and Marrow Transplantation (2014): EBMT-RACE 2014-000363-40 (EudraCT Number) - A Prospective Randomized Multicenter Study Comparing Horse Antithymocyte Globuline (hATG) + Cyclosporine A (CsA) With or Without Eltrombopag as Front-line Therapy for Severe Aplastic Anemia Patients. - ClinicalTrials.gov (NCT02099747).	NCT02099747	1

	Stand des Eintrags: 12.08.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02099747		
44	Case Comprehensive Cancer Center (2014): CASE4913 NCI-2014-00252 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) CASE4913 (Other Identifier: Case Comprehensive Cancer Center) P30CA043703 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Single Arm, Phase II Study of Eltrombopag to Enhance Platelet Count Recovery in Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia Undergoing Remission Induction Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT02071901). Stand des Eintrags: 30.08.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02071901	NCT02071901	5
45	M.D. Anderson Cancer Center (2013): 2013-0590 NCI-2014-01276 (Registry Identifier: NCI CTRP) - Phase II Study of Eltrombopag in Combination With Decitabine in Subjects With Advanced Myelodysplastic Syndrome - ClinicalTrials.gov (NCT02010645). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02010645	NCT02010645	1
46	Weill Medical College of Cornell University (2013): 1310014390 - A Retrospective Chart Review of Thirty Three Children Who Have Received Clinical Treatment With Either Romiplostim or Eltrombopag From 2009-2013 - ClinicalTrials.gov (NCT01974232). Stand des Eintrags: 01.02.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01974232	NCT01974232	5
47	moshe yeshurun (2013): 0195-13 - Eltrombopag for Enhancing Platelet Engraftment in Pediatric Patients Undergoing Cord Blood Transplantation - ClinicalTrials.gov (NCT01940562). Stand des Eintrags: 16.06.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01940562	NCT01940562	1
48	M.D. Anderson Cancer Center (2013): 2012-0920 NCI-2013-02348 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2012-0920 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) P30CA016672 (U.S. NIH Grant/Contract) - Safety and Efficacy of Eltrombopag in Patients Undergoing Cord Blood or Haploidentical Bone Marrow Transplantation - ClinicalTrials.gov (NCT01927731). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01927731	NCT01927731	1
49	M.D. Anderson Cancer Center (2013): 2013-0225 NCI-2013-02252 (Registry Identifier: NCI CTRP) - Phase II Study of Eltrombopag With or Without Continuation of Hypomethylating Agent After Hypomethylating Agent Failure For Patients With Myelodysplastic Syndrome (MDS) - ClinicalTrials.gov (NCT01893372). Stand des Eintrags: 18.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01893372	NCT01893372	1
50	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2013): 130133 13-H-0133 - Extended Dosing With Eltrombopag in Refractory Severe Aplastic Anemia - ClinicalTrials.gov	NCT01891994	1

	(NCT01891994). Stand des Eintrags: 10.03.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01891994		
51	Novartis Pharmaceuticals (2013): 117146 2013-000642-20 (EudraCT Number) - A Randomized, Blinded, Placebo-Controlled, Dose Finding Study to Assess the Safety and Efficacy of the Oral Thrombopoietin Receptor Agonist, Eltrombopag, Administered to Subjects With Acute Myelogenous Leukaemia (AML) Receiving Induction Chemotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT01890746). Stand des Eintrags: 11.09.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01890746	NCT01890746	1
52	Weill Medical College of Cornell University (2012): 116862 - Safety and Efficacy of Eltrombopag at Escalated Doses up to 150mg in Patients With Persistent and Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) Not Responsive to 75 mg - ClinicalTrials.gov (NCT01880047). Stand des Eintrags: 11.06.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01880047	NCT01880047	2
53	Novartis Pharmaceuticals (2013): 200170 2013-001371-20 (EudraCT Number) CETB115A2X01B (Other Identifier: Novartis) - Study 200170: A Rollover Study to Provide Continued Treatment With Eltrombopag - ClinicalTrials.gov (NCT01957176). Stand des Eintrags: 19.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01957176	NCT01957176	5
54	Shandong University (2013): ITP-eltrombopag - A Prospective, Multicenter Study on the Alteration of Different Immune Parameters in ITP Patients Receiving Eltrombopag Treatment. - ClinicalTrials.gov (NCT01864512). Stand des Eintrags: 20.04.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01864512	NCT01864512	4
55	University of Texas Southwestern Medical Center (2013): STU 032013-020 - Study of Quadruple Therapy With Eltrombopag for Chronic Hepatitis C - ClinicalTrials.gov (NCT01821625). Stand des Eintrags: 13.11.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01821625	NCT01821625	1
56	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (2013): ITP0511 2011-004608-39 (EudraCT Number) - Eltrombopag in Patients With Delayed Post Transplant Thrombocytopenia. - ClinicalTrials.gov (NCT01791101). Stand des Eintrags: 23.10.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01791101	NCT01791101	1
57	Amit Verma (2013): 2012-407 NCI-2013-01219 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 20-12-407 12-007 RV--MDS-PI-0645 115479 2012-407 (Other Identifier: Albert Einstein College of Medicine) P30CA013330 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase II Study of Lenalidomide and Eltrombopag in Patients With Symptomatic Anemia in Low or Intermediate I Myelodysplastic Syndrome (MDS) - ClinicalTrials.gov (NCT01772420). Stand des Eintrags:	NCT01772420	1

	06.09.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01772420		
58	Novartis Pharmaceuticals (2012): 113765 CETB115B2301 (Other Identifier: Novartis) - A Multicenter, Randomized, Double-Blind and Open-label Phase III Study To Compare The Efficacy And Safety Of Eltrombopag With Placebo In Chinese Chronic ITP Patients - ClinicalTrials.gov (NCT01762761). Stand des Eintrags: 03.12.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01762761	NCT01762761	5
59	Rabin Medical Center (2012): 7114 - Eltrombopag for Enhancing Platelet Engraftment in Adult Patients Undergoing Cord Blood Transplantation - ClinicalTrials.gov (NCT01757145). Stand des Eintrags: 19.06.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01757145	NCT01757145	1
60	University of Utah (2012): HCI54443 ELT115895 (Other Identifier: Novartis) - Efficacy and Safety of Eltrombopag In Patients With Severe and Very Severe Aplastic Anemia - ClinicalTrials.gov (NCT01703169). Stand des Eintrags: 19.10.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01703169	NCT01703169	1
61	GlaxoSmithKline (2012): 116010 - A Phase I, Open-label, Three-Period, Single Sequence, Crossover Study Evaluating the Drug-Drug Interaction Between Eltrombopag and Boceprevir and Between Eltrombopag and Telaprevir in Healthy Adult Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01657552). Stand des Eintrags: 13.11.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01657552	NCT01657552	5
62	PrECOG, LLC. (2012): PrE0901 ELT114465 (Other Grant/Funding Number: GSK/Novartis) - Phase I Dose Finding/Phase II Placebo-Controlled Trial of Eltrombopag During Consolidation Therapy in Adults With Acute Myeloid Leukemia (AML) in Complete Remission - ClinicalTrials.gov (NCT01656252). Stand des Eintrags: 28.06.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01656252	NCT01656252	1
63	Hospital Universitario Dr. Jose E. Gonzalez (2012): HE12-010 - Eltrombopag and High-dose Dexamethasone as First Line Treatment for Immune Thrombocytopenia - ClinicalTrials.gov (NCT01652599). Stand des Eintrags: 07.01.2014. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01652599	NCT01652599	1
64	GlaxoSmithKline (2012): 116101 - Non-randomised, Open Label, Multi-centre Phase II Study to Assess the Efficacy and Safety of SB-497115-GR in Thrombocytopenic Subjects With Chronic Hepatitis C and Compensated Liver Cirrhosis. - ClinicalTrials.gov (NCT01636778). Stand des Eintrags: 01.03.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01636778	NCT01636778	5
65	McMaster University (2012): M-EIBS-A-12 - Treatment of thromBocytopenia With EltRombopag or Intravenous Immune	NCT01621204	1

	Globulin (IVIG) Before and DurING Invasive Procedures in Patients With Immune ThrombocytoPenia- BRIDGING ITP Study - ClinicalTrials.gov (NCT01621204). Stand des Eintrags: 20.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01621204		
66	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2012): 120150 12-H-0150 - Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression in Treatment-Naive Severe Aplastic Anemia - ClinicalTrials.gov (NCT01623167). Stand des Eintrags: 11.12.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01623167	NCT01623167	1
67	Fondazione Progetto Ematologia (2012): VI-Plt-01 - Open Label Multicenter Study of Eltrombopag for the Treatment of Immune ThrombocytoPenia (ITP) Secondary to Chronic Lymphoproliferative Disorders (LPDs) - ClinicalTrials.gov (NCT01610180). Stand des Eintrags: 16.07.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01610180	NCT01610180	5
68	Henri Mondor University Hospital (2012): TPO-r switch TPO-r Switch in ITP - Eltrombopag and Romiplostim Used Alternatively in Patients With Immune Thrombopenia (ITP). - ClinicalTrials.gov (NCT01618734). Stand des Eintrags: 13.06.2012. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01618734	NCT01618734	5
69	Roswell Park Cancer Institute (2012): I 206111 NCI-2012-00215 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - Phase I Dose-Finding Study of Eltrombopag Following High Dose Cytarabine and Mitoxantrone in Relapsed/Refractory Patients With Acute Myeloid Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT01550185). Stand des Eintrags: 06.04.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01550185	NCT01550185	1
70	Peter MacCallum Cancer Centre, Australia (2011): 11/111 - A Pilot Study of Oral Vorinostat Plus Oral Eltrombopag Support in Patients With Lymphoma (VEIL) - ClinicalTrials.gov (NCT01500538). Stand des Eintrags: 15.02.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01500538	NCT01500538	1
71	GlaxoSmithKline (2011): 115450 2011-002184-17 (EudraCT Number) - A Two Part, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled and Open-label Study to Investigate the Efficacy, Safety and Tolerability of Eltrombopag, a Thrombopoietin Receptor Agonist, in Pediatric Patients With Previously Treated Chronic Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP). PETIT2: Eltrombopag in PEdiatric Patients With Thrombocytopenia From ITP - ClinicalTrials.gov (NCT01520909). Stand des Eintrags: 10.03.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01520909	NCT01520909	1
72	Duke University (2011): Pro00032798 - A Phase I/II Open-label Study of Eltrombopag for the Prevention of Chemotherapy	NCT01491594	5

	Induced Thrombocytopenia (CIT) in Subjects With Advanced Soft Tissue and Bone Sarcomas Receiving Gemcitabine and Docetaxel Chemotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT01491594). Stand des Eintrags: 02.04.2014. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01491594		
73	Peter MacCallum Cancer Centre, Australia (2011): 10/78 - A Single Arm Pilot Study of Azacitidine in Myelodysplastic Syndrome / Acute Myeloid Leukaemia, With Eltrombopag Support for Thrombocytopenia. - ClinicalTrials.gov (NCT01488565). Stand des Eintrags: 15.02.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01488565	NCT01488565	1
74	Dana-Farber Cancer Institute (2011): 11-373 - A Phase II Study of Eltrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients Undergoing Therapy for Relapsed Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT01484314). Stand des Eintrags: 15.03.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01484314	NCT01484314	1
75	Nordic MDS Group (2011): 2010-023663-18 - A Pilot Phase I Dose Finding Safety Study of a Thrombopoietin-receptor Agonist, Eltrombopag, in Patients With Myelodysplastic Syndrome Treated With Azacitidine - ClinicalTrials.gov (NCT01481220). Stand des Eintrags: 03.05.2013. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01481220	NCT01481220	1
76	Novartis Pharmaceuticals (2011): 114968 2011-000114-19 (EudraCT Number) - A Three-part Study of Eltrombopag in Thrombocytopenic Subjects With Myelodysplastic Syndromes or Acute Myeloid Leukemia (Part 1: Open-label, Part 2: Randomized, Double-blind, Part 3: Extension) - ClinicalTrials.gov (NCT01440374). Stand des Eintrags: 05.06.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01440374	NCT01440374	1
77	GlaxoSmithKline (2011): 113922 - Outcomes Comparison of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Patients Switched to Eltrombopag and Romiplostim - ClinicalTrials.gov (NCT01439321). Stand des Eintrags: 25.06.2012. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01439321	NCT01439321	5
78	Eisai Inc. (2011): E5501-G000-305 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group Trial With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Versus Eltrombopag, in Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) - ClinicalTrials.gov (NCT01433978). Stand des Eintrags: 06.02.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01433978	NCT01433978	3
79	M.D. Anderson Cancer Center (2011): 2011-0319 NCI-2011-03336 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2011-0319 (Other Identifier: M D Anderson Cancer	NCT01428635	1

	Center) P30CA016672 (U.S. NIH Grant/Contract) - Eltrombopag for the Management of Thrombocytopenia Associated With Tyrosine Kinase Therapy in Patients With Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Myelofibrosis (MF) - ClinicalTrials.gov (NCT01428635). Stand des Eintrags: 26.09.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01428635		
80	GlaxoSmithKline (2011): 115885 EPI40664 (Other Identifier: GSK) WEUSKOP5410 (Other Identifier: GSK) - WEUSKOP5410: A Retrospective Observational Non-Interventional Nested Case Control Study to Evaluate the Risk for Thromboembolic Events Associated With Surgery and Eltrombopag Exposure in the ENABLE Studies - ClinicalTrials.gov (NCT01458080). Stand des Eintrags: 09.12.2013. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01458080	NCT01458080	5
81	Novartis Pharmaceuticals (2011): 114877 CETB115B1401 (Other Identifier: Novartis) - Drug Use Investigation for REVOLADE (Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) - ClinicalTrials.gov (NCT01416311). Stand des Eintrags: 30.10.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01416311	NCT01416311	5
82	University of Ulm (2011): CLL2S 2010-023022-20 (EudraCT Number) - A Phase I/II, Multi-centre Trial to Assess the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Eltrombopag, Administered to Thrombocytopenic Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Prior to Alkylating Agents and/or Purine Analogue-based Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT01397149). Stand des Eintrags: 28.05.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01397149	NCT01397149	1
83	Weill Medical College of Cornell University (2011): 1003010950 - End of EXTEND: Observing for Sustained Response Despite Discontinuation of Medication in Patients With Persistent and Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) Treated With Eltrombopag - ClinicalTrials.gov (NCT01386723). Stand des Eintrags: 17.07.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01386723	NCT01386723	5
84	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2011): 110134 11-H-0134 - A Pilot Study of a Thrombopoietin-Receptor Agonist (TPO-R Agonist), Eltrombopag, in Moderate Aplastic Anemia Patients - ClinicalTrials.gov (NCT01328587). Stand des Eintrags: 23.04.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01328587	NCT01328587	1
85	Dana-Farber Cancer Institute (2011): 10-346 - A Pilot Study to Evaluate the Effect of Eltrombopag Plus G-CSF on Human CD34+ Cell Mobilization and Ex Vivo Colony Proliferative Capacity in Patients With Multiple Myeloma Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation - ClinicalTrials.gov (NCT01286675). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01286675	NCT01286675	1

86	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2011): MCC-16523 - A Sequential Two-Stage Dose Escalation Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Eltrombopag in Myelodysplastic Syndrome (MDS) Patients With Thrombocytopenia Who Progressed or Are Resistant to Hypomethylating Agents - ClinicalTrials.gov (NCT01286038). Stand des Eintrags: 04.03.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01286038	NCT01286038	1
87	GlaxoSmithKline (2010): 114013 - Systematic Review of the Clinical and Cost Effectiveness of Treatments for Idiopathic (Immune) Thrombocytopenic Purpura (ITP): Direct Meta Analysis - ClinicalTrials.gov (NCT01235988). Stand des Eintrags: 07.06.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01235988	NCT01235988	5
88	University of Cincinnati (2010): UCC-H1 - A Phase II Study of Eltrombopag in Platelet Refractory Thrombocytopenia - ClinicalTrials.gov (NCT01194167). Stand des Eintrags: 25.11.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01194167	NCT01194167	5
89	M.D. Anderson Cancer Center (2010): 2010-0123 NCI-2012-01905 (Registry Identifier: NCI CTRP) - A Phase II Trial of Eltrombopag for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Thrombocytopenia - ClinicalTrials.gov (NCT01168921). Stand des Eintrags: 30.01.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01168921	NCT01168921	1
90	GlaxoSmithKline (2010): 112765 - A Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Two-Phase, Sequential Cohort, Dose Finding Study to Assess the Safety and Efficacy of an Oral Thrombopoietin Receptor Agonist, Eltrombopag (SB-497115-GR), Administered to Patients With Solid Tumors Receiving Gemcitabine Monotherapy or the Combination of Gemcitabine Plus Carboplatin or Cisplatin - ClinicalTrials.gov (NCT01147809). Stand des Eintrags: 18.04.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01147809	NCT01147809	1
91	GlaxoSmithKline (2010): 114014 - Indirect Comparison of Efficacy of Treatments for Idiopathic Immune Thrombocytopenic Purpura - Review of Platelet Responses and Bleeding Events - ClinicalTrials.gov (NCT01236014). Stand des Eintrags: 07.06.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01236014	NCT01236014	5
92	IRCCS Policlinico S. Matteo (2010): Eltrombopag-MYH9-2008 - An Exploratory Phase II Dose Escalation Study of Eltrombopag in MYH9 Related Disease - ClinicalTrials.gov (NCT01133860). Stand des Eintrags: 26.07.2011. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01133860	NCT01133860	1
93	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (2010): UPCC 17409 - A Phase I/II Study of Eltrombopag in Elderly Patients With AML - ClinicalTrials.gov (NCT01113502).	NCT01113502	1

	Stand des Eintrags: 21.09.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01113502		
94	GlaxoSmithKline (2010): 112940 - A Longitudinal 2-year Bone Marrow Study of Eltrombopag Olamine (SB-497115-GR) in Previously Treated Adults, With Chronic Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) - ClinicalTrials.gov (NCT01098487). Stand des Eintrags: 12.03.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01098487	NCT01098487	4
95	GlaxoSmithKline (2010): 111718 - A Randomized, Open-label, Five-period, Balanced Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of an Eltrombopag Powder for Oral Suspension (PfOS) Formulation Relative to the Commercial 25 mg Tablet Formulation and to Evaluate Administration of the PfOS Formulation With and Separated 2 Hours From a High Calcium Meal in Healthy Adult Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01072162). Stand des Eintrags: 14.11.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01072162	NCT01072162	1
96	GlaxoSmithKline (2010): 113327 WE4032 (Other Identifier: GSK) - Promacta Pregnancy Registry - ClinicalTrials.gov (NCT01064336). Stand des Eintrags: 25.07.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01064336	NCT01064336	5
97	GlaxoSmithKline (2010): 113101 - A Phase IV Study Evaluating Eltrombopag Concentrations in Breast Milk of Nursing Mothers Taking Eltrombopag - ClinicalTrials.gov (NCT01055600). Stand des Eintrags: 13.05.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01055600	NCT01055600	1
98	M.D. Anderson Cancer Center (2009): 2009-0106 NCI-2011-01099 (Registry Identifier: NCI CTRP) - Eltrombopag for Post Transplant Thrombocytopenia - ClinicalTrials.gov (NCT01000051). Stand des Eintrags: 30.07.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01000051	NCT01000051	1
99	GlaxoSmithKline (2009): 108392 - An Open-label, Multi-centre Rollover Study to Assess the Safety and Efficacy of Eltrombopag in Thrombocytopenic Subjects With Hepatitis C Virus (HCV) Infection Who Are Otherwise Eligible to Initiate Antiviral Therapy (Peginterferon Alfa-2a or Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin) - ClinicalTrials.gov (NCT00996216). Stand des Eintrags: 06.12.2013. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00996216	NCT00996216	5
100	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2009): 090199 09-H-0199 - A Pilot Study of a Thrombopoietin-Receptor Agonist (TPO-R Agonist), Eltrombopag, in Patients With Low to Int-2 Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) - ClinicalTrials.gov (NCT00961064). Stand des Eintrags: 22.08.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00961064	NCT00961064	1

101	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2009): 090154 09-H-0154 (Other Identifier: The National Institutes of Health) - A Pilot Study of a Thrombopoietin-Receptor Agonist (TPO-R Agonist), Eltrombopag, in Aplastic Anemia Patients With Immunosuppressive-Therapy Refractory Thrombocytopenia - ClinicalTrials.gov (NCT00922883). Stand des Eintrags: 20.03.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00922883	NCT00922883	1
102	Weill Medical College of Cornell University (2009): 0801009600 - Effects Of Eltrombopag On Thrombocytopenia, Platelet Function and Bleeding In Patients With Wiskott-Aldrich Syndrome/X-Linked Thrombocytopenia. - ClinicalTrials.gov (NCT00909363). Stand des Eintrags: 18.03.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00909363	NCT00909363	1
103	GlaxoSmithKline (2009): 108062 - A Three Part, Staggered Cohort, Open-label and Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Study to Investigate the Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Eltrombopag, a Thrombopoietin Receptor Agonist, in Previously Treated Pediatric Patients With Chronic ITP. - ClinicalTrials.gov (NCT00908037). Stand des Eintrags: 12.10.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00908037	NCT00908037	1
104	Jane Liesveld (2009): RSRB00028043 - Phase I Study of Eltrombopag for Promoting Thrombopoiesis in Patients Undergoing Stem Cell Transplantation After Total Body Irradiation - ClinicalTrials.gov (NCT00903929). Stand des Eintrags: 05.05.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00903929	NCT00903929	1
105	GlaxoSmithKline (2009): 112509 - Study PMA112509, a Phase I/II Study of Eltrombopag in Thrombocytopenic Subjects With Advanced Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Secondary Acute Myeloid Leukemia After MDS (sAML/MDS) - ClinicalTrials.gov (NCT00903422). Stand des Eintrags: 13.11.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00903422	NCT00903422	1
106	Weill Medical College of Cornell University (2009): 0809009980 - The Effect of Eltrombopag on Platelet Survival: the Role of the B-cell L Extra Large (BcL-xL) Pathway - ClinicalTrials.gov (NCT00902018). Stand des Eintrags: 18.03.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00902018	NCT00902018	5
107	Ingrid Pabinger, MD (2009): IP-001 Eltrombopag 112650 - Assessment of Platelet Function in Patients With Chronic Autoimmune Thrombocytopenic Purpura (cAITP) Treated With the Thrombopoietin Receptor (MPL) Agonist Eltrombopag. - ClinicalTrials.gov (NCT00888901). Stand des Eintrags: 20.04.2012. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00888901	NCT00888901	5
108	Zealand University Hospital (2011): TPO-SJ-227 - Long-term Safety Study of Treatment With the Thrombopoietin Agonists	NCT01443351	5

	Eltrombopag and Romiplostim in Patients With Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) - ClinicalTrials.gov (NCT01443351). Stand des Eintrags: 11.09.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01443351		
109	GlaxoSmithKline (2009): 111913 - TPL111913, a Multi-centre, Open Label, Dose Ranging Phase II Study to Assess Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Eltrombopag in Japanese Thrombocytopenic Subjects With Chronic Liver Disease - ClinicalTrials.gov (NCT00861601). Stand des Eintrags: 12.05.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00861601	NCT00861601	5
110	GlaxoSmithKline (2009): 111716 - A Phase I, Open-label, Single Sequence, Crossover Study Evaluating the Safety and the Pharmacokinetics of Lopinavir/Ritonavir and Eltrombopag Given Alone and When Co-administered in Healthy Adult Subjects. - ClinicalTrials.gov (NCT00833378). Stand des Eintrags: 14.11.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00833378	NCT00833378	5
111	GlaxoSmithKline (2009): 111433 - Clinical Evaluation of Eltrombopag in Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP)-An Extension Study of Eltrombopag in Subjects, With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP), Previously Enrolled in an Eltrombopag Study TRA108109 (NCT00540423)-<Phase III Study> - ClinicalTrials.gov (NCT00828750). Stand des Eintrags: 17.09.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00828750	NCT00828750	5
112	GlaxoSmithKline (2008): TRA106914 - A Phase I, Double-blind, Placebo and Observer-blind Positive Controlled, Randomized, Parallel Group Study in Healthy Subjects to Investigate the Photoirritant Potential of Eltrombopag - ClinicalTrials.gov (NCT00688272). Stand des Eintrags: 17.11.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00688272	NCT00688272	1
113	GlaxoSmithKline (2008): TPL104054 - Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Eltrombopag to Reduce the Need for Platelet Transfusion in Thrombocytopenic Subjects With Chronic Liver Disease Undergoing Elective Invasive Procedures - ClinicalTrials.gov (NCT00678587). Stand des Eintrags: 12.10.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00678587	NCT00678587	1
114	GlaxoSmithKline (2008): TRA108132 - LENS - Long-term Eltrombopag Observational Study - A Long Term Observational Ocular Safety Follow-up Study in Adults Who Have Received Study Medication (SB-497115-GR / Eltrombopag Olamine or Placebo) in a Phase II or III Clinical Study Evaluating Eltrombopag - ClinicalTrials.gov (NCT00643929). Stand des Eintrags: 23.03.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00643929	NCT00643929	5
115	GlaxoSmithKline (2007): 108109 - Clinical Evaluation of SB-497115-GR in Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura	NCT00540423	2

	(ITP) -A Multicenter Study in Subjects With Chronic ITP Receiving a Double-Blind, Placebo-Controlled, Short-Term Treatment Followed by an Open-Label, Uncontrolled, Long-Term Treatment- <Phase II/III Study> - ClinicalTrials.gov (NCT00540423). Stand des Eintrags: 30.03.2011. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00540423		
116	GlaxoSmithKline (2007): TPL108390 - Randomised, Placebo-controlled, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Eltrombopag in Thrombocytopenic Subjects With Hepatitis C Virus (HCV) Infection Who Are Otherwise Eligible to Initiate Antiviral Therapy (Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin) - ClinicalTrials.gov (NCT00529568). Stand des Eintrags: 05.11.2013. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00529568	NCT00529568	1
117	GlaxoSmithKline (2007): TPL103922 - Randomised, Placebo-controlled, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Eltrombopag in Thrombocytopenic Subjects With Hepatitis C Virus (HCV) Infection Who Are Otherwise Eligible to Initiate Antiviral Therapy (Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin - ClinicalTrials.gov (NCT00516321). Stand des Eintrags: 05.11.2013. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00516321	NCT00516321	1
118	GlaxoSmithKline (2007): TRA110087 - Eltrombopag Pediatric Formulation Taste Testing in Healthy Adult Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT00487968). Stand des Eintrags: 19.03.2012. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00487968	NCT00487968	1
119	GlaxoSmithKline (2007): TRA104412 - An Open-Label, Non-Randomized Pharmacokinetic and Safety Study of a Single Oral Dose of 50 mg Eltrombopag in Healthy Subjects and in Subjects With Mild, Moderate, or Severe Renal Impairment - ClinicalTrials.gov (NCT00442871). Stand des Eintrags: 13.11.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00442871	NCT00442871	5
120	GlaxoSmithKline (2007): TRA108057 - An Open-label Repeat Dosing Study of Eltrombopag Olamine (SB-497115-GR) in Adult Subjects, With Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) - ClinicalTrials.gov (NCT00424177). Stand des Eintrags: 30.07.2013. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00424177	NCT00424177	5
121	GlaxoSmithKline (2006): TRA102537 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Study, to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Eltrombopag Olamine (SB-497115-GR), a Thrombopoietin Receptor Agonist, Administered for 6 Months as Oral Tablets Once Daily in Adult Subjects With Previously Treated Chronic ITP. - ClinicalTrials.gov (NCT00370331). Stand des Eintrags: 18.04.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00370331	NCT00370331	5

122	GlaxoSmithKline (2006): TRA103452 - An Open-Label, Non-Randomized Pharmacokinetic and Safety Study of a Single Oral Dose of 50mg Eltrombopag in Healthy Subjects and in Volunteers With Mild, Moderate or Severe Hepatic Impairment - ClinicalTrials.gov (NCT00359463). Stand des Eintrags: 13.11.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00359463	NCT00359463	5
123	GlaxoSmithKline (2006): TRC105499 - An Open-label, Dose Ranging Study to Assess the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of an Oral Thrombopoietin Receptor Agonist (Eltrombopag) Administered to Subjects Receiving Adriamycin and Ifosfamide (AI) Regimen - ClinicalTrials.gov (NCT00358540). Stand des Eintrags: 13.11.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00358540	NCT00358540	5
124	Novartis Pharmaceuticals (2006): TRA105325 - EXTEND (Eltrombopag Extended Dosing Study): An Extension Study of Eltrombopag Olamine (SB-497115-GR) in Adults, With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP), Previously Enrolled in an Eltrombopag Study. - ClinicalTrials.gov (NCT00351468). Stand des Eintrags: 17.04.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00351468	NCT00351468	5
125	Novartis (2012): 116951 WWE116951 (Other Identifier: GSK) EPI40685 (Other Identifier: GSK) - An Observational Follow-up Study of Patients Who Experienced Thromboembolic Events in the ENABLE Studies - ClinicalTrials.gov (NCT01715779). Stand des Eintrags: 08.04.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01715779	NCT01715779	5
126	GlaxoSmithKline (2005): TPL102357 - A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multi-Centre, Dose-Ranging, Parallel Group, Phase II Study to Assess Efficacy, Safety/Tolerability, and Pharmacokinetics of a Thrombopoietin Receptor Agonist, SB-497115-GR, When Administered as 30, 50, and 75 mg Once Daily for 12 Weeks in Subjects With - ClinicalTrials.gov (NCT00110799). Stand des Eintrags: 04.06.2012. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00110799	NCT00110799	1
127	GlaxoSmithKline (2005): 497115/003 - A Double-Blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Parallel Group, Dose Ranging Study to Assess the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of an Oral Thrombopoietin Receptor Agonist(SB497115-GR) Administered at 50, 75, and 100 mg to Cancer Patients Receiving Multiple Cycles of Chemotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT00102726). Stand des Eintrags: 23.03.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00102726	NCT00102726	1
128	GlaxoSmithKline (2005): TRA100773 - See Detailed Description - ClinicalTrials.gov (NCT00102739). Stand des Eintrags: 15.04.2013. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00102739	NCT00102739	5

129	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (2014): ITP0714 - Response Rate and Response Duration After Discontinuation of Treatment With Thrombopoietin Receptor Agonists in Patients Affected by Primary Immune Thrombocytopenia (pITP): Retrospective Study - ClinicalTrials.gov (NCT02298075). Stand des Eintrags: 23.10.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02298075	NCT02298075	5
130	Wei Zhao (2019): Antineoplastic Drugs001 - Dose Individualization of Antineoplastic Drugs and Anti-Infective Drug in Children With Hematoplastic Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03844360). Stand des Eintrags: 10.01.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03844360	NCT03844360	1
131	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (2014): ITP0614 - Use of TPO-mimetics to Prepare for Splenectomy in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia. Brooklyn Observational Retrospective Study. - ClinicalTrials.gov (NCT02063763). Stand des Eintrags: 06.08.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02063763	NCT02063763	1
132	Safaa AA Khaled (2019): SKhaled19 - Treatment With Thrombopoietin Mimetic Plus Immunosuppressive Therapy in Egyptian Patients With Aplastic Anaemia - ClinicalTrials.gov (NCT03896971). Stand des Eintrags: 17.06.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03896971	NCT03896971	1
133	Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd. (2012): SHR-TPOP1 - A Phase I, Randomized, Placebo-controlled, Ascending Single And Multiple Oral Dose Study To Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics Of Hetrombopag Olamine (SHR8735 Olamine) In Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01830660). Stand des Eintrags: 06.04.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01830660	NCT01830660	1
134	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2016): P150956 2016-001786-93 (EudraCT Number) - Rate of Prolonged Response After Stopping Thrombopoietin-receptor Agonists Treatment in Immune Thrombocytopenia: a Prospective Multicenter Open Study - ClinicalTrials.gov (NCT03119974). Stand des Eintrags: 18.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03119974	NCT03119974	5
135	University Hospital, Toulouse (2019): RC31/17/0148 - Risk Factors for Thrombosis in Immune Thrombocytopenia - ClinicalTrials.gov (NCT03820960). Stand des Eintrags: 26.04.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03820960	NCT03820960	5
136	Boston Children’s Hospital (2013): P00008709 - ICON1: Physician Treatment Decisions and Patient-Reported Outcomes in Pediatric Refractory Immune Thrombocytopenia - ClinicalTrials.gov (NCT01971684). Stand des Eintrags:	NCT01971684	1

	24.01.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01971684		
137	Protalex, Inc. (2015): PRTX-100-202 - A Phase 1/2, Open-Label, Dose Escalation Study of PRTX-100 in Adult Patients With Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenia - ClinicalTrials.gov (NCT02401061). Stand des Eintrags: 05.07.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02401061	NCT02401061	5
138	Asociacion Instituto Biodonostia (2019): AIBiodonostia - Ambispective Observational Study to Evaluate the Incidence and Management of Aplastic Anemia in Spain - ClinicalTrials.gov (NCT04001686). Stand des Eintrags: 28.06.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04001686	NCT04001686	5
139	Peking Union Medical College Hospital (2020): TPO - A Randomized Trial of Recombinant Human Thrombopoietin Versus Placebo for Low/Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes With Thrombocytopenia - ClinicalTrials.gov (NCT04324060). Stand des Eintrags: 27.03.2020. [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04324060	NCT04324060	1
140	Federal Research Institute of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (2020): NCPHOI-2020-03 - Randomized, Two-arm Single-center Phase II Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of Romiplostim Versus Eltrombopag in the Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Wiskott-Aldrich Syndrome - ClinicalTrials.gov (NCT04371939). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04371939	NCT04371939	1
141	Novartis Pharmaceuticals (2020): CETB115JDE01 - A Phase II, Randomized (1:1) Open Label Study to Assess the Efficacy and Safety of Eltrombopag in Combination With Dexamethasone Compared to Dexamethasone, as First-line Treatment in Adult Patients With Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia - ClinicalTrials.gov (NCT04346654). Stand des Eintrags: 15.04.2020. [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04346654	NCT04346654	1
142	Novartis Pharmaceuticals (2020): CETB115G2201 - A Non-randomized, Open Label, Multi-center, Phase II Study to Assess the Safety and Efficacy of Eltrombopag in Combination With Rabbit Anti-thymocyte Globulin (r-ATG) and Cyclosporine A (CsA) in East-Asian Patients With Treatment Naive Severe Aplastic Anemia - ClinicalTrials.gov (NCT04328727). Stand des Eintrags: 31.03.2020. [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04328727	NCT04328727	1

Tabelle 4-152: Liste der ausgeschlossenen Studien aus Studienregistern - EU-CTR

Nr	Titel	Registernummer	Ausschluss-grund
1	Glaxosmithkline Research and Development Ltd (2011): TRA115450 - A two part, double-blind, randomized, placebo-controlled and open-label study to investigate the efficacy, safety and tolerability of eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist, in pediatric patients with previously treated chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP). - EU-CTR (2011-002184-17). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002184-17	2011-002184-17	5
2	GlaxoSmithKline S.A. (2009): TRA108062 - A three part, staggered cohort, open-label and double blind, randomized, placebo controlled study to investigate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist, in previously treated pediatric patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). - EU-CTR (2006-002946-13). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002946-13	2006-002946-13	5
3	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2011): TRC114968 - ASPIRE: A Study of EltromboPag In Myelodysplastic SyndRomes and AcutE Myeloid Leukemia - EU-CTR (2011-000114-19). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000114-19	2011-000114-19	1
4	Novartis Pharma AG (2018): ETB115J2411 - A phase II, open-label, prospective, single-arm, study to assess ability of eltrombopag to induce sustained remission in subjects with ITP who are refractory or relapsed after first-line steroids (TAPER) - EU-CTR (2018-000452-18). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000452-18	2018-000452-18	5
5	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2013): 200170 - Treatment with Eltrombopag - EU-CTR (2013-001371-20). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001371-20	2013-001371-20	5
6	GlaxoSmithKline (2010): TRA112940 - A longitudinal 2-year bone marrow study of eltrombopag olamine (SB-497115-GR) in previously treated adults, with chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP). - EU-CTR (2009-010421-39). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010421-39	2009-010421-39	1

7	University of Crete (2013): TRA114389 - Study of the effect of the thrombopoietin receptor agonist eltrombopag on thrombocytopenia and megakaryopoiesis of patients with lower and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes. - EU-CTR (2012-004886-42). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004886-42	2012-004886-42	1
8	National Heart, Lung, and Blood (2018): CETB115AUS01T - Eltrombopag added to standard immunosuppression in treatment-naïve severe aplastic anemia. - EU-CTR (2017-004364-35). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004364-35	2017-004364-35	1
9	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2012): TRC112765 - A Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Two-Phase, Sequential Cohort, Dose Finding Study to Assess the Safety and Efficacy of an Oral Thrombopoietin Receptor Agonist, Eltrombopag (SB-497115-GR), Administered to Patients with Solid Tumors Receiving Gemcitabine monotherapy or the combination of Gemcitabine Plus Carboplatin or Cisplatin - EU-CTR (2009-014858-15). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014858-15	2009-014858-15	1
10	Novartis Pharma AG (2017): CETB115E2201 - A phase II, open-label, non-controlled, intra-patient dose escalation study to characterize the pharmacokinetics after oral administration of eltrombopag in pediatric patients with refractory, relapsed or treatment naïve severe aplastic anemia or recurrent aplastic anemia. - EU-CTR (2015-003166-91). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003166-91	2015-003166-91	5
11	ASSOCIAZIONE QOL-ONE (2016): QOLONERev2MDS - Efficacy of eltrombopag plus lenalidomide combination therapy in patients with IPSS low and intermediate-risk myelodysplastic syndrome with isolated del5q: a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study - EU-CTR (2015-000362-53). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000362-53	2015-000362-53	5
12	GlaxoSmithKline Research and Development Limited (2006): TRA105325 - EXTEND (Eltrombopag eXTENded Dosing Study): An extension study of eltrombopag olamine (SB-497115-GR) in adults, with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), previously enrolled in an eltrombopag study - EU-CTR (2006-000471-14). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000471-14	2006-000471-14	3

13	Eisai Limited (2012): E5501-G000-305 - Parallel-group Trial with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 versus Eltrombopag, in Adults with Chronic ImmuneThrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) - EU-CTR (2011-000831-10). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000831-10	2011-000831-10	1
14	Technische Universität Dresden (2015): TUD-DELTA1-063 - A randomized placebo-controlled phase 2 study of decitabine with or without eltrombopag in AML patients ≥65 years of age not eligible for intensive chemotherapy - EU-CTR (2014-003150-13). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003150-13	2014-003150-13	1
15	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2013): TRC117146 - Study to Assess the Safety and Efficacy of the Oral Thrombopoietin Receptor Agonist, Eltrombopag, Administered to Subjects with Acute Myelogenous Leukaemia (AML) Receiving Induction Chemotherapy - EU-CTR (2013-000642-20). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000642-20	2013-000642-20	1
16	OSPEDALE POLICLINICO S. MATTEO (2008): Eltrombopag-MYH9-2008 - An exploratory phase II dose escalation study of eltrombopag in MYH9 related disease - EU-CTR (2008-001903-42). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001903-42	2008-001903-42	1
17	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2014): TRC112121 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III, multi-centre study of eltrombopag or placebo in combination with azacitidine in subjects with IPSS intermediate-1, intermediate 2 and high-risk myelodysplastic syndromes (MDS) - EU-CTR (2013-000918-37). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000918-37	2013-000918-37	5
18	ASSOCIAZIONE QOL-ONE (2010): EQol-MDS - Eltrombopag for the treatment of thrombocytopenia due to low- and intermediate risk myelodysplastic syndromes. - EU-CTR (2010-022890-33). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022890-33	2010-022890-33	1
19	Novartis Farmacéutica S.A. (2018): CETB115EES03 - The ELTION study – A multicenter open-label interventional study of Eltrombopag in patients with poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation - EU-CTR (2018-001129-15). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001129-15	2018-001129-15	5

20	Fondazione G.I.M.EM.A. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (2015): ITP0815 - Eltrombopag as Second line Therapy in adult patients with primary Immune Thrombocytopenia (ESTIT study) in an attempt to achieve long-term remission: a single arm multicenter phase II clinical and biological study - EU-CTR (2015-001327-23). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001327-23	2015-001327-23	1
21	FONDAZIONE PROGETTO EMATOLOGIA (2012): VI-Plt-01 - Open label multicenter study of Eltrombopag for the treatment of Immune ThrombocytoPenia (ITP) secondary to Chronic Lymphoproliferative Disorders (LPDs) - EU-CTR (2011-004657-11). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004657-11	2011-004657-11	1
22	GlaxoSmithKline Research and Development Limited (2006): TRA102537 - A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study, to evaluate the efficacy, safety and tolerability of eltrombopag olamine (SB-497115-GR), a thrombopoietin receptor agonist, administered for 6 months as oral tablets once daily in adult subjects with previously treated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). - EU-CTR (2006-000470-78). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000470-78	2006-000470-78	5
23	Novartis Farmacéutica, S.A (2016): CETB115E2403 - SOAR Trial, A two-part study: Interventional phase II single-arm trial to assess efficacy and safety of Eltrombopag combined with cyclosporine as first line therapy in patients with severe acquired aplastic anemia, and an extension with up to 60-months follow-up. - EU-CTR (2016-002814-29). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002814-29	2016-002814-29	1
24	LLC Novartis Pharma (2017): 117366 - An extension study of eltrombopag in pediatric patients with chronic immune (idiopathic) thrombocytopenia purpura (ITP) - EU-CTR (2017-004082-27). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004082-27	2017-004082-27	1
25	GlaxoSmithKline Research and Development Limited (2007): TRA108057 - Adults with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. An Open-label repeat dosing study of eltrombopag olamine (SB-497115-GR) in adult subjects, with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) - EU-CTR (2006-002943-10). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002943-10	2006-002943-10	5

26	GlaxoSmithKline (2009): PMA112509 - Study PMA112509, a Phase I/II Study of Eltrombopag in Thrombocytopenic Subjects with Advanced Myelodysplastic Syndrome (MDS) or secondary Acute Myeloid Leukemia after MDS (sAML/MDS) - EU-CTR (2009-015512-17). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015512-17	2009-015512-17	1
27	Universitätsklinikum Ulm (2014): 9345 - Efficacy and Safety of Eltrombopag in Patients with Acquired Moderate Aplastic Anemia (EMAA) who are treated with Ciclosporin A - EU-CTR (2014-000174-19). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000174-19	2014-000174-19	1
28	G.I.M.EM.A. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (2013): ITP0511 - post transplant thrombocytopenia - EU-CTR (2011-004608-39). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004608-39	2011-004608-39	1
29	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo (2014): Eltrombo-IT-2014 - Eltrombopag for inherited thrombocytopenias. - EU-CTR (2014-000608-90). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000608-90	2014-000608-90	1
30	University of Birmingham (2013): RG_12-268 - A Phase Ib Study of Eltrombopag and Azacitidine in Patients with High Risk Myelodysplastic Syndromes and Related Disorders - EU-CTR (2013-000341-39). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000341-39	2013-000341-39	1
31	GlaxoSmithKline Group of Companies (2005): SB-497115/003 - A Double-blind, Randomised, Multicentre, Placebo-controlled, Parallel Group, Dose Ranging Study to Assess the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of an Oral Thrombopoietin Receptor Agonist (SB-497115-GR) Administered at 50, 75, and 100 mg to Cancer Patients receiving Multiple Cycles of Chemotherapy - EU-CTR (2004-000368-28). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000368-28	2004-000368-28	1
32	GlaxoSmithKline Research and Development Limited (2005): TRA100773 - A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group study to investigate the efficacy, safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SB-497115-GR, a thrombopoietin receptor agonist, administered at 30, 50 and 75 mg as oral tablets once-daily for 6 weeks to adult male and female subjects with refractory, chronic immune thrombocytopenic purpura. - EU-CTR (2004-000367-98). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000367-98	2004-000367-98	5

33	European Society for Blood and Marrow Transplantation (2015): 8409032 - A prospective Randomized multicenter study comparing horse Antithymocyte globuline (hATG) + Cyclosporine A (CsA) with or without Eltrombopag as front-line therapy for severe aplastic anemia patients. - EU-CTR (2014-000363-40). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000363-40	2014-000363-40	1
34	GlaxoSmithKline (2009): TPL108392 - TPL108392: An open-label, multi-centre rollover study to assess the safety and efficacy of eltrombopag in thrombocytopenic subjects with hepatitis C virus (HCV) infection who are otherwise eligible to initiate antiviral therapy (peginterferon alfa-2a or peginterferon alfa-2b plus ribavirin) - EU-CTR (2008-000660-17). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000660-17	2008-000660-17	1
35	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2006): TRA108132 - LENS – Long-term Eltrombopag ObservatioNal Study - A long term observational ocular safety study in adults who have received study medication (SB-497115-GR / eltrombopag olamine or placebo) in a phase II or III clinical study evaluating eltrombopag - EU-CTR (2006-002945-36). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002945-36	2006-002945-36	5
36	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2007): TPL108390 - Randomised, placebo-controlled, multi-centre study to assess the efficacy and safety of eltrombopag in thrombocytopenic subjects with hepatitis C virus (HCV) infection who are otherwise eligible to initiate antiviral therapy (peginterferon alfa-2b plus ribavirin) - EU-CTR (2007-000292-42). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000292-42	2007-000292-42	1
37	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2009): TPL103922 - Randomised, placebo-controlled, multi-centre study to assess the efficacy and safety of eltrombopag in thrombocytopenic subjects with hepatitis C virus (HCV) infection who are otherwise eligible to initiate antiviral therapy (peginterferon alfa-2a plus ribavirin) - EU-CTR (2006-004946-17). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004946-17	2006-004946-17	1
38	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2008): TPL104054 - A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Eltrombopag to Reduce the Need for Platelet Transfusion in Thrombocytopenic Subjects with Chronic Liver Disease Undergoing Elective Invasive Procedures. - EU-CTR (2007-005851-40). [Zugriff: 04.05.2020]. URL:	2007-005851-40	1

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005851-40		
39	GOELAMS (2015): EPAG2015 - EPAG 2015 : A phase II randomized placebo-controlled study to assess the impact on outcome of Eltrombopag administered to elderly patients with acute myeloid leukemia receiving induction chemotherapy - EU-CTR (2015-000929-37). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000929-37	2015-000929-37	1
40	Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik Innere Medizin I (2008): IP-001 - Assessment of platelet function in patients with chronic autoimmune thrombocytopenic purpura (cAITP) treated with the thrombopoietin receptor (MPL) agonist Eltrombopag - EU-CTR (2008-006143-40). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006143-40	2008-006143-40	1
41	CHU Toulouse (2017): RC31/16-8913 - Evaluation of perioperative eltrombopag for the management of elective surgery and invasive acts in patients with inherited thrombocytopenia - EU-CTR (2017-004489-88). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004489-88	2017-004489-88	1
42	Universitätsklinikum Ulm (2011): CLL2S - A Phase I/II, Multi-centre Trial to Assess the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Eltrombopag, Administered to Thrombocytopenic Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Prior to Alkylating Agents and/or Purine Analogue-based Therapy - EU-CTR (2010-023022-20). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023022-20	2010-023022-20	1
43	CHRU of Lille (2018): 2017_52-REGALIA - Reversing poor graft function with eltrombopag after allogeneIc hematopoietic cell transplantation : a prospective, phase II study by the SFGM-TC. - EU-CTR (2018-001157-27). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001157-27	2018-001157-27	1

44	GlaxoSmithKline Research and Development Limited (2005): TPL102357 - A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre, dose-ranging, parallel group, phase II study to assess efficacy, safety/tolerability, and pharmacokinetics of a thrombopoietin receptor agonist, SB-497115-GR, when administered as 30, 50, and 75 mg once daily for 12 weeks in subjects with chronic hepatitis C–related thrombocytopenia who are potential candidates for antiviral treatment with pegylated interferon and ribavirin. - EU-CTR (2004-001469-16). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001469-16	2004-001469-16	1
45	Hagaziekenhuis (2017): NL59645.098.16 - Treatment of thromBocytopenia with EltRombopag or Intravenous Immune Globulin (IVIG) Before and DurING Invasive Procedures in Patients with Immune ThrombocytoPenia. - EU-CTR (2016-004295-22). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004295-22	2016-004295-22	1
46	Rigel Pharmaceuticals, Inc. (2014): C-935788-048 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura - EU-CTR (2013-005453-76). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005453-76	2013-005453-76	2
47	argenx BVBA (2019): ARGX-113-1801 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Efgartigimod (ARGX-113) 10 mg/kg Intravenous in Adult Patients with Primary Immune Thrombocytopenia - EU-CTR (2019-002100-41). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002100-41	2019-002100-41	2
48	Rigel Pharmaceuticals, Inc. (2014): C-935788-047 - A Phase 3, Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura - EU-CTR (2013-005452-15). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005452-15	2013-005452-15	2
49	Karyopharm Therapeutics Inc. (2017): KCP-330-023 - A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-label Study of Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - EU-CTR (2016-003957-14). [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003957-14	2016-003957-14	2

Tabelle 4-153: Liste der ausgeschlossenen Studien aus Studienregistern - WHO ICTRP

Nr	Titel	Registernummer	Ausschluss-grund
1	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2007): TPL108390 - ENABLE 2 (Eltrombopag to INitiate and Maintain Interferon Antiviral Treatment to Benefit Subjects with Hepatitis C related Liver DiseasE) - WHO ICTRP (2007-000292-42). Stand des Eintrags: 01.07.2012. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000292-42-DE	2007-000292-42	1
2	GlaxoSmithKline (2007): TRA110087 - Eltrombopag Pediatric Formulation Taste Testing in Healthy Adult Volunteers - WHO ICTRP (NCT00487968). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00487968	NCT00487968	1
3	Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik Innere Medizin I (2008): IP-001 - Assessment of platelet function in patients with chronic autoimmune thrombocytopenic purpura (cAITP) treated with the thrombopoietin receptor (MPL) agonist Eltrombopag - WHO ICTRP (2008-006143-40). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006143-40-AT	2008-006143-40	5
4	ASSOCIAZIONE QOL-ONE (2010): EQol-MDS - Eltrombopag for the treatment of thrombocytopenia due to low- and intermediate risk myelodysplastic syndromes. - EQol-MDS - WHO ICTRP (2010-022890-33). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022890-33-IT	2010-022890-33	1
5	GlaxoSmithKline Research and Development Limited (2006): TRA105325 - EXTEND (Eltrombopag eXTENded Dosing Study): An extension study of eltrombopag olamine (SB-497115-GR) in adults, with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), previously enrolled in an eltrombopag study - EXTEND - WHO ICTRP (2006-000471-14). Stand des Eintrags: 01.04.2012. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000471-14-SI	2006-000471-14	5
6	GlaxoSmithKline S.A. España (2007): TPL103922 - Estudio multicéntrico aleatorizado, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de eltrombopag en sujetos trombocitopénicos infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) que, por lo demás, resulten elegibles para iniciar tratamiento antiviral (peginterferón alfa-2a más ribavirina) - WHO ICTRP (2006-004946-17). Stand des Eintrags: 01.07.2012. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-	2006-004946-17	1

	004946-17-ES		
7	FONDAZIONE PROGETTO EMATOLOGIA (2012): VI-Plt-01 - Open label multicenter study of Eltrombopag for the treatment of Immune ThrombocytoPenia (ITP) secondary to Chronic Lymphoproliferative Disorders (LPDs) - WHO ICTRP (2011-004657-11). Stand des Eintrags: 02.01.2014. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004657-11-IT	2011-004657-11	5
8	Universitätsklinikum Ulm (2011): CLL2S - A Phase I/II, Multi-centre Trial to Assess the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Eltrombopag, Administered to Thrombocytopenic Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Prior to Alkylating Agents and/or Purine Analogue-based Therapy - CLL 2S Trial of the GCLLSG - WHO ICTRP (2010-023022-20). Stand des Eintrags: 03.06.2014. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023022-20-DE	2010-023022-20	1
9	GlaxoSmithKline, S.A. (2007): TRA108057 - REPEAT. Repeated ExPosure To Eltrombopag in - WHO ICTRP (2006-002943-10). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002943-10-ES	2006-002943-10	5
10	GlaxoSmithKline S.A. España (2008): 2007-005851-40-BE TPL104054 - Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico para evaluar la seguridad y eficacia de Eltrombopag para reducir la necesidad de transfusión de plaquetas en sujetos trombocitopénicos con enfermedad hepática crónica que se van a someter a un procedimiento invasivo programado. - WHO ICTRP (2007-005851-40). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005851-40-ES	2007-005851-40	1
11	GlaxoSmithKline (2009): PMA112509 - Study PMA112509, a Phase I/II Study of Eltrombopag in Thrombocytopenic Subjects with Advanced Myelodysplastic Syndrome (MDS) or secondary Acute Myeloid Leukemia after MDS (sAML/MDS) - WHO ICTRP (2009-015512-17). Stand des Eintrags: 02.08.2012. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015512-17-DE	2009-015512-17	1
12	GlaxoSmithKline (2005): TRA100773 - See Detailed Description - WHO ICTRP (NCT00102739). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00102739	NCT00102739	1
13	GlaxoSmithKline (2011): 115885 EPI40664 WEUSKOP5410 - WEUSKOP5410: A Retrospective Observational Non-Interventional Nested Case Control Study to Evaluate the Risk for	NCT01458080	5

	Thromboembolic Events Associated With Surgery and Eltrombopag Exposure in the ENABLE Studies - WHO ICTRP (NCT01458080). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458080		
14	Henri Mondor University Hospital (2012): TPO-r switch TPO-r Switch in ITP - Eltrombopag and Romiplostim Used Alternatively in Patients With Immune Thrombopenia (ITP). - WHO ICTRP (NCT01618734). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01618734	NCT01618734	5
15	GlaxoSmithKline (2010): 113101 - A Phase IV Study Evaluating Eltrombopag Concentrations in Breast Milk of Nursing Mothers Taking Eltrombopag - WHO ICTRP (NCT01055600). Stand des Eintrags: 02.05.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01055600	NCT01055600	1
16	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2011): TRC114968 - A Three-part Study of Eltrombopag in Thrombocytopenic Subjects with Myelodysplastic Syndromes or Acute Myeloid Leukemia (Part 1: open-label, Part 2: randomized, double-blind, Part 3: extension). - WHO ICTRP (2011-000114-19). Stand des Eintrags: 01.03.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000114-19-BE	2011-000114-19	5
17	Universitätsklinikum Ulm (2014): 9345 - Efficacy and Safety of Eltrombopag in Patients with Acquired Moderate Aplastic Anemia (EMAA) who are treated with Ciclosporin A - WHO ICTRP (2014-000174-19). Stand des Eintrags: 02.02.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000174-19-DE	2014-000174-19	1
18	GlaxoSmithKline (2005): TPL102357 - A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multi-Centre, Dose-Ranging, Parallel Group, Phase II Study to Assess Efficacy, Safety/Tolerability, and Pharmacokinetics of a Thrombopoietin Receptor Agonist, SB-497115-GR, When Administered as 30, 50, and 75 mg Once Daily for 12 Weeks in Subjects With - WHO ICTRP (NCT00110799). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00110799	NCT00110799	1
19	OSPEDALE POLICLINICO S. MATTEO (2008): Eltrombopag-MYH9-2008 - An exploratory phase II dose escalation study of eltrombopag in MYH9 related disease - ND - WHO ICTRP (2008-001903-42). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001903-42-IT	2008-001903-42	1

20	GlaxoSmithKline Research and Development Limited (2006): TRA102537 - A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study, to evaluate the efficacy, safety and tolerability of eltrombopag olamine (SB-497115-GR), a thrombopoietin receptor agonist, administered for 6 months as oral tablets once daily in adult subjects with previously treated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). - RAISE - WHO ICTRP (2006-000470-78). Stand des Eintrags: 01.04.2012. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000470-78-NL	2006-000470-78	5
21	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2014): TRC112121 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III, multi-centre study of eltrombopag or placebo in combination with azacitidine in subjects with IPSS intermediate-1, intermediate 2 and high-risk myelodysplastic syndromes (MDS) - WHO ICTRP (2013-000918-37). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000918-37-IT	2013-000918-37	1
22	Novartis (2012): 116951 EPI40685 WWE116951 - An Observational Follow-up Study of Patients Who Experienced Thromboembolic Events in the ENABLE Studies - WHO ICTRP (NCT01715779). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01715779	NCT01715779	5
23	GlaxoSmithKline Group of Companies (2005): SB-497115/003 - A Double-blind, Randomised, Multicentre, Placebo-controlled, Parallel Group, Dose Ranging Study to Assess the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of an Oral Thrombopoietin Receptor Agonist (SB-497115-GR) Administered at 50, 75, and 100 mg to Cancer Patients receiving Multiple Cycles of Chemotherapy - WHO ICTRP (2004-000368-28). Stand des Eintrags: 02.01.2013. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000368-28-DE	2004-000368-28	1
24	GlaxoSmithKline (2011): 113922 - Outcomes Comparison of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Patients Switched to Eltrombopag and Romiplostim - WHO ICTRP (NCT01439321). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01439321	NCT01439321	1
25	University of Cincinnati (2010): UCC-H1 - A Phase II Study of Eltrombopag in Platelet Refractory Thrombocytopenia - WHO ICTRP (NCT01194167). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01194167	NCT01194167	5
26	Nordic MDS Group (2011): 2010-023663-18 - A Pilot Phase I Dose Finding Safety Study of a Thrombopoietin-receptor	NCT01481220	1

	Agonist, Eltrombopag, in Patients With Myelodysplastic Syndrome Treated With Azacitidine - WHO ICTRP (NCT01481220). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01481220		
27	moshe yeshurun (2013): 0195-13 - Eltrombopag for Enhancing Platelet Engraftment in Pediatric Patients Undergoing Cord Blood Transplantation - WHO ICTRP (NCT01940562). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940562	NCT01940562	1
28	Eisai Inc. (2011): E5501-G000-305 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group Trial With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Versus Eltrombopag, in Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) - WHO ICTRP (NCT01433978). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01433978	NCT01433978	3
29	Ingrid Pabinger, MD (2009): Eltrombopag 112650 IP-001 - Assessment of Platelet Function in Patients With Chronic Autoimmune Thrombocytopenic Purpura (cAITP) Treated With the Thrombopoietin Receptor (MPL) Agonist Eltrombopag. - WHO ICTRP (NCT00888901). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00888901	NCT00888901	5
30	Hospital Universitario Dr. Jose E. Gonzalez (2012): HE12-010 - Eltrombopag and High-dose Dexamethasone as First Line Treatment for Immune Thrombocytopenia - WHO ICTRP (NCT01652599). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01652599	NCT01652599	1
31	Rabin Medical Center (2012): 7114 - Eltrombopag for Enhancing Platelet Engraftment in Adult Patients Undergoing Cord Blood Transplantation - WHO ICTRP (NCT01757145). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01757145	NCT01757145	1
32	Peter MacCallum Cancer Centre, Australia (2011): 10/78 - A Single Arm Pilot Study of Azacitidine in Myelodysplastic Syndrome / Acute Myeloid Leukaemia, With Eltrombopag Support for Thrombocytopenia. - WHO ICTRP (NCT01488565). Stand des Eintrags: 02.02.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01488565	NCT01488565	1
33	Duke University (2011): Pro00032798 - A Phase I/II Open-label Study of Eltrombopag for the Prevention of Chemotherapy	NCT01491594	5

	Induced Thrombocytopenia (CIT) in Subjects With Advanced Soft Tissue and Bone Sarcomas Receiving Gemcitabine and Docetaxel Chemotherapy - WHO ICTRP (NCT01491594). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01491594		
34	GlaxoSmithKline (2010): TRA112940 - A longitudinal 2-year bone marrow study of eltrombopag olamine (SB-497115-GR) in previously treated adults, with chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP). - WHO ICTRP (2009-010421-39). Stand des Eintrags: 01.07.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010421-39-DE	2009-010421-39	5
35	Shandong University (2013): ITP-eltrombopag - A Prospective, Multicenter Study on the Alteration of Different Immune Parameters in ITP Patients Receiving Eltrombopag Treatment. - WHO ICTRP (NCT01864512). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01864512	NCT01864512	4
36	GlaxoSmithKline (2010): 113327 WE4032 - Promacta Pregnancy Registry - WHO ICTRP (NCT01064336). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01064336	NCT01064336	5
37	Hospital Universitario Dr. Jose E. Gonzalez (2016): HE14-021 - Low-dose Rituximab in Combination With Eltrombopag and High-dose Dexamethasone as Frontline Treatment for Immune Thrombocytopenia - WHO ICTRP (NCT02834286). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02834286	NCT02834286	1
38	ASSOCIAZIONE QOL-ONE (2016): QOLONERev2MDS - Efficacy of eltrombopag plus lenalidomide combination therapy in patients with IPSS low and intermediate-risk myelodysplastic syndrome with isolated del5q: a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study - QOL-ONE Rev2MDS - WHO ICTRP (2015-000362-53). Stand des Eintrags: 06.02.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000362-53-FR	2015-000362-53	1
39	University of Birmingham (2013): ISRCTN05858391 RG_12-268 - A Phase Ib Study of Eltrombopag and Azacitidine in Patients with High Risk Myelodysplastic Syndromes and Related Disorders - ELASTIC - WHO ICTRP (2013-000341-39). Stand des Eintrags: 04.08.2015. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000341-39-GB	2013-000341-39	1
40	Peter MacCallum Cancer Centre, Australia (2011): 11/111 - A Pilot Study of Oral Vorinostat Plus Oral Eltrombopag Support in Patients With Lymphoma (VEIL) - WHO ICTRP	NCT01500538	1

	(NCT01500538). Stand des Eintrags: 02.02.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01500538		
41	GlaxoSmithKline (2009): TPL108392 - TPL108392: An open-label, multi-centre rollover study to assess the safety and efficacy of eltrombopag in thrombocytopenic subjects with hepatitis C virus (HCV) infection who are otherwise eligible to initiate antiviral therapy (peginterferon alfa-2a or peginterferon alfa-2b plus ribavirin) - WHO ICTRP (2008-000660-17). Stand des Eintrags: 01.03.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000660-17-SK	2008-000660-17	5
42	Roswell Park Cancer Institute (2012): I 206111 NCI-2012-00215 - Phase I Dose-Finding Study of Eltrombopag Following High Dose Cytarabine and Mitoxantrone in Relapsed/Refractory Patients With Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT01550185). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01550185	NCT01550185	1
43	University of Crete (2013): TRA114389 - Study of the effect of the thrombopoietin receptor agonist eltrombopag on thrombocytopenia and megakaryopoiesis of patients with lower and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes. - WHO ICTRP (2012-004886-42). Stand des Eintrags: 05.12.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004886-42-GR	2012-004886-42	1
44	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2013): 200170 - Study 200170: A Rollover Study to Provide Continued - WHO ICTRP (2013-001371-20). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001371-20-IE	2013-001371-20	5
45	Armed Forces Bone Marrow Transplant Center, Rawalpindi, Pakistan (2016): AFBMTC_ITP_2016 - Association of FC Gamma RIIIA Polymorphism and Thrombopoietin (THPO) Expression With Response to TPO Agonists in Refractory ITP and the Impact of Therapy on B and T Cells Subsets in the Patients With Mutated Genotypes - WHO ICTRP (NCT02877212). Stand des Eintrags: 05.09.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02877212	NCT02877212	1
46	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2013): TRC117146 - A Randomized, Blinded, Placebo-Controlled, Dose Finding - WHO ICTRP (2013-000642-20). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000642-20-BE	2013-000642-20	1

47	GlaxoSmithKline (2007): 108109 - Clinical Evaluation of SB-497115-GR in Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) -A Multicenter Study in Subjects With Chronic ITP Receiving a Double-Blind, Placebo-Controlled, Short-Term Treatment Followed by an Open-Label, Uncontrolled, Long-Term Treatment- - WHO ICTRP (NCT00540423). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00540423	NCT00540423	2
48	GlaxoSmithKline (2007): TPL103922 - Randomised, Placebo-controlled, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Eltrombopag in Thrombocytopenic Subjects With Hepatitis C Virus (HCV) Infection Who Are Otherwise Eligible to Initiate Antiviral Therapy (Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin - WHO ICTRP (NCT00516321). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00516321	NCT00516321	1
49	GlaxoSmithKline (2009): 108062 - A Three Part, Staggered Cohort, Open-label and Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Study to Investigate the Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Eltrombopag, a Thrombopoietin Receptor Agonist, in Previously Treated Pediatric Patients With Chronic ITP. - WHO ICTRP (NCT00908037). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00908037	NCT00908037	1
50	GlaxoSmithKline (2010): 112940 - A Longitudinal 2-year Bone Marrow Study of Eltrombopag Olamine (SB-497115-GR) in Previously Treated Adults, With Chronic Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) - WHO ICTRP (NCT01098487). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01098487	NCT01098487	4
51	Glaxosmithkline Research and Development Ltd (2011): TRA115450 - A two part, double-blind, randomized, placebo-controlled and open-label study to investigate the efficacy, safety and tolerability of eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist, in pediatric patients with previously treated chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP). - A two part,PETIT2: Eltrombopag in PEdiatric patients with hrombocytopenia from ITP - WHO ICTRP (2011-002184-17). Stand des Eintrags: 01.11.2016. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002184-17-CZ	2011-002184-17	5
52	GlaxoSmithKline (2007): TPL108390 - Randomised, Placebo-controlled, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Eltrombopag in Thrombocytopenic Subjects With Hepatitis C Virus (HCV) Infection Who Are Otherwise Eligible to Initiate Antiviral Therapy (Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin) - WHO ICTRP (NCT00529568). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL:	NCT00529568	1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00529568		
53	GlaxoSmithKline (2007): TRA108057 - An Open-label Repeat Dosing Study of Eltrombopag Olamine (SB-497115-GR) in Adult Subjects, With Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) - WHO ICTRP (NCT00424177). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00424177	NCT00424177	5
54	Jane Liesveld (2009): RSRB00028043 - Phase I Study of Eltrombopag for Promoting Thrombopoiesis in Patients Undergoing Stem Cell Transplantation After Total Body Irradiation - WHO ICTRP (NCT00903929). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00903929	NCT00903929	1
55	GlaxoSmithKline (2009): 108392 - An Open-label, Multi-centre Rollover Study to Assess the Safety and Efficacy of Eltrombopag in Thrombocytopenic Subjects With Hepatitis C Virus (HCV) Infection Who Are Otherwise Eligible to Initiate Antiviral Therapy (Peginterferon Alfa-2a or Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin) - WHO ICTRP (NCT00996216). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00996216	NCT00996216	5
56	IRCCS Policlinico S. Matteo (2010): Eltrombopag-MYH9-2008 - An Exploratory Phase II Dose Escalation Study of Eltrombopag in MYH9 Related Disease - WHO ICTRP (NCT01133860). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01133860	NCT01133860	1
57	GlaxoSmithKline (2006): TRC105499 - An Open-label, Dose Ranging Study to Assess the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of an Oral Thrombopoietin Receptor Agonist (Eltrombopag) Administered to Subjects Receiving Adriamycin and Ifosfamide (AI) Regimen - WHO ICTRP (NCT00358540). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00358540	NCT00358540	5
58	GlaxoSmithKline (2008): TRA108132 - LENS - Long-term Eltrombopag Observational Study - A Long Term Observational Ocular Safety Follow-up Study in Adults Who Have Received Study Medication (SB-497115-GR / Eltrombopag Olamine or Placebo) in a Phase II or III Clinical Study Evaluating Eltrombopag - WHO ICTRP (NCT00643929). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00643929	NCT00643929	5
59	GlaxoSmithKline (2009): 111716 - A Phase I, Open-label, Single Sequence, Crossover Study Evaluating the Safety and the Pharmacokinetics of Lopinavir/Ritonavir and Eltrombopag Given	NCT00833378	5

	Alone and When Co-administered in Healthy Adult Subjects. - WHO ICTRP (NCT00833378). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833378		
60	GlaxoSmithKline (2010): 114013 - Systematic Review of the Clinical and Cost Effectiveness of Treatments for Idiopathic (Immune) Thrombocytopenic Purpura (ITP): Direct Meta Analysis - WHO ICTRP (NCT01235988). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01235988	NCT01235988	5
61	GlaxoSmithKline (2008): TPL104054 - Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Eltrombopag to Reduce the Need for Platelet Transfusion in Thrombocytopenic Subjects With Chronic Liver Disease Undergoing Elective Invasive Procedures - WHO ICTRP (NCT00678587). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00678587	NCT00678587	1
62	GlaxoSmithKline (2009): 111913 - TPL111913, a Multi-centre, Open Label, Dose Ranging Phase II Study to Assess Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Eltrombopag in Japanese Thrombocytopenic Subjects With Chronic Liver Disease - WHO ICTRP (NCT00861601). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00861601	NCT00861601	5
63	GlaxoSmithKline (2005): 497115/003 - A Double-Blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Parallel Group, Dose Ranging Study to Assess the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of an Oral Thrombopoietin Receptor Agonist(SB497115-GR) Administered at 50, 75, and 100 mg to Cancer Patients Receiving Multiple Cycles of Chemotherapy - WHO ICTRP (NCT00102726). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00102726	NCT00102726	1
64	GlaxoSmithKline (2010): 112765 - A Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Two-Phase, Sequential Cohort, Dose Finding Study to Assess the Safety and Efficacy of an Oral Thrombopoietin Receptor Agonist, Eltrombopag (SB-497115-GR), Administered to Patients With Solid Tumors Receiving Gemcitabine Monotherapy or the Combination of Gemcitabine Plus Carboplatin or Cisplatin - WHO ICTRP (NCT01147809). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01147809	NCT01147809	1
65	GlaxoSmithKline (2012): 116101 - Non-randomised, Open Label, Multi-centre Phase II Study to Assess the Efficacy and Safety of SB-497115-GR in Thrombocytopenic Subjects With	NCT01636778	5

	Chronic Hepatitis C and Compensated Liver Cirrhosis. - WHO ICTRP (NCT01636778). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01636778		
66	Novartis Pharmaceuticals (2006): TRA105325 - EXTEND (Eltrombopag Extended Dosing Study): An Extension Study of Eltrombopag Olamine (SB-497115-GR) in Adults, With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP), Previously Enrolled in an Eltrombopag Study. - WHO ICTRP (NCT00351468). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00351468	NCT00351468	5
67	GlaxoSmithKline (2006): TRA102537 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Study, to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Eltrombopag Olamine (SB-497115-GR), a Thrombopoietin Receptor Agonist, Administered for 6 Months as Oral Tablets Once Daily in Adult Subjects With Previously Treated Chronic ITP. - WHO ICTRP (NCT00370331). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00370331	NCT00370331	5
68	GlaxoSmithKline (2008): TRA106914 - A Phase I, Double-blind, Placebo and Observer-blind Positive Controlled, Randomized, Parallel Group Study in Healthy Subjects to Investigate the Photoirritant Potential of Eltrombopag - WHO ICTRP (NCT00688272). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00688272	NCT00688272	1
69	GlaxoSmithKline (2010): 114014 - Indirect Comparison of Efficacy of Treatments for Idiopathic Immune Thrombocytopenic Purpura - Review of Platelet Responses and Bleeding Events - WHO ICTRP (NCT01236014). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01236014	NCT01236014	5
70	Dana-Farber Cancer Institute (2011): 11-373 - A Phase II Study of Eltrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients Undergoing Therapy for Relapsed Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT01484314). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01484314	NCT01484314	1
71	PrECOG, LLC. (2012): ELT114465 PrE0901 - Phase I Dose Finding/Phase II Placebo-Controlled Trial of Eltrombopag During Consolidation Therapy in Adults With Acute Myeloid Leukemia (AML) in Complete Remission - WHO ICTRP (NCT01656252). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01656252	NCT01656252	1

72	GlaxoSmithKline (2012): 116010 - A Phase I, Open-label, Three-Period, Single Sequence, Crossover Study Evaluating the Drug-Drug Interaction Between Eltrombopag and Boceprevir and Between Eltrombopag and Telaprevir in Healthy Adult Subjects - WHO ICTRP (NCT01657552). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01657552	NCT01657552	5
73	University of Utah (2012): ELT115895 HCI54443 - Efficacy and Safety of Eltrombopag In Patients With Severe and Very Severe Aplastic Anemia - WHO ICTRP (NCT01703169). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703169	NCT01703169	1
74	B. Höchsmann (2016): 9345 - Efficacy and Safety of Thrombopoetin-Receptor Agonist Eltrombopag in in Combination With Ciclosporin A in Moderate Aplastic Anemia (EMAA): Prospective Randomized Multicenter Study - WHO ICTRP (NCT02773225). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02773225	NCT02773225	1
75	CHU Toulouse (2017): RC31/16-8913 - Evaluation of perioperative eltrombopag for the management of elective surgery and invasive acts in patients with inherited thrombocytopenia - ELPOT - WHO ICTRP (2017-004489-88). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004489-88-FR	2017-004489-88	1
76	Novartis Pharmaceuticals (2014): 112121 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III, Multi-centre Study of Eltrombopag or Placebo in Combination With Azacitidine in Subjects With IPSS Intermediate-1, Intermediate 2 and High-risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) SUPPORT: A StUdy of eltromboPag in myelodysPlastic SyndrOmes Receiving azaciTidine - WHO ICTRP (NCT02158936). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02158936	NCT02158936	1
77	Assiut University (2017): MAAhmed - Randomized Clinical Trial of the Use of Eltrombopag in Children With Idiopathic Aplastic Anemia - WHO ICTRP (NCT03243656). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03243656	NCT03243656	1
78	Weill Medical College of Cornell University (2011): 1003010950 - End of EXTEND: Observing for Sustained Response Despite Discontinuation of Medication in Patients With Persistent and Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) Treated With Eltrombopag - WHO ICTRP (NCT01386723). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01386723	NCT01386723	5

	3		
79	GlaxoSmithKline (2007): TRA104412 - An Open-Label, Non-Randomized Pharmacokinetic and Safety Study of a Single Oral Dose of 50 mg Eltrombopag in Healthy Subjects and in Subjects With Mild, Moderate, or Severe Renal Impairment - WHO ICTRP (NCT00442871). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00442871	NCT00442871	5
80	GlaxoSmithKline (2009): 112509 - Study PMA112509, a Phase I/II Study of Eltrombopag in Thrombocytopenic Subjects With Advanced Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Secondary Acute Myeloid Leukemia After MDS (sAML/MDS) - WHO ICTRP (NCT00903422). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00903422	NCT00903422	1
81	GlaxoSmithKline (2010): 111718 - A Randomized, Open-label, Five-period, Balanced Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of an Eltrombopag Powder for Oral Suspension (PfOS) Formulation Relative to the Commercial 25 mg Tablet Formulation and to Evaluate Administration of the PfOS Formulation With and Separated 2 Hours From a High Calcium Meal in Healthy Adult Subjects - WHO ICTRP (NCT01072162). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01072162	NCT01072162	1
82	GlaxoSmithKline (2006): TRA103452 - An Open-Label, Non-Randomized Pharmacokinetic and Safety Study of a Single Oral Dose of 50mg Eltrombopag in Healthy Subjects and in Volunteers With Mild, Moderate or Severe Hepatic Impairment - WHO ICTRP (NCT00359463). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00359463	NCT00359463	5
83	Weill Medical College of Cornell University (2013): 1310014390 - A Retrospective Chart Review of Thirty Three Children Who Have Received Clinical Treatment With Either Romiplostim or Eltrombopag From 2009-2013 - WHO ICTRP (NCT01974232). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01974232	NCT01974232	5
84	Novartis Pharmaceuticals (2013): 117366 - An Extension Study of Eltrombopag in Pediatric Patients With Chronic Immune (Idiopathic) Thrombocytopenia Purpura (ITP) - WHO ICTRP (NCT02201290). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02201290	NCT02201290	1

85	GOELAMS (2015): EPAG2015 - EPAG 2015 : A phase II randomized placebo-controlled study to assess the impact on outcome of Eltrombopag administered to elderly patients with acute myeloid leukemia receiving induction chemotherapy - WHO ICTRP (2015-000929-37). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000929-37-FR	2015-000929-37	1
86	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo (2014): Eltrombo-IT-2014 - Eltrombopag for inherited thrombocytopenias. - WHO ICTRP (2014-000608-90). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000608-90-IT	2014-000608-90	1
87	Novartis Pharmaceuticals (2015): 201793 - A Non-randomized, Phase II Study of Eltrombopag in Combination With Rabbit Anti-thymocyte Globulin/Cyclosporine A (ATG/CsA) in Subjects With Moderate or More Severe Aplastic Anemia Who Have Not Received Prior ATG/Anti-lymphocyte Globulin (ALG)-Based Immunosuppressive Therapy - WHO ICTRP (NCT02404025). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02404025	NCT02404025	1
88	Nayera Hazaa Elsherif (2018): GPVI-ITP - Evaluation of the Effect of Eltrombopag on the Expression of Platelet Collagen Receptor Glycoprotein VI (GPVI) in Pediatric Patients With Chronic and Persistent Immune Thrombocytopenia. - WHO ICTRP (NCT03412188). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412188	NCT03412188	1
89	GlaxoSmithKline (2009): 111433 - Clinical Evaluation of Eltrombopag in Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP)-An Extension Study of Eltrombopag in Subjects, With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP), Previously Enrolled in an Eltrombopag Study TRA108109 (NCT00540423)- - WHO ICTRP (NCT00828750). Stand des Eintrags: 02.09.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00828750	NCT00828750	5
90	ASSOCIAZIONE QOL-ONE (2018): 2015-000362-53-FR QOLONERev2MDS - Efficacy of eltrombopag plus lenalidomide combination therapy in patients with IPSS low and intermediate-risk myelodysplastic syndrome with isolated del5q: a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study - QOL-ONE Rev2MDS - WHO ICTRP (2015-000362-53). Stand des Eintrags: 02.10.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000362-53-GR	2015-000362-53	1
91	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2011): 11-H-0134 110134 - A Pilot Study of a Thrombopoietin-Receptor Agonist (TPO-R Agonist), Eltrombopag, in Moderate Aplastic	NCT01328587	1

	Anemia Patients - WHO ICTRP (NCT01328587). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01328587		
92	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2009): 09-H-0154 090154 - A Pilot Study of a Thrombopoietin-Receptor Agonist (TPO-R Agonist), Eltrombopag, in Aplastic Anemia Patients With Immunosuppressive-Therapy Refractory Thrombocytopenia - WHO ICTRP (NCT00922883). Stand des Eintrags: 02.03.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00922883	NCT00922883	1
93	Weill Medical College of Cornell University (2009): 0801009600 - Effects Of Eltrombopag On Thrombocytopenia, Platelet Function and Bleeding In Patients With Wiskott-Aldrich Syndrome/X-Linked Thrombocytopenia. - WHO ICTRP (NCT00909363). Stand des Eintrags: 01.04.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00909363	NCT00909363	1
94	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (2013): 2011-004608-39 ITP0511 - Eltrombopag in Patients With Delayed Post Transplant Thrombocytopenia. - WHO ICTRP (NCT01791101). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01791101	NCT01791101	1
95	Shandong University (2018): ITP-Diacerein - A Prospective, Open, Multicenter Clinical Trial of Eltrombopag Combined With Diacerein in the Management of Eltrombopag-inefficient or Relapsed ITP - WHO ICTRP (NCT03754634). Stand des Eintrags: 04.02.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03754634	NCT03754634	5
96	University of Texas Southwestern Medical Center (2013): STU 032013-020 - Study of Quadruple Therapy With Eltrombopag for Chronic Hepatitis C - WHO ICTRP (NCT01821625). Stand des Eintrags: 01.02.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01821625	NCT01821625	1
97	Weill Medical College of Cornell University (2009): 0809009980 - The Effect of Eltrombopag on Platelet Survival: the Role of the B-cell L Extra Large (BcL-xL) Pathway - WHO ICTRP (NCT00902018). Stand des Eintrags: 01.04.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00902018	NCT00902018	5
98	Weill Medical College of Cornell University (2012): 116862 - Safety and Efficacy of Eltrombopag at Escalated Doses up to 150mg in Patients With Persistent and Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) Not Responsive to 75 mg - WHO	NCT01880047	2

	ICTRP (NCT01880047). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01880047		
99	Fondazione Progetto Ematologia (2012): VI-Plt-01 - Open Label Multicenter Study of Eltrombopag for the Treatment of Immune ThrombocytoPenia (ITP) Secondary to Chronic Lymphoproliferative Disorders (LPDs) - WHO ICTRP (NCT01610180). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01610180	NCT01610180	5
100	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (2010): UPCC 17409 - A Phase I/II Study of Eltrombopag in Elderly Patients With AML - WHO ICTRP (NCT01113502). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01113502	NCT01113502	1
101	Associazione Qol-one (2016): QOL-ONE Rev2MDS - Efficacy of Eltrombopag Plus Lenalidomide Combination Therapy in Patients With IPSS Low and Intermediate-risk Myelodysplastic Syndrome With Isolated del5q: a Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study - QOL-ONE Rev2MDS - WHO ICTRP (NCT02928419). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02928419	NCT02928419	1
102	Chang Gung Memorial Hospital (2014): 102-4363A3 - A Randomized, Double Blind Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Eltrombopag as a Rescue of Isolated Chemotherapy-induced Thrombocytopenia in Patients With Solid Tumor - WHO ICTRP (NCT02093325). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02093325	NCT02093325	1
103	GlaxoSmithKline (2014): 200338 - An Open-label Single-dose Pharmacokinetic Study of an Oral Formulation in Tablets Containing Eltrombopag 50 mg (Revolade, Glaxosmithkline Mexico, S.A. De C.V.) in Healthy Volunteers Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT02254434). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254434	NCT02254434	5
104	GlaxoSmithKline (2014): 201583 - A Phase I, Open-label, Randomized, Three-period Cross-over Study Evaluating the Effect of Cyclosporine on the Pharmacokinetics of Eltrombopag in Healthy Adult Subjects - WHO ICTRP (NCT02281370). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02281370	NCT02281370	5

105	Novartis Pharmaceuticals (2014): 200926 - A Non-randomized, Open-label, Phase II Study to Assess the Safety and Efficacy of Eltrombopag in Japanese Subjects With Refractory, Moderate or More Severe Aplastic Anemia - WHO ICTRP (NCT02148133). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02148133	NCT02148133	5
106	Amit Verma (2013): 115479 12-007 20-12-407 2012-407 NCI-2013-01219 P30CA013330 RV--MDS-PI-0645 - Phase II Study of Lenalidomide and Eltrombopag in Patients With Symptomatic Anemia in Low or Intermediate I Myelodysplastic Syndrome (MDS) - WHO ICTRP (NCT01772420). Stand des Eintrags: 01.09.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772420	NCT01772420	1
107	Case Comprehensive Cancer Center (2014): CASE4913 NCI-2014-00252 P30CA043703 - A Single Arm, Phase II Study of Eltrombopag to Enhance Platelet Count Recovery in Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia Undergoing Remission Induction Therapy - WHO ICTRP (NCT02071901). Stand des Eintrags: 01.09.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071901	NCT02071901	5
108	Federal Research Institute of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (2017): NCPHOI-2016-01 - A Phase II Multicenter Randomized Study of Eltrombopag Combined With Cyclosporine and hATG Versus hATG and CsA as First Line Treatment in Pediatric Patients With Severe Acquired Aplastic Anemia - WHO ICTRP (NCT03413306). Stand des Eintrags: 01.10.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03413306	NCT03413306	1
109	Novartis Farmacéutica, S.A (2016): CETB115E2403 - SOAR Trial, A two-part study: Interventional phase II single-arm trial to assess efficacy and safety of Eltrombopag combined with cyclosporine as first line therapy in patients with severe acquired aplastic anemia, and an extension with up to 60-months follow-up. - SOAR - WHO ICTRP (2016-002814-29). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002814-29-ES	2016-002814-29	1
110	University Hospital, Macau (2-01): - A pilot study for evaluation of the safety and efficacy of eltrombopag plus pulsed dexamethasone as first line therapy for subjects with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) - WHO ICTRP (ChiCTR1900021211). Stand des Eintrags: 04.02.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900021211	ChiCTR1900021211	2
111	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital (2018): IHBDH-IIT2018006 - A Multicenter Single-arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eltrombopag for	NCT03664518	1

	Thrombocytopenia in Chinese Patients With Chronic HBV Infection - WHO ICTRP (NCT03664518). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03664518		
112	Shandong Provincial Hospital (2019): SDPH001 - The Prospective Randomized Controlled Clinical Study of Eltrombopag on Hematopoietic Reconstruction After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation - WHO ICTRP (NCT03902041). Stand des Eintrags: 01.04.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03902041	NCT03902041	1
113	University Hospital, Toulouse (2018): 2017-004489-88 RC31/16/8913 - Evaluation of Perioperative Eltrombopag for the Management of Elective Surgery and Invasive Acts in Patients With Inherited Thrombocytopenia - WHO ICTRP (NCT03638817). Stand des Eintrags: 02.09.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03638817	NCT03638817	1
114	CHRU of Lille (2018): 2017_52-REGALIA - Reversing poor graft function with eltrombopag after allogeneIc hematopoietic cell transplantation : a prospective, phase II study by the SFGM-TC. - REGALIA - WHO ICTRP (2018-001157-27). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001157-27-FR	2018-001157-27	1
115	GlaxoSmithKline Group of Companies (2005): 2004-000368-28-DE SB-497115/003 - A Double-blind, Randomised, Multicentre, Placebo-controlled, Parallel Group, Dose Ranging Study to Assess the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of an Oral Thrombopoietin Receptor Agonist (SB-497115-GR) Administered at 50, 75, and 100 mg to Cancer Patients receiving Multiple Cycles of Chemotherapy - WHO ICTRP (2004-000368-28). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000368-28-GB	2004-000368-28	1
116	Hematology/ Oncology, Iwate Medical University (2013): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000011396). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011396	JPRN-UMIN000011396	5
117	Mitsubishi chemical Medience Corporation (2013): - Administration study for Revolade to healthy Japanese adult males - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-132314). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132314	JPRN-JapicCTI-132314	1
118	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2006): TRA108132 - LENS – Long-term Eltrombopag ObservatioNal	2006-002945-36	5

	Study - A long term observational ocular safety study in adults who have received study medication (SB-497115-GR / eltrombopag olamine or placebo) in a phase II or III clinical study evaluating eltrombopag - LENS - WHO ICTRP (2006-002945-36). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002945-36-FR		
119	Novartis Pharma AG (2017): CETB115E2201 NCT03025698 - A phase II, open-label, non-controlled, intra-patient dose escalation study to characterize the pharmacokinetics after oral administration of eltrombopag in pediatric patients with refractory, relapsed or treatment naïve severe aplastic anemia or recurrent aplastic anemia. - WHO ICTRP (2015-003166-91). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003166-91-GB	2015-003166-91	5
120	GlaxoSmithKline Research and Development Limited (2005): TPL102357 - A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre, dose-ranging, parallel group, phase II study to assess efficacy, safety/tolerability, and pharmacokinetics of a thrombopoietin receptor agonist, SB-497115-GR, when administered as 30, 50, and 75 mg once daily for 12 weeks in subjects with chronic hepatitis C–related thrombocytopenia who are potential candidates for antiviral treatment with pegylated interferon and ribavirin. - WHO ICTRP (2004-001469-16). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001469-16-GB	2004-001469-16	1
121	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (2015): 2015-001327-23 ITP0815 - Eltrombopag as Second Line Therapy in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia (ESTIT Study) in an Attempt to Achieve Long-term Remission: a Single Arm Multicenter Phase II Clinical and Biological Study - WHO ICTRP (NCT02402998). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02402998	NCT02402998	5
122	IRCCS Policlinico S. Matteo (2015): Eltrombo-IT-2014 - Eltrombopag for Inherited Thrombocytopenias - WHO ICTRP (NCT02422394). Stand des Eintrags: 03.09.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422394	NCT02422394	1
123	Nanfang Hospital of Southern Medical University (2018): Eltrombopag-AML-2018 - Eltrombopag Used in Thrombocytopenia After Comsolidation Therapy in Acute Myeloid Leukemia (AML) - WHO ICTRP (NCT03701217). Stand des Eintrags: 02.10.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03701217	NCT03701217	1
124	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (2014): ITP0714 - Response Rate and Response Duration After	NCT02298075	5

	Discontinuation of Treatment With Thrombopoietin Receptor Agonists in Patients Affected by Primary Immune Thrombocytopenia (pITP): Retrospective Study - WHO ICTRP (NCT02298075). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298075		
125	Technische Universität Dresden (2015): TUD-DELTA1-063 - A randomized placebo-controlled phase 2 study of decitabine with or without eltrombopag in AML patients =65 years of age not eligible for intensive chemotherapy - DELTA - WHO ICTRP (2014-003150-13). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003150-13-DE	2014-003150-13	1
126	The First Affilited Hospital of Guangxi Medical University (4-27): - Efficacy of eltrombopag in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major treatment: a prospective, randomized, controlled clinical study - WHO ICTRP (ChiCTR2000032418). Stand des Eintrags: 04.05.2020. [Zugriff: 19.06.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032418	ChiCTR2000032418	1
127	University Hospital, Lille (2019): 2017_52 2018-001157-27 - RevErsing Poor GrAft Function With eLtrombopag After allogeneIc Hematopoietic Cell trAnsplantation: a Prospective, Phase II Study by the SFGM-TC - WHO ICTRP (NCT03948529). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03948529	NCT03948529	1
128	M.D. Anderson Cancer Center (2010): 2010-0123 NCI-2012-01905 - A Phase II Trial of Eltrombopag for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Thrombocytopenia - WHO ICTRP (NCT01168921). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01168921	NCT01168921	1
129	GLAXOSMITHKLINE PERU S.A., (2006): NA 2006-000471-14 NCT00351468 - EXTEND (STUDY FOR THE EXTENDED DOSAGE OF ELTROMBOPAG): STUDY OF EXTENSION OF ELTROMBOPAG OLAMINE (SB-497115-GR) IN ADULTS WITH IDIOPATIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA (ITP) PREVIOUSLY ENROLLED IN A STUDY WITH ELTROMBOPAG - WHO ICTRP (PER-084-06). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-084-06	PER-084-06	5
130	M.D. Anderson Cancer Center (2009): 2009-0106 NCI-2011-01099 - Eltrombopag for Post Transplant Thrombocytopenia - WHO ICTRP (NCT01000051). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01000051	NCT01000051	1

	1		
131	Novartis Pharmaceuticals (2013): 117146 2013-000642-20 - A Randomized, Blinded, Placebo-Controlled, Dose Finding Study to Assess the Safety and Efficacy of the Oral Thrombopoietin Receptor Agonist, Eltrombopag, Administered to Subjects With Acute Myelogenous Leukaemia (AML) Receiving Induction Chemotherapy - WHO ICTRP (NCT01890746). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01890746	NCT01890746	1
132	European Group for Blood and Marrow Transplantation (2014): 2014-000363-40 EBMT-RACE - A Prospective Randomized Multicenter Study Comparing Horse Antithymocyte Globuline (hATG) + Cyclosporine A (CsA) With or Without Eltrombopag as Front-line Therapy for Severe Aplastic Anemia Patients. - WHO ICTRP (NCT02099747). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099747	NCT02099747	1
133	Assiut University (2019): Eltrombopag in ITP - Efficacy of Eltrombopag in Chronic Immune Thrombocytopenia in Pediatrics - WHO ICTRP (NCT04102033). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04102033	NCT04102033	1
134	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2012): 12-H-0150 120150 - Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression in Treatment-Naive Severe Aplastic Anemia - WHO ICTRP (NCT01623167). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01623167	NCT01623167	1
135	Associazione Qol-one (2016): Eqol_MDS - Eltrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia Due to Low- and Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (EQol-MDS) - WHO ICTRP (NCT02912208). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02912208	NCT02912208	1
136	Novartis Pharmaceuticals (2017): CETB115E2201 - A Phase II, Open-label, Non-controlled, Intra-patient Dose-escalation Study to Characterize the Pharmacokinetics After Oral Administration of Eltrombopag in Pediatric Patients With Refractory, Relapsed or Treatment Naive Severe Aplastic Anemia or Recurrent Aplastic Anemia - WHO ICTRP (NCT03025698). Stand des Eintrags: 03.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03025698	NCT03025698	5
137	French Innovative Leukemia Organisation (2018): EPAG 2015 - A Phase II Randomized Placebo-controlled Study to Assess the	NCT03603795	1

	Impact on Outcome of Eltrombopag Administered to Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia Receiving Induction Chemotherapy - WHO ICTRP (NCT03603795). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03603795		
138	Novartis Farmacéutica S.A. (2018): CETB115EES03 - The ELTION study – A multicenter open-label interventional study of Eltrombopag in patients with poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation - ELTION - WHO ICTRP (2018-001129-15). Stand des Eintrags: 02.11.2018. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001129-15-ES	2018-001129-15	5
139	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Ltd. (2009): GM2006/00394/01 NCT00516321 TPL103922 - TPL103922 : Randomised, Placebo-Controlled, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Eltrombopag in Thrombocytopenic Subjects With Hepatitis C Virus (HCV) Infection Who Are Otherwise Eligible to Initiate Antiviral Therapy (Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin - WHO ICTRP (CTRI/2009/091/000507). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000507	CTRI/2009/091/000507	1
140	GlaxoSmithkline Pharmaceuticals Ltd (2009): NCT00643929 TRA108132 UM2006/00173/01 - TRA108132 : LENS - Long-Term Eltrombopag Observational Study - A Long Term Observational Ocular Safety Follow-up Study in Adults Who Have Received Study Medication (SB-497115-GR / Eltrombopag Olamine or Placebo) in a Phase II or III Clinical Study Evaluating Eltrombopag - WHO ICTRP (CTRI/2009/091/000522). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000522	CTRI/2009/091/000522	5
141	Novartis Pharmaceuticals (2011): 114877 CETB115B1401 - Drug Use Investigation for REVOLADE (Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) - WHO ICTRP (NCT01416311). Stand des Eintrags: 04.11.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01416311	NCT01416311	5
142	GlaxoSmithKline Research and Development Limited (2006): 2006-000470-78-NL TRA102537 - A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study, to evaluate the efficacy, safety and tolerability of eltrombopag olamine (SB-497115-GR), a thrombopoietin receptor agonist, administered for 6 months as oral tablets once daily in adult subjects with previously treated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). - RAISE - WHO ICTRP (2006-000470-78). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000470-78-FR	2006-000470-78	5

143	GlaxoSmithKline (2016): 112121 NCT02158936 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III, Multi-centre Study of Eltrombopag or Placebo in Combination With Azacitidine in Subjects With IPSS Intermediate-1, Intermediate 2 and High-risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) SUPPORT: A StUdy of eltromboPag in myelodysPlastic SyndrOmes Receiving azaciTidine - WHO ICTRP (DRKS00008464). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008464	DRKS00008464	1
144	Incepta Pharmaceuticals Ltd. (0-09): - Efficacy and Safety of Eltrombopag to correct thrombocytopenia in moderate to severe dengue patients- a Phase II Randomized Clinical Controlled Trial - WHO ICTRP (SLCTR/2019/037). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2019/037	SLCTR/2019/037	1
145	Dana-Farber Cancer Institute (2011): 10-346 - A Pilot Study to Evaluate the Effect of Eltrombopag Plus G-CSF on Human CD34+ Cell Mobilization and Ex Vivo Colony Proliferative Capacity in Patients With Multiple Myeloma Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation - WHO ICTRP (NCT01286675). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01286675	NCT01286675	1
146	Shanghai Sixth People's Hospital (3-08): - A Phase IV multicenter, observational study in Chronic Immune Thrombocytopenia patients on Eltrombopag treatment in emerging markets - WHO ICTRP (ChiCTR1900021755). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900021755	ChiCTR1900021755	5
147	GlaxoSmithKline Research and Development Limited (2005): TRA100773 - A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group study to investigate the efficacy, safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SB-497115-GR, a thrombopoietin receptor agonist, administered at 30, 50 and 75 mg as oral tablets once-daily for 6 weeks to adult male and female subjects with refractory, chronic immune thrombocytopenic purpura. - WHO ICTRP (2004-000367-98). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000367-98-GB	2004-000367-98	5
148	Nakao Shinji (2019): - Investigation on the effectiveness of rabbit ATG + cyclosporine + eltrombopag therapy for patients with aplastic anemia - W-JHS AA02 - WHO ICTRP (JPRN-jRCTs071190032). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071190032	JPRN-jRCTs071190032	1

149	NOVARTIS BIOSCIENSES PERU S.A., (2014): - STUDY 200170: A ROLLOVER STUDY TO PROVIDE CONTINUED TREATMENT WITH ELTROMBOPAG - WHO ICTRP (PER-016-14). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-016-14	PER-016-14	5
150	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Ltd (2012): 2010N109350_02 dated 25 May 2012 NCT01440374 TRC114968 - A Three-part Study of Eltrombopag in Thrombocytopenic - WHO ICTRP (CTRI/2012/08/002911). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002911	CTRI/2012/08/002911	1
151	McMaster University (2012): M-EIBS-A-12 - Treatment of thromBocytopenia With EltRombopag or Intravenous Immune Globulin (IVIG) Before and DurING Invasive Procedures in Patients With Immune ThrombocytoPenia- BRIDGING ITP Study - WHO ICTRP (NCT01621204). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01621204	NCT01621204	1
152	Novartis Pharmaceuticals (2013): 200170 2013-001371-20 CETB115A2X01B - Study 200170: A Rollover Study to Provide Continued Treatment With Eltrombopag - WHO ICTRP (NCT01957176). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01957176	NCT01957176	5
153	Shenzhen Second People's Hospital (2018): 201803070044 - Eltrombopag vs. Recombinant Human Thrombopoietin to Increase Platelet Level After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: an Equivalent, Open-label, Randomized-controlled Study - WHO ICTRP (NCT03515096). Stand des Eintrags: 02.03.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515096	NCT03515096	1
154	Jikei University school of Medicine (2011): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000006150). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006150	JPRN-UMIN000006150	1
155	GLAXOSMITHKLINE PERU S.A., (2005): NA 2004-000367-98 NCT00102739 - DOUBLE-BLIND STUDY, WITH RANDOM ASSIGNMENT TO GROUPS OF TREATMENT, OF PARALLEL GROUPS, TO INVESTIGATE THE EFFICACY, SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF SB-497115-GR, AN AGONIST OF THE TROMBOPOYETINE RECEIVER, ADMINISTERED AT DOSES OF 30, 50 AND 75 MG IN THE FORM OF ORAL TABLETS ONCE A DAY FOR 6 WEEKS TO MAN AND ADULT WOMEN, WITH CHRONIC IMMUNE THROMBOCITOPENIC PURPLE, REFRACTORY TO	PER-041-05	5

	TREATMENT - WHO ICTRP (PER-041-05). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-041-05		
156	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Ltd Dr Annie Besant Road Worli Mumbai India (2011): NCT01147809 UM2009/00284/00 - TRC112765: A Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Two-Phase, Sequential Cohort, Dose Finding Study to Assess the Safety and Efficacy of an Oral Thrombopoietin Receptor Agonist, - WHO ICTRP (CTRI/2011/06/001814). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/06/001814	CTRI/2011/06/001814	1
157	Wuhan Union Hospital, China (2018): T18008-A - Efficacy and Safety of rhTPO and Eltrombopag in the Treatment of Chinese Adults With Primary Immune Thrombocytopenia (ITP):a Multicenter, Double-blind, Randomized, Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03771378). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03771378	NCT03771378	3
158	Novartis Pharmaceuticals (2012): 113765 CETB115B2301 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind and Open-label Phase III Study To Compare The Efficacy And Safety Of Eltrombopag With Placebo In Chinese Chronic ITP Patients - WHO ICTRP (NCT01762761). Stand des Eintrags: 09.12.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01762761	NCT01762761	5
159	M.D. Anderson Cancer Center (2013): 2013-0590 NCI-2014-01276 - Phase II Study of Eltrombopag in Combination With Decitabine in Subjects With Advanced Myelodysplastic Syndrome - WHO ICTRP (NCT02010645). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02010645	NCT02010645	1
160	M.D. Anderson Cancer Center (2013): 2013-0225 NCI-2013-02252 - Phase II Study of Eltrombopag With or Without Continuation of Hypomethylating Agent After Hypomethylating Agent Failure For Patients With Myelodysplastic Syndrome (MDS) - WHO ICTRP (NCT01893372). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01893372	NCT01893372	1
161	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2009): 09-H-0199 090199 - A Pilot Study of a Thrombopoietin-Receptor Agonist (TPO-R Agonist), Eltrombopag, in Patients With Low to Int-2 Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) - WHO ICTRP (NCT00961064). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00961064	NCT00961064	1

162	Zealand University Hospital (2011): TPO-SJ-227 - Long-term Safety Study of Treatment With the Thrombopoietin Agonists Eltrombopag and Romiplostim in Patients With Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) - WHO ICTRP (NCT01443351). Stand des Eintrags: 03.09.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01443351	NCT01443351	5
163	Humanity & Health Medical Group Limited (2019): HHRC_ITP - A Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Eltrombopag Plus Pulsed Dexamethasone as First Line Therapy for Subjects With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) - WHO ICTRP (NCT03830749). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03830749	NCT03830749	1
164	Novartis Pharmaceuticals (2018): 2018-001129-15 CETB115EES03 - The ELTION Study - A Multicenter Open-label Interventional Study of Eltrombopag in Patients With Poor Graft Function After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation - WHO ICTRP (NCT03718533). Stand des Eintrags: 09.03.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03718533	NCT03718533	5
165	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2011): MCC-16523 - A Sequential Two-Stage Dose Escalation Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Eltrombopag in Myelodysplastic Syndrome (MDS) Patients With Thrombocytopenia Who Progressed or Are Resistant to Hypomethylating Agents - WHO ICTRP (NCT01286038). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01286038	NCT01286038	1
166	M.D. Anderson Cancer Center (2011): 2011-0319 NCI-2011-03336 P30CA016672 - Eltrombopag for the Management of Thrombocytopenia Associated With Tyrosine Kinase Therapy in Patients With Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Myelofibrosis (MF) - WHO ICTRP (NCT01428635). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01428635	NCT01428635	1
167	Novartis Pharma AG (2017): 2015-003166-91-GB CETB115E2201 NCT03025698 - A phase II, open-label, non-controlled, intra-patient dose escalation study to characterize the pharmacokinetics after oral administration of eltrombopag in pediatric patients with refractory, relapsed or treatment naïve severe aplastic anemia or recurrent aplastic anemia. - WHO ICTRP (2015-003166-91). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003166-91-NL	2015-003166-91	5
168	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2013): 13-H-0133 130133 - Extended Dosing With Eltrombopag in	NCT01891994	1

	Refractory Severe Aplastic Anemia - WHO ICTRP (NCT01891994). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01891994		
169	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2020): 20-H-0033 200033 - Early Initiation of Oral Therapy With Cyclosporine and Eltrombopag for Treatment Naive Severe Aplastic Anemia (SAA) - WHO ICTRP (NCT04304820). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04304820	NCT04304820	1
170	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2007): 2007-000292-42-DE TPL108390 - - WHO ICTRP (2007-000292-42). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000292-42-FR	2007-000292-42	1
171	Peking University People's Hospital (2019): ZXH-ITP2019 - A Prospective Observational Study of Switching Eltrombopag and Recombinant Human Thrombopoietin In Primary Immune Thrombocytopenia - WHO ICTRP (NCT04214951). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04214951	NCT04214951	5
172	Groupe Francophone des Myelodysplasies (2014): 2013-001779-19 GFM-LMMC-Eltrombopag - A Phase I/II Study of Eltrombopag in Patients With Chronic Myelomonocytic Leukemia and Thrombocytopenia - WHO ICTRP (NCT02323178). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02323178	NCT02323178	1
173	Wei Zhao (2019): Antineoplastic Drugs001 - Dose Individualization of Antineoplastic Drugs and Anti-Infective Drug in Children With Hematoplastic Disease - WHO ICTRP (NCT03844360). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844360	NCT03844360	1
174	Alfred Health (2013): NIL - A Multicentre, single arm, open label study evaluating the efficacy and safety of Eltrombopag (Revolade TM)) in patients with early refractory Immune Thrombocytopenia within 6 months of diagnosis - WHO ICTRP (ACTRN12613000721707). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000721707	ACTRN12613000721707	5
175	M.D. Anderson Cancer Center (2013): 2012-0920 NCI-2013-02348 P30CA016672 - Safety and Efficacy of Eltrombopag in Patients Undergoing Cord Blood or Haploidentical Bone Marrow Transplantation - WHO ICTRP (NCT01927731). Stand des	NCT01927731	1

	Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01927731		
176	Peter Mac Callum Cancer Centre (2010): nil - A single arm pilot study of azacitidine in myelodysplastic syndrome / acute myeloid leukaemia, with eltrombopag support for thrombocytopenia - WHO ICTRP (ACTRN12610000641099). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000641099	ACTRN12610000641099	1
177	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2017): 17-H-0121 170121 - Eltrombopag for Patients With Fanconi Anemia - WHO ICTRP (NCT03206086). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03206086	NCT03206086	1
178	Novartis Pharmaceuticals (2016): CETB115E2403 - SOAR Trial, A Two-part Study: Interventional Phase II Single-arm Trial to Assess Efficacy and Safety of Eltrombopag Combined With Cyclosporine as First Line Therapy in Patients With Severe Acquired Aplastic Anemia, and an Extension With up to 60-months Follow-up - WHO ICTRP (NCT02998645). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02998645	NCT02998645	1
179	Novartis Pharmaceuticals (2019): CETB115E2202 - A Non-randomized, Open-label, Multi-center, Phase II Study to Assess the Safety and Efficacy of Eltrombopag in Chinese Subjects With Refractory or Relapsed Severe Aplastic Anemia - WHO ICTRP (NCT03988608). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03988608	NCT03988608	5
180	Technische Universität Dresden (2016): 2014-003150-13 NCT02446145 TUD-DELTA1-063 - A Randomized Placebo-controlled Phase 2 Study of Decitabine With or Without Eltrombopag in AML Patients =65 Years of Age Not Eligible for Intensive Chemotherapy - DELTA - WHO ICTRP (DRKS00010756). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010756	DRKS00010756	1
181	GlaxoSmithKline (2017): 115450 2011-002184-17 NCT01520909 - A Two Part, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled and Open-label Study to Investigate the Efficacy, Safety and Tolerability of Eltrombopag, a Thrombopoietin Receptor Agonist, in Pediatric Patients With Previously Treated Chronic Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP). PETIT2: Eltrombopag in PEdiatric Patients With Thrombocytopenia From ITP - PETIT2 - WHO ICTRP (DRKS00010170). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL:	DRKS00010170	1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010170		
182	GlaxoSmithKline Brasil - Rio de Janeiro, RJ, Brazil (2016): 28910714.7.1001.5483 569.788 - TRC112121 A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center eltrombopague or placebo in combination with azacitidine in patients with Myelodysplastic Syndrome with IPSS intermediate-1 classification, intermediate-2 and high-risk. - WHO ICTRP (RBR-4m42nq). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-4m42nq	RBR-4m42nq	1
183	GlaxoSmithKline, (2012): - A TRHEE-PART STUDY OF ELTROMBOPAG IN THROMBOCYTOPENIC SUBJECTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROMES OR ACUTE MYELOID LEUKEMIA (PART 1: OPEN-LABEL, PART 2: RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PART 3: EXTENSION). - WHO ICTRP (PER-018-12). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-018-12	PER-018-12	1
184	GLAXOSMITHKLINE PERU S.A., (2006): NA 2004-000368-28 NCT00102726 - DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, MULTICENTER, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUPS AND DOSAGE RANGE STUDIES TO EVALUATE THE EFFECTIVENESS, SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF AN ORAL AGONISTER OF THE TROMBOPOIETIN RECEIVER (SB-497115-GR) ADMINISTERED AT DOSES OF 50, 75 AND 100 MG TO PATIENTS WITH CANCER WHO RECEIVE MULTIPLE CYCLES OF CHEMOTHERAPY - WHO ICTRP (PER-078-05). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-078-05	PER-078-05	1
185	GLAXOSMITHKLINE PERU S.A., (2006): NA 2006-000470-78 NCT00370331 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Study, to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Eltrombopag Olamine (SB-497115-GR), a Thrombopoietin Receptor Agonist, Administered for 6 Months as Oral Tablets Once Daily in Adult Subjects With Previously Treated Chronic ITP. - WHO ICTRP (PER-088-06). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-088-06	PER-088-06	5
186	GlaxoSmithKline, (2014): - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE III, MULTI-CENTRE STUDY OF ELTROMBOPAG OR PLACEBO IN COMBINATION WITH AZACITIDINE IN SUBJECTS WITH IPSS INTERMEDIATE-1, INTERMEDIATE 2 AND HIGH-RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROMES (MDS) - WHO ICTRP (PER-032-14). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-032-14	PER-032-14	1
187	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Ltd. (2009): NCT00678587 TPL104054 UM2007/00099/00 - TPL104054 : Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre Study to	CTRI/2009/091/000524	1

	Evaluate the Safety and Efficacy of Eltrombopag to Reduce the Need for Platelet Transfusion in Thrombocytopenic Subjects With Chronic Liver Disease Undergoing Elective Invasive Procedures. (ELEVATE) - WHO ICTRP (CTRI/2009/091/000524). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000524		
188	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Limited (2010): NCT01098487 TRA112940 UM2009/00093/01 - A longitudinal 2-year bone marrow study of eltrombopag olamine (SB-497115-GR) in previously treated adults, with chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP). - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/001077). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001077	CTRI/2010/091/001077	5
189	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Ltd. (2009): GM2006/00646/01 NCT00529568 TPL108390 - TPL108390 : Randomised, Placebo-Controlled, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Eltrombopag in Thrombocytopenic Subjects With Hepatitis C Virus (HCV) Infection Who Are Otherwise Eligible to Initiate Antiviral Therapy (Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin) - WHO ICTRP (CTRI/2009/091/000508). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000508	CTRI/2009/091/000508	1
190	Novartis Pharmaceuticals (2018): 2018-000452-18 CETB115J2411 - A Phase II, Open-label, Prospective, Single-arm, Study to Assess Ability of Eltrombopag to Induce Sustained Remission in Subjects With ITP Who Are Refractory or Relapsed After First-line Steroids - WHO ICTRP (NCT03524612). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03524612	NCT03524612	5
191	Seoul National University Hospital (2020): 0620200130 - Phase II Trial of Romiplostim With Danazol in Patients With Eltrombopag-resistant Immune Thrombocytopenia - WHO ICTRP (NCT04289207). Stand des Eintrags: 09.03.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04289207	NCT04289207	1
192	The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University (3-08): - Clinical study on the safety and efficacy of short - course glucocorticoid treatment in patients with refractory glucocorticoid-dependent primary immune thrombocytopenia - WHO ICTRP (ChiCTR2000030603). Stand des Eintrags: 09.03.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000030603	ChiCTR2000030603	2

193	Baylor College of Medicine (2019): CETB115JUS33T H-42131 ICON 3 - A Phase III Study of Eltrombopag vs Standard Front Line Management for Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia in Children - WHO ICTRP (NCT03939637). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03939637	NCT03939637	1
194	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2020): 20-H-0021 200021 - Treatment of Refractory Diamond-Blackfan Anemia With Eltrombopag - WHO ICTRP (NCT04269889). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04269889	NCT04269889	1
195	Federal Research Institute of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (2020): NCPHOI-2020-03 - Randomized, Two-arm Single-center Phase II Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of Romiplostim Versus Eltrombopag in the Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Wiskott-Aldrich Syndrome - WHO ICTRP (NCT04371939). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 19.06.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04371939	NCT04371939	1
196	Novartis Healthcare Pvt Ltd (2017): Eltrombopag Combined With Cyclosporine (antibiotic) as First Line Therapy in Patients With Severe Acquired Aplastic Anemia CETB115E2403-Protocol Version 01 dated 17-May-2017 NCT02998645 - SOAR Trial, A two-part study: Interventional phase II - WHO ICTRP (CTRI/2017/06/008898). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 19.06.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/06/008898	CTRI/2017/06/008898	1
197	Novartis Pharmaceuticals (2020): CETB115G2201 - A Non-randomized, Open Label, Multi-center, Phase II Study to Assess the Safety and Efficacy of Eltrombopag in Combination With Rabbit Anti-thymocyte Globulin (r-ATG) and Cyclosporine A (CsA) in East-Asian Patients With Treatment Naive Severe Aplastic Anemia - WHO ICTRP (NCT04328727). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 19.06.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04328727	NCT04328727	1
198	Novartis Pharmaceuticals (2020): CETB115JDE01 - A Phase II, Randomized (1:1) Open Label Study to Assess the Efficacy and Safety of Eltrombopag in Combination With Dexamethasone Compared to Dexamethasone, as First-line Treatment in Adult Patients With Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia - WHO ICTRP (NCT04346654). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 19.06.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04346654	NCT04346654	2

199	Novartis Pharma GmbH (2020): CETB115JDE01 - A Phase II, randomized (1:1) open-label study to assess the efficacy and safety of eltrombopag in combination with dexamethasone compared to dexamethasone, as first-line treatment in adult patients with newly diagnosed immune thrombocytopenia (XPAG-ITP) - WHO ICTRP (2019-002658-21). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 19.06.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002658-21-DE	2019-002658-21	2
200	Peking Union Medical College Hospital (2020): ELT-1 - Efficacy and Safety of Eltrombopag + Tacrolimus/Cyclosporin A in Chinese Refractory or Relapsed Aplastic Anemia Patients - WHO ICTRP (NCT04403321). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 19.06.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04403321	NCT04403321	1

Suche nach Studien zu Romiplostim

Tabelle 4-154: Ausgeschlossene Studien aus Studienregistern - ClinicalTrials.gov

Nr	Titel	Registernummer	Ausschluss-grund
1	Seoul National University Hospital (2020): 0620200130 - Phase II Trial of Romiplostim With Danazol in Patients With Eltrombopag-resistant Immune Thrombocytopenia - ClinicalTrials.gov (NCT04289207). Stand des Eintrags: 28.02.2020. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04289207	NCT04289207	5
2	Kyowa Kirin Co., Ltd. (2019): 531-004 - A Phase 2/3 Study of AMG531 Combined With Ciclosporin A in Patients With Aplastic Anemia Previously Untreated With Immunosuppressive Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT04095936). Stand des Eintrags: 05.02.2020. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04095936	NCT04095936	1
3	Kyowa Kirin Co., Ltd. (2019): 531-003 - A Phase 2/3 Study of AMG531 in Patients With Aplastic Anemia PreviouslyUntreated With Immunosuppressive Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03957694). Stand des Eintrags: 17.10.2019. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03957694	NCT03957694	1
4	Amgen (2019): 20170770 - A Phase 3 Randomized Placebo-controlled Double-blind Study of Romiplostim for the Treatment of Chemotherapy-induced Thrombocytopenia in Patients Receiving Chemotherapy for Treatment of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), Ovarian Cancer, or Breast Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03937154). Stand des Eintrags: 11.03.2020. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03937154	NCT03937154	1
5	Gesellschaft fur Medizinische Innovation – Hamatologie und Onkologie mbH (2018): T-RACE II - Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Phase II Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Romiplostim for the Treatment of Chemotherapy-induced Thrombocytopenia in Subjects With Relapsed Ovarian Cancer (2nd or Further Line) - ClinicalTrials.gov (NCT03622931). Stand des Eintrags: 09.08.2018. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03622931	NCT03622931	1
6	Amgen (2017): 20140346 2017-002992-25 (EudraCT Number) - RECITE: A Phase 3 Randomized Placebocontrolled Double-blind Study of Romiplostim for the Treatment of Chemotherapy-induced Thrombocytopenia in Patients Receiving FOLFOX-based Chemotherapy for Treatment of Gastrointestinal or Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03362177). Stand des Eintrags: 12.03.2020. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03362177	NCT03362177	1

7	Amgen (2017): 20140347 2017-002995-16 (EudraCT Number) - A Phase 3 Randomized Placebo-controlled Double-blind Study of Romiplostim for the Treatment of Chemotherapy-induced Thrombocytopenia in Patients Receiving Chemotherapy for Treatment of Lymphomas - ClinicalTrials.gov (NCT03343847). Stand des Eintrags: 19.01.2018. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03343847	NCT03343847	1
8	Nantes University Hospital (2018): RC17_0044 - Romiplostim as a Platelet-transfusion Saving Strategy After Thoracic Transplantation and Circulatory or Respiratory Assistance Devices: A Before-after Study of 172 Patients - ClinicalTrials.gov (NCT03515447). Stand des Eintrags: 03.05.2018. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03515447	NCT03515447	1
9	Kyowa Hakko Kirin China Pharmaceutical Co., LTD. (2016): 531-CN001 - Evaluating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Romiplostim in Patients With Immune Thrombocytopenia (ITP) - ClinicalTrials.gov (NCT02868060). Stand des Eintrags: 13.10.2017. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02868060	NCT02868060	5
10	Kyowa Hakko Kirin China Pharmaceutical Co., LTD. (2016): 531-CN002 - A Multi-center, Randomized, Placebo-controlled, Double-blinded Then Open 2 Stages Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Romiplostim in Adult Subjects With Persistent or Chronic Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) - ClinicalTrials.gov (NCT02868099). Stand des Eintrags: 18.08.2017. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02868099	NCT02868099	5
11	Kyowa Kirin Co., Ltd. (2016): 531-002 - Phase 2/3 Study of Romiplostim(AMG531) in Subjects With Aplastic Anemia Refractory to or Ineligible for Immunosuppressive Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT02773290). Stand des Eintrags: 13.02.2020. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02773290	NCT02773290	5
12	University Hospital, Basel, Switzerland (2016): 20149180 - Thrombopoietin-receptor Agonist-immunomodulation in Young Adult Primary Immune Thrombocytopenia (ITP): A Multi-center Open Label Trial With Romiplostim - ClinicalTrials.gov (NCT02760251). Stand des Eintrags: 29.07.2019. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02760251	NCT02760251	4
13	Samsung Medical Center (2015): NPT-I001 - An Observational Study to Evaluate the Efficacy of Romiplostim Administered at Every Other Week in Adult Patients With Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) Who Attained Platelet Counts ≥ 50 x 109/L After Weekly Doses of Romiplostim - ClinicalTrials.gov (NCT02338414). Stand des Eintrags: 14.01.2015. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02338414	NCT02338414	5

14	Gesellschaft fur Medizinische Innovation – Hamatologie und Onkologie mbH (2015): 440/47 EUROPE - PROSPECTIVE VALIDATION OF A PREDICTIVE MODEL OF RESPONSE TO ROMIPLOSTIM IN PATIENTS WITH IPSS LOW OR INTERMEDIATE-1 RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROME (MDS) AND THROMBOCYTOPENIA - THE EUROPE-TRIAL - ClinicalTrials.gov (NCT02335268). Stand des Eintrags: 19.12.2019. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02335268	NCT02335268	1
15	Amgen (2014): 20101221 2011-005019-96 (EudraCT Number) - A Single Arm, Open-label, Long-term Efficacy and Safety Study of Romiplostim in Thrombocytopenic Pediatric Subjects With Immune Thrombocytopenia (ITP) - ClinicalTrials.gov (NCT02279173). Stand des Eintrags: 17.09.2019. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02279173	NCT02279173	5
16	University Hospital, Lille (2014): 2011_29 2012-001751-38 (EudraCT Number) - Secondary Prophylaxis Use of Romiplostim for the Prevention of Thrombocytopenia Induced by Temozolomide in Newly Diagnosed Glioblastoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02227576). Stand des Eintrags: 25.04.2018. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02227576	NCT02227576	1
17	Kyowa Kirin Korea Co., Ltd. (2014): 531-KR001 - A Phase 2, Randomized, Open-Label, Parallel, Comparative, Dose-Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG531 in Aplastic Anemia Subjects With Thrombocytopenia Refractory to Immunosuppressive Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT02094417). Stand des Eintrags: 11.09.2018. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02094417	NCT02094417	1
18	Amgen (2014): 20120269 - A Cross-sectional Study of Patients With Immune Thrombocytopenic Purpura and Caregivers to Estimate the Proportion Who Administer Romiplostim Correctly After Receipt of Home Administration Training Materials - ClinicalTrials.gov (NCT02085993). Stand des Eintrags: 22.12.2015. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02085993	NCT02085993	1
19	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2014): 13-132 - An Open Label Phase II Study of Romiplostim for Chemotherapy Induced Thrombocytopenia - ClinicalTrials.gov (NCT02052882). Stand des Eintrags: 05.02.2020. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02052882	NCT02052882	1
20	Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2014): 2012LS089 MT2012-17R (Other Identifier: University of Minnesota Blood and Marrow Transplant Program) - Safety of Romiplostim (Nplate®) in Patients Who Have Failed to Achieve Platelet Engraftment Following Umbilical Cord Blood Transplant - ClinicalTrials.gov (NCT02046291). Stand des Eintrags: 16.04.2019. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02046291	NCT02046291	1

21	Amgen (2014): 20080046 - Nplate® Pregnancy Exposure Registry (NPER) - ClinicalTrials.gov (NCT02090088). Stand des Eintrags: 06.01.2015. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02090088	NCT02090088	5
22	Weill Medical College of Cornell University (2013): 1310014390 - A Retrospective Chart Review of Thirty Three Children Who Have Received Clinical Treatment With Either Romiplostim or Eltrombopag From 2009-2013 - ClinicalTrials.gov (NCT01974232). Stand des Eintrags: 01.02.2017. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01974232	NCT01974232	1
23	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2013): P110204 - Using ROMIPLOSTINE for Persistent Thrombocytopenia With Transfusion-dependent Patients Who Received Allogeneic Hematopoietic Stem Cell - ClinicalTrials.gov (NCT01980030). Stand des Eintrags: 15.02.2019. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01980030	NCT01980030	1
24	NYU Langone Health (2012): 10-02429 P30CA016087 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase II Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Romiplostim (Nplate) Treatment of Chemotherapy Induced Thrombocytopenia in Patients With Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT01676961). Stand des Eintrags: 15.10.2018. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01676961	NCT01676961	1
25	Henri Mondor University Hospital (2012): TPO-r switch TPO-r Switch in ITP - Eltrombopag and Romiplostim Used Alternatively in Patients With Immune Thrombopenia (ITP). - ClinicalTrials.gov (NCT01618734). Stand des Eintrags: 13.06.2012. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01618734	NCT01618734	5
26	Andres J. M. Ferreri (2012): ProRom - Pilot Phase II Trial on Safety and Activity of Secondary Prophylaxis With Romiplostim in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma and Chemotherapy-induced Thrombocytopenia - ClinicalTrials.gov (NCT01516619). Stand des Eintrags: 25.01.2012. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01516619	NCT01516619	1
27	Amgen (2011): 20080279 2010-018426-39 (EudraCT Number) - A Phase 3 Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study to Determine the Safety and Efficacy of Romiplostim in Thrombocytopenic Pediatric Subjects With Immune Thrombocytopenia (ITP) - ClinicalTrials.gov (NCT01444417). Stand des Eintrags: 10.02.2017. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01444417	NCT01444417	1
28	GlaxoSmithKline (2011): 113922 - Outcomes Comparison of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Patients Switched to Eltrombopag and Romiplostim - ClinicalTrials.gov (NCT01439321). Stand des Eintrags: 25.06.2012. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01439321	NCT01439321	5

29	GlaxoSmithKline (2010): 114014 - Indirect Comparison of Efficacy of Treatments for Idiopathic Immune Thrombocytopenic Purpura - Review of Platelet Responses and Bleeding Events - ClinicalTrials.gov (NCT01236014). Stand des Eintrags: 07.06.2017. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01236014	NCT01236014	5
30	University of Southern California (2010): NC-HEM-07-5 NCI-2010-00358 - A Double-Blind, Placebo-controlled Phase II Study to Assess the Efficacy and Safety of Romiplostim, Administered Once Weekly to Thrombocytopenic Hepatitis C (HCV) Infected Subjects Who Are Not Candidates for Antiviral Treatment With Pegylated Interferon and Ribavirin Due to Persistent Thrombocytopenia - ClinicalTrials.gov (NCT01153919). Stand des Eintrags: 11.04.2017. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01153919	NCT01153919	1
31	Amgen (2010): 20080435 2010-019987-35 (EudraCT Number) - A Phase 2 Interventional Single Arm Study Describing Platelet Responses and ITP Remission Rates in Adult Subjects With Immune Thrombocytopenia Purpura Receiving Romiplostim - ClinicalTrials.gov (NCT01143038). Stand des Eintrags: 22.05.2019. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01143038	NCT01143038	5
32	Amgen (2009): 20090340 2009-016203-32 (EudraCT Number) - An Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Long-term Dosing of Romiplostim in Thrombocytopenic Pediatric Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenia Purpura (ITP) - ClinicalTrials.gov (NCT01071954). Stand des Eintrags: 18.01.2020. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01071954	NCT01071954	1
33	Henri Mondor University Hospital (2009): ATU Romiplostim registry - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT01013181). Stand des Eintrags: 17.11.2009. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01013181	NCT01013181	5
34	Zealand University Hospital (2011): TPO-SJ-227 - Long-term Safety Study of Treatment With the Thrombopoietin Agonists Eltrombopag and Romiplostim in Patients With Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) - ClinicalTrials.gov (NCT01443351). Stand des Eintrags: 11.09.2019. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01443351	NCT01443351	5
35	Amgen (2009): 20080009 - A Prospective, Phase IV, Open-Label, Multi-Center Study Evaluating Changes in Bone Marrow Morphology in Adult Subjects Receiving Romiplostim for the Treatment of Thrombocytopenia Associated With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenia Purpura (ITP) - ClinicalTrials.gov (NCT00907478). Stand des Eintrags: 22.05.2019. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00907478	NCT00907478	5

36	Weill Medical College of Cornell University (2009): 0809009980 - The Effect of Eltrombopag on Platelet Survival: the Role of the B-cell L Extra Large (BcL-xL) Pathway - ClinicalTrials.gov (NCT00902018). Stand des Eintrags: 18.03.2019. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00902018	NCT00902018	4
37	Amgen (2009): 20050123 - The Effects of Long-term Dosing of AMG 531 on Bone Marrow Morphology in Thrombocytopenic Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) - ClinicalTrials.gov (NCT00861224). Stand des Eintrags: 16.07.2010. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00861224	NCT00861224	5
38	Amgen (2008): 20060216 - A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of AMG 531 in Thrombocytopenic Japanese Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura - ClinicalTrials.gov (NCT00603642). Stand des Eintrags: 09.05.2019. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00603642	NCT00603642	5
39	Amgen (2008): 20060198 - A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Romiplostim Treatment of Thrombocytopenia in Subjects With Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) - ClinicalTrials.gov (NCT00614523). Stand des Eintrags: 18.01.2020. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00614523	NCT00614523	1
40	Amgen (2007): 20060195 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Phase 1/2 Study to Determine the Safety and Efficacy of Romiplostim (AMG 531) in Thrombocytopenic Pediatric Subjects With Chronic Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura - ClinicalTrials.gov (NCT00515203). Stand des Eintrags: 25.07.2014. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00515203	NCT00515203	1
41	Amgen (2007): 20040209 - An Open Label Study of Romiplostim in Adult Thrombocytopenic Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) - ClinicalTrials.gov (NCT00508820). Stand des Eintrags: 09.05.2019. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00508820	NCT00508820	5
42	Amgen (2007): 20060197 - An Open Label Extension Study Evaluating the Safety of Long Term Dosing of Romiplostim in Thrombocytopenic Subjects With Myelodysplastic Syndromes (MDS) - ClinicalTrials.gov (NCT00472290). Stand des Eintrags: 29.12.2017. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00472290	NCT00472290	1
43	Kyowa Kirin Co., Ltd. (2007): 20060113 Japan CT Notification 18-1055 (Registry Identifier: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)) - An Open Label Extension Study Evaluating the Safety and Efficacy of Long Term Dosing of AMG 531 in Thrombocytopenic Japanese Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura - ClinicalTrials.gov (NCT00440037). Stand des Eintrags: 21.01.2020. [Zugriff: 26.03.2020]. URL:	NCT00440037	5

	https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00440037		
44	Amgen (2007): 20060102 - A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of AMG 531 Treatment of Subjects With Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) Receiving Lenalidomide. - ClinicalTrials.gov (NCT00418665). Stand des Eintrags: 24.01.2011. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00418665	NCT00418665	1
45	Amgen (2006): 20060131 - A Randomized, Controlled, Open-label Study Evaluating the Efficacy and Tolerability of AMG 531 Versus Medical Standard of Care as Chronic Therapy for Non-splenectomized Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura - ClinicalTrials.gov (NCT00415532). Stand des Eintrags: 09.05.2019. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00415532	NCT00415532	5
46	Amgen (2006): 20050154 - Phase 2, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Dose and Schedule Finding Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of AMG 531 For Treatment of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Already Receiving Gemcitabine and Platinum. - ClinicalTrials.gov (NCT00413283). Stand des Eintrags: 24.10.2013. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00413283	NCT00413283	1
47	Amgen (2006): 20050232 - A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Romiplostim (AMG 531) Treatment of Subjects With Low or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) Receiving Hypomethylating Agents - ClinicalTrials.gov (NCT00321711). Stand des Eintrags: 17.10.2018. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00321711	NCT00321711	1
48	Kyowa Kirin Co., Ltd. (2006): 20050162 - An Open Label Phase 2 Study Evaluating the Safety of Starting Dose of AMG 531 in Thrombocytopenic Japanese Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura - ClinicalTrials.gov (NCT00305435). Stand des Eintrags: 12.09.2014. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00305435	NCT00305435	5
49	Amgen (2006): 20050159 - An Open Label, Sequential Cohort, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety and Efficacy of AMG 531 in Thrombocytopenic Subjects With Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) - ClinicalTrials.gov (NCT00303472). Stand des Eintrags: 16.12.2013. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00303472	NCT00303472	1

50	M.D. Anderson Cancer Center (2006): 2005-0146 - Phase 1/2 Study of AMG 531 to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics in Patients With Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma Receiving R-HyperCVAD Alternating With R-Ara-C/MTX - ClinicalTrials.gov (NCT00299182). Stand des Eintrags: 05.09.2014. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00299182	NCT00299182	1
51	Amgen (2006): 20050144 - An Open Label Dose and Schedule Finding Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of AMG 531 for Treatment of Severe Thrombocytopenia Due to Multi-Cycle Chemotherapy in Adult Subjects With Lymphoma. - ClinicalTrials.gov (NCT00283439). Stand des Eintrags: 20.06.2011. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00283439	NCT00283439	1
52	M.D. Anderson Cancer Center (2005): 2005-0099 - Phase I/II Study of AMG 531 in Patients With Advanced Malignancy Receiving Treatment With Carboplatin - ClinicalTrials.gov (NCT00147225). Stand des Eintrags: 08.05.2014. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00147225	NCT00147225	1
53	Amgen (2005): 20010218 - An Open-label, Unit Dose-finding Study Evaluating the Safety and Efficacy of Amgen Megakaryopoiesis Protein 2 (AMG 531) in Thrombocytopenic Subjects With Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) - ClinicalTrials.gov (NCT00117143). Stand des Eintrags: 20.12.2019. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00117143	NCT00117143	5
54	Amgen (2005): 20030213 - An Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Long-Term Dosing of AMG 531 in Thrombocytopenic Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) - ClinicalTrials.gov (NCT00116688). Stand des Eintrags: 18.12.2013. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00116688	NCT00116688	5
55	Amgen (2005): 20000137 - A Dose-finding Study Evaluating the Safety and Efficacy of AMG 531 in Thrombocytopenic Subjects With Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) - ClinicalTrials.gov (NCT00111475). Stand des Eintrags: 10.01.2020. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00111475	NCT00111475	5
56	Amgen (2005): 20030212 - A Randomized, Placebo Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of AMG 531 Treatment of Thrombocytopenic Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) Prior to Splenectomy - ClinicalTrials.gov (NCT00102336). Stand des Eintrags: 09.05.2019. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00102336	NCT00102336	5

57	Amgen (2005): 20030105 - A Randomized, Placebo Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of AMG 531 Treatment of Thrombocytopenic Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) Refractory to Splenectomy - ClinicalTrials.gov (NCT00102323). Stand des Eintrags: 09.05.2019. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00102323	NCT00102323	5
58	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (2014): ITP0614 - Use of TPO-mimetics to Prepare for Splenectomy in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia. Brooklyn Observational Retrospective Study. - ClinicalTrials.gov (NCT02063763). Stand des Eintrags: 06.08.2018. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02063763	NCT02063763	1
59	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (2014): ITP0714 - Response Rate and Response Duration After Discontinuation of Treatment With Thrombopoietin Receptor Agonists in Patients Affected by Primary Immune Thrombocytopenia (pITP): Retrospective Study - ClinicalTrials.gov (NCT02298075). Stand des Eintrags: 23.10.2018. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02298075	NCT02298075	1
60	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2016): P150956 2016-001786-93 (EudraCT Number) - Rate of Prolonged Response After Stopping Thrombopoietin-receptor Agonists Treatment in Immune Thrombocytopenia: a Prospective Multicenter Open Study - ClinicalTrials.gov (NCT03119974). Stand des Eintrags: 18.02.2020. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03119974	NCT03119974	1
61	University Hospital, Toulouse (2019): RC31/17/0148 - Risk Factors for Thrombosis in Immune Thrombocytopenia - ClinicalTrials.gov (NCT03820960). Stand des Eintrags: 26.04.2019. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03820960	NCT03820960	1
62	Boston Children’s Hospital (2013): P00008709 - ICON1: Physician Treatment Decisions and Patient-Reported Outcomes in Pediatric Refractory Immune Thrombocytopenia - ClinicalTrials.gov (NCT01971684). Stand des Eintrags: 24.01.2019. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01971684	NCT01971684	1
63	Protalex, Inc. (2015): PRTX-100-202 - A Phase 1/2, Open-Label, Dose Escalation Study of PRTX-100 in Adult Patients With Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenia - ClinicalTrials.gov (NCT02401061). Stand des Eintrags: 05.07.2019. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02401061	NCT02401061	2
64	Peking Union Medical College Hospital (2020): TPO - A Randomized Trial of Recombinant Human Thrombopoietin Versus Placebo for Low/Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes With Thrombocytopenia - ClinicalTrials.gov (NCT04324060). Stand des Eintrags: 27.03.2020. [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04324060	NCT04324060	1

65	Federal Research Institute of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (2020): NCPHOI-2020-03 - Randomized, Two-arm Single-center Phase II Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of Romiplostim Versus Eltrombopag in the Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Wiskott-Aldrich Syndrome - ClinicalTrials.gov (NCT04371939). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04371939	NCT04371939	1
66	Federal Research Institute of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (2020): NCPHOI-2020-02 - Retrospective Chart Review of Children With Wiskott-Aldrich Syndrome Who Received Romiplostim in Treatment of Thrombocytopenia. - ClinicalTrials.gov (NCT04350164). Stand des Eintrags: 05.05.2020. [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04350164	NCT04350164	1

Tabelle 4-155: Ausgeschlossene Studien aus Studienregistern - EU-CTR

Nr	Titel	Registernummer	Ausschluss-grund
1	Amgen Inc (2009): 20080009 - A Prospective, Phase IV, Open-Label, Multi-Center Study Evaluating Changes in Bone Marrow Morphology in Adult Subjects Receiving Romiplostim for the Treatment of Thrombocytopenia Associated with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenia Purpura (ITP) - EU-CTR (2008-004347-10). [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004347-10	2008-004347-10	5
2	Amgen Inc (2009): 20090340 - Estudio Abierto para Evaluar la Seguridad y Eficacia del Tratamiento a Largo Plazo con Romiplostim en Sujetos Pediátricos Trombocitopénicos con Púrpura Trombocitopénica Inmune (Idiopática) (PTI). - EU-CTR (2009-016203-32). [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016203-32	2009-016203-32	6
3	Amgen Inc. (2007): 20040209 - An Open Label Study of Romiplostim in Adult Thrombocytopenic Subjects with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) - EU-CTR (2007-000638-37). [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000638-37	2007-000638-37	5
4	Amgen Inc (2009): 20060197 - An Open Label Extension Study Evaluating the Safety of Long Term Dosing of Romiplostim in Thrombocytopenic Subjects with Myelodysplastic Syndromes (MDS) - EU-CTR (2007-001516-24). [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001516-24	2007-001516-24	1
5	Amgen Inc (2014): 20101221 - A Single Arm, Open-label, Long-term Efficacy and Safety Study of Romiplostim in Thrombocytopenic Pediatric Subjects With Immune Thrombocytopenia (ITP) - EU-CTR (2011-005019-96). [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005019-96	2011-005019-96	1
6	Amgen Inc. (2014): 20080279 - A Phase 3 Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study to Determine the Safety and Efficacy of Romiplostim in Thrombocytopenic Pediatric Subjects with Immune Thrombocytopenia (ITP) - EU-CTR (2010-018426-39). [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018426-39	2010-018426-39	1
7	Amgen Inc. (2008): 20030213 - An Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Long-Term Dosing of AMG 531 in Thrombocytopenic Subjects with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) - EU-CTR (2004-000172-13). [Zugriff: 06.05.2020]. URL:	2004-000172-13	5

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000172-13		
8	Amgen Inc (2010): 20080435 - A Phase 2, Interventional, Single Arm Study Describing Platelet Responses and ITP Remission Rates in Adult Subjects with Immune Thrombocytopenia Purpura Receiving Romiplostim - EU-CTR (2010-019987-35). [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019987-35	2010-019987-35	5
9	Amgen Inc (2008): 20060198 - A Randomized Double Blind, Placebo Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Romiplostim Treatment of Thrombocytopenia in Subjects with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) - EU-CTR (2007-007258-75). [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007258-75	2007-007258-75	1
10	Amgen Inc. (2007): 20060131 - A Randomized, Controlled, Open- label Study Evaluating the Efficacy and Tolerability of AMG 531 versus Medical Standard of Care as Chronic Therapy for Non-splenectomized Subjects with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura - EU-CTR (2006-003700-18). [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003700-18	2006-003700-18	3
11	GMIHO Gesellschaft für Medizinische Innovation - Hämatologie und Onkologie mbH (2014): Europe - Prospective validation of a predictive model of response to romiplostim in patients with IPSS low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome (MDS) and thrombocytopenia - the EUROPE-trial - EU-CTR (2013-004328-12). [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004328-12	2013-004328-12	1
12	Amgen Inc (2005): 20030212 - A Randomized, Placebo Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of AMG 531 Treatment of Thrombocytopenic Subjects with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) Prior to Splenectomy - EU-CTR (2004-000173-65). [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000173-65	2004-000173-65	5
13	Amgen Inc (2005): 20030105 - A Randomized, Placebo Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of AMG 531 Treatment of Thrombocytopenic Subjects with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) Refractory to Splenectomy - EU-CTR (2004-000174-31). [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000174-31	2004-000174-31	5
14	Amgen Inc (2006): 20050159 - An Open Label, Sequential Cohort, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety and Efficacy of AMG 531 in Thrombocytopenic Subjects with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) - EU-CTR (2006-000144-92). [Zugriff: 06.05.2020]. URL:	2006-000144-92	1

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000144-92		
15	Amgen Inc. (2007): 20060195 - Estudio Aleatorizado, Doble Ciego, Controlado con Placebo, de Fase 1/2 para Determinar la Seguridad y la Eficacia de AMG 531 en Sujetos Pediátricos Trombocitopénicos con Púrpura Trombocitopénica Inmune (Idiopática) Crónica - EU-CTR (2007-003569-42). [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003569-42	2007-003569-42	6
16	Amgen Inc. (2019): 20140346 - A Phase 3 Randomized Placebo-controlled Double-blind Study of Romiplostim for the Treatment of Chemotherapy-induced Thrombocytopenia in Patients Receiving FOLFOX-based Chemotherapy for Treatment of Gastrointestinal or Colorectal Cancer. - EU-CTR (2017-002992-25). [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002992-25	2017-002992-25	1
17	Amgen Inc. (2007): 20050154 - A Phase 2, Randomized, Double Blind, Placebo- Controlled Dose and Schedule Finding Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of AMG 531 for Treatment of Chemotherapy- Induced Thrombocytopenia in Subjects With Advanced Non- Small Cell Lung Cancer Already Receiving Gemcitabine and Platinum - EU-CTR (2006-003699-36). [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003699-36	2006-003699-36	1
18	Amgen Inc. (2019): 20170770 - PROCLAIM: A Phase 3 Randomized Placebo-controlled Double-blind Study of Romiplostim for the Treatment of Chemotherapy-induced Thrombocytopenia in Patients Receiving Chemotherapy for Treatment of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), Ovarian Cancer, or Breast Cancer - EU-CTR (2018-001006-28). [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001006-28	2018-001006-28	1
19	CHRU de Lille (2013): 2011_29 - SECONDARY PROPHYLAXIS USE OF ROMIPLOSTIM FOR THE PREVENTION OF THROMBOCYTOPENIA IN NEWLY DIAGNOSED GLIOBLASTOMA PATIENTS - EU-CTR (2012-001751-38). [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001751-38	2012-001751-38	1
20	GMIHO Gesellschaft für Medizinische Innovation - Hämatologie und Onkologie mbH (2014): 410/56 - Double-blind, placebo-controlled multicenter phase II trial to evaluate the efficacy and safety of romiplostim for the treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in subjects with relapsed ovarian cancer (2nd or further line) - EU-CTR (2013-002564-69). [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002564-69	2013-002564-69	1
21	FONDAZIONE CENTRO S. RAFFAELE DEL MONTE TABOR (2012): ProRom - Pilot phase II trial on safety and	2011-003824-12	1

	activity of secondary prophylaxis with Romiplostim in patients with non-Hodgkin lymphoma and chemotherapy-induced thrombocytopenia - EU-CTR (2011-003824-12). [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003824-12		
22	Rigel Pharmaceuticals, Inc. (2014): C-935788-048 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura - EU-CTR (2013-005453-76). [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005453-76	2013-005453-76	2
23	GlaxoSmithKline (2010): TRA112940 - A longitudinal 2-year bone marrow study of eltrombopag olamine (SB-497115-GR) in previously treated adults, with chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP). - EU-CTR (2009-010421-39). [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010421-39	2009-010421-39	5
24	Rigel Pharmaceuticals, Inc. (2014): C-935788-047 - A Phase 3, Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura - EU-CTR (2013-005452-15). [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005452-15	2013-005452-15	2
25	Karyopharm Therapeutics Inc. (2017): KCP-330-023 - A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-label Study of Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - EU-CTR (2016-003957-14). [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003957-14	2016-003957-14	2

Tabelle 4-156: Ausgeschlossene Studien aus Studienregistern - WHO ICTRP

Nr	Titel	Registernummer	Ausschluss-grund
1	An Open Label, Sequential Cohort, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety and Efficacy of AMG 531 in Thrombocytopenic Subjects with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS)	EUCTR2006-000144-92-GB	1
2	A Phase 2, Randomized, Double Blind, Placebo- Controlled Dose and Schedule Finding Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of AMG 531 for Treatment of Chemotherapy- Induced Thrombocytopenia in Subjects With Advanced Non- Small Cell Lung Cancer Already Receiving Gemcitabine and Platinum	EUCTR2006-003699-36-IE	1

3	Estudio Aleatorizado, Doble Ciego, Controlado con Placebo, de Fase 1/2 para Determinar la Seguridad y la Eficacia de AMG 531 en Sujetos PediÃ¡tricos TrombocitopÃ©nicos con PÃºrpura TrombocitopÃ©nica Inmune (IdiopÃ¡tica) CrÃ³nica	EUCTR2007-003569-42-ES	6
4	A Randomized, Controlled, Open- label Study Evaluating the Efficacy and Tolerability of AMG 531 versus Medical Standard of Care as Chronic Therapy for Non-splenectomized Subjects with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura	EUCTR2006-003700-18-AT	3
5	An Open Label Study of Romiplostim in Adult Thrombocytopenic Subjects with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP)	EUCTR2007-000638-37-NL	5
6	An Open Label Extension Study Evaluating the Safety of Long Term Dosing of Romiplostim in Thrombocytopenic Subjects with Myelodysplastic Syndromes (MDS)	EUCTR2007-001516-24-NL	5
7	phase II prospective study on safety and capability of Romiplostim to prevent reduction of platelets due to chemotherapy.	EUCTR2011-003824-12-IT	1
8	A Prospective, Phase IV, Open-Label, Multi-Center Study Evaluating Changes in Bone Marrow Morphology in Adult Subjects Receiving Romiplostim for the Treatment of Thrombocytopenia Associated with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenia Purpura (ITP)	EUCTR2008-004347-10-AT	5
9	Evaluating the Safety and Efficacy of AMG531 in Thrombocytopenic Subjects With Immune Thrombocytopenic Purpura(ITP)	NCT00111475	5
10	Study of AMG 531 to Evaluate the Safety & Efficacy in Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma	NCT00299182	1
11	Safety Study of AMG 531 in Japanese Subjects With ITP	NCT00305435	5

12	Effects of Long-term Dosing of AMG 531 on Bone Marrow Morphology	NCT00861224	5
13	Safety and Efficacy of Romiplostim in Immune Thrombocytopenia (ITP) in the " Real-life " : Result of the French Experience in 72 Adults	NCT01013181	5
14	Outcomes Comparison of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Patients Switched to Eltrombopag and Romiplostim	NCT01439321	5
15	Secondary Prophylaxis in Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) and Chemotherapy-induced Thrombocytopenia	NCT01516619	1
16	Eltrombopag and Romiplostim Used Alternatively in Patients With Immune Thrombopenia (ITP): Efficacy and Safety.	NCT01618734	5
17	An Observational Study to Evaluate the Efficacy of Biweekly Romiplostim in Adult Patients With ITP	NCT02338414	5
18	Study of Patients With ITP Estimating the Proportion Administering Romiplostim Correctly After Receiving Home Administration Training	NCT02085993	1
19	An Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Long-Term Dosing of Romiplostim in Thrombocytopenic Pediatric Subjects with immune (Idiopathic) Thrombocytopenia Purpura (ITP).---------- Estudio Abierto para Evaluar la Seguridad y Eficacia del Tratamiento a Largo Plazo con Romiplostim en Sujetos PediÃ¡tricos TrombocitopÃ©nicos con PÃºrpura TrombocitopÃ©nica Inmune (IdiopÃ¡tica) (PTI).	EUCTR2009-016203-32-ES	1

20	Evaluating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Romiplostim in Patients with Immune Thrombocytopenia	ChiCTR-OPC-15007012	5
21	A placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of Romiplostim for injection in adlut subjects with persistent or chronic primary ITP	ChiCTR-IPR-15007011	5
22	Open Label Extension Study of Romiplostim (AMG 531) in Thrombocytopenic Patients With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP)	NCT00116688	5
23	AMG 531 in Patients With Advanced Malignancy Receiving Treatment With Carboplatin	NCT00147225	1
24	A Dose and Schedule Finding Trial With AMG 531 for Chemotherapy Induced Thrombocytopenia (CIT) in Adults With Lymphoma	NCT00283439	1
25	Determination of Safe Dose of Romiplostim (AMG 531) in Patients With Myelodysplastic Syndromes (MDS)	NCT00303472	1
26	Determination of Safe and Effective Dose of Romiplostim (AMG 531) in Subjects With Myelodysplastic Syndrome (MDS)Receiving Hypomethylating Agents	NCT00321711	1
27	Dose/ Schedule Finding Trial of Romiplostim for Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia (CIT) in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	NCT00413283	1
28	A Safety and Efficacy Study to Evaluate AMG 531 Treatment in Subject With Myelodysplastic Syndrome Receiving Revlimid	NCT00418665	1

29	Evaluating the Safety of Long Term Dosing of Romiplostim (Formerly AMG 531) in Thrombocytopenic Subjects With Myelodysplastic Syndromes (MDS)	NCT00472290	1
30	Safety and Efficacy Study of Romiplostim (AMG 531) to Treat ITP in Pediatric Subjects	NCT00515203	1
31	NplateÂ® Pregnancy Exposure Registry	NCT02090088	5
32	Interventional Study in Adults With Immune Thrombocytopenia Purpura (ITP) Receiving Romiplostim	NCT01143038	5
33	Romiplostim in Treating Hepatitis C-Infected Patients With Thrombocytopenia	NCT01153919	1
34	Indirect Comparison Between Eltrombopag & Romiplostim	NCT01236014	5
35	Safety and Efficacy Study of Romiplostim to Treat Immune Thrombocytopenia (ITP) in Pediatric Patients	NCT01444417	1
36	Romiplostim in Increasing Low Platelet Counts in Patients With Multiple Myeloma Receiving Chemotherapy	NCT01676961	1
37	A Retrospective Chart Review of Thirty Three Children Who Have Received Clinical Treatment With Either Romiplostim or Eltrombopag From 2009-2013	NCT01974232	1

38	Evaluating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Romiplostim in Patients With Immune Thrombocytopenia (ITP)	NCT02868060	5
39	Efficacy and Safety of Romiplostim in Adult Subjects With Persistent or Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP)	NCT02868099	5
40	Study of Romiplostim for Chemotherapy-induced Thrombocytopenia in Adult Subjects With Lymphoma.	NCT03343847	1
41	SECONDARY PROPHYLAXIS USE OF ROMIPLOSTIM FOR THE PREVENTION OF THROMBOCYTOPENIA IN NEWLY DIAGNOSED GLIOBLASTOMA PATIENTS	EUCTR2012-001751-38-FR	1
42	Prevention of Thrombocytopenia in Glioblastoma Patients	NCT02227576	1
43	Romiplostim in Thoracic Transplantation	NCT03515447	1
44	Patients With Relapsed Ovarian Cancer (2nd and 3rd Line) Treated With Chemotherapy According to AGO Guidelines	NCT03622931	1
45	A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG531 in Aplastic Anemia	NCT02094417	1
46	Using ROMIPLOSTINE for Persistent Thrombocytopenia With Transfusion-dependent Patients Who Received Allogeneic Hematopoietic Stem Cell	NCT01980030	1

47	Eltrombopag and the Bcl-extra-large (xL) Pathway in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP)	NCT00902018	4
48	Study of efficacy of romiplostim for unreactive condition in platelet transfusion after cord blood transplantation	JPRN-UMIN000009276	1
49	Prospective study of ROMiplostim for rapid Platelet recovery after cord blood Transplantation, phase 1	JPRN-UMIN000033799	1
50	Safety of Romiplostim (NplateÂ®) Following UCBT	NCT02046291	1
51	AMG 531 Treatment of Thrombocytopenic Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) Refractory to Splenectomy	NCT00102323	5
52	AMG 531 Treatment of Thrombocytopenic Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) Prior to Splenectomy	NCT00102336	5
53	Romiplostim (AMG 531) Versus Medical Standard of Care for Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura	NCT00415532	3
54	An Open Label Study of Romiplostim in Adult Thrombocytopenic Subjects With ITP	NCT00508820	5
55	P3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of AMG 531 in Thrombocytopenic Japanese Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura	NCT00603642	5

56	Phase 2/3 Study of AMG531 in Subjects with Aplastic Anemia	JPRN-JapicCTI-163243	1
57	A Phase 2/3 Study of AMG531 in Patients with Aplastic Anemia	JPRN-JapicCTI-194746	1
58	Immunomodulation With Romiplostim in Young Adults With ITP	NCT02760251	1
59	Long-term Safety Study of Treatment With the Thrombopoietin Agonists Eltrombopag and Romiplostim in Patients With Immune Thrombocytopenia (ITP)	NCT01443351	5
60	Long-term Study of Romiplostim in Thrombocytopenic Pediatric Patients With Immune Thrombocytopenia (ITP)	NCT02279173	5
61	Federal Research Institute of Pediatric Hematology Oncology and Immunology (2020): NCPHOI-2020-02 - Retrospective Chart Review of Children With Wiskott-Aldrich Syndrome Who Received Romiplostim in Treatment of Thrombocytopenia. - WHO ICTRP (NCT04350164). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 19.06.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04350164	NCT04350164	1
62	Double-blind, placebo-controlled multicenter phase II trial to evaluate the efficacy and safety of romiplostim for the treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in subjects with relapsed ovarian cancer (2nd or further line)	EUCTR2013-002564-69-DE	1
63	An Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Long-Term Dosing of AMG 531 in Thrombocytopenic Subjects with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) - Not available	EUCTR2004-000172-13-GB	5
64	A Randomized, Placebo Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of AMG 531 Treatment of Thrombocytopenic Subjects with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) Prior to Splenectomy	EUCTR2004-000173-65-GB	5

65	A Randomized, Placebo Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of AMG 531 Treatment of Thrombocytopenic Subjects with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) Refractory to Splenectomy	EUCTR2004-000174-31-GB	5
66	Study of Romiplostim for Chemotherapy-induced Thrombocytopenia in Adult Subjects with Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), Ovarian Cancer, or Breast Cancer	EUCTR2018-001006-28-GR	1
67	Efficacy and Safety Study of Romiplostim in Paediatrics with Immune Thrombocytopenia	EUCTR2011-005019-96-CZ	1
68	Assessment of a predictive response model for romiplostim in patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome (MDS) and thrombocytopenia - the EUROPE-trial	EUCTR2013-004328-12-DE	1
69	Amgen Megakaryopoiesis Protein 2 (AMG 531) in Thrombocytopenic Subjects With Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP)	NCT00117143	5
70	Romiplostim Treatment of Thrombocytopenia in Subjects With Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS)	NCT00614523	1
71	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Long-term Dosing of Romiplostim in Thrombocytopenic Pediatric Patients With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenia Purpura	NCT01071954	1
72	Open Label Extension Study of AMG 531 in Japanese Subjects With ITP	NCT00440037	5
73	Study of Romiplostim for Chemotherapy Induced Thrombocytopenia	NCT02052882	1

74	Study of AMG531 (Romiplostim) in Patients With Aplastic Anemia	NCT04095936	1
75	Study of Romiplostim(AMG531) in Subjects With Aplastic Anemia	NCT02773290	5
76	A Phase 2/3 Study of AMG531 in Patients with Aplastic Anemia	JPRN-JapicCTI-194962	1
77	Prospective study of Romiplostim for rapid platelet recovery after cord blood transplantation, phase 1	JPRN-jRCT2031180066	1
78	Phase II Trial of Romiplostim With Danazol in Patients With Eltrombopag-resistant Immune Thrombocytopenia	NCT04289207	5
79	PROSPECTIVE VALIDATION OF A PREDICTIVE MODEL OF RESPONSE TO ROMIPLOSTIM IN PATIENTS WITH IPSS LOW OR INTERMEDIATE-1 RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROME (MDS) AND THROMBOCYTOPENIA - THE EUROPE-TRIAL	DRKS00010750	5
80	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Romiplostim Treatment of Thrombocytopenia in Subjects With Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS)	DRKS00003847	1
81	A SINGLE ARM, OPEN-LABEL, LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY STUDY OF ROMIPLOSTIM IN THROMBOCYTOPENIC PEDIATRIC SUBJECTS WITH IMMUNE THROMBOCYTOPENIA (ITP)	PER-057-14	1
82	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Inj. Romiplostim of Intas Pharmaceuticals Ltd. in Adult Indian Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura.	CTRI/2015/09/006197	5

83	A study to assess Inj. Romiplostim in patients with Low levels of the blood cells that prevent bleeding	CTRI/2017/11/010620	1
84	A clinical trial to Study effects of Romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP).	CTRI/2019/04/018614	3
85	Study of Romiplostim for Chemo-induced Thrombocytopenia in Adults Subjects With Gastrointestinal or Colorectal Cancer	NCT03362177	1
86	Study of Romiplostim for Chemotherapy-induced Thrombocytopenia in Adult Subjects With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), Ovarian Cancer, or Breast Cancer	NCT03937154	1
87	Stop TPO-receptor agonist in ITP Patients	NTR6787	5
88	Federal Research Institute of Pediatric Hematology Oncology and Immunology (2020): NCPHOI-2020-03 - Randomized Two-arm Single-center Phase II Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of Romiplostim Versus Eltrombopag in the Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Wiskott-Aldrich Syndrome - WHO ICTRP (NCT04371939). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 19.06.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04371939	NCT04371939	1

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die ausgeschlossenen Studien aus der Suche in Studienregistern sind identisch zu den in Anhang 4-D1 (Suche nach RCT) aufgeführten, ausgenommen der in diesem Dossier dargestellten Studie NCT02077192 (Studie 049).

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-157 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-157 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 047

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	• Untersuchung der Wirksamkeit von Fostamatinib bei erwachsenen Patienten mit persistierende oder chronischer ITP (Erreichen einer stabilen Thrombozyten-Antwort, Verminderung von Blutungsereignissen) • Untersuchung der Verträglichkeit und Sicherheit von Fostamatinib bei Patienten mit persistierender oder chronischer ITP
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine multizentrische, placebokontrollierte und doppelblinde Studie. Parallele Behandlungsgruppen, Zuteilung Fostamatinib:Placebo 2:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment des allgemeinen Protokolls (21.11.2014)</u> • Einschlusskriterium Nr. 4: Klarstellung, was unter einer typischen Therapie der ITP zu verstehen ist • Aufnahme von Ausschlusskriterium Nr. 18: Ausschluss von Patienten mit einem größeren Eingriff 28 Tage vor Randomisierung • Anpassung der Anforderung an die Auswasch-Periode: Patienten müssen alle Therapien beendet haben, außer jene, die als Begleitmedikation erlaubt waren. • Geringfügige redaktionelle Anpassungen. <u>Amendment des allgemeinen Protokolls (08.04.2014)</u> • Klarstellung des Einschlusskriteriums Nr. 2: Die für den Studieneinschluss erforderliche Krankheitsdauer seit Diagnose wurde klarer formuliert. • Klarstellung des Einschlusskriteriums Nr. 6 und Hinzufügen des Einschlusskriteriums Nr. 7, um nur solche Patienten auszuschließen, die ein wesentlich erhöhtes Risiko für tiefe Venenthrombosen aufweisen. Patienten mit einer Thrombose innerhalb der letzten 6 Monate werden ausgeschlossen; bei früher zurückliegender Thrombose müssen die D-Dimer-Werte im Normbereich liegen. • Überarbeitung des Einschlusskriteriums Nr. 8 um klarzustellen, dass der IBLS-Score für alle untersuchten Lokalisation nicht den Wert 2 haben darf. • Überarbeitung des Studienplanes: D-Dimer-Testung zu Visite 1, Spezifikation, dass der D-Dimer-Test im lokalen Labor durchgeführt werden soll und nur für Patienten mit einer tiefen Venenthrombose in der Anamnese mehr als 6 Monate vor Randomisierung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Überarbeitung des Studienplanes: Im Falle einer Zusammenlegung von Visite 2 und Visite 3 auf denselben Tag, Klarstellung, dass der SF-36 erst nach den Untersuchungen von Visite 2 durchgeführt wird. • Überarbeitung des Studienplanes: Um die Flexibilität der Dosierung für Patienten mit klinischem Nutzen zu erhöhen. Hinzufügen der Möglichkeit die Dosis wieder zu erhöhen, nachdem sie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses reduziert wurde. • Überarbeitung des Studienplanes: Entfernen der Notwendigkeit, die Spiegel von IgD und IgE zu messen. Hinzufügen der D-Dimer-Testung, um auszuschließen, dass Patienten mit einer zurückliegenden tiefen Venenthrombose vor mehr als 6 Monaten nicht ein erhöhtes Risiko für eine tiefe Venenthromose aufweisen. • Überarbeitung des Studienplanes: Aktualisierung der benötigten Zahl und des benötigten Volumens von Blutproben nach Rückmeldung aus den Laboratorien. • Überarbeitung des Studienplanes: Im Falle eines Studienabbruches wurden die erforderlichen Untersuchungen denen der Visite 15 angeglichen. • Geringfügige redaktionelle Anpassungen. <u>Amendment des Protokolls für Australien (10.03.2015)</u> • Ausschlusskriterien: Ausweitung des Zeitfensters auf 60 Tage, in dem eine auftretende Hypertonie durch antihypertensive Therapie kontrolliert worden sein muss, um wiederholte Prüfung des Einschlusses des Patienten zu ermöglichen. <u>Amendment des Protokolls für Dänemark (09.12.2014)</u> • Klarstellung, dass Patienten nach Studienabbruch eine finale Visite (identisch zur Visite 15) durchlaufen müssen. • Geringfügige redaktionelle Anpassungen <u>Amendment des Protokolls für Dänemark (05.08.2014)</u> • Geringfügige redaktionelle Anpassungen. <u>Amendment des Protokolls für Ungarn (09.12.2014)</u> • Klarstellung, dass Patienten nach Studienabbruch eine finale Visite (identisch zur Visite 15) durchlaufen müssen. • Geringfügige redaktionelle Anpassungen <u>Amendment des Protokolls für Ungarn (30.09.2014)</u> • Einschlusskriterien: Beschränkung auf den Einschluss von Patienten mit chronischer ITP. Zusätzlich Einfügung der Anforderung, dass die Patienten sich

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einer Splenektomie unterzogen haben müssen oder aber für eine Splenektomie nicht in Frage kommen. Amendments des Protokolls für Italien (08.06.2015) • Geringfügige redaktionelle Anpassung Amendment des Protokolls für Italien (09.12.2014) • Geringfügige redaktionelle Anpassungen. Amendment des Protokolls für Italien (29.10.2014) • Überarbeitung der Einschlusskriterien. Die Patienten müssen an chronischer ITP leiden und einer Splenektomie unterzogen worden sein oder dafür nicht in Frage kommen. • Ausschlusskriterien: Ausweitung des Zeitfensters auf 60 Tage, in dem eine auftretende Hypertonie durch antihypertensive Therapie kontrolliert worden sein muss, um wiederholte Prüfung des Einschlusses des Patienten zu ermöglichen. • Geringfügige redaktionelle Anpassungen. Amendment des Protokolls für Italien (07.07.2014) • Einschlusskriterien Nr. 4 wurde überarbeitet, um sicherzustellen, dass die Patienten mindestens 2 Vortherapien erhalten haben. • Einschlusskriterium Nr. 5 wurde überarbeitet, um das Alter der eingeschlossenen Patienten auf maximal 70 Jahre zu begrenzen. • Ausschlusskriterium Nr. 1 wurde überarbeitet, um Patienten mit jeglicher Neoplasie auszuschließen. • Ausschlusskriterium Nr. 6 wurde überarbeitet, um Patienten mit Protein-C-Defizienz und Protein-S-Defizienz auszuschließen. Amendment des Protokolls für das Vereinigte Königreich (09.12.2014) • Geringfügige redaktionelle Anpassungen. Amendment des Protokolls für das Vereinigte Königreich (04.06.2014) • Überarbeitung des Einschlusskriteriums Nr. 9 (genauere Definition von Abstinenz) und Einfügung von Einschlusskriterium Nr. 10 (Anforderungen an die Kontrazeption von Männern). • Hinzufügen der Notwendigkeit einer Testung auf HIV, HBV, HCV zur Screening-Visite A (Visite 1). • Überarbeitung von Ausschlusskriterium Nr. 15: Ausschluss von Patienten, die eine Operationen während der Studiendauer planen. • Erlaubnis für den Prüfarzt, im Notfall zu Entblinden. • Geringfügige redaktionelle Anpassungen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Der Patient ist willens und fähig, schriftlich sein Einverständnis durch Unterzeichnung des durch die Ethikkommission genehmigten Informed-Consent-Dokuments abzugeben, bevor studienbezogene Maßnahmen durchgeführt werden • Diagnose der ITP seit mindestens 3 Monaten und keine bekannte Ursache für eine Thrombozytopenie • Die durchschnittliche Plättchenzahl beträgt < 30.000/µl (wobei keiner der Einzelwerte über 35.000 war, außer im Falle des Einsatzes einer Rettungsmedikation), basierend auf mindestens 3 Messungen innerhalb der vorangegangenen 3 Monate. Mindestens 2 der Messungen müssen innerhalb der Screening-Periode stattgefunden haben. • Die Patienten müssen mindestens eine typische Behandlung der ITP erhalten haben. Als typische Behandlung zählen u.a. ein Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist, Kortikosteroide (mit oder ohne Splenektomie) oder intravenöse Immunglobuline. • Männlich oder weiblich, mindestens 18 Jahre alt. • Karnofsky-Perfomance-Status (KPS) ≥ 70 • Die Begleitmedikation kann in Glukokortikoiden (Dosierung weniger als eine Äquivalentdosis von Prednison von 20 mg am Tag), Azathioprin oder Danazol bestehen. Die Dosis der Begleitmedikation muss mindestens 14 Tagen vor Baseline gleichbleibend gewesen sein und darf sich während der Dauer der Studie nicht ändern. Andere begleitende Therapien der ITP sind nicht erlaubt. • Alle anderen Therapien der ITP des Patienten wurden unter Berücksichtigung der Auswaschperioden in Tabelle 3 des Studienprotokolls beendet. • Weibliche Patienten müssen entweder seit mindestens einem Jahr postmenopausal sein oder operativ sterilisiert worden sein; Frauen im gebärfähigen Alter dürfen nicht schwanger sein oder stillen und müssen damit einverstanden sein, eine geeignete Verhütungsmethode während der Studie und 30 Tage nach Beendigung der Studie anzuwenden. Geeignete Verhütungsmethoden sind: hormonale Kontrazeption („Pille“, Injektionen oder Implantate) mit ununterbrochener Anwendung für mindestens 30 Tage vor dem Screening, Intrauterinpessar, zweifache Verhütung (z.B. Kondom und Spermizid, Kondom und Diaphragma) oder Abstinenz. • Der Patient hat die Fähigkeit, die Ziele und Methodik der Studie sowie jegliche Risiken der Teilnahme zu verstehen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und auf ausreichende Weise mit dem Prüfarzt zu kommunizieren. **Ausschlußkriterien** • Patient hat eine ITP im Verbindung mit einem Lymphom, einer chronischen lymphatischen Leukämie, einer viralen Infektion, einer Autoimmunerkrankung, einer Schilddrüsenerkrankung, einer HIV-Infektion, einer Hepatitis oder einer induzierten oder alloimmunen Thrombozytopenie, oder eine Thrombozytopenie in Verbindung mit einer myeloiden Dysplasie. • Patienten mit einer autoimmunen hämolytischen Anämie. • Patient weist eine aktive, klinisch bedeutsame, respiratorische, gastrointestinale (einschl. Pankreatitis), renale, hepatische, neurologische, psychiatrische, muskoskeletale, urogenitale, dermatologische oder andere Erkrankung in der Anamnese auf, die, nach Einschätzung des Prüfarztes, die Teilnahme an der Studie oder die Absorption, den Metabolismus oder die Exkretion der Studienarznei beeinflussen könnte. • Der Patient hatte ein kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der letzten 6 Monate vor Randomisierung, einschließlich aber nicht beschränkt auf: Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris, ein zerebrovaskuläres Ereignis, Lungenembolie oder eine Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III oder IV. • Der Patient hat eine nicht oder unzureichend kontrollierte Hypertonie, definiert durch einen systolischen Blutdruck von ≥ 140 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck von ≥ 90 mmHg, unabhängig von der hypertensiven Behandlung. Patienten können abermals dem Screening unterzogen werden, wenn der Blutdruck erfolgreich und schnell (innerhalb von 30 Tagen) durch konventionelle anti-hypertensive Therapie zu kontrollieren war (< 140/90 mmHg). • Der Patient weist Koagulopathien in der Anamnese auf, einschließlich eines prothrombotischen Zustandes wie dem Vorliegen einer Factor-V-Leiden-Mutation, APC-Resistenz, AT-III-Defizienz und dem Vorhandensein des Lupus-antikoagulans, oder dem Auftreten einer arteriellen oder tiefen Venenthrombose innerhalb der letzten 6 Monate vor Randomisierung. • Bei Patienten mit einer tiefen Venenthrombose, die mehr als 6 Monate vor Randomisierung zurück liegt, muss die antikoagulative Therapie seit mindestens 30 Tagen beendet sein und eine anschließende D-Dimer-Testung muss innerhalb der Normwerte des untersuchenden Labors liegen. • Der Patient hat einen Blutungsscore von 2 für eine der Lokalisationen entsprechend dem *ITP bleeding score* (IBLS).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Der Patient hat eine oder mehrere der folgende abweichende Laborparameter: Leukozytenzahl < 2.500/µl, Neutrophilenzahl < 1.500/µl, Lymphozytenzahl < 750/µl, Hgb < 10 g/dl ohne begleitende Transfusionen, Transaminase-Werte (ALT, AST) > 1,5x des oberen Normwertes, Gesamtbilirubin > 2,0 mg/dl, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/min zum Zeitpunkt des Screenings. • Der Patient hat eine schwerwiegende Infektion oder eine akute Infektion, z.B. Influenza, oder weist bekanntermaßen entzündliche Prozesse an irgendeinem Zeitpunkt des Screenings oder zur Baseline (Tag 1) auf. • Der Patient hat akute gastrointestinale Symptome zum Zeitpunkt des Screenings oder zur Baseline (z.B. Schwindel, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen). • Patient hat in den 2 Wochen vor Tag 1 die Dosis eines verschriebenen Arzneimittels erhöht oder ein neues verschreibungspflichtiges Arzneimittel neu hinzubekommen, außer der Sponsor und der Prüfarzt schätzen übereinstimmend das Arzneimittel als nicht klinisch relevant ein. • Patient testet positiv auf HIV, HBV, HCV mittels eines standardisierten serologischen Tests. • Der Patient hat eine Bluttransfusion oder Blutprodukte innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung erhalten. (IVIg, Anti-D-Immunoglobulin sind im Rahmen einer Rettungsbehandlung erlaubt, außer die Thrombozytenzahl ist > 30.000/µl zur Zeit der Randomisierung. • Patient nimmt an einer klinischen Studie zu einer Prüfarznei oder einem Medizinprodukt teil oder hat eine Prüfarznei oder ein zu prüfendes Medizinprodukt innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum der längere ist) vor Tag 1 eingenommen oder angewendet. • Patient weist eine Vorgeschichte des Alkohol- oder Drogenmissbrauchs auf die, nach Meinung des Prüfarztes, die vollständige Teilnahme des Patienten an der Studie einschränken oder gefährden würde. • Patient hat eine bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber Bestandteilen der Prüfarznei. • Patient hatte einen größeren Eingriff innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung oder eine chirurgische Wunde, die nicht vollständig abgeheilt ist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 55 Zentren in den USA, Kanada, Italien, Ungarn, Dänemark, den Niederlanden, dem Vereinigten Königreich und in Australien durchgeführt. 35 Zentren schlossen mindestens einen Patienten ein.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Intervention bestand in der täglichen Behandlung mit Fostamatinib Filmtabletten. Die Patienten nahmen die Tabletten selbstständig ein. Die Behandlung begann mit 100 mg *bid*. Wurde zu Woche 4 keine Thrombozytenzahl ≥ 50.000/µl erreicht, konnte die Dosis auf 150 mg *bid* erhöht werden. Im Fall von unerwünschten Ereignissen konnte die Dosis schrittweise auf 100 mg *qd* reduziert werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium</u>: Der primäre Studienendpunkt bestand im Erreichen einer stabilen Thrombozytenantwort, definiert als das Erreichen einer Thrombozytenzahl von mindestens 50×10^9/l an mindestens 4 der 6 Visiten zwischen Woche 14 und Woche 24. <u>Sekundäre Zielkriterien</u>: • Erreichen einer Thrombozytenantwort, definiert als eine Thrombozytenzahl von mindestens 50×10^9/l zu Woche 12 und zu Woche 24. • Für Patienten mit einer Thrombozytenzahl von $< 15 \times 10^9$/l das Erreichen einer Thrombozytenzahl von mindestens 30×10^9/l und mindestens 20×10^9/l über dem Baseline-Wert. • Häufigkeit und Schweregrad von Blutungen entsprechend des ITP *bleeding scores* (IBLS) und der WHO-Blutungsgrad über die Studiendauer von 24 Wochen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Angenommen wurde ein wahrer Anteil von Patienten mit stabiler Thrombozytenantwort von 0,4 für Fostamatinib und 0,05 für Placebo. Um diesen Unterschied mit einer Trennschärfe von 90 % mittels eines zweiseitigen exakten Fisher-Tests detektieren zu können, wurde bei Annahme einer Aufteilung von 2:1 (Fostamatinib:Placebo) eine benötigte Studienpopulation von 75 Patienten bestimmt (50 Patienten im Fostamatinib-Arm, 25 Patienten im Placeboarm).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenauswertungen geplant. Spezifische Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch waren nicht vorgesehen. Die Studie konnte jederzeit bei Bekanntwerden von inakzeptablen Risiken für die teilnehmenden Patienten beendet werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 (Fostamatinib:Placebo) mittels einer permutierten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Blockrandomisierung den Behandlungsarmen zugeteilt. Die Randomisierung wurde nach dem Splenektomiestatus (ja/nein) und der Baseline-Thrombozytenzahl ($< 15 \times 10^9$/l vs. $\geq 15 \times 10^9$/l). Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Web-Response-Systems (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Permutierte Blockrandomisierung. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Splenektomiestatus (ja/nein) und der Baseline-Thrombozytenzahl ($< 15 \times 10^9$/l vs. $\geq 15\times 10^9$/l).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung mittels eines interaktiven Web-Response-Systems (IWRS). Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden durch den Prüfarzt in die Studie eingeschlossen. Die Randomisierungsliste wurde computergeneriert und die Zuteilung des jeweiligen Patienten dem Arzt durch ein IWRS kommuniziert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren gegenüber der Zuteilung verblindet. Auch bei Dosismodifikationen waren sowohl Patienten als auch das Studienpersonal verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Es handelt sich um eine placebokontrollierte Studie. Die Therapie im Placeboarm unterschied sich nicht vom Verumarm, auch nicht, was Dosismodifikationen anbelangt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären	Die primären und sekundären Zielkriterien wurden nach einer festgelegten Sequenz getestet. Die Sequenz folgte dabei der im Protokoll definierten Reihenfolge von Endpunkten. Nur bei

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	und sekundären Zielkriterien	Ablehnung der Nullhypothese für den primären Endpunkt sollten die weiteren Endpunkte getestet werden. Für den primären Endpunkt wurden folgende Hypothesen definiert: H_0: Gleichheit der Anteile der Ansprecher im Fostamatinib- und Placeboarm. H_1: Ungleichheit der Anteile der Ansprecher im Fostamatinib- und Placeboarm. Zur Testung der Nullhypothese wurde ein zweiseitiger exakter Fisher-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Es wurde keine Adjustierung durchgeführt. Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert. Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder aufgrund einer mangelnden Wirksamkeit vor Erhebung des primären Endpunktes die Studie verließen, oder die nach Woche 10 eine Rettungsbehandlung benötigten, wurden als Nichtansprecher gewertet (*non-responder imputation*). Die Analyse der sekundären binären Zielkriterien erfolgte wie die Analyse des primären Zielkriteriums. Die Häufigkeit der Schwere und Häufigkeit und Blutungen wurde für beide verwendete Skalen (der ITP *bleeding score* sowie der WHO-Blutungsgrad) für beide Behandlungsarme über den Studienzeitraum gemittelt und mittels eines zweiseitigen t-tests verglichen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die folgenden Subgruppen wurden untersucht: • Alter (über oder unter dem medianen Alter) • Geschlecht • Region (Nordamerika vs. Europa) • Splenektomiestatus (ja/nein) • Vorhergehende Medikation mit TRAs (ja/nein) • Baseline-Thrombozytenzahl ($< 15 \times 10^9$/l vs. $\geq 15\times 10^9$/l).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	a) 76 Patienten wurden randomisiert (51 Fostamatinib, 25 Placebo) b) 76 Patienten erhielten die Behandlung c) alle randomisierten Patienten wurden in der Auswertung berücksichtigt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 4-67.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 14. Juli 2014. Abschluss des letzten Patienten: 21. April 2016.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

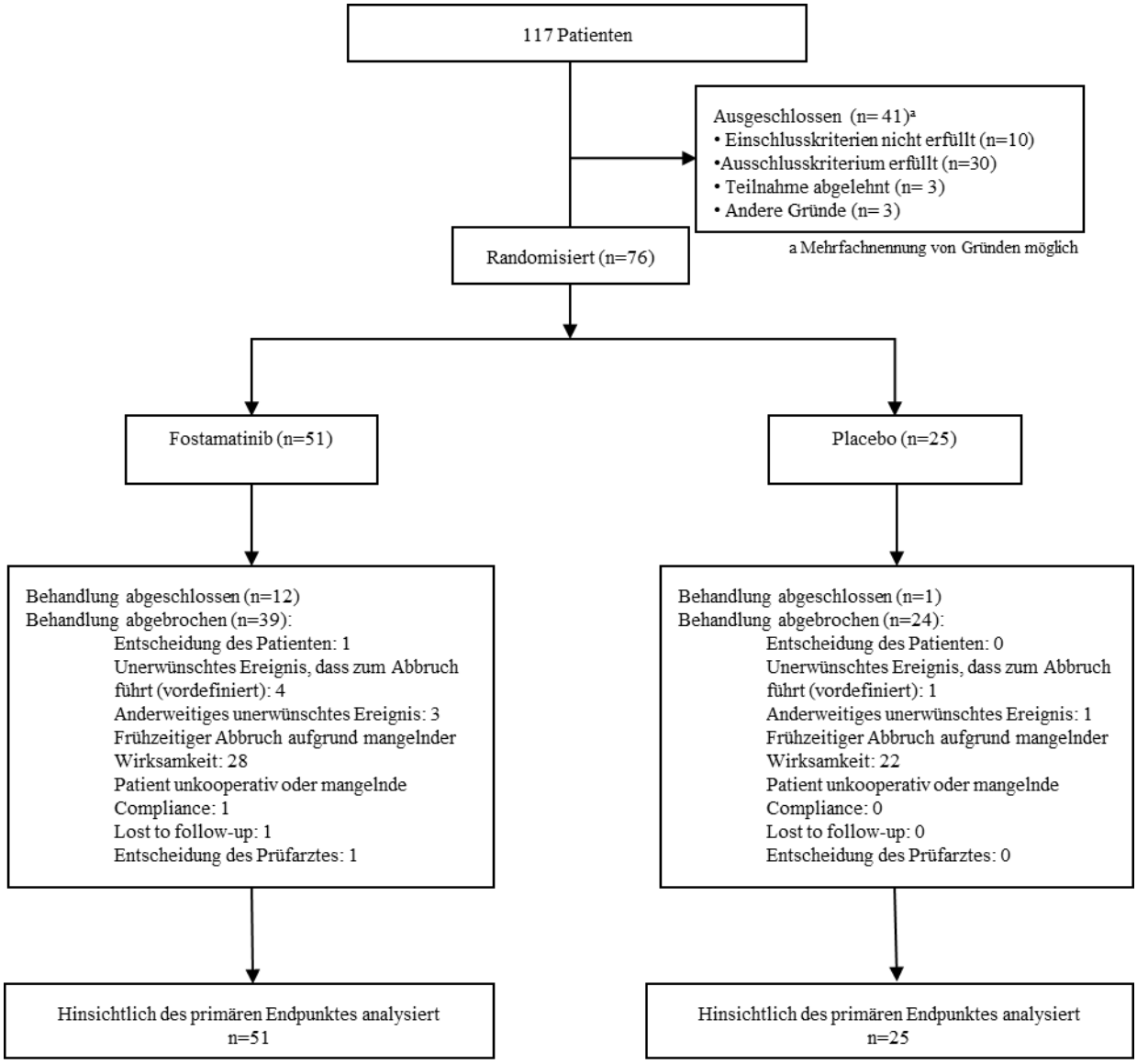


Abbildung 4-67 Patientenfluss in der Studie 047

Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 048

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	• Untersuchung der Wirksamkeit von Fostamatinib bei erwachsenen Patienten mit persistierender oder chronischer ITP (Erreichen einer stabilen Thrombozyten-Antwort, Verminderung von Blutungsereignissen) • Untersuchung der Verträglichkeit und Sicherheit von Fostamatinib bei Patienten mit persistenter oder chronischer ITP
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine multizentrische, placebokontrollierte und doppelblinde Studie. Parallele Behandlungsgruppen, Zuteilung Fostamatinib:Placebo 2:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment des allgemeinen Protokolls (08.04.2014)</u> • Einschlusskriterium Nr. 6 wurde überarbeitet und Nr. 7 hinzugefügt, um Patienten mit hohem Risiko für tiefe Venenthrombosen auszuschließen. Das Zeitfenster, indem eine Thrombose nicht aufgetreten sein darf, wurde auf 6 Monate vor der Randomisierung verkürzt. Bei länger zurückliegender tiefer Venenthrombose muss der D-Dimer-Wert im Normbereich liegen. • Spezifizierung, dass der IBLS nicht größer als 2 für jegliche der 11 untersuchten Lokalisationen sein darf. • Hinzufügen einer D-Dimer-Testung zur Screening-Visite A (Visite 1) und Aktualisierung der Fußnote zur Klarstellung, dass diese Testung im lokalen Labor stattfinden kann und nur für Patienten benötigt wird, die eine tiefe Venenthrombose vor mehr als 6 Monaten in der Vorgeschichte aufweisen. Eine EKG-Untersuchung wurde der Visite 15 hinzugefügt. • Klarstellung, dass bei Zusammenlegung von Visite 2 und Visite 3 das Ausfüllen des SF-36 nach der Untersuchung von Visite 2 stattfinden soll. • Klarstellung, dass bei Patienten, deren Dosis aufgrund von unerwünschten Ereignissen reduziert wurde, eine Dosiserhöhung nach Abklingen des unerwünschtes Ereignisses stattfinden kann (Rücksprache mit Monitor erforderlich) • Entfernung der Notwendigkeit, IgD und IgE zu bestimmen. • Benötigte Zahl an Blutproben und Volumina wurden aktualisiert basierend auf der Rückmeldung der Laboratorien. Hinzufügen von separaten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Blutentnahmen für die Bestimmung von Immunglobulinen und der D-Dimer-Bestimmung. • Untersuchungen zur finalen Visite für Patienten, die die Studie ohne Einschluss in die Erweiterungsstudie 049 abbrechen, wurden mit denen der regulären Visite 15 gleichgesetzt. <u>Amendment des allgemeinen Protokolls (09.12.2014)</u> • Klarstellung, was eine typische Behandlung der ITP darstellt. • Hinzufügen des Ausschlusskriteriums Nr. 18 um Patienten mit einem größeren Eingriff innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung auszuschließen. • Anforderungen an die Auswaschperioden wurden angepasst um klarzustellen, dass die Patienten alle Therapien beenden müssen, außer jene die als erlaubte Begleitmedikation vorgesehen sind. • Klarstellung, dass Patienten, die die Studie abbrechen, eine Abschlussvisite benötigen, die identisch mit der regulären Visite 15 ist. • Geringfügige redaktionelle Anpassungen. <u>Amendment des Protokolls für Deutschland (28.10.2014)</u> • Klarstellung, dass in Deutschland nur Patienten mit chronischer ITP in die Studie eingeschlossen werden (Überarbeitung des Einschlusskriteriums Nr. 2). • Ausschlusskriterium Nr. 18 wurde überarbeitet, um Patienten, die nicht an einer chronischen ITP leiden, auszuschließen. • Löschung eines Satzes mit Verweis auf die Leitlinie der American Society of Hematology (ASH) von 2011, um die Ausschlusskriterien der EMA-Leitlinie in Hinblick auf die Definition der chronischen ITP anzupassen. • Geringfügige redaktionelle Anpassungen. <u>Amendment des Protokolls für Deutschland (10.03.2015)</u> • Überarbeitung des Einschlusskriteriums Nr. 4, um die Zahl der erforderlichen Vortherapien von einer auf zwei zu erhöhen. <u>Amendment des Protokolls für Deutschland (30.04.2015)</u> • Redaktionelle Anpassungen. <u>Amendment des Protokolls für Deutschland (30.11.2015)</u> • Redaktionelle Anpassungen. <u>Amendment des Protokolls für Norwegen (01.05.2015)</u> • Überarbeitung von Einschlusskriterium Nr. 9, um nur hoch effektive Methoden der Empfängnisverhütung zu erlauben-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Überarbeitung, um in Notfällen dem Prüfarzt die Entblindung zu ermöglichen (vorher: nur durch den Monitor). <u>Amendment des Protokolls für Spanien (27.10.2014)</u> • Überarbeitung des Einschlusskriteriums Nr. 4, um nur Patienten mit chronischer ITP einzuschließen. • Hinzufügen des Ausschlusskriteriums Nr. 18 um Patienten, die nicht an einer chronischen ITP leiden, auszuschließen. • Löschung eines Satzes mit Verweis auf die Leitlinie der American Society of Hematology (ASH) von 2011, um die Ausschlusskriterien der EMA-Leitlinie in Hinblick auf die Definition der chronischen ITP anzupassen. • Geringfügige redaktionelle Anpassungen. <u>Amendment des Protokolls für Spanien (20.01.2015)</u> • Überarbeitung des Einschlusskriteriums Nr. 9 (Klarstellung von akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung). • Hinzufügen des Ausschlusskriteriums Nr. 9, um Patienten mit Tuberkulose auszuschließen. • Hinzufügen des TB-Hauttestes zu Tabelle 4 (Untersuchungen während der Studie). • Geringfügige redaktionelle Anpassungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Der Patient oder die Patientin ist willens und fähig, schriftlich das Einverständnis zur Studienteilnahme durch Unterzeichnung des durch die Ethikkommission genehmigten Informed-Consent-Dokuments abzugeben, bevor studienbezogene Maßnahmen durchgeführt werden • Diagnose der ITP seit mindestens 3 Monaten und keine bekannte Ursache für eine Thrombozytopenie • *Spezifisch für Deutschland und Spanien: Nur Patienten mit chronischer ITP* • Die durchschnittliche Plättchenzahl beträgt < 30.000/µl (wobei keiner der Einzelwerte über 35.000 war, außer im Falle des Einsatzes einer Rettungsmedikation), basierend auf mindestens 3 Messungen innerhalb der vorangegangenen 3 Monate. Mindestens 2 der Messungen müssen innerhalb der Screening-Periode stattgefunden haben. • Die Patienten müssen mindestens eine typische Behandlung der ITP erhalten haben. Als typische Behandlung zählen u.a. ein Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist, Kortikosteroide (mit oder ohne Splenektomie) oder intravenöse Immunglobuline.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Männlich oder weiblich, mindestens 18 Jahre alt. • Karnofsky-Perfomance-Status (KPS) ≥ 70 • Die Begleitmedikation kann in Glukokortikoiden (Dosierung weniger als eine Äquivalentdosis von Prednison von 20 mg am Tag), Azathioprin oder Danazol bestehen. Die Dosis der Begleitmedikation muss mindestens 14 Tagen vor Baseline gleichbleibend gewesen sein und darf sich während der Dauer der Studie nicht ändern. Andere begleitende Therapien der ITP sind nicht erlaubt. • Alle anderen Therapien der ITP des Patienten wurden unter Berücksichtigung der Auswaschperioden in Tabelle 3 des Studienprotokolls beendet. • Weibliche Patienten müssen entweder seit mindestens einem Jahr postmenopausal sein oder operativ sterilisiert worden sein; Frauen im gebärfähigen Alter dürfen nicht schwanger sein oder stillen und müssen damit einverstanden sein, eine geeignete Verhütungsmethode während der Studie und 30 Tage nach Beendigung der Studie anzuwenden. Geeignete Verhütungsmethoden sind: hormonale Kontrazeption („Pille“, Injektionen oder Implantate) mit ununterbrochener Anwendung für mindestens 30 Tage vor dem Screening, Intrauterinpessar, zweifache Verhütung (z.B. Kondom und Spermizid, Kondom und Diaphragma) oder Abstinenz. • Der Patient hat die Fähigkeit, die Ziele und Methodik der Studie sowie jegliche Risiken der Teilnahme zu verstehen und auf ausreichende Weise mit dem Prüfarzt zu kommunizieren. **Ausschlußkriterien** • Patient hat eine ITP im Verbindung mit einem Lymphom, einer chronischen lymphatischen Leukämie, einer viralen Infektion, einer Autoimmunerkrankung, einer Schilddrüsenerkrankung, einer HIV-Infektion, einer Hepatitis oder einer induzierten oder alloimmunen Thrombozytopenie, oder eine Thrombozytopenie in Verbindung mit einer myeloiden Dysplasie. • Patienten mit einer autoimmunen hämolytischen Anämie. • Patient weist eine aktive, klinisch bedeutsame, respiratorische, gastrointestinale (einschl. Pankreatitis), renale, hepatische, neurologische, psychiatrische, muskoskeletale, urogenitale, dermatologische oder andere Erkrankung in der Anamnese auf, die, nach Einschätzung des Prüfarztes, die Teilnahme an der Studie oder die Absorption, den Metabolismus oder die Exkretion der Studienarznei beeinflussen könnte. • Der Patient hatte ein kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der letzten 6 Monate vor Randomisierung, einschließlich aber nicht beschränkt auf: Myokardinfarkt, instabile Angina

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Pectoris, ein zerebrovaskuläres Ereignis, Lungenembolie oder eine Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III oder IV. • Der Patient hat eine nicht oder unzureichend kontrollierte Hypertonie, definiert durch einen systolischen Blutdruck von ≥ 140 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck von ≥ 90 mmHg, unabhängig von der hypertensiven Behandlung. Patienten können abermals dem Screening unterzogen werden, wenn der Blutdruck erfolgreich und schnell (innerhalb von 30 Tagen) durch konventionelle anti-hypertensive Therapie zu kontrollieren war (< 140/90 mmHg). • Der Patient weist Koagulopathien in der Anamnese auf, einschließlich eines prothrombotischen Zustandes wie dem Vorliegen einer Factor-V-Leiden-Mutation, APC-Resistenz, AT-III-Defizienz und dem Vorhandensein des Lupus-antikoagulans, oder dem Auftreten einer arteriellen oder tiefen Venenthrombose innerhalb der letzten 6 Monate vor Randomisierung. • Bei Patienten mit einer tiefen Venenthrombose, die mehr als 6 Monate vor Randomisierung zurück liegt, muss die antikoagulative Therapie seit mindestens 30 Tagen beendet sein und eine anschließende D-Dimer-Testung muss innerhalb der Normwerte des untersuchenden Labors liegen. • Der Patient hat einen Blutungsscore von 2 für eine der Lokalisationen entsprechend dem *ITP bleeding score* (IBLS). • Der Patient hat eine oder mehrere der folgende abweichende Laborparameter: Leukozytenzahl < 2.500/µl, Neutrophilenzahl < 1.500/µl, Lymphozytenzahl < 750/µl, Hgb < 10 g/dl ohne begleitende Transfusionen, Transaminase-Werte (ALT, AST) > 1,5x des oberen Normwertes, Gesamtbilirubin > 2,0 mg/dl, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/min zum Zeitpunkt des Screenings. • Der Patient hat eine gravierende Infektion oder eine akute Infektion, z.B. Influenza, oder weist bekanntermaßen aktive entzündliche Prozesse an irgendeinem Zeitpunkt des Screenings oder zur Baseline (Tag 1) auf. • Der Patient hat akute gastrointestinale Symptome zum Zeitpunkt des Screenings oder zur Baseline (z.B. Schwindel, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen). • Patient hat in den 2 Wochen vor Tag 1 die Dosis eines verschriebenen Arzneimittels erhöht oder ein neues verschreibungspflichtiges Arzneimittel neu hinzubekommen, außer der Sponsor und der Prüfarzt schätzen übereinstimmend das Arzneimittel als nicht klinisch relevant ein.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patient testet positiv auf HIV, HBV, HCV mittels eines standardisierten serologischen Tests. • Der Patient hat eine Bluttransfusion oder Blutprodukte innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung erhalten. (IVIg, Anti-D-Immunoglobulin sind im Rahmen einer Rettungsbehandlung erlaubt, außer die Thrombozytenzahl ist > 30.000/µl zum Zeitpunkt der Randomisierung. • Patient nimmt an einer klinischen Studie zu einer Prüfarznei oder einem Medizinprodukt teil oder hat eine Prüfarznei oder ein zu prüfendes Medizinprodukt innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum der längere ist) vor Tag 1 eingenommen oder angewendet. • Patient weist eine Vorgeschichte des Alkohol- oder Drogenmissbrauchs auf die, nach Meinung des Prüfarztes, die vollständige Teilnahme des Patienten an der Studie einschränken oder gefährden würde. • Patient hat eine bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber Bestandteilen der Prüfarznei. • Patient hatte einen größeren Eingriff innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung oder eine chirurgische Wunde, die nicht vollständig abgeheilt ist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 35 Zentren in der Tschechischen Republik, in Spanien, Polen, Österreich, Bulgarien, Deutschland, Rumänien, Norwegen und in den USA durchgeführt. 23 Studienzentren schlossen mindestens einen Patienten ein.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Intervention bestand in der täglichen Behandlung mit Fostamatinib Filmtabletten. Die Patienten nahmen die Tabletten selbstständig ein. Die Behandlung begann mit 100 mg *bid*. Wurde zu Woche 4 keine Thrombozytenzahl ≥ 50.000/µl erreicht, konnte die Dosis auf 150 mg *bid* erhöht werden. Im Fall von unerwünschten Ereignissen konnte die Dosis schrittweise auf 100 mg *qd* reduziert werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: Der primäre Studienendpunkt bestand im Erreichen einer stabilen Thrombozytenantwort, definiert als das Erreichen einer Thrombozytenzahl von mindestens 50×10^9/l an mindestens 4 der 6 Visiten zwischen Woche 14 und Woche 24. Sekundäre Zielkriterien: • Erreichen einer Thrombozytenantwort, definiert als eine Thrombozytenzahl von mindestens 50×10^9/l zu Woche 12 und zu Woche 24.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Für Patienten mit einer Thrombozytenzahl von < 15×10^9/l das Erreichen einer Thrombozytenzahl von mindestens 30×10^9/l und mindestens 20×10^9/l über dem Baseline-Wert. • Häufigkeit und Schweregrad von Blutungen entsprechend des ITP *bleeding scores* (IBLS) und der WHO bleeding scale über die Studiendauer von 24 Wochen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Angenommen wurde ein wahrer Anteil von Patienten mit stabiler Thrombozytenantwort von 0,4 für Fostamatinib und 0,05 für Placebo. Um diesen Unterschied mit einer Trennschärfe von 90 % mittels eines zweiseitigen exakten Fisher-Test detektieren zu können, wurde bei Annahme einer Aufteilung von 2:1 (Fostamatinib:Placebo) eine benötigte Studienpopulation von 75 Patienten bestimmt (50 Patienten im Fostamatinib-Arm, 25 Patienten im Placeboarm).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenauswertungen geplant. Spezifische Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch waren nicht vorgesehen. Die Studie konnte jederzeit bei Bekanntwerden von inakzeptablen Risiken für die teilnehmenden Patienten beendet werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 (Fostamatinib:Placebo) mittels einer permutierten Blockrandomisierung den Behandlungsarmen zugeteilt. Die Randomisierung wurde nach dem Splenektomiestatus (ja/nein) und der Baseline-Thrombozytenzahl (< 15×10^9/l vs. ≥ 15×10^9/l). Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Web-Response-Systems (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Permutierte Blockrandomisierung. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Splenektomiestatus (ja/nein) und der Baseline-Thrombozytenzahl (< 15×10^9/l vs. ≥ 15×10^9/l).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	Zuteilung mittels eines interaktiven Web-Response-Systems (IWRS). Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden durch den Prüfarzt in die Studie eingeschlossen. Die Randomisierungsliste wurde computergeneriert und die Zuteilung des jeweiligen Patienten dem Arzt durch ein IWRS kommuniziert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren gegenüber der Zuteilung verblindet. Auch bei Dosismodifikationen waren sowohl Patienten als auch das Studienpersonal verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Es handelt sich um eine placebokontrollierte Studie. Die Therapie im Placeboarm unterschied sich nicht vom Verumarm, auch nicht, was Dosismodifikationen anbelangt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primären und sekundären Zielkriterien wurden nach einer festgelegten Sequenz getestet. Die Sequenz folgte dabei der im Protokoll definierten Reihenfolge von Endpunkten. Nur bei Ablehnung der Nullhypothese für den primären Endpunkt sollten die weiteren Endpunkte getestet werden. Für den primären Endpunkt wurden folgende Hypothesen definiert: H_0: Gleichheit der Anteile der Ansprecher im Fostamatinib- und Placeboarm. H_1: Ungleichheit der Anteile der Ansprecher im Fostamatinib- und Placeboarm. Zur Testung der Nullhypothese wurde ein zweiseitiger exakter Fisher-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Es wurde keine Adjustierung durchgeführt. Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert. Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder aufgrund einer mangelnden Wirksamkeit vor Erhebung des primären Endpunktes die Studie verließen, oder die nach Woche 10 eine Rettungsbehandlung benötigten, wurden als Nichtansprecher gewertet (*non-responder imputation*).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Analyse der sekundären binären Zielkriterien erfolge wie die Analyse des primären Zielkriteriums. Die Häufigkeit und Schwere und Blutungen wurden für beide verwendete Skalen für beide Behandlungsarme über den Studienzeitraum gemittelt und mittels eines zweiseitigen t-tests verglichen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die folgenden Subgruppen wurden untersucht: • Alter (über oder unter dem medianen Alter) • Geschlecht • Region (Nordamerika vs. Europa) • Splenektomiestatus (ja/nein) • Vorhergehende Medikation mit TRAs (ja/nein) • Baseline-Thrombozytenzahl ($< 15 \times 10^9$/l vs. $\geq 15 \times 10^9$/l).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 74 Patienten wurden randomisiert (50 Fostamatinib, 24 Placebo) b) 74 Patienten erhielten die Behandlung c) alle randomisierten Patienten wurden in der Auswertung berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 4-67.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 09. Januar 2015. Abschluss des letzten Patienten: 31. August 2016.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

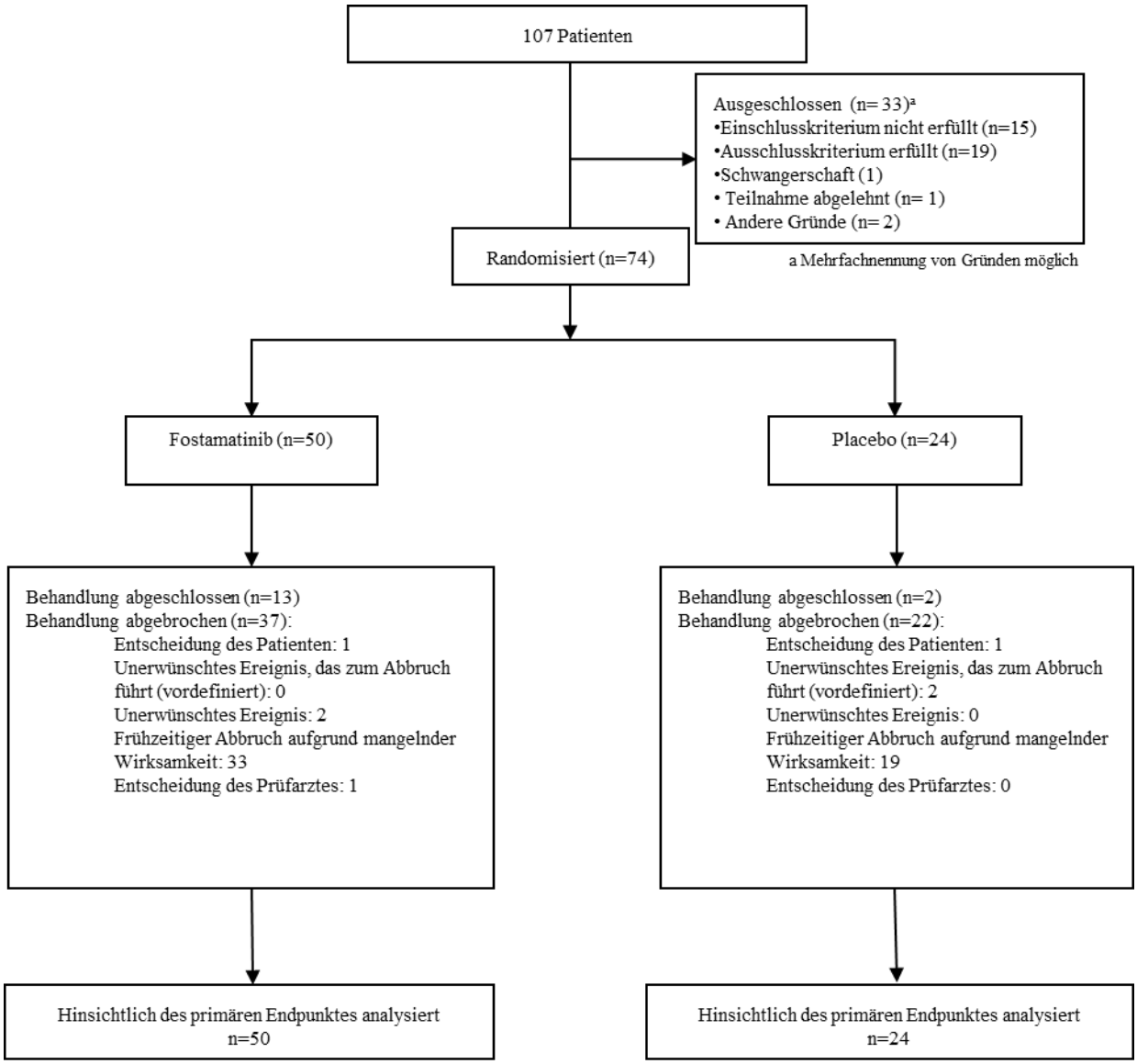


Abbildung 4-68 Patientenfluss in der Studie 048

Tabelle 4-159: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 049

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
2	Hintergrund • Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale • Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (für diese Studie nicht zutreffend)	Die Studie C788-049 ist eine offene Extensionsstudie der Phase III, mit dem Ziel, die Sicherheit und Wirksamkeit von Fostamatinib bei der Behandlung der Immunthrombozytopenie (ITP) zu untersuchen.
3	Probanden / Patienten • Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans und Plans zur Stichprobennahme (z.B. Städte, Kliniken, Patienten) • Rekrutierungsmethode (z.B. Überweisung, Selbstauswahl), einschließlich der Methode zur Stichprobennahme, falls ein systematischer Plan dazu verwendet wurde • Vorgehensweise bei der Rekrutierung • Umfeld der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden	Die laufende Studie ist eine multinationale und multizentrische, offene Extensionsstudie, die in Australien, Dänemark, Deutschland, Italien, Norwegen, Rumänien, Spanien und Großbritannien durchgeführt wurde. **Einschlusskriterien:** 1. Der Patient musste psychisch und physisch in der Lage sein eine Einverständniserklärung zu unterschreiben 2. Der Patient musste die Studie 047 oder 048 abgeschlossen haben oder sie aufgrund von Unwirksamkeit nach Woche 12 abgebrochen haben. Zwischen dem letzten Studientag in Studie 047 oder 048 und der ersten Dosis in Studie 049 durfte nicht mehr als sieben Tage liegen. 3. Eingeschlossen wurden Männer und Frauen mit einem Alter von mindestens 18 Jahren. 4. Frauen: postmenopausal für min. ein Jahr oder sterilisiert durch operativen Eingriff; durften nicht schwanger sein und mussten ihr Einverständnis geben, dass sie sowohl während der Studie, als auch bis 30 Tage nach der letzten Fostamatinib-Dosis verhüten oder enthaltsam leben. Angemessene Verhütungsmethoden waren kontinuierliche hormonelle Verhütung (Pille, Injektion, Implantat) für min. 30 Tage vor Studienteilnahme, Intrauterinkontrazeptiva oder doppelte Verhütung mittels Kondom und Spermizid oder Kondom und Diaphragma. **Ausschlusskriterien:** 1. Abbruch der Studie 047 oder 048 vor Woche 12 oder aus anderen Gründen als Unwirksamkeit. Ausnahmen können fallabhängig und nur nach Absprache zwischen dem Prüfarzt und dem Sponsor erwogen werden. 2. Patient litt während der Teilnahme an Studie 047 oder Studie 048 an einer nicht ausreichend kontrollierten Hypertonie (Systole ≥ 140 mm Hg; Diastole ≥ 90 mm Hg), unabhängig davon, ob der Patient blutdrucksenkende Medikamente einnahm oder nicht. 3. Patient mit einem der folgenden abweichenden Laborwerte: Tag 1: Leukozytenzahl < 2000/µl, Neutrophilenzahl < 1000/µl, Lymphozytenzahl < 750/µl, Hgb < 10 g/dl oder die Transaminasekonzentration (ALT) >1,5 x des maximalen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		oberen Normwertes (ULN), Bilirubin > 1,5 × des maximalen Normwertes oder eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate von < 30 ml/Minute. 4. Patient leidet zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses an einer schwerwiegenden Infektion, einer akuten Infektion wie Grippe, oder einer inflammatorischen Erkrankung. 5. Proband bekam Blut oder Blutprodukte innerhalb von zwei Wochen, vor Studienbeginn (IVIg oder anti-Rho [D] immunoglobulin [anti-D IgG] waren erlaubt, wenn sie als Notfallmedikation dienten) Insgesamt nahmen 53 Studienzentren teil, in denen mindestens ein Patient behandelt wurde.
4	Interventionen Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich: • Inhalt: Was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: Wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: Wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: Wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: Wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: Wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: Wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z.B. Anreize)	Studie 049 ist eine offene, einarmige Studie. Alle Patienten werden mit Fostamatinib behandelt. Die Patienten nehmen die Prüfarznei selbstständig zu Hause ein. Die Dosierung der Patienten ist abhängig vom Ansprechen in den vorangegangenen Studien 047 oder 048. Ansprecher aus den Studien 047 und 048 wurden mit der Dosis weiterbehandelt, mit der das Ansprechen erreicht wurde. Patienten, die in den vorangegangenen Studien nicht angesprochen hatten, wurden zunächst mit 100 mg Fostamatinib *bid* behandelt. Erreichten diese Patienten nach einem Monat keine Thrombozytenzahl von ≥ 50×10^9/l, so sollte die Dosis auf maximal 150 mg *bid* erhöht werden. Wenn nach einer Behandlung von 12 Wochen, davon vier Wochen mit 150 mg *bid* (soweit diese Dosis toleriert wurde), die Thrombozytenzahlen konsistent unter 50×10^9/l liegen, sollte die Studie abgebrochen werden. Für die Studie ist eine Dauer von fünf Jahren vorgesehen. Zwei Wochen nach Einnahme der letzten Dosis wurde eine abschließende Untersuchung durchgeführt. Falls zu diesem Zeitpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE) auftraten, wurden diese beobachtet, bis der Patient wieder stabil war.
5	Zielsetzungen • Spezifische Studienziele und Hypothesen	Primäres Ziel der Studie ist die Untersuchung der Sicherheit von Fostamatinib bei Patienten mit chronischer ITP unter Langzeittherapie. Sekundäres Studienziel war es außerdem die Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit von Fostamatinib, insbesondere der Aufrechterhaltung des stabilen Thrombozytenansprechens bei

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Patienten, die schon an den Studien 047 und 048 teilgenommen haben. Zusätzlich wurde das Ansprechen von Patienten untersucht, die in den vorangegangenen Studien 047 und 048 Placebo erhielten.
6	Zielkriterien • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie beispielsweise psychometrische und biometrische Eigenschaften	**Primäre Wirksamkeitsendpunkte** Version 1 Anzahl der Patienten mit stabilen Thrombozytenansprechen, definiert durch • Erreichen einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Fostamatinib (in Studie 049 oder den Studien 047/048). • Innerhalb von 12 Monaten nach erstem Ansprechen keine zwei Visiten mit einer Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9$/l, die mindestens vier Wochen auseinanderliegen und keine dazwischenliegende Visite mit einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l aufweisen, die unabhängig von Rettungsmedikation erreicht worden ist. Der Beginn der aktiven Behandlung konnte auch in Studie 047 oder 048 liegen. Version 2 Anzahl der Patienten, die in der Studie 047 oder 048 mit Placebo behandelt wurden und in Studie 049 ein stabiles Thrombozytenansprechen erreichen, definiert durch • Erreichen einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Fostamatinib. • Innerhalb von 12 Wochen nach erstem Ansprechen keine zwei Visiten mit einer Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9$/l, die mindestens vier Wochen auseinanderliegen und keine dazwischenliegende Visite mit einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9$/l aufweisen, die unabhängig von Rettungsmedikation erreicht worden ist. **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte** • Dauer des Thrombozytenansprechens **Sicherheitsendpunkte** • Häufigkeit und Schwere von Blutungen anhand des IBLS und WHO-Blutungsgrad • Unerwünschte Ereignisse Zusätzlich zu den Endpunkten wurde begleitend die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des Fragebogens SF-36 erhoben. Die Erhebung des SF-36 ist im Protokoll zu Tag 1 und zu Monat 12 vorgesehen. Es liegen allerdings auch Daten für Monat 24 vor.
7	Fallzahl • Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung	Die Stichprobengröße wurde auf Basis der Probanden aus den Studien 047 und 048 festgelegt. Es sollten 150 Patienten eingeschlossen werden. Insgesamt wurden 124 in die Studie eingeschlossen, von denen letztendlich 123

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
	etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln	behandelt wurden. Alle behandelten Patienten wurden in der Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit berücksichtigt.
8	Zuweisungsmethode • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z.B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z.B. Blockbildung, Stratifizierung, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching)	Zuweisungseinheit ist der Patient Eine Randomisierung wurde nicht durchgeführt, da es sich um eine offene Extensionsstudie handelt. Jeder in die Studie eingeschlossene Patient wurde mit Fostamatinib behandelt.
9	Verblindung Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde	Eine Verblindung lag nicht vor, da es sich um eine offene Extensionsstudie handelte.
10	Analyseeinheit • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Interventionen zu beurteilen (z.B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysemethode	Die Analyseeinheit war der Patient.

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformationen</th></tr>
<tr><td></td><td>anzugeben, die dies berücksichtigt (z.B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen durch den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)</td><td></td></tr>
<tr><td>11</td><td>Statistische Methoden
• Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primär(en) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten
• Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen
• Methoden zur Imputation fehlender Werte
• Verwendete statistische Software oder Programme</td><td>Statistische Methode – analysierte Populationen:
<u>Behandlungspopulation</u>
Die Behandlungspopulation ist definiert als all die eingeschlossenen Patienten, die mit Fostamatinib behandelt wurden. Alle Wirksamkeitsendpunkte werden auf Basis dieser Population untersucht und die Patienten werden anhand ihrer tatsächlichen Behandlung analysiert. Diese Analyse wird als primäre Wirksamkeitsbewertung angesehen. Alle Sicherheitsanalysen werden ebenfalls auf dieser Basis durchgeführt.
<u>Per-Protocol-Population</u>
Diese Population umfasst alle Patienten der Behandlungspopulation, die keine grundlegenden Protokollverletzung in einer der Studien hatten (bspw. Auslassen einer Behandlungsmedikation, Falsch-Behandlung oder Nicht-Einhaltung bestimmter Kriterien). Alle Wirksamkeitsendpunkte werden auch auf Basis der PP Population analysiert und die Patienten werden anhand ihrer tatsächlichen Behandlung bewertet. Diese Analyse stellt die sekundäre Analyse dar.

Statistische Auswertung wesentlicher Wirksamkeitsendpunkte:
• Für den Vergleich von Fostamatinib mit Placebo wird die folgende Nullhypothese bzw. Alternativhypothese zugrunde gelegt:
$H0: pF = pP$ vs. $H1: pF \neq pP$
Hier stellen pF und pP die Wahrscheinlichkeiten dar, das stabile Thrombozytenansprechen zu erreichen.
• Die Nullhypothese wird mittels eines zweiseitigen McNemar’s Tests auf Basis eines Signifikanzniveaus von 0,05 getestet.
• Deskriptive Statistik (Angabe von Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum); kategorische Variablen werden zusammengefasst als Frequenz oder Prozentanteil.
• Alle weiteren einseitigen Tests wurden mit einem Signifikanzniveau von 0,025 und alle zweiseitigen Tests mit einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt</td></tr>
<tr><td>12</td><td>Patientenfluss
Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse</td><td>Die folgende Tabelle stellt den Fluss der Patienten in der Studie 049 dar:
<table><tr><td>Anzahl der Patienten mit informed consent</td><td>124</td></tr><tr><td>Beim Screening ausgeschlossen</td><td>1</td></tr><tr><td>Anzahl Patient in der Behandlungspopulation</td><td>123</td></tr><tr><td>davon aus Studie 047</td><td>59</td></tr><tr><td>davon aus Studie 048</td><td>64</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformationen</th></tr>
<tr><td></td><td>(ein Diagramm wird dringend empfohlen).
• Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gesichtet werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden
• Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden
• Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten
• Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abgeschlossen oder das Follow-up nicht abgeschlossen (lost to follow-up) haben, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen
• Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen
Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen</td><td>
<table>
<tr><td>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts in Studie 049 verblieben</td><td>42</td></tr>
<tr><td>Anzahl der Patienten, die die Studie abbrachen</td><td>81</td></tr>
<tr><td>Gründe für den Studienabbruch</td><td></td></tr>
<tr><td>Entscheidung des Patienten</td><td>7</td></tr>
<tr><td>Abbruch aufgrund von studienspezifischem UE</td><td>9</td></tr>
<tr><td>Abbruch aufgrund von anderweitigem UE</td><td>9</td></tr>
<tr><td>Mangelnde Kooperativität des Patienten/mangelnde Compliance, daher protokollkonforme Studienteilnahme unmöglich</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Abbruch aufgrund von Unwirksamkeit (zu Woche 12 oder später)</td><td>44</td></tr>
<tr><td>Entscheidung des Prüfarztes</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Abbruch aufgrund von Unwirksamkeit (vor Woche 12)</td><td>9</td></tr>
</table>
Siehe auch Flussdiagramm in Abbildung 4-69.
</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Rekrutierung
• Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen</td><td>Der erste Patient wurde am 15.10.2014 in die Studie aufgenommen, der letzte Patient, der die Studie abschloss, wurde am 08.03.2018 untersucht. Letzteres kennzeichnet auch das Datum des Datenschnitts der Studie.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: Nach TREND 2004.</td></tr>
</table>

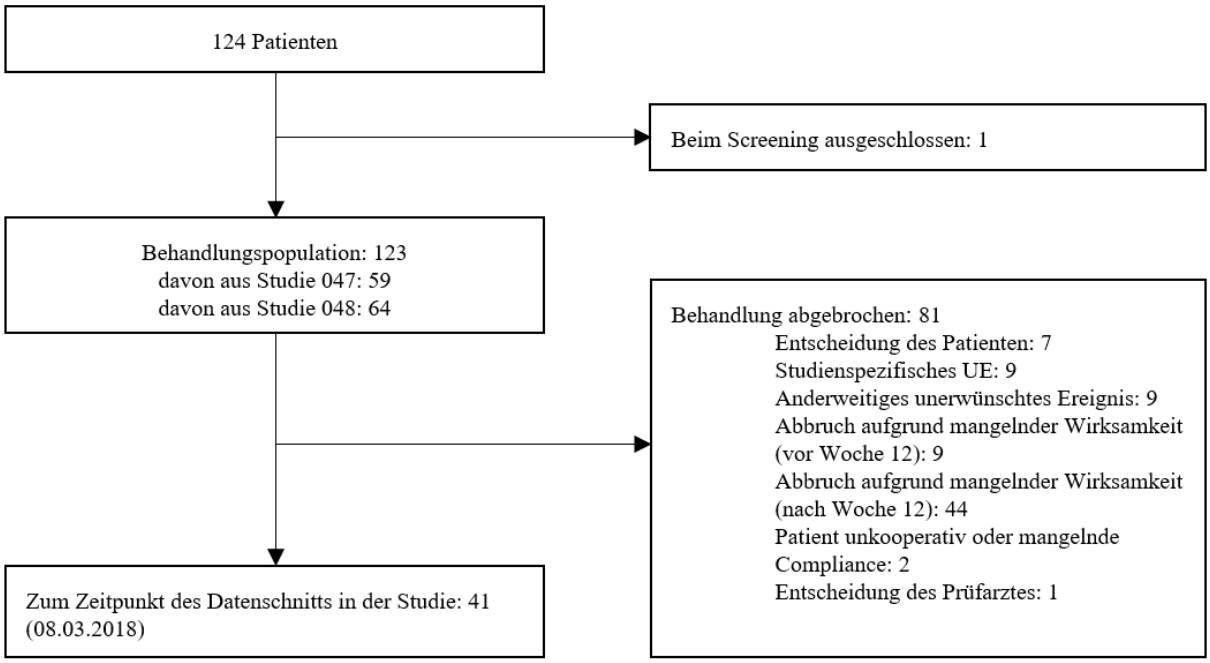


Abbildung 4-69: Patientenfluss in der Studie 049

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

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

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

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

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

Tabelle 4-160 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 047

Studie: 047

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Rigel Pharmaceuticals, Inc.: A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of fostamatinib disodium in the treatment of persistent/chronic immune thrombocytopenic purpura. CSR C-935788-047 Clinical Study Report	CSR Studie 047

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte durch eine permutierte Block-Randomisierung. Die Zuteilung der Prüfarznei erfolgte verdeckt unter Verwendung eines *Interactive Web Response System* (IWRS). Die Patienten wurden dabei zufällig im Verhältnis 2:1 (Fostamatinib:Placebo) auf die Behandlungsarme verteilt.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Sowohl Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Fostamatinib (100 mg und 150 mg) und Placebo waren optisch identisch.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Sowohl Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Fostamatinib (100 mg und 150 mg) und Placebo waren optisch identisch.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt, die Gruppenzuteilung war verdeckt. Patienten und Endpunkterheber waren über die gesamte Studiendauer verblindet und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es ergaben sich zudem keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.
Das Verzerrungspotential in der dargestellten Studie ist somit als niedrig einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte und Mitarbeiter der Studienzentren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren. Fostamatinib (100 mg und 150 mg) und Placebo waren optisch identisch. Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Thrombozytenansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren. Fostamatinib (100 mg und 150 mg) und Placebo waren optisch identisch. Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Häufigkeit und Schwere von Blutungen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren. Fostamatinib (100 mg und 150 mg) und Placebo waren optisch identisch. Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Einsatz von Rettungsmedikation

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren. Fostamatinib (100 mg und 150 mg) und Placebo waren optisch identisch. Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand SF-36

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren. Fostamatinib (100 mg und 150 mg) und Placebo waren optisch identisch. Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren. Fostamatinib (100 mg und 150 mg) und Placebo waren optisch identisch. Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Tabelle 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 048

Studie: 048

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Rigel Pharmaceuticals, Inc.: A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of fostamatinib disodium in the treatment of persistent/chronic immune thrombocytopenic purpura. CSR C-935788-048 Clinical Study Report	CSR Studie 048

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte durch eine permutierte Block-Randomisierung.

Die Zuteilung der Prüfarznei erfolgte verdeckt unter Verwendung eines *Interactive Web Response System* (IWRS). Die Patienten wurden dabei zufällig im Verhältnis 2:1 (Fostamatinib:Placebo) auf die Behandlungsarme verteilt.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Sowohl Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Fostamatinib (100 mg und 150 mg) und Placebo waren optisch identisch.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Sowohl Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Fostamatinib (100 mg und 150 mg) und Placebo waren optisch identisch.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt, die Gruppenzuteilung war verdeckt. Patienten und Endpunkterheber waren über die gesamte Studiendauer verblindet und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es ergaben sich zudem keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.
Das Verzerrungspotential in der dargestellten Studie ist somit als niedrig einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte und Mitarbeiter der Studienzentren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren. Fostamatinib (100 mg und 150 mg) und Placebo waren optisch identisch. Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Thrombozytenansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren. Fostamatinib (100 mg und 150 mg) und Placebo waren optisch identisch. Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Häufigkeit und Schwere von Blutungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren. Fostamatinib (100 mg und 150 mg) und Placebo waren optisch identisch. Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Einsatz von Rettungsmedikation

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren. Fostamatinib (100 mg und 150 mg) und Placebo waren optisch identisch. Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand SF-36

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren. Fostamatinib (100 mg und 150 mg) und Placebo waren optisch identisch. Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren. Fostamatinib (100 mg und 150 mg) und Placebo waren optisch identisch. Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 049 (Interimsauswertung)

Studie: Studie 049 (Interimsauswertung)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Rigel Pharmaceutical, Inc.: A phase 3 open-label extension study of fostamatinib disodium in the treatment of persistent/chronic immune thrombocytopenic purpura. C-935788-049 Interim Clinical Study Report 2	Interim-CSR 2 Studie 049

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

2.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Es handelt sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Studiendesign muss grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

Endpunkt: Thrombozytenansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Messung der Thrombozytenwerte erfolgte mit Standardmethoden der Labormedizin und ist naturgemäß nicht anfällig für Verzerrungen. Aufgrund des offenen Studiendesigns (offen, einarmig) ist dennoch von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Endpunkt: Häufigkeit und Schwere von Blutungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Es handelt sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

Endpunkt: Einsatz von Rettungsmedikation

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

Endpunkt: Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

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

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

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

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

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

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

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

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

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

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

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

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Im Ergebnisteil nicht dargestellte Forests-Plots der Meta-Analyse

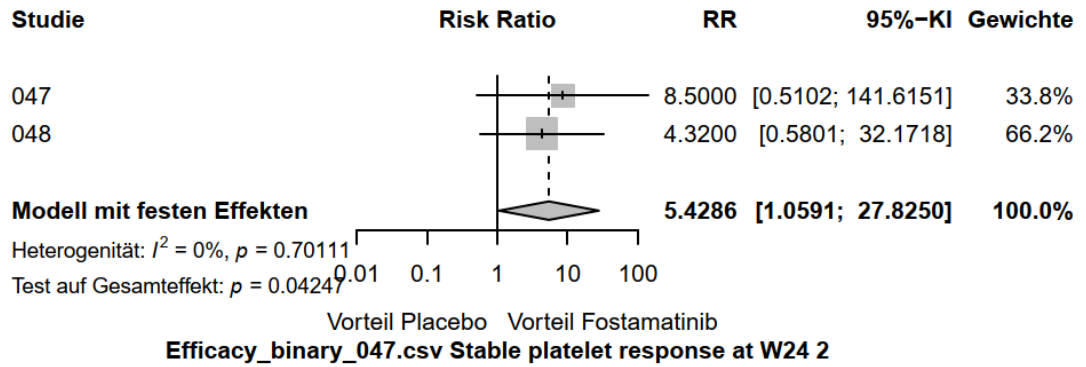
Mortalität

Die Mortalität wird bei den unerwünschten Ereignissen dargestellt.

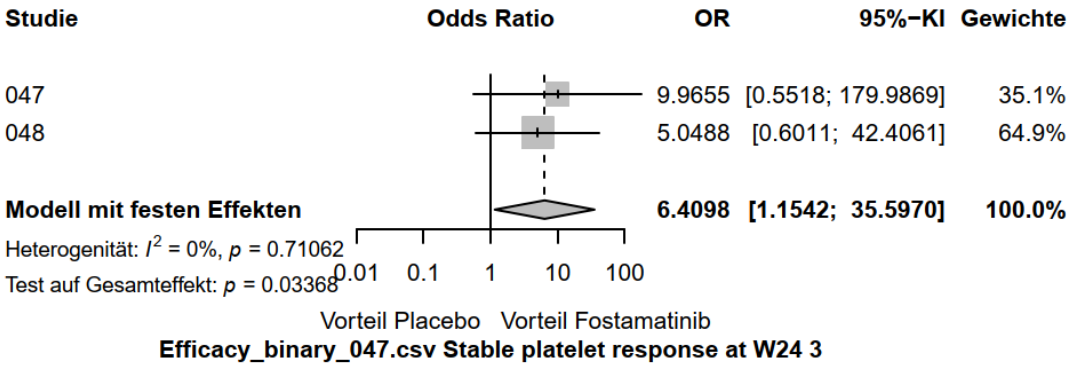
Morbidität

Thrombozytenansprechen

Stabiles Thrombozytenansprechen

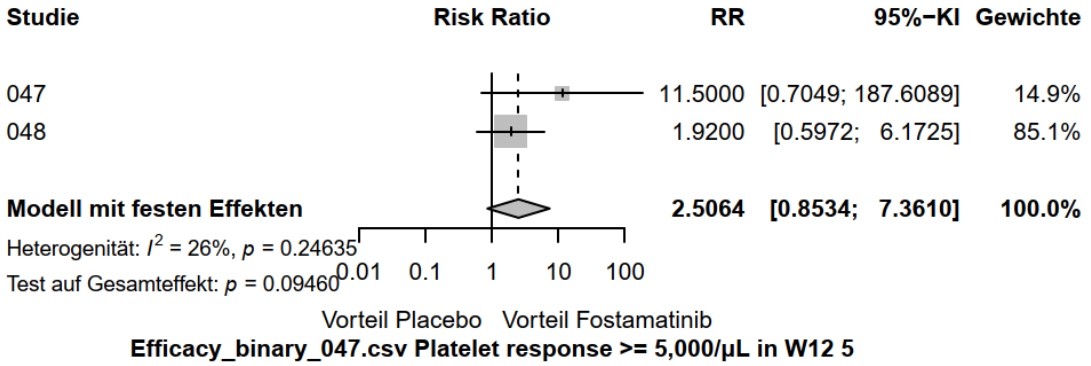


Efficacy_binary_047.csv Stable platelet response at W24 2

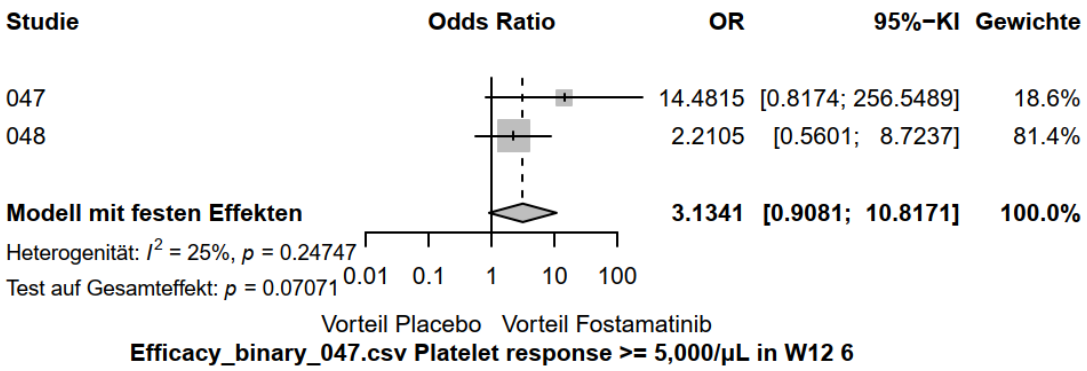


Efficacy_binary_047.csv Stable platelet response at W24 3

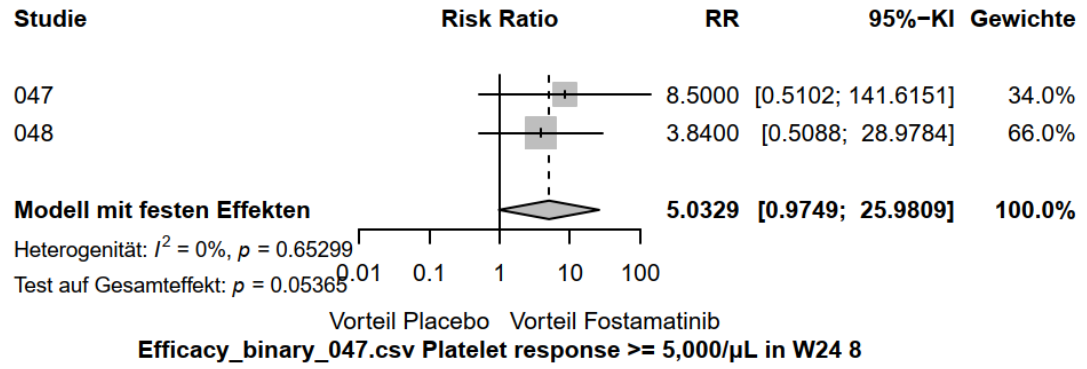
Thrombozytenansprechen zu Woche 12

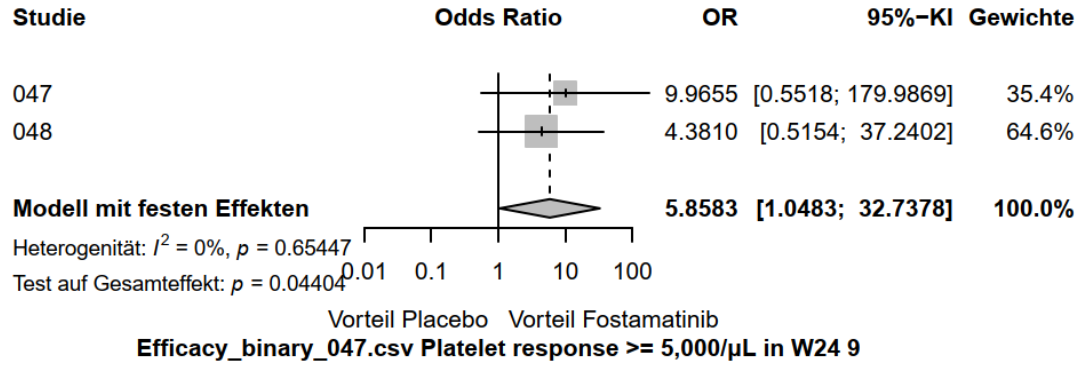


Efficacy_binary_047.csv Platelet response >= 5,000/µL in W12 5

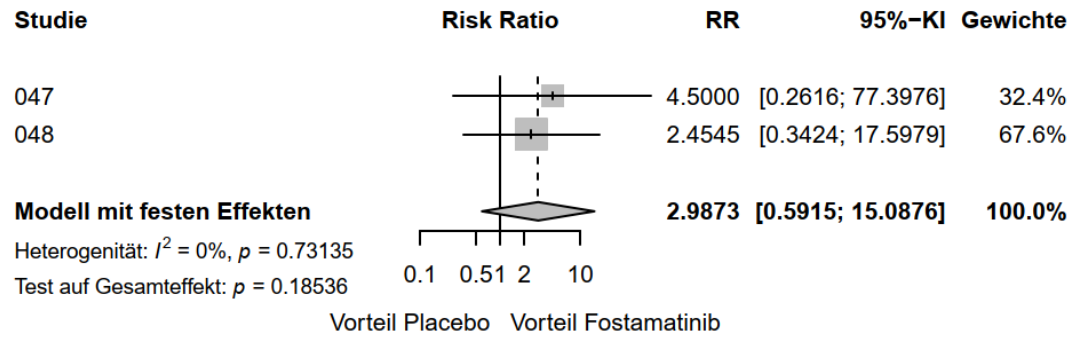


Thrombozytenansprechen zu Woche 24

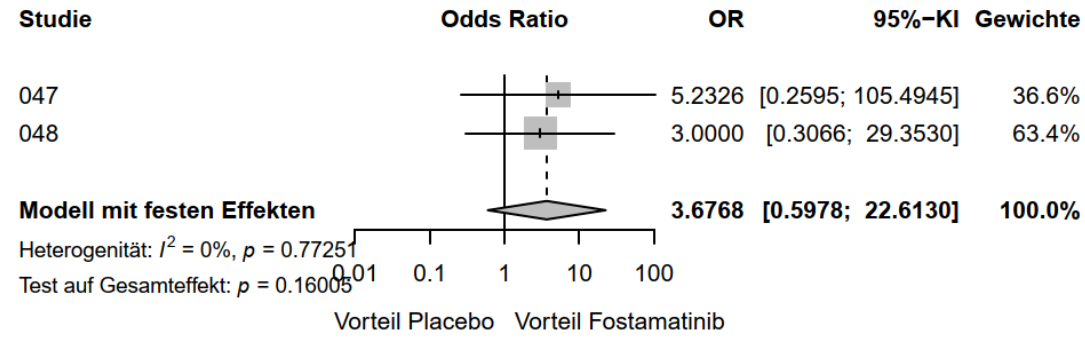




Thrombozytenansprechen bei niedriger Baseline-Thrombozytenzahl – Woche 12

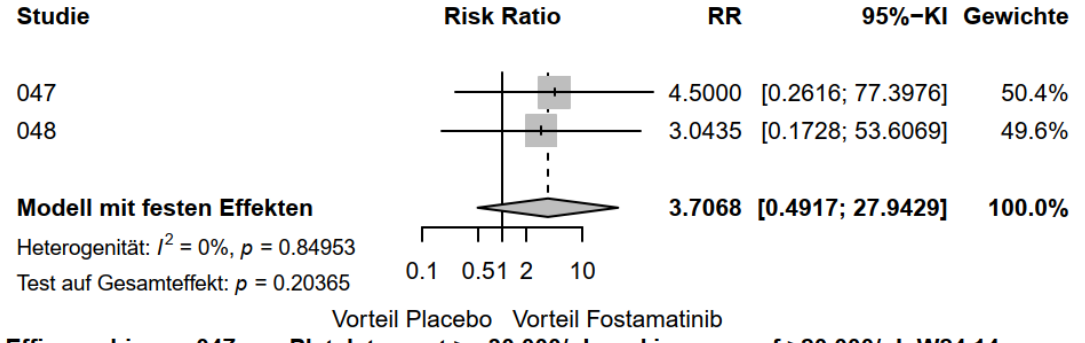


Efficacy_binary_047.csv Platelet count >= 30,000/µL and increase of >20,000/µL W12 11

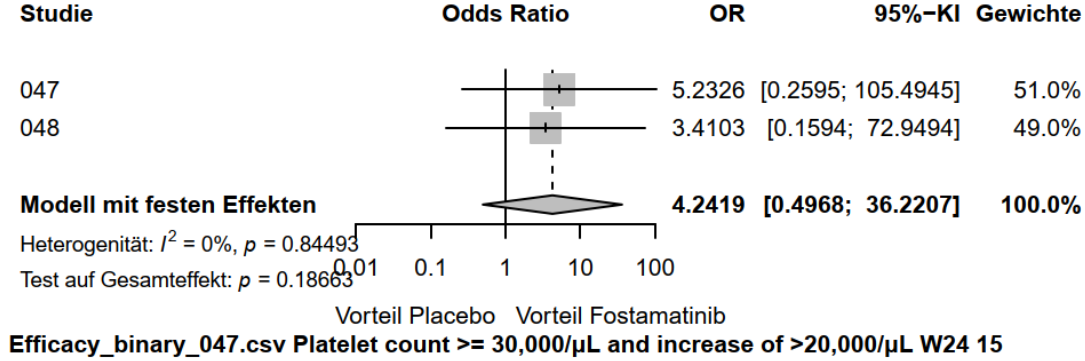


Efficacy_binary_047.csv Platelet count >= 30,000/µL and increase of >20,000/µL W12 12

Thrombozytenansprechen bei niedriger Baseline-Thrombozytenzahl – Woche 24

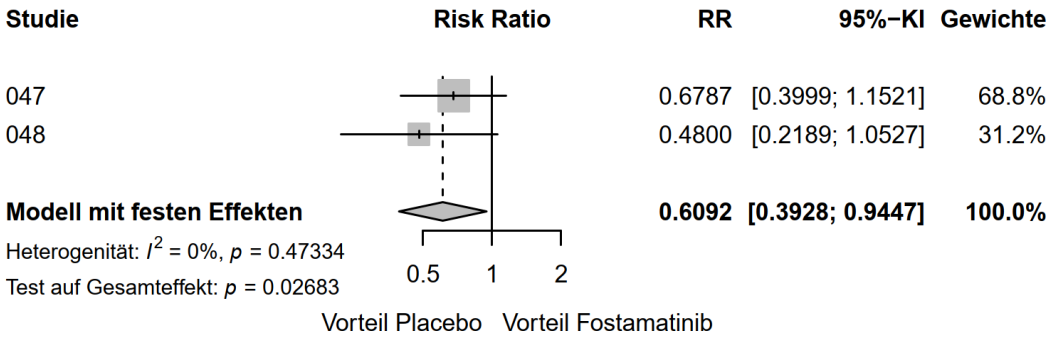


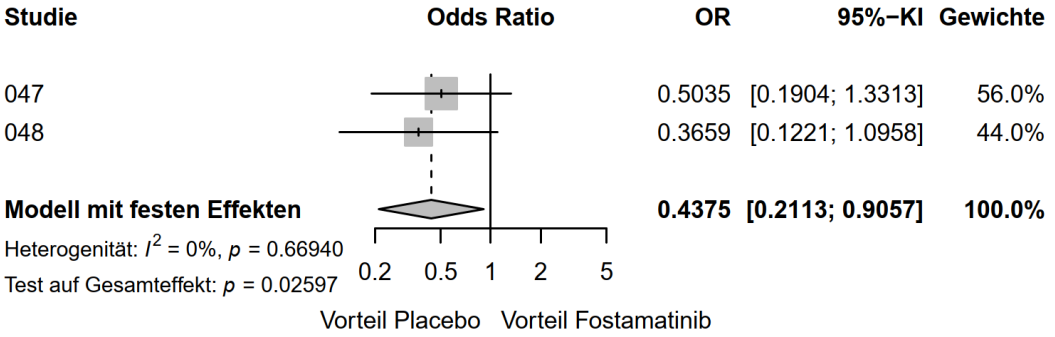
Efficacy_binary_047.csv Platelet count >= 30,000/µL and increase of >20,000/µL W24 14



Efficacy_binary_047.csv Platelet count >= 30,000/µL and increase of >20,000/µL W24 15

Anwendung von Rettungsmedikation

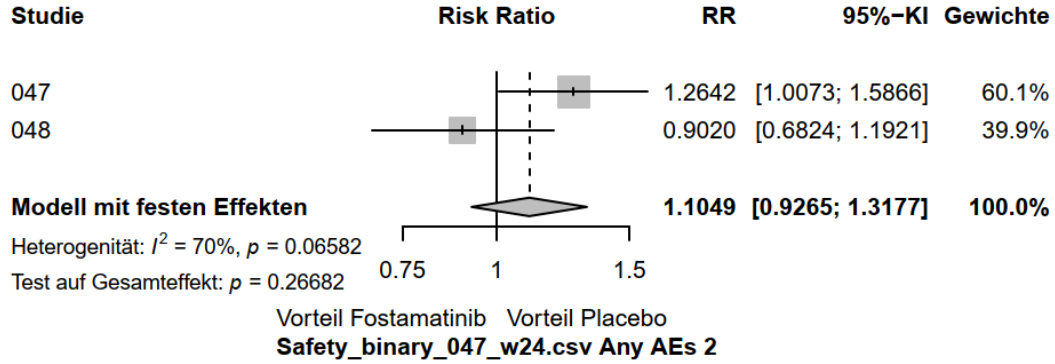


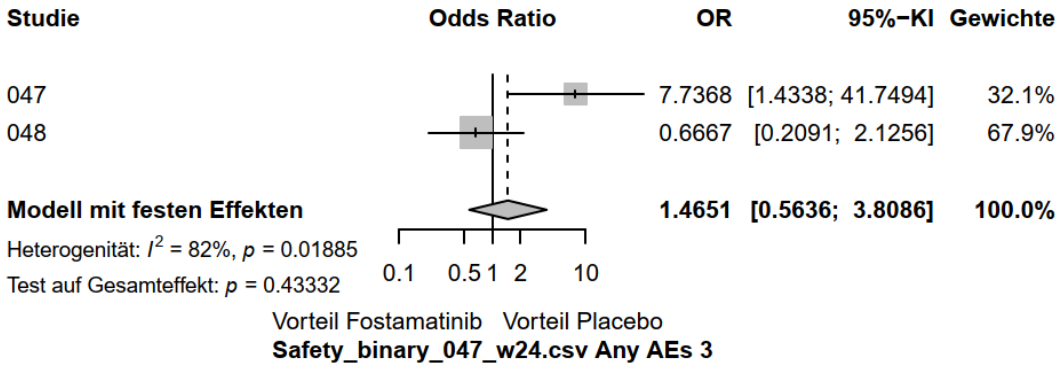


Unerwünschte Ereignisse

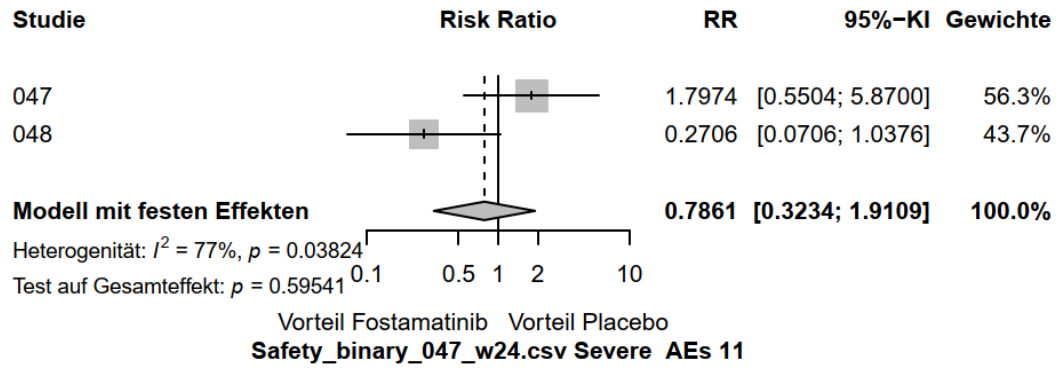
Mortalität

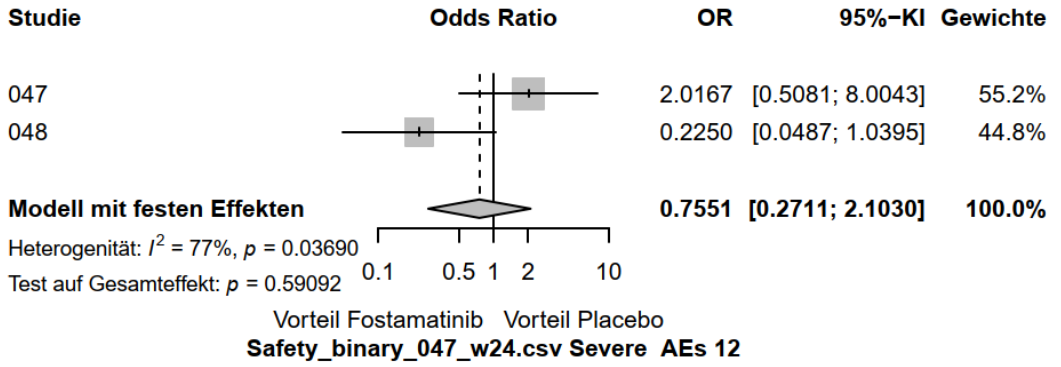
Gesamtrate UE



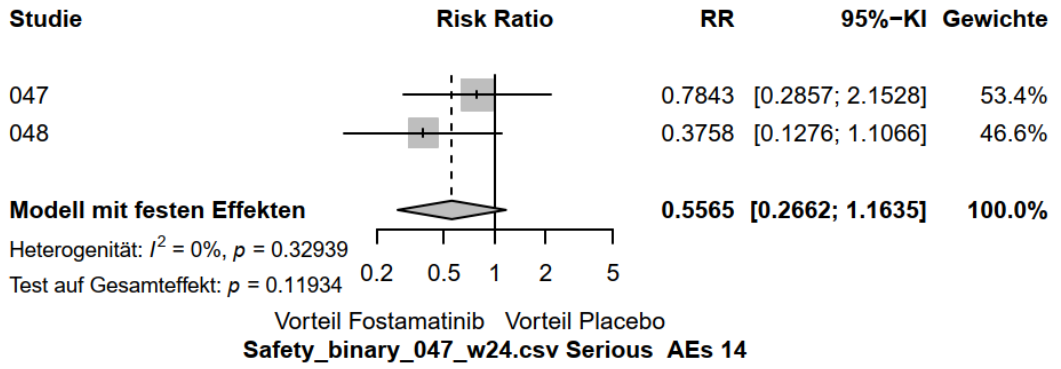


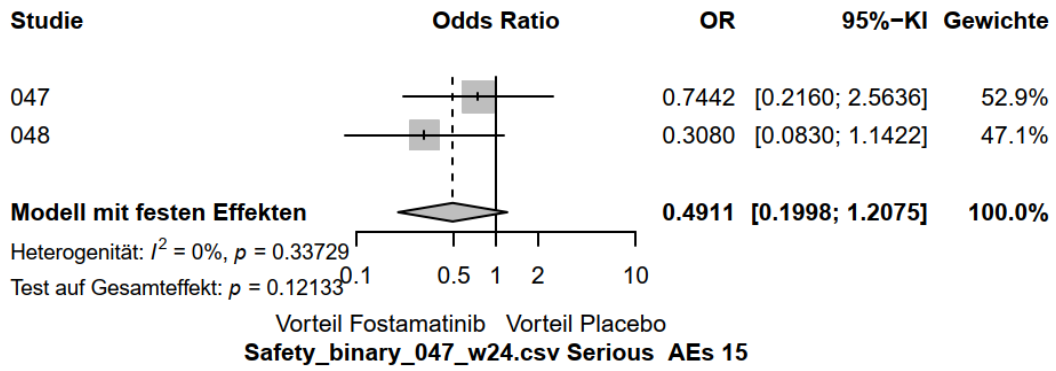
Schwere UE



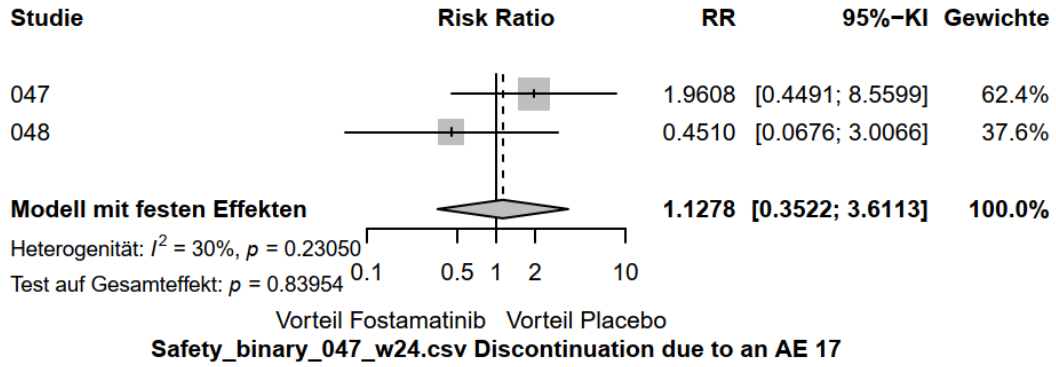


Schwerwiegende UE



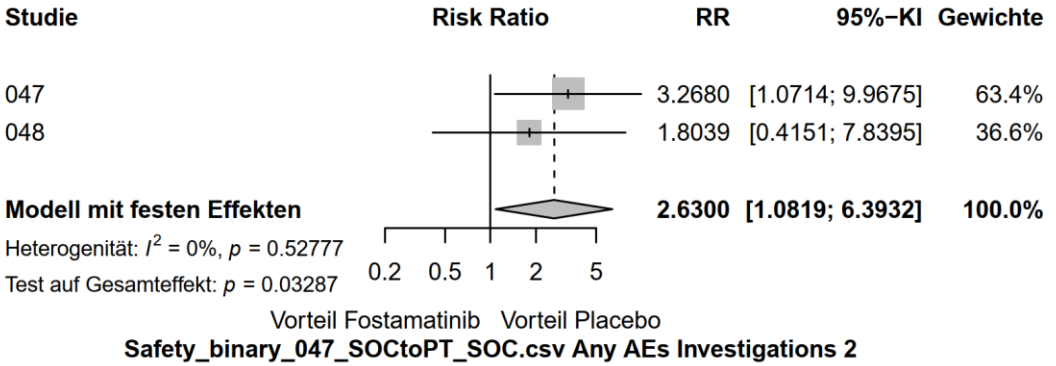


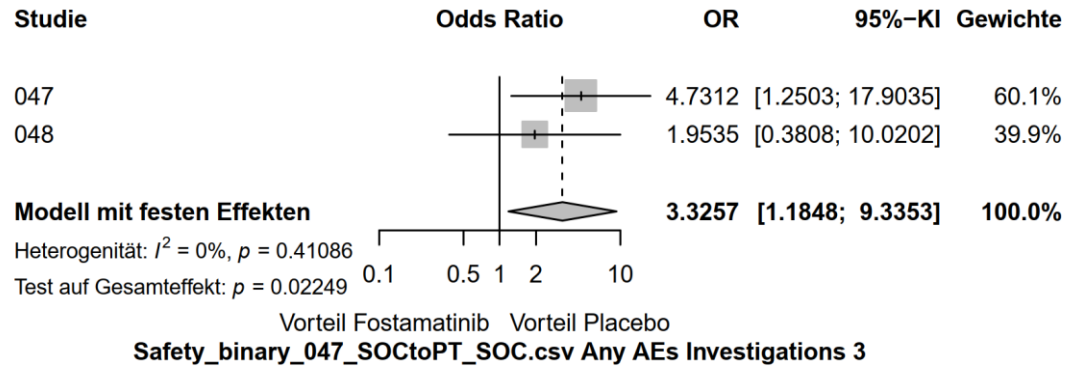
UE, die zu Studienabbrüchen führten



UE nach SOC/PT, die bei mindestens 10 % in einem Studienarm auftreten

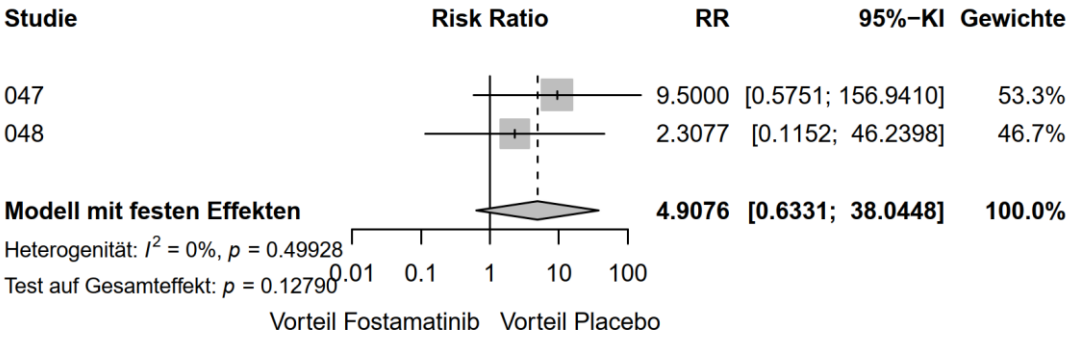
Untersuchungen



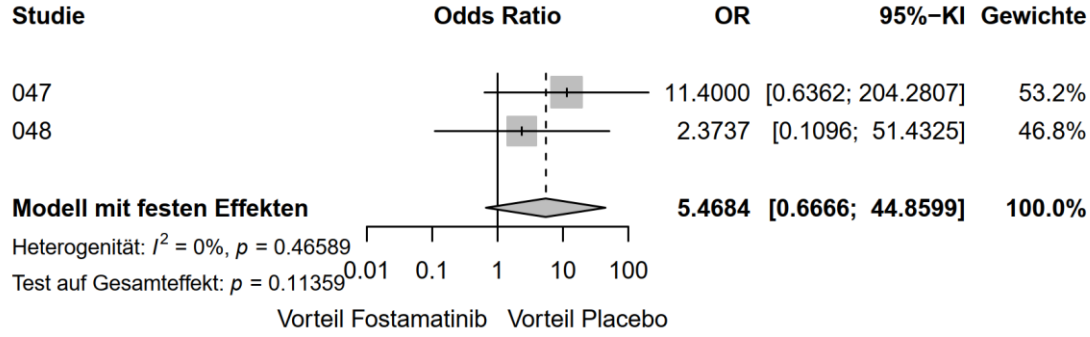


Safety_binary_047_SOCtoPT_SOC.csv Any AEs Investigations 3

Untersuchungen: Alanin-Aminotransferase erhöht

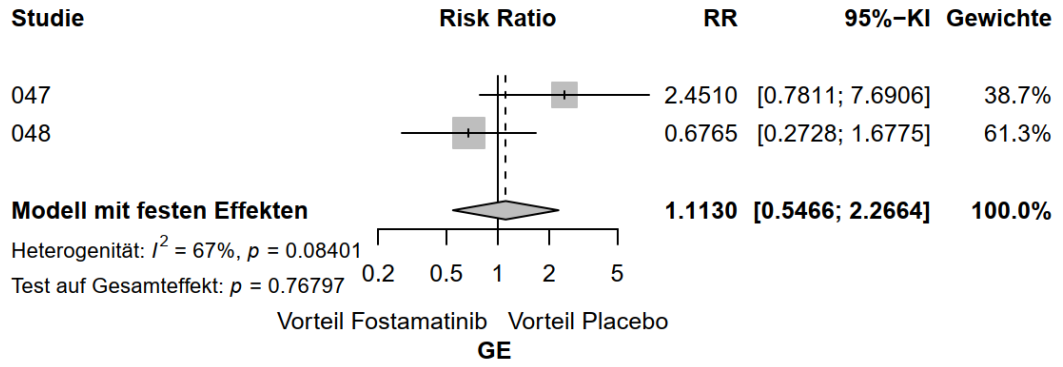


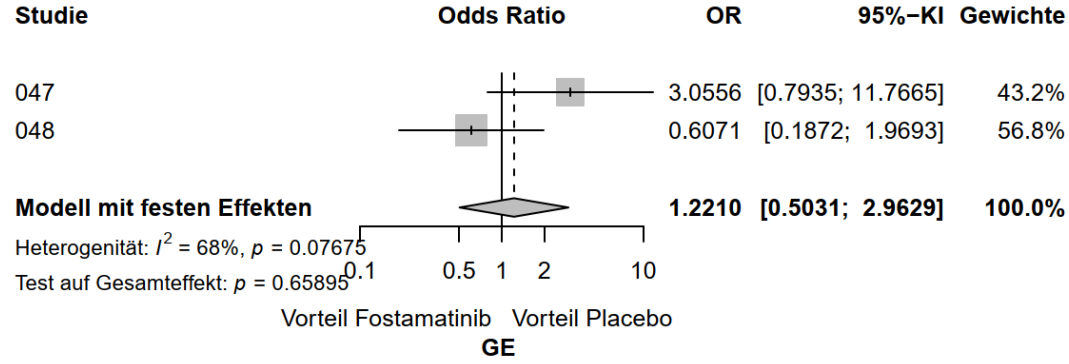
Safety_binary_047_PTtoSOC_PT.csv Any AEs Alanine Aminotransferase Increased 17



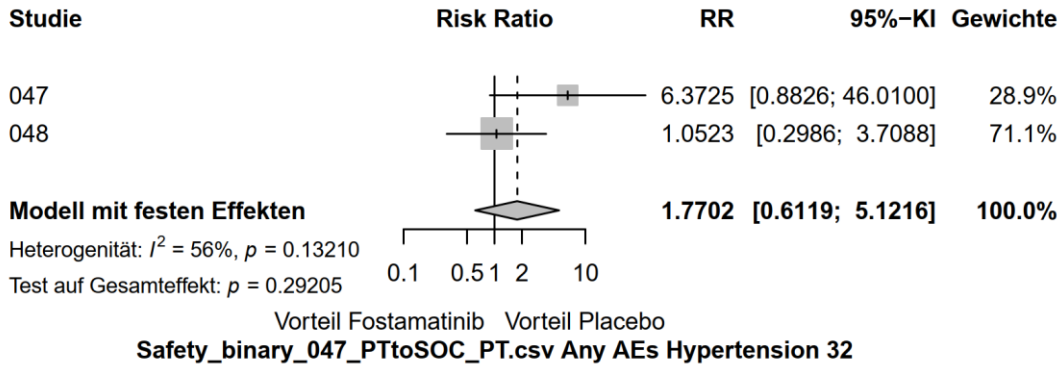
Safety_binary_047_PTtoSOC_PT.csv Any AEs Alanine Aminotransferase Increased 18

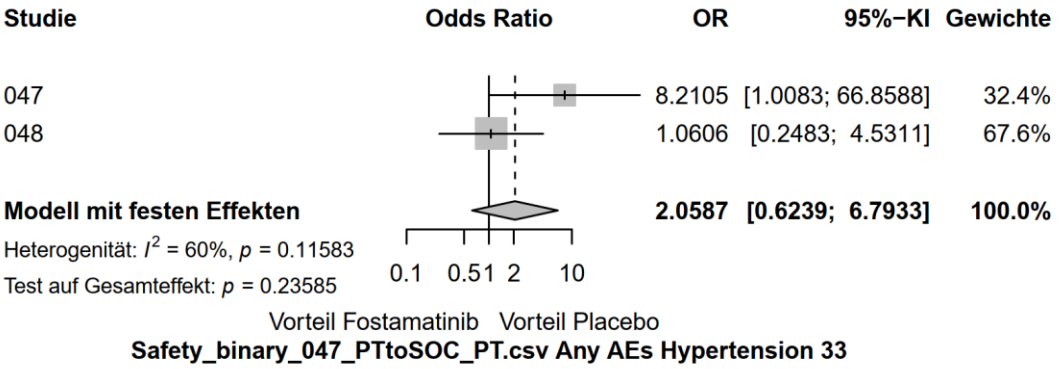
Gefäßerkrankungen



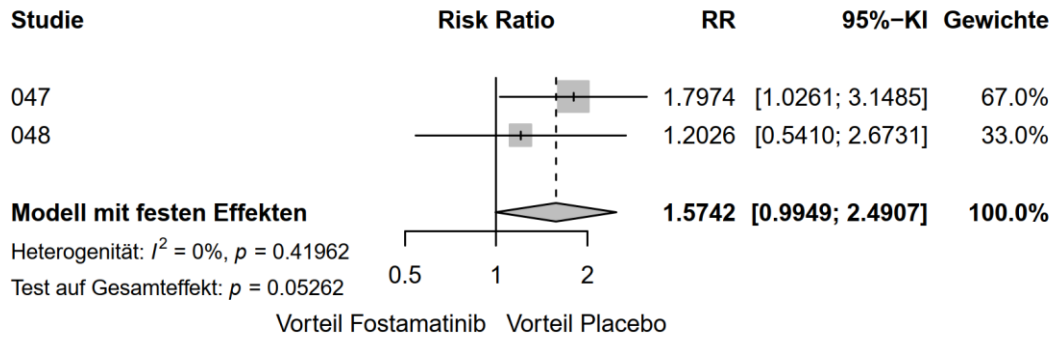


Gefäßerkrankungen: Hypertonie

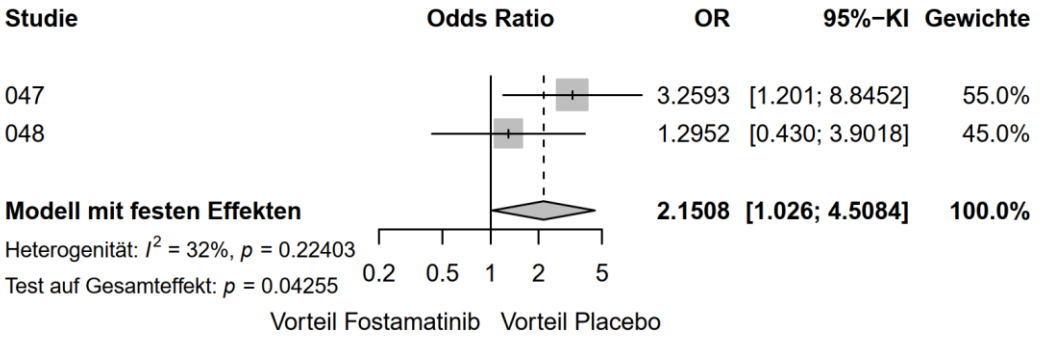




Gastrointestinale Erkrankungen

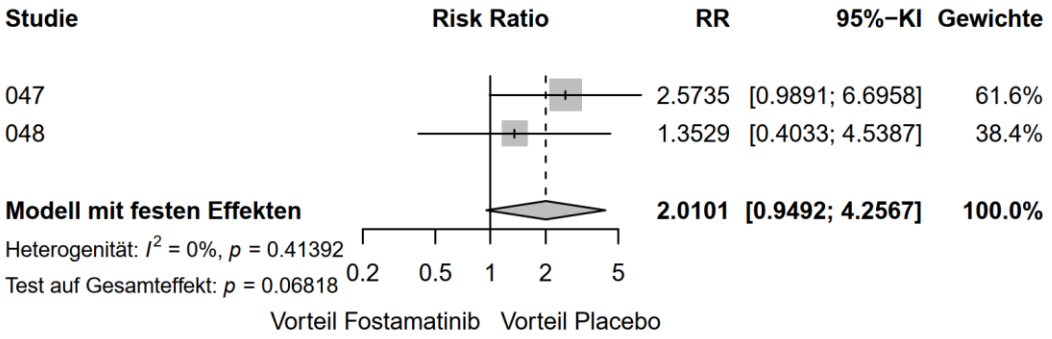


Safety_binary_047_SOCtoPT_SOC.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 14

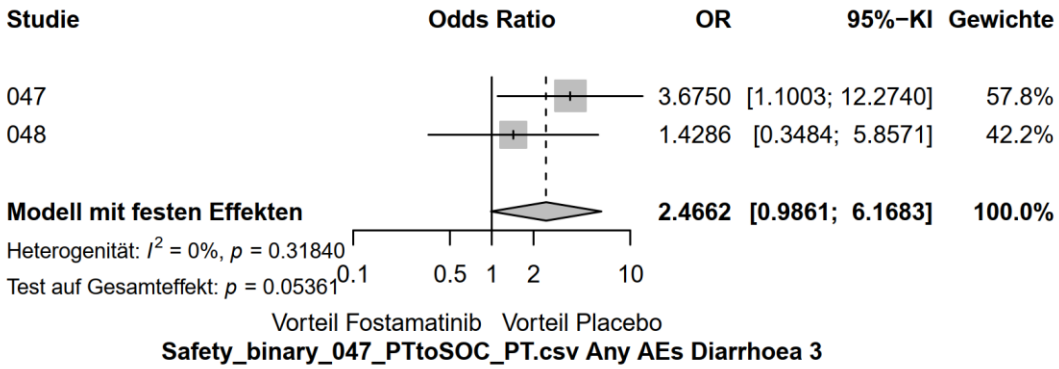


Safety_binary_047_SOCtoPT_SOC.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 15

Gastrointestinale Erkrankungen: Diarrhö

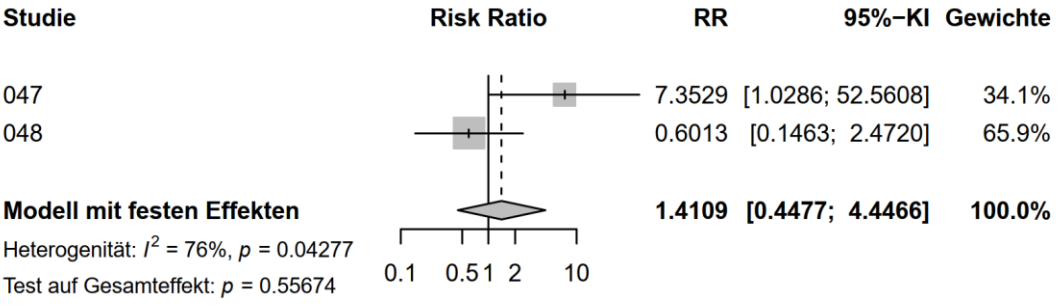


Safety_binary_047_PTtoSOC_PT.csv Any AEs Diarrhoea 2

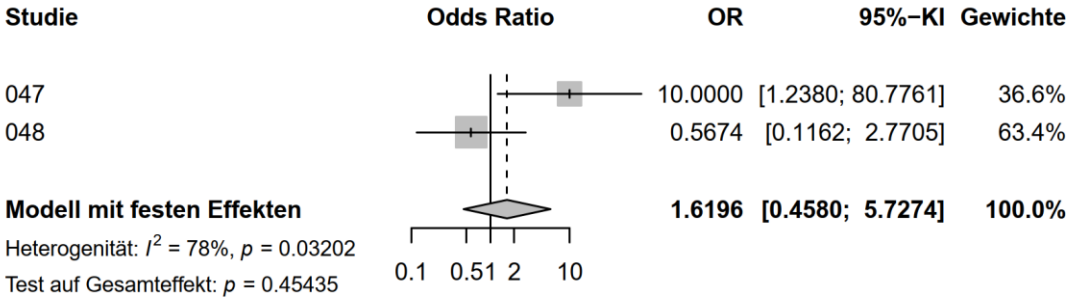


Safety_binary_047_PTtoSOC_PT.csv Any AEs Diarrhoea 3

Gastrointestinale Erkrankungen: Übelkeit

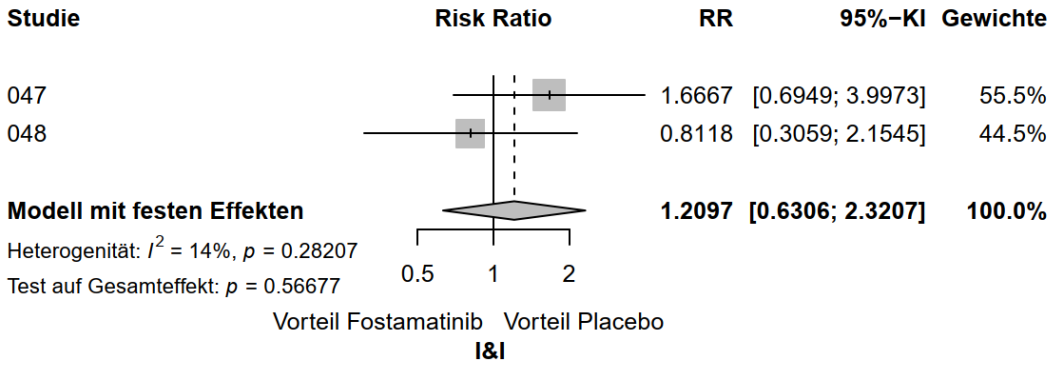


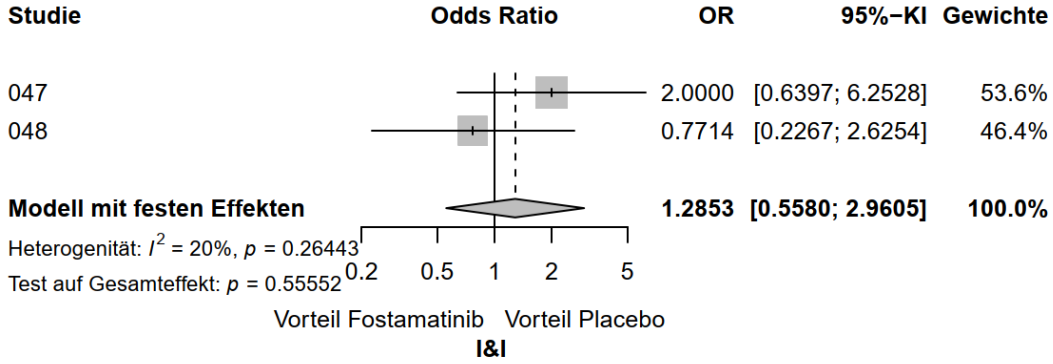
Safety_binary_047_PTtoSOC_PT.csv Any AEs Nausea 8



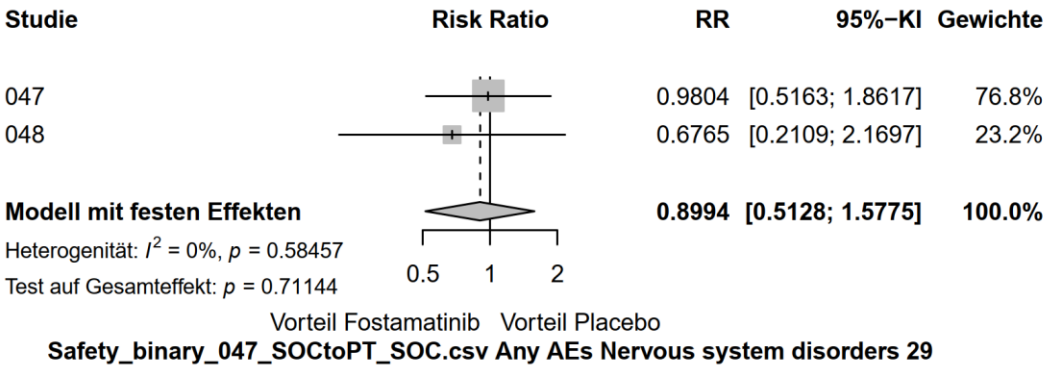
Safety_binary_047_PTtoSOC_PT.csv Any AEs Nausea 9

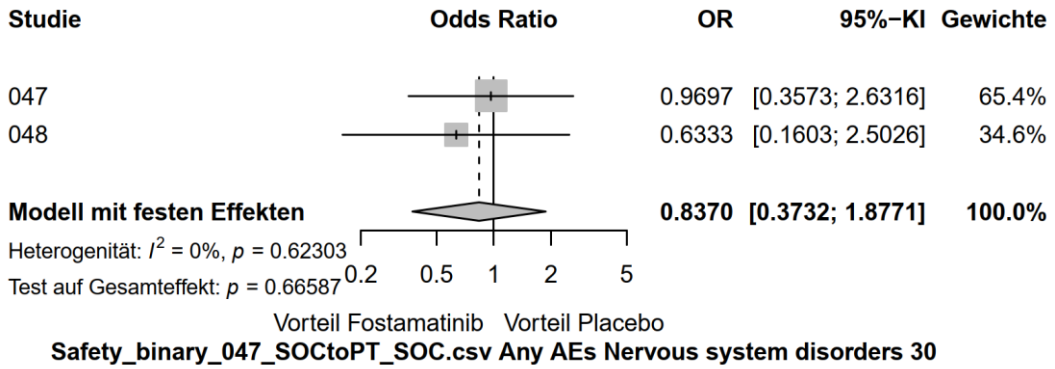
Infektionen und parasitäre Erkrankungen



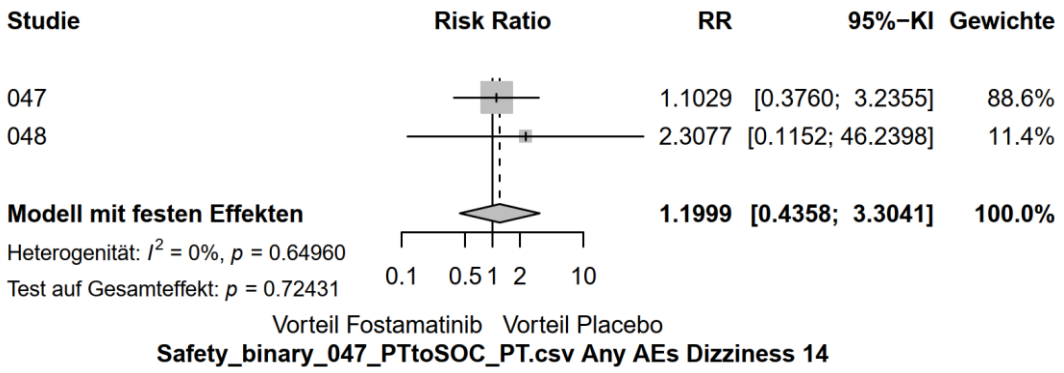


Erkrankungen des Nervensystems

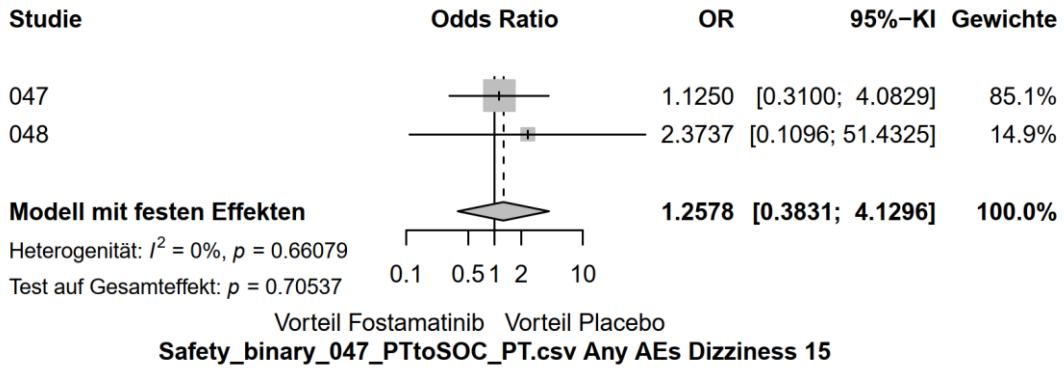




Erkrankungen des Nervensystems: Schwindelgefühl

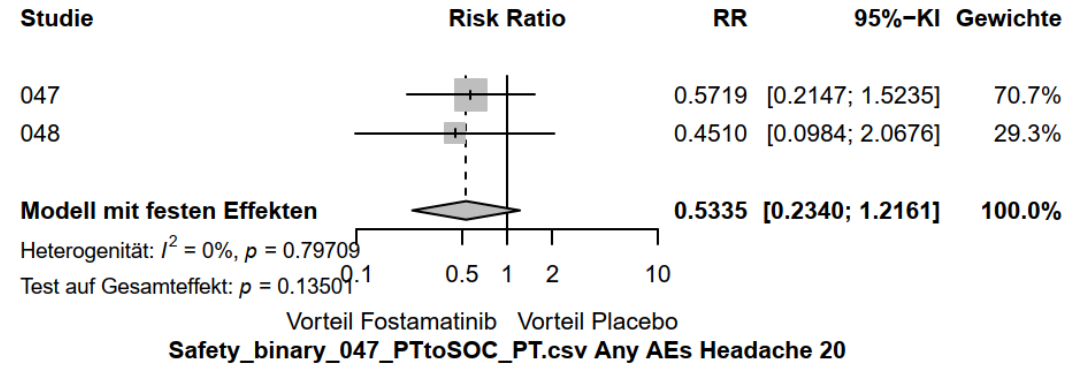


Safety_binary_047_PTtoSOC_PT.csv Any AEs Dizziness 14

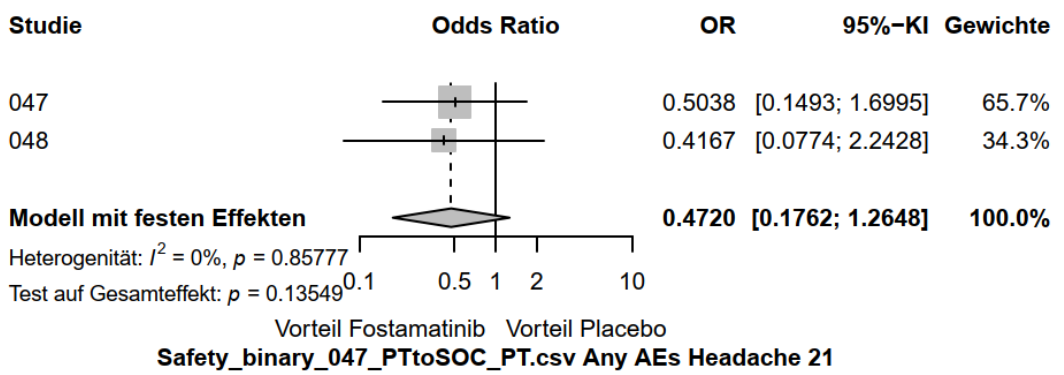


Safety_binary_047_PTtoSOC_PT.csv Any AEs Dizziness 15

Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerz

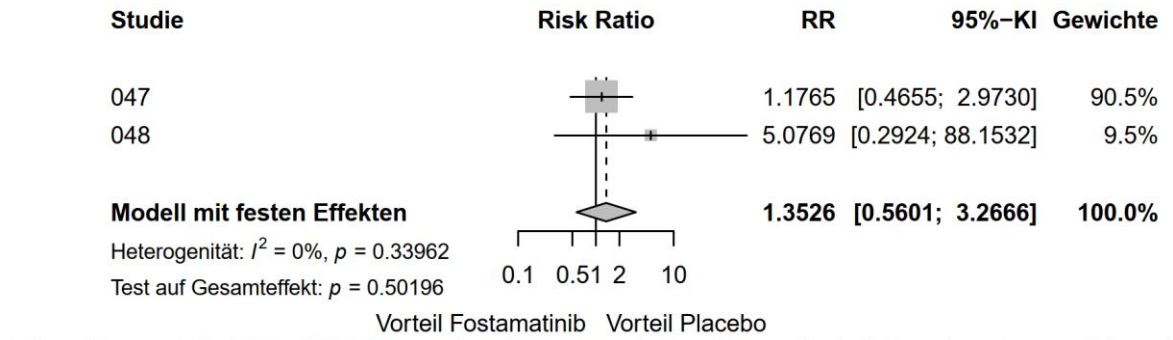


Safety_binary_047_PTtoSOC_PT.csv Any AEs Headache 20

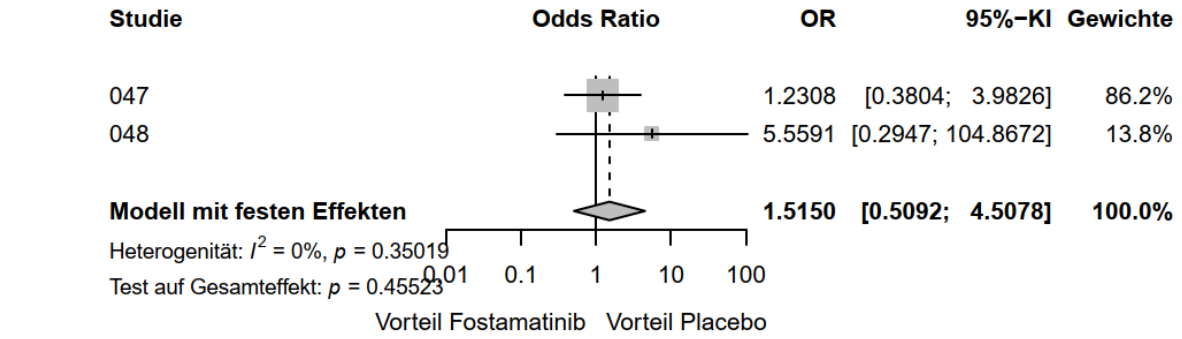


Safety_binary_047_PTtoSOC_PT.csv Any AEs Headache 21

Generelle Erkrankungen am Verabreichungsort

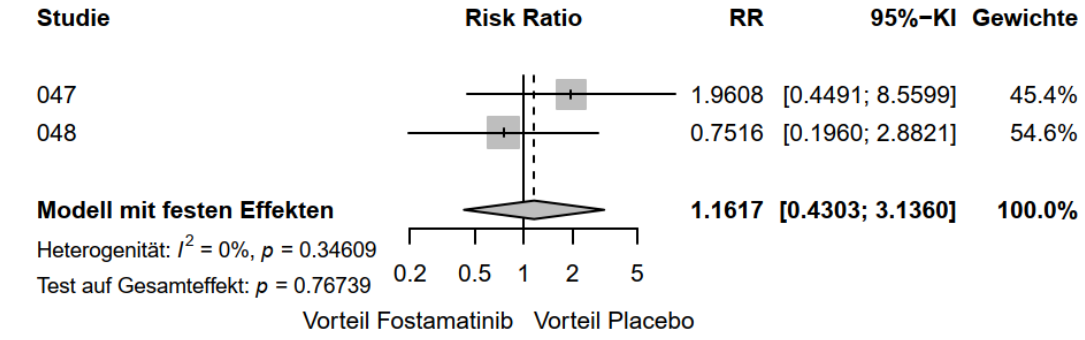


Safety_binary_047_SOCtoPT_SOC.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 35

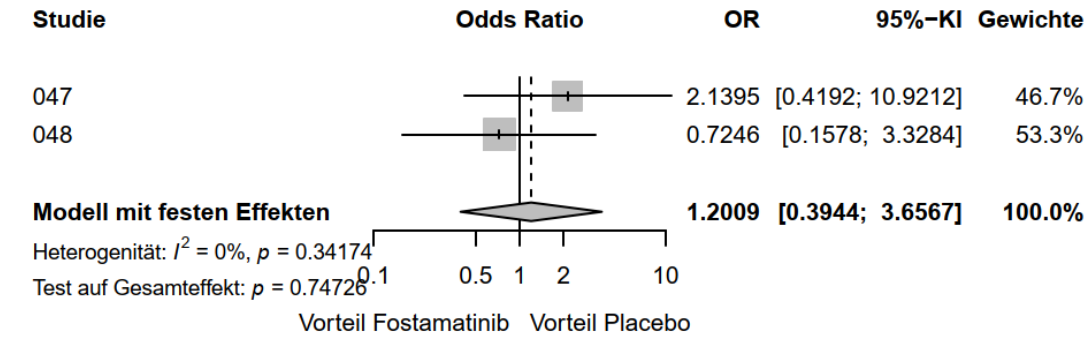


Safety_binary_047_SOCtoPT_SOC.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 36

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

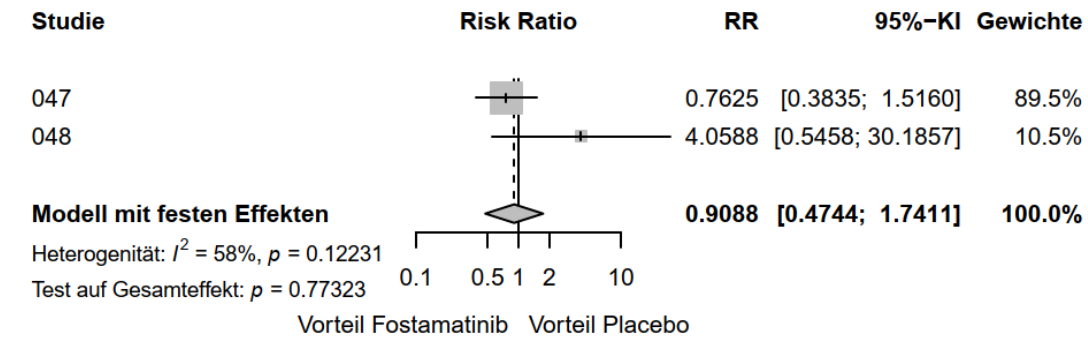


Safety_binary_047_SOCtoPT_SOC.csv Any AEs Blood and lymphatic system disorders 38

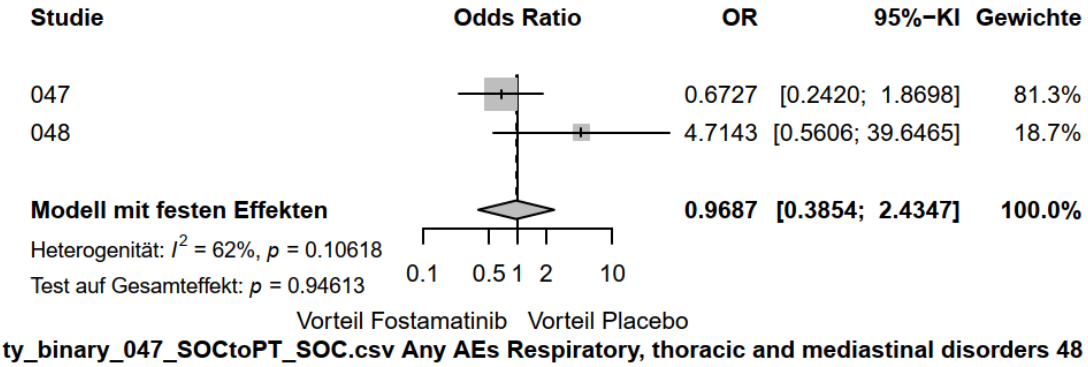


Safety_binary_047_SOCtoPT_SOC.csv Any AEs Blood and lymphatic system disorders 39

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

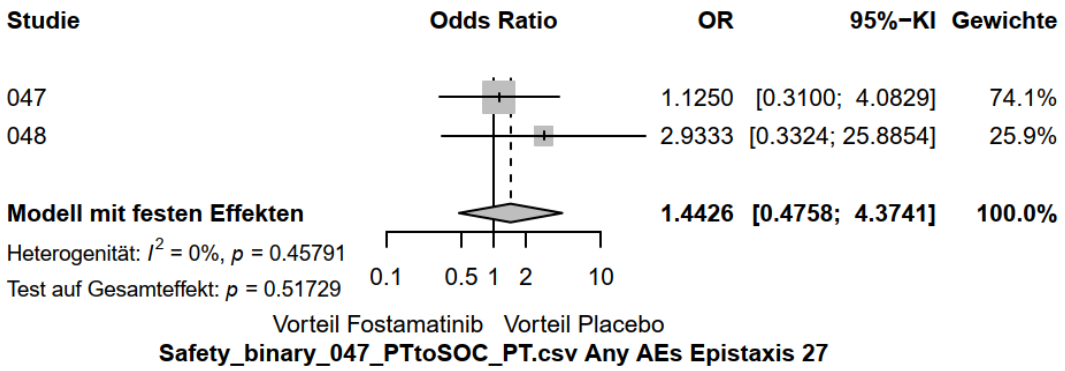


ty_binary_047_SOCtoPT_SOC.csv Any AEs Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 47

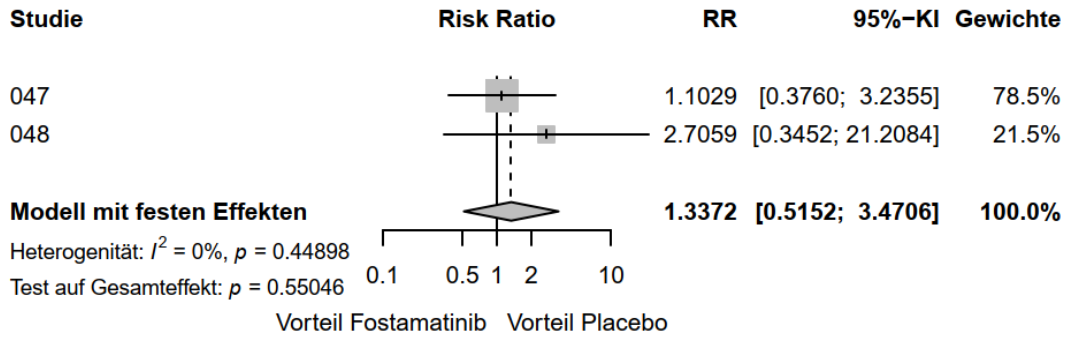


ty_binary_047_SOCtoPT_SOC.csv Any AEs Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 48

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums: Epistaxis

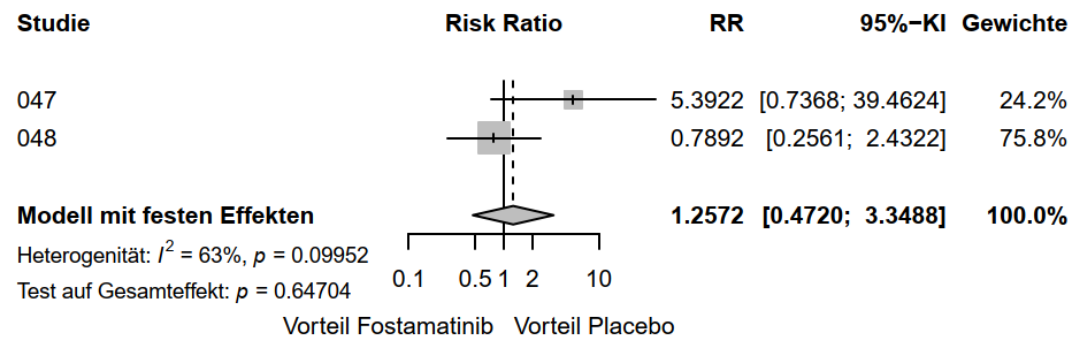


Safety_binary_047_PTtoSOC_PT.csv Any AEs Epistaxis 27

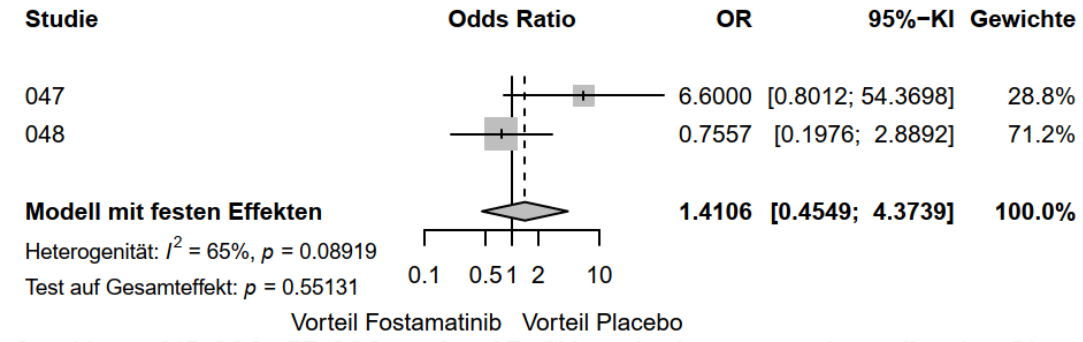


Safety_binary_047_PTtoSOC_PT.csv Any AEs Epistaxis 26

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes



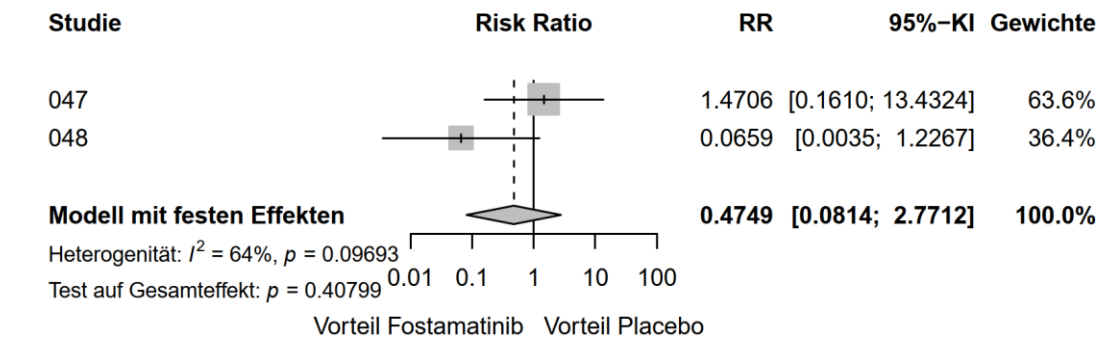
Safety_binary_047_SOCtoPT_SOC.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 53



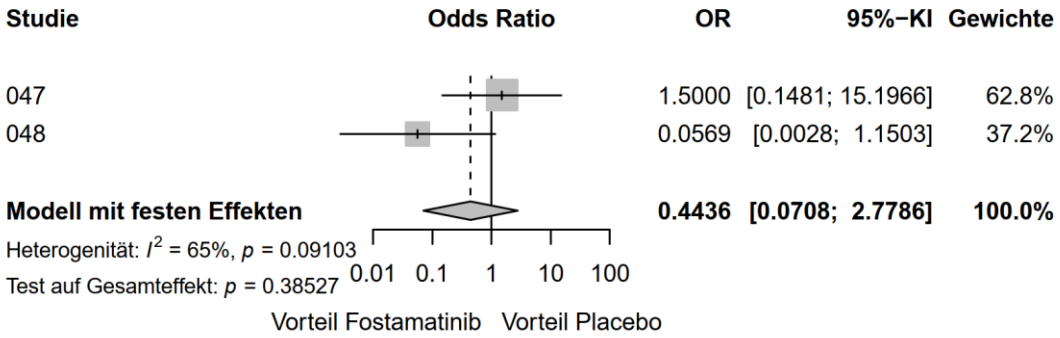
Safety_binary_047_SOCtoPT_SOC.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 54

Schwere und schwerwiegende UE, die bei mehr als 5 % in einem Studienarm auftreten

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwer und schwerwiegend)

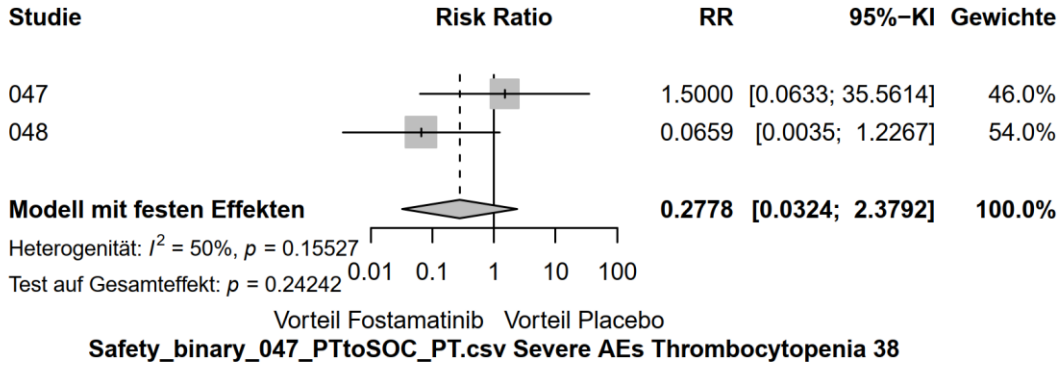


Safety_binary_047_SOCtoPT_SOC.csv Severe AEs Blood and lymphatic system disorders 41

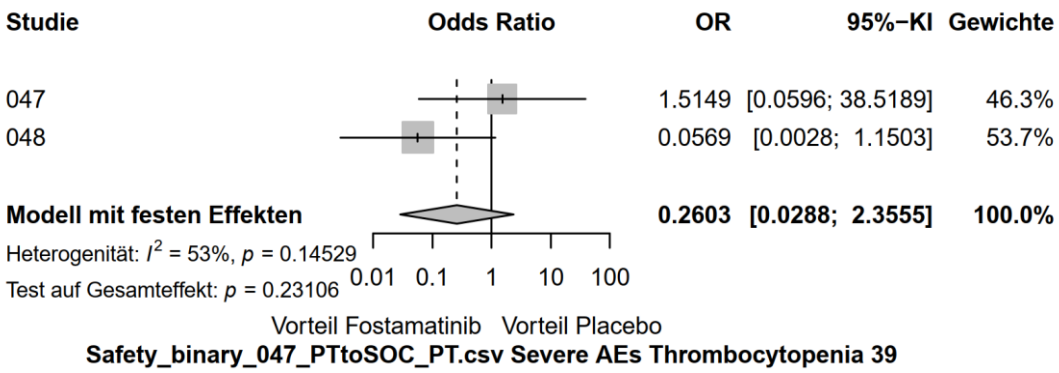


Safety_binary_047_SOCtoPT_SOC.csv Severe AEs Blood and lymphatic system disorders 42

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie



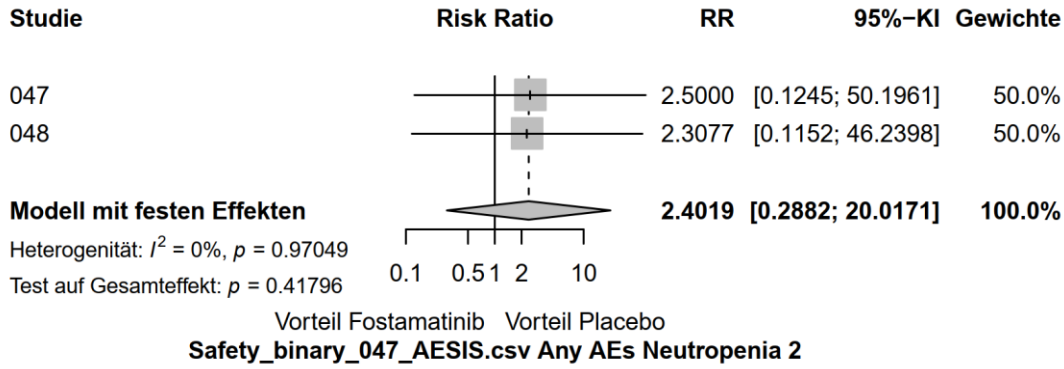
Safety_binary_047_PTtoSOC_PT.csv Severe AEs Thrombocytopenia 38



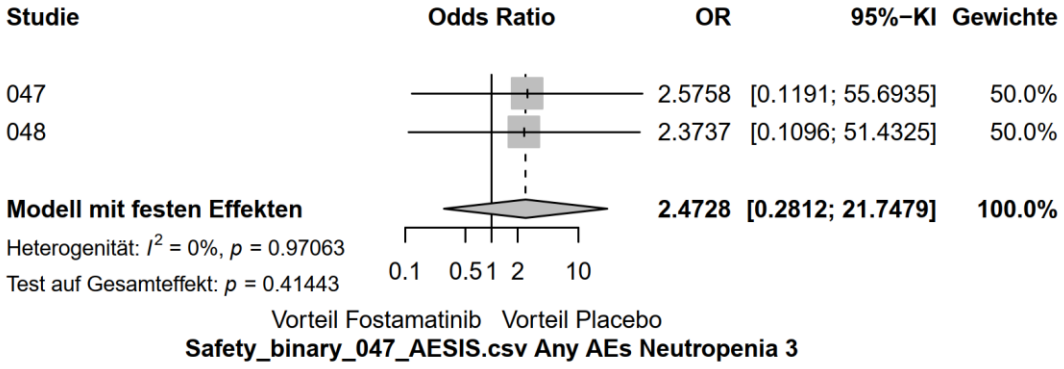
Safety_binary_047_PTtoSOC_PT.csv Severe AEs Thrombocytopenia 39

UE von speziellem Interesse

Neutropenie



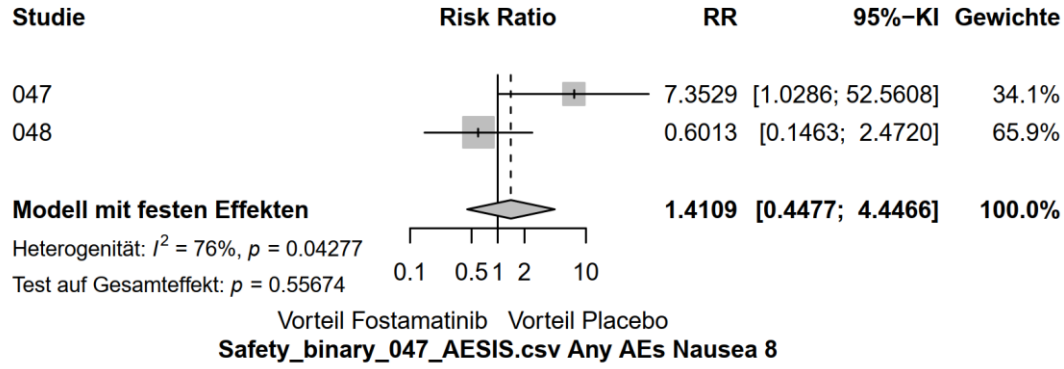
Safety_binary_047_AESIS.csv Any AEs Neutropenia 2



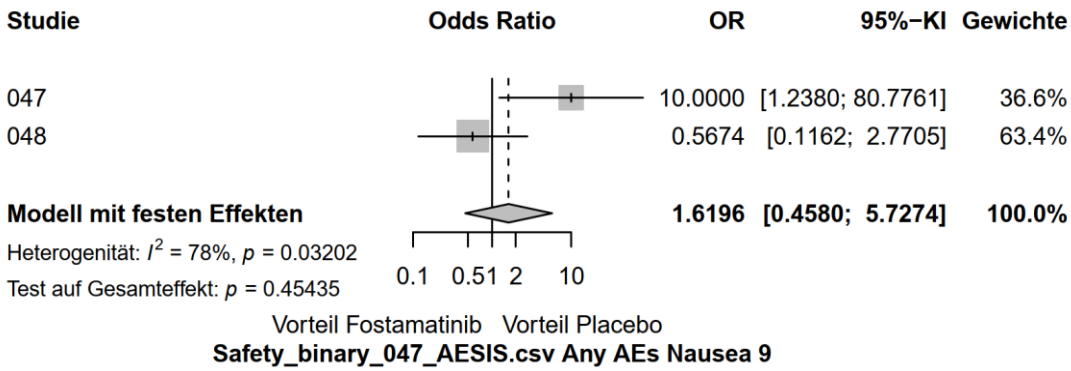
Safety_binary_047_AESIS.csv Any AEs Neutropenia 3

Gastrointestinale Beschwerden

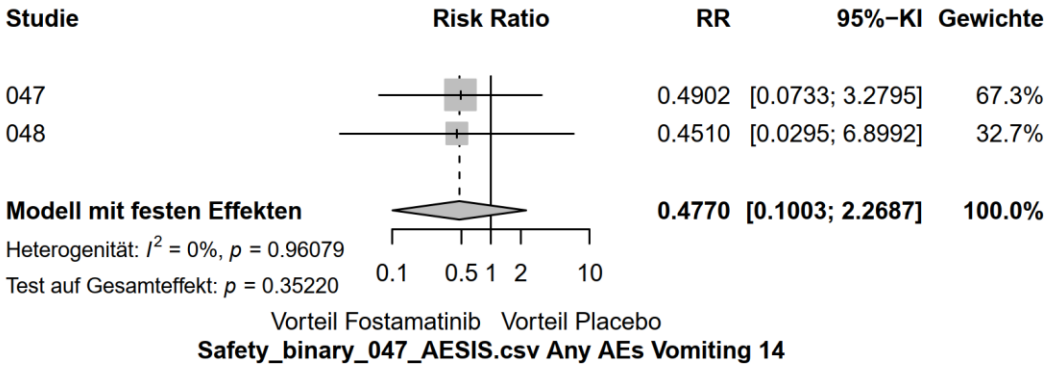
Übelkeit

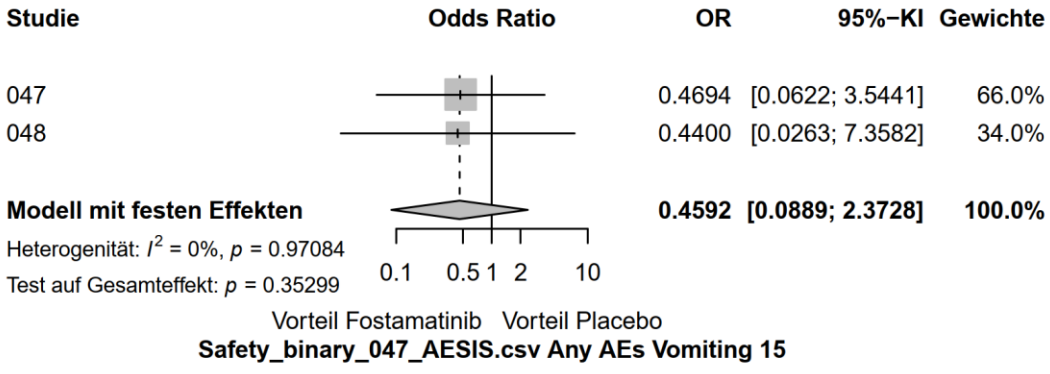


Safety_binary_047_AESIS.csv Any AEs Nausea 8

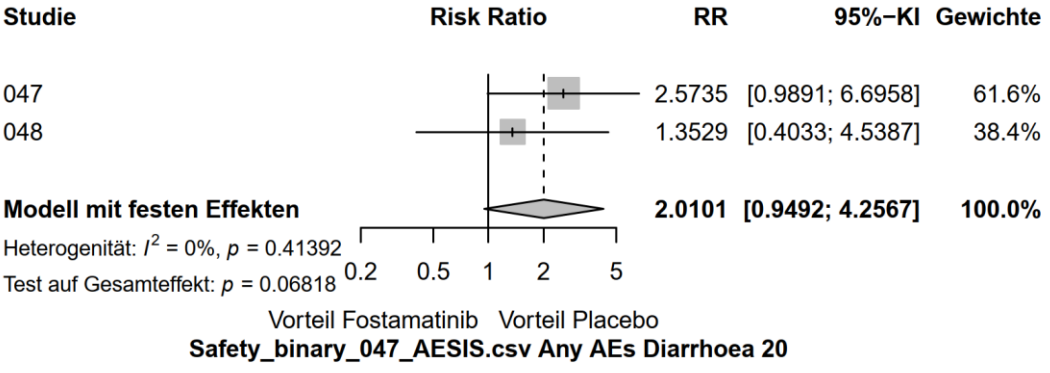


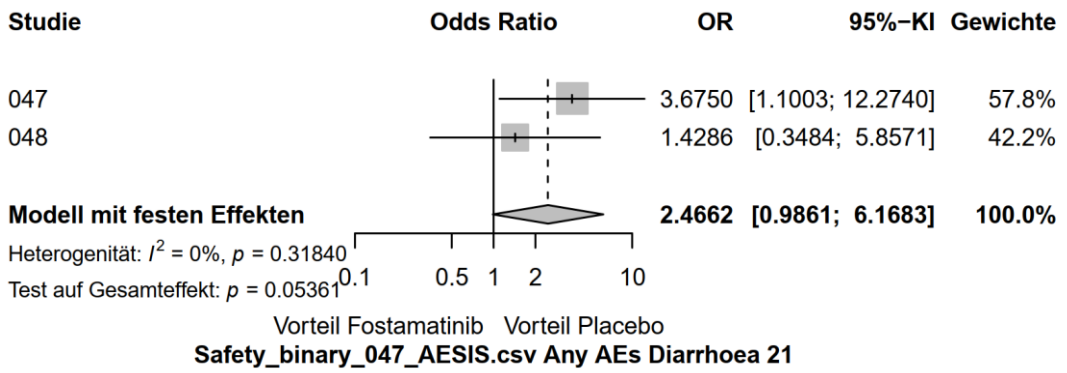
Erbrechen



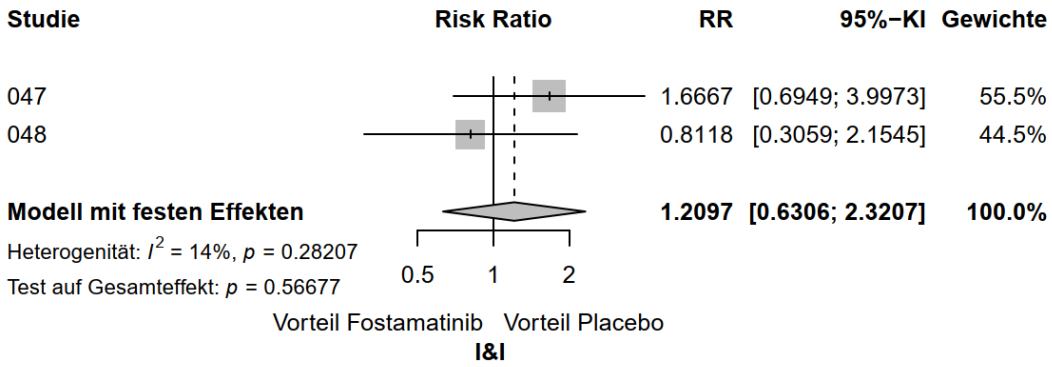


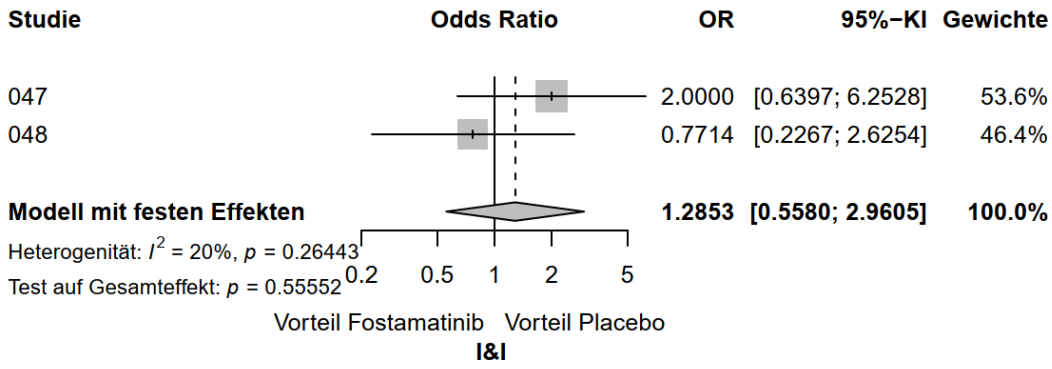
Diarrhö





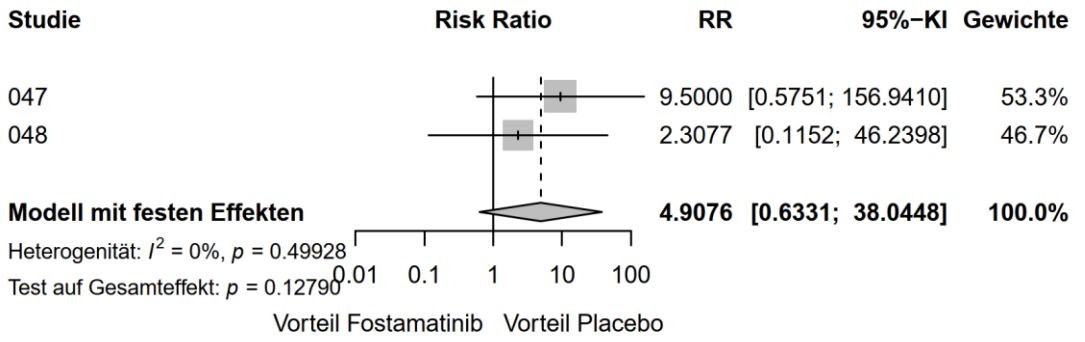
Infektionen und parasitäre Erkrankungen



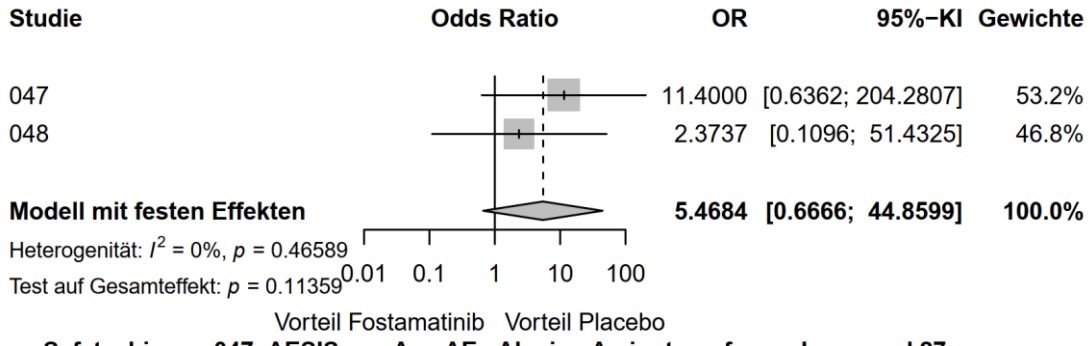


Erhöhte Transaminasen im Blut

Alanin-Aminotransferase erhöht

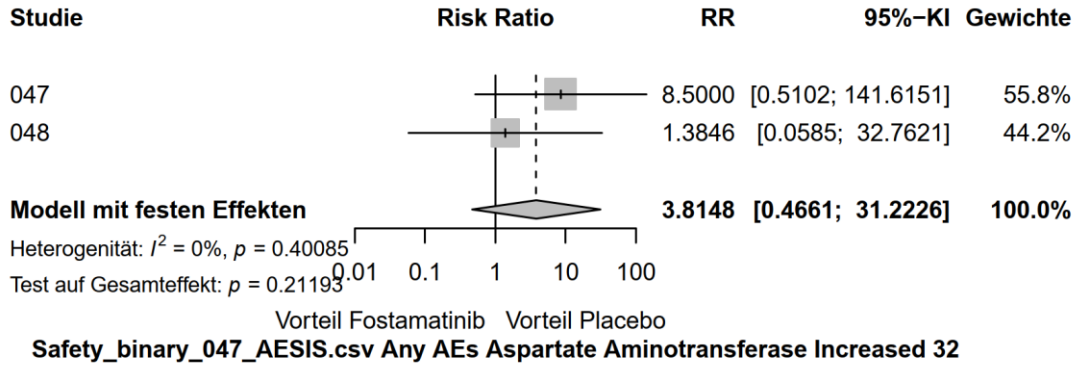


Safety_binary_047_AESIS.csv Any AEs Alanine Aminotransferase Increased 26

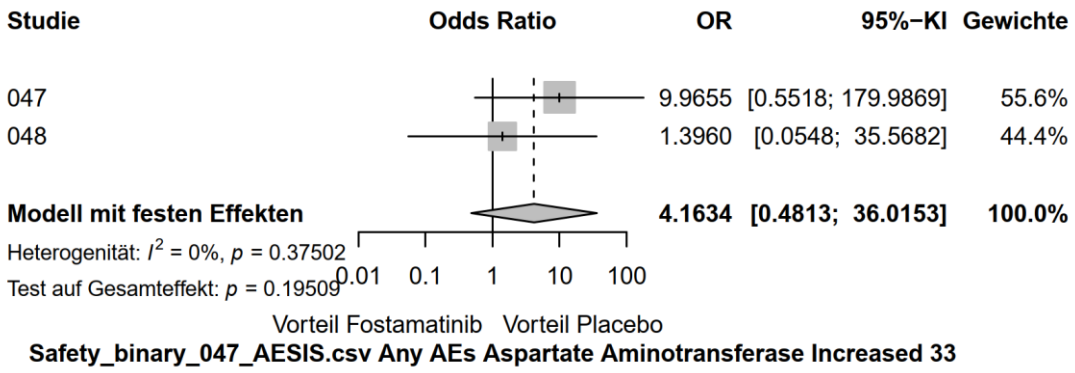


Safety_binary_047_AESIS.csv Any AEs Alanine Aminotransferase Increased 27

Aspartat-Aminotransferase erhöht



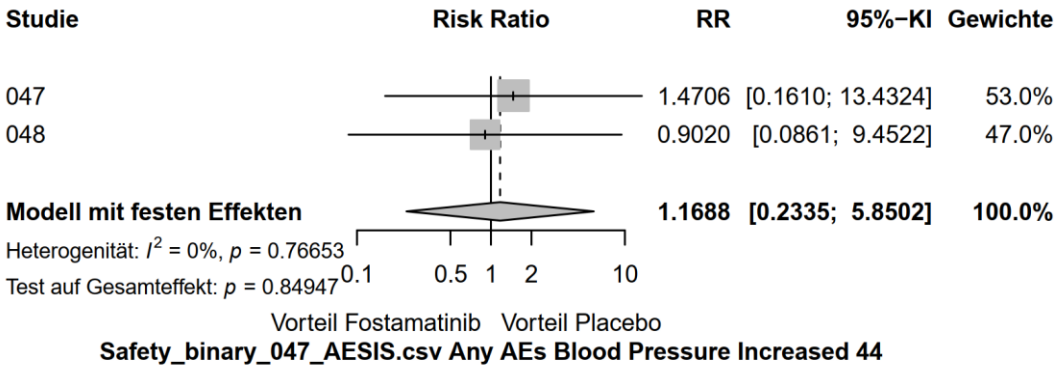
Safety_binary_047_AESIS.csv Any AEs Aspartate Aminotransferase Increased 32



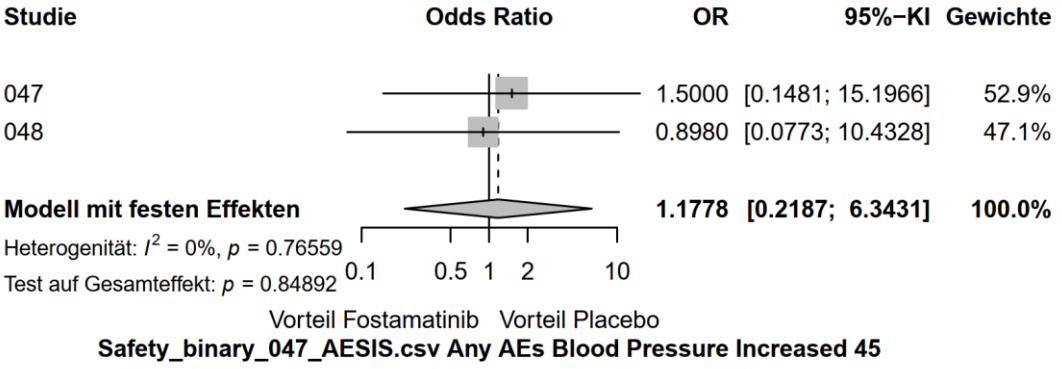
Safety_binary_047_AESIS.csv Any AEs Aspartate Aminotransferase Increased 33

Hypertonie

Blutdruck erhöht

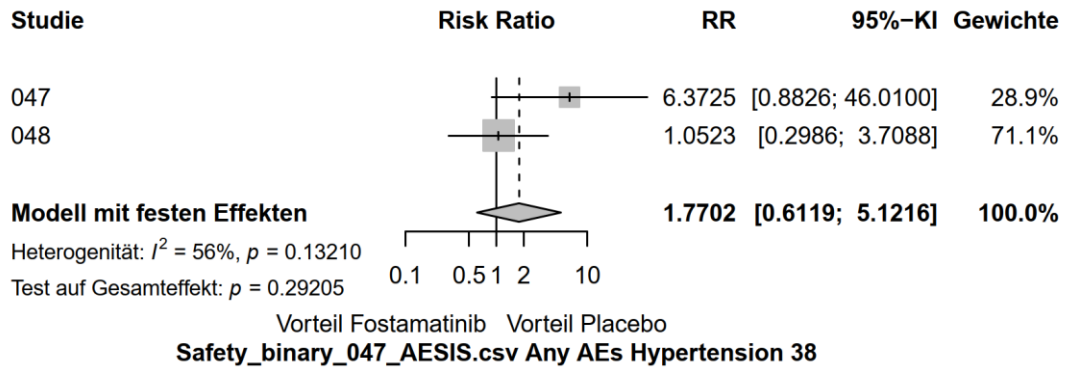


Safety_binary_047_AESIS.csv Any AEs Blood Pressure Increased 44

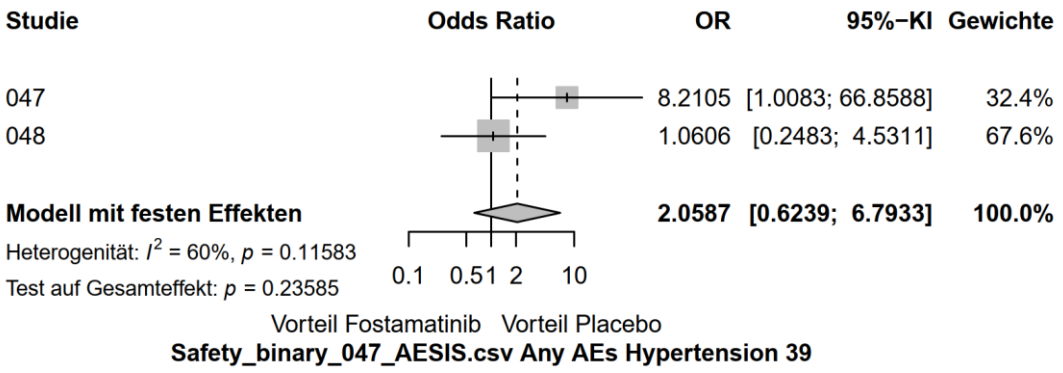


Safety_binary_047_AESIS.csv Any AEs Blood Pressure Increased 45

Hypertonie

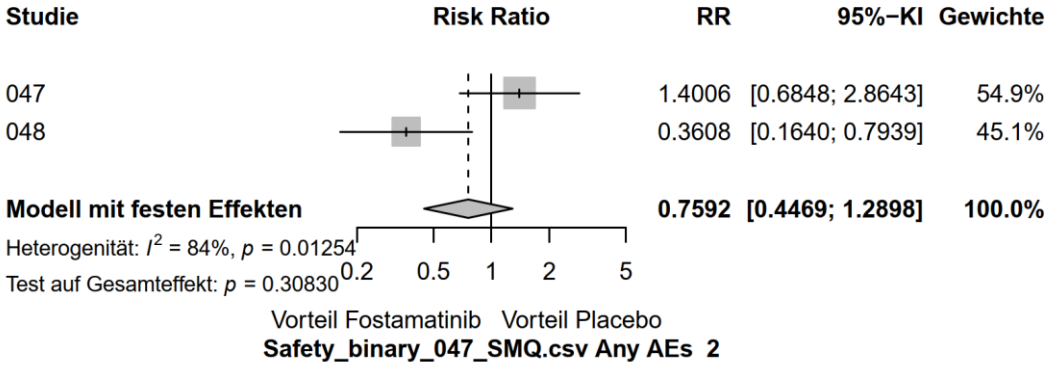


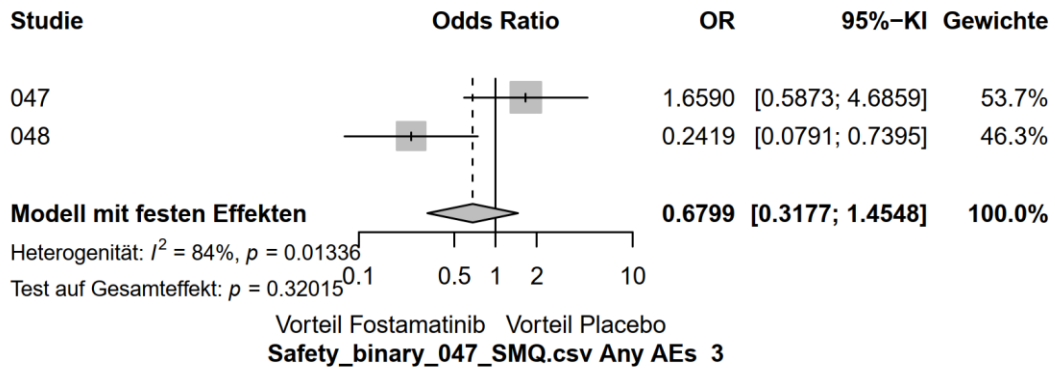
Safety_binary_047_AESIS.csv Any AEs Hypertension 38



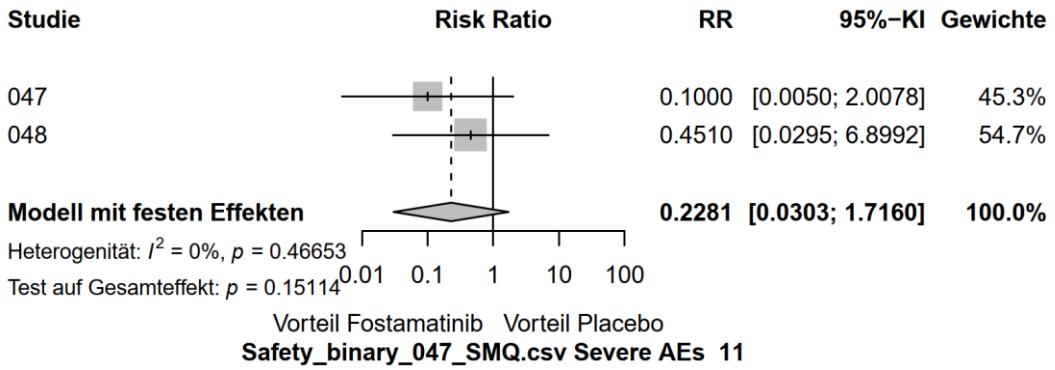
Blutungsreignisse

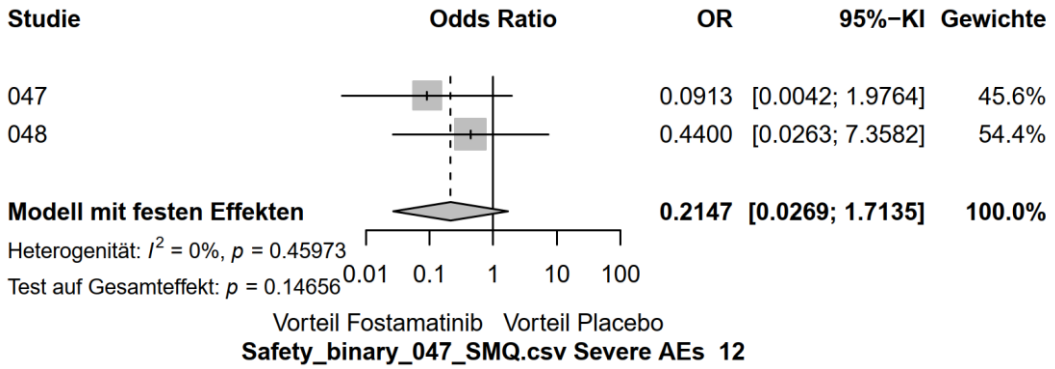
Gesamtrate



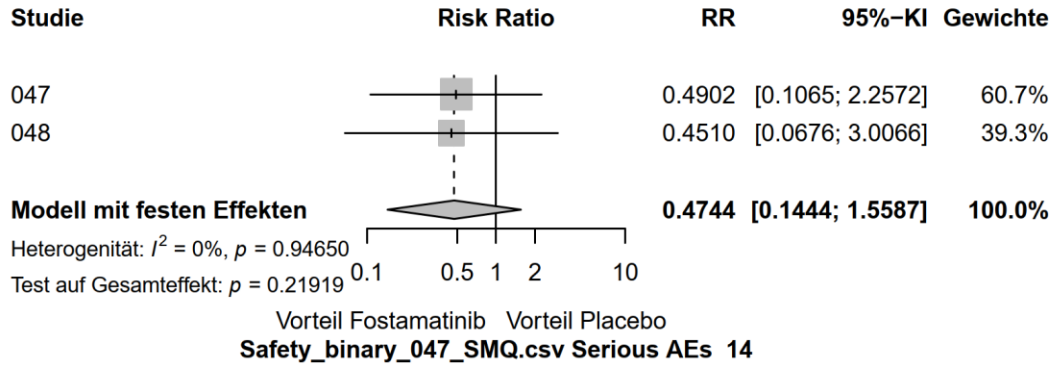


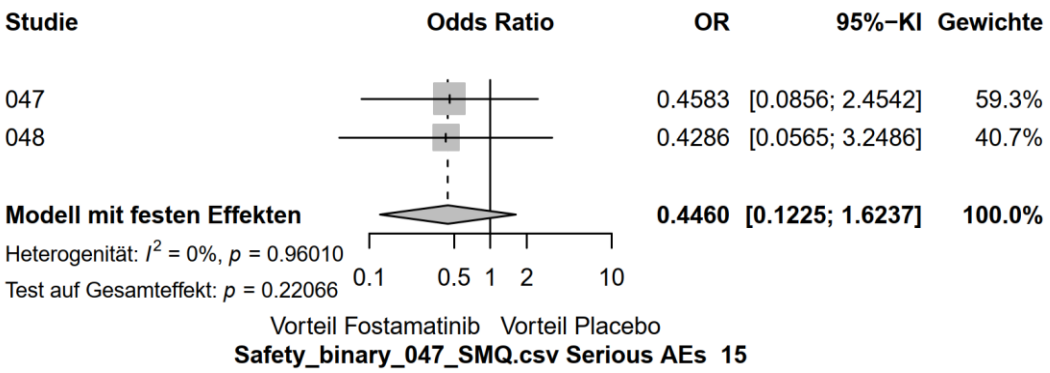
Schwer





Schwerwiegend





Safety_binary_047_SMQ.csv Serious AEs 15

Anhang 4-H: Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen werden auf den folgenden Seiten aufgeführt.

Inhaltsverzeichnis

Legende 2
Wirksamkeit 4
Sicherheit - Gesamtraten 229
Sicherheit - SOC/PT 326
Sicherheit - UE von speziellem Interesse 561
Subgruppe Region 681

4-H: Subgruppenanalysen

Legende der Beschriftung von Forest-Plots – Subgruppenanalysen

In der Kopfzeile jedes Forest-Plots steht die Art des Effektschätzers, der berechnet wurde. Die Bezeichnung „Binary“ in der Beschriftung des Forest-Plots bezieht sich stets auf binäre Endpunkte, für die eine Risikodifferenz, eine Odds-Ratio sowie eine Risk-Ratio berechnet wurde.

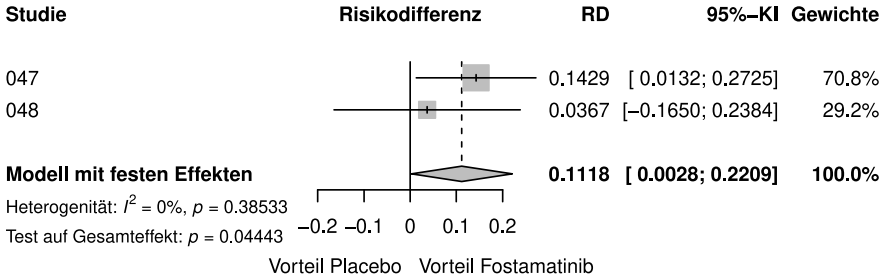
Erklärung von Bezeichnungen der Endpunkte

Im Forest-Plot	Bezeichnung in Abschnitt 4.3
Stable platelet response at W24	Stabiles Thrombozytenansprechen
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12	Thrombozytenansprechen zu Woche 12
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24	Thrombozytenansprechen zu Woche 24
Use of rescue therapy over all	Einsatz von Rettungsmedikation über den gesamten Studienzeitraum
IBLS W12	Häufigkeit und Schwere von Blutungen – IBLS (Woche 12)
IBLS W24	Häufigkeit und Schwere von Blutungen – IBLS (Woche 24)
WHO W12	Häufigkeit und Schwere von Blutungen – WHO (Woche 12)
WHO W24	Häufigkeit und Schwere von Blutungen – WHO (Woche 24)
MHSM	Psychische Summenskala des SF-36
PHSM	Physische Summenskala des SF-36
AESIS	UE von speziellem Interesse

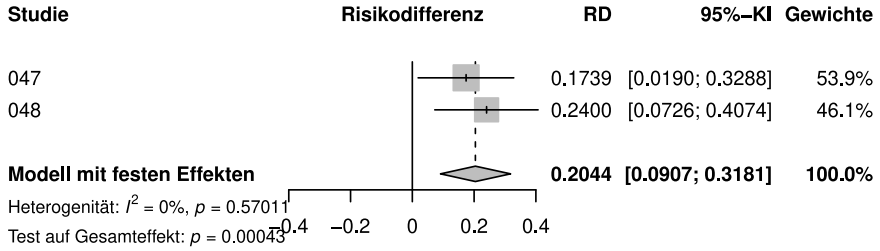
Erklärung von Bezeichnungen der Subgruppen

Im Forest-Plot	**Bezeichnung in Abschnitt 4.3**
Gender male/female	Geschlecht (m/w)
Age above/below median	Alter (< medianes Alter oder ≥ medianes Alter)
Baseline Platelet Count larger/smaller 15000 uL	Thrombozytenzahl zu Baseline (< oder ≥ 15×10^9/l)
Prior Splenectomy No/Yes	Vorangegangene Splenektomie (ja/nein)
Prior TPO	Vorangegangene Therapie mit TRA (ja/nein)

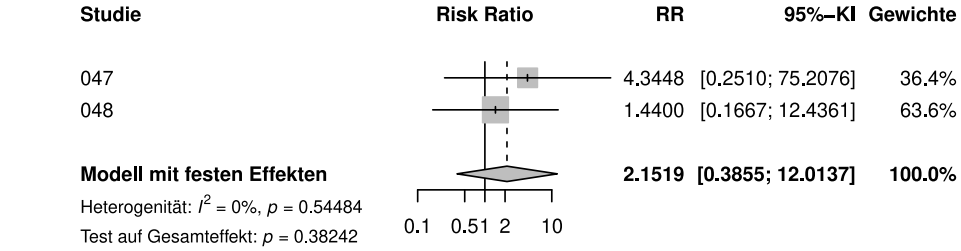
Subgruppenergebnisse zu Wirksamkeitsendpunkten



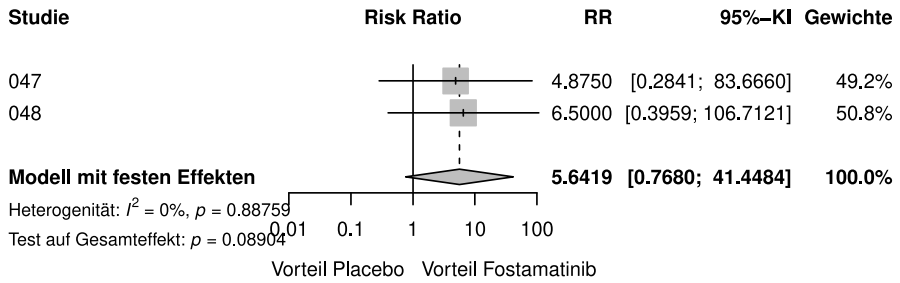
Efficacy_binary_047_Age above median.csv Stable platelet response at W24/ Age above median 1



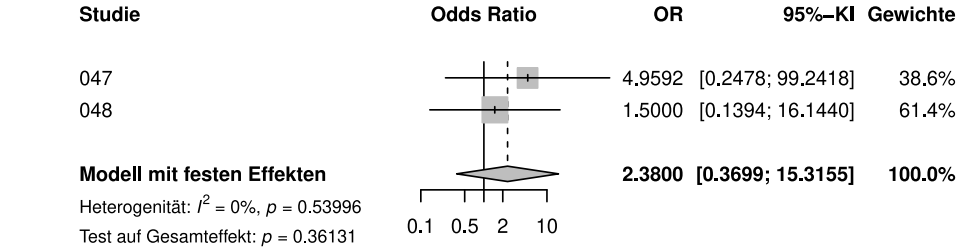
Efficacy_binary_047_Age below median.csv Stable platelet response at W24/ Age below median 1



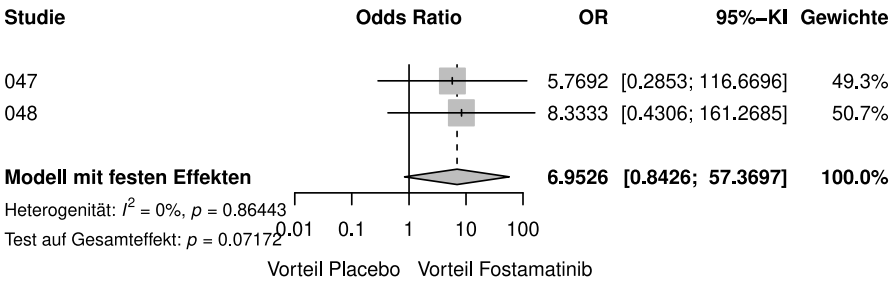
Efficacy_binary_047_Age above median.csv Stable platelet response at W24/ Age above median 2



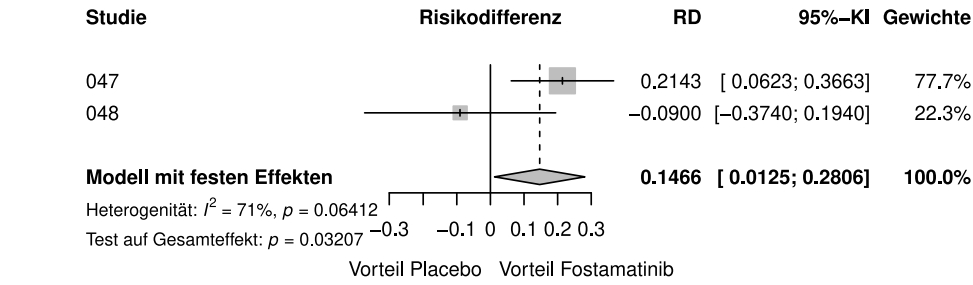
Efficacy_binary_047_Age below median.csv Stable platelet response at W24/ Age below median 2



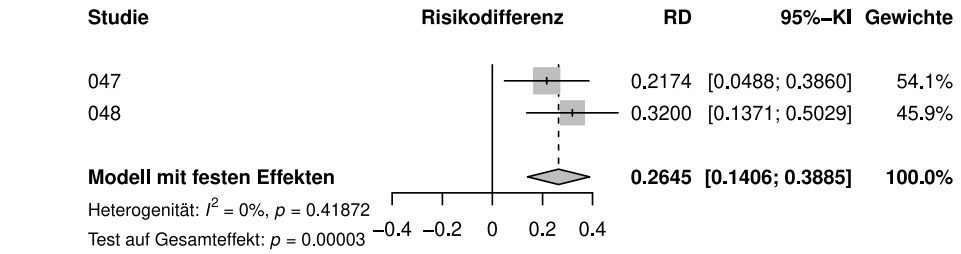
Efficacy_binary_047_Age above median.csv Stable platelet response at W24/ Age above median 3



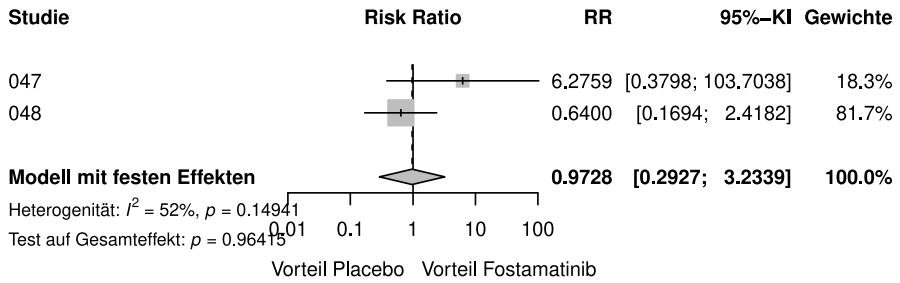
Efficacy_binary_047_Age below median.csv Stable platelet response at W24/ Age below median 3



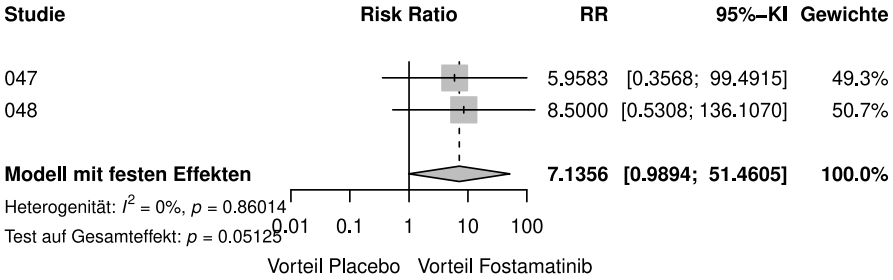
Efficacy_binary_047_Age above median.csv Platelet response 50 x 10^9/l in W12/ Age above median 4



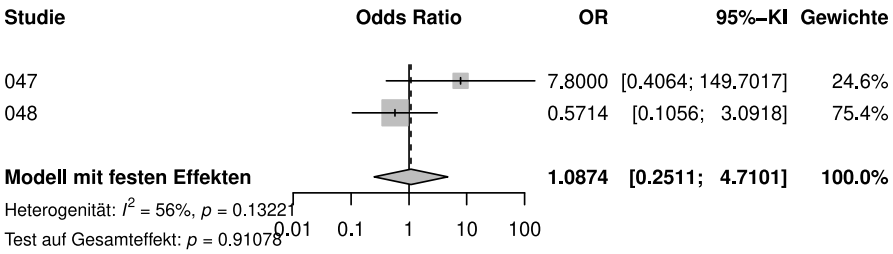
Efficacy_binary_047_Age below median.csv Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Age below median 4



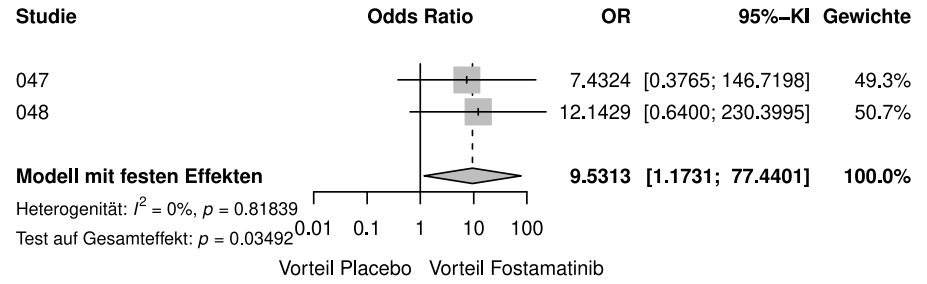
Efficacy_binary_047_Age above median.csv Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Age above median 5



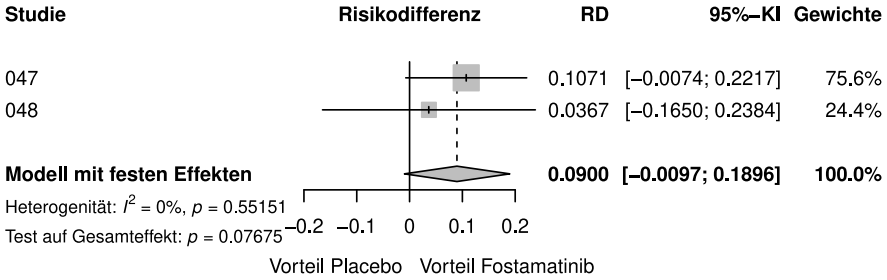
Efficacy_binary_047_Age below median.csv Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Age below median 5



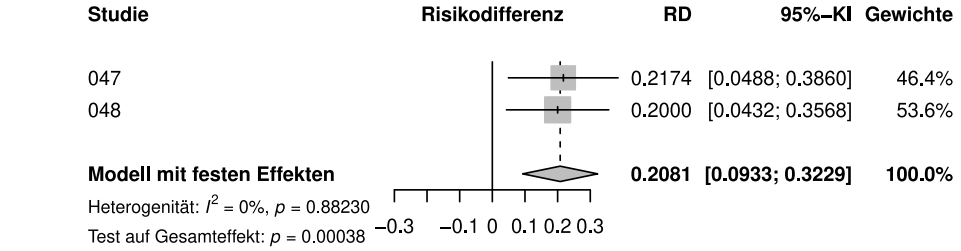
Efficacy_binary_047_Age above median.csv Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Age above median 6



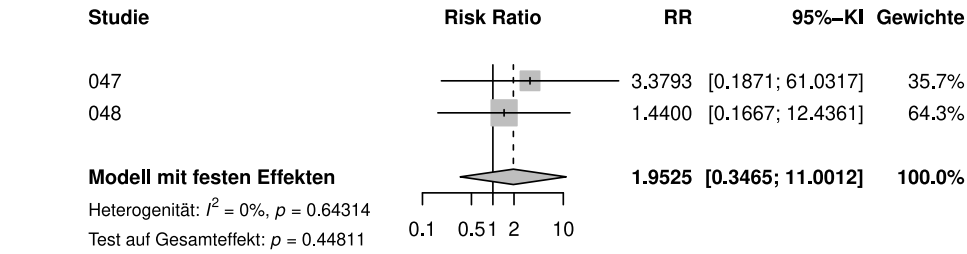
Efficacy_binary_047_Age below median.csv Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Age below median 6



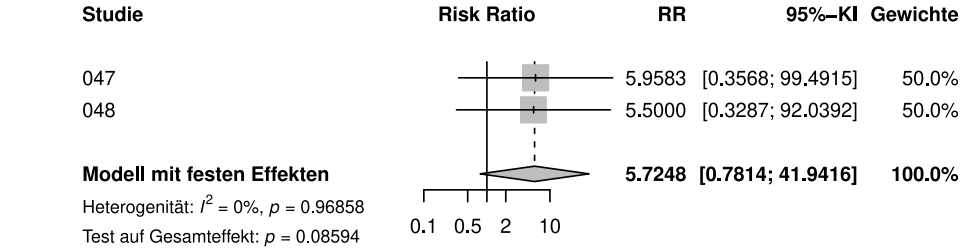
Efficacy_binary_047_Age above median.csv Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Age above median 7



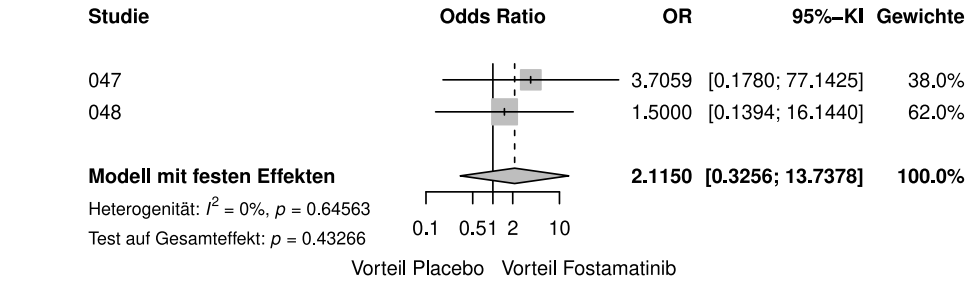
Efficacy_binary_047_Age below median.csv Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Age below median 7



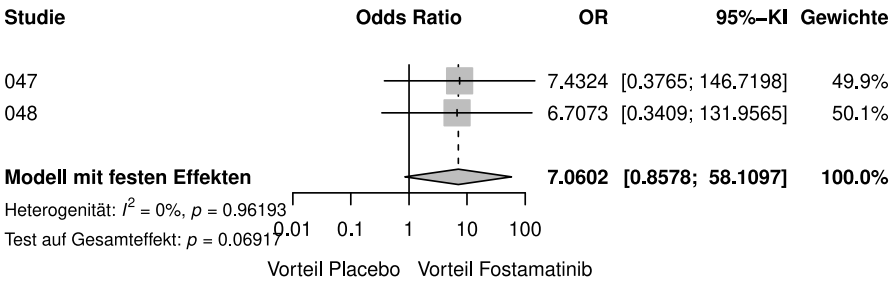
Efficacy_binary_047_Age above median.csv Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Age above median 8



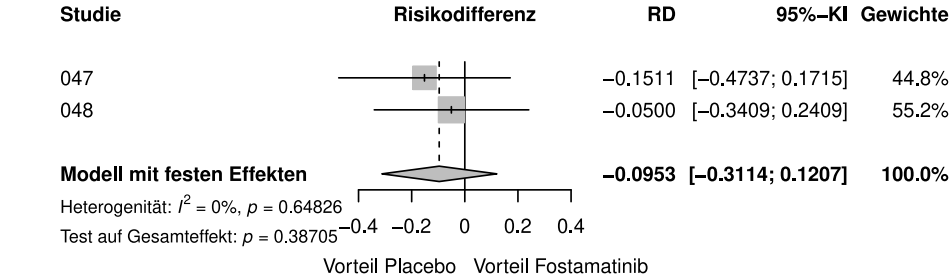
Efficacy_binary_047_Age below median.csv Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Age below median 8



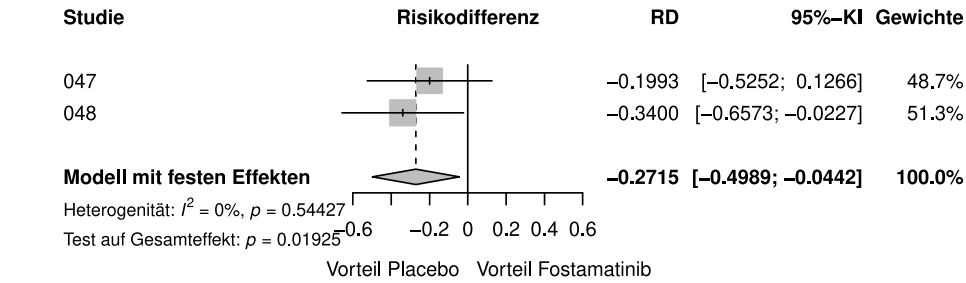
Efficacy_binary_047_Age above median.csv Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Age above median 9



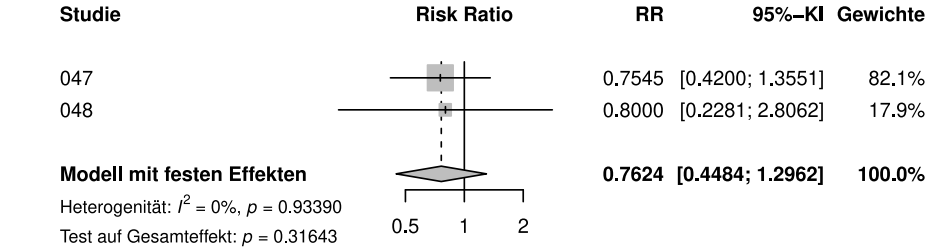
Efficacy_binary_047_Age below median.csv Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Age below median 9



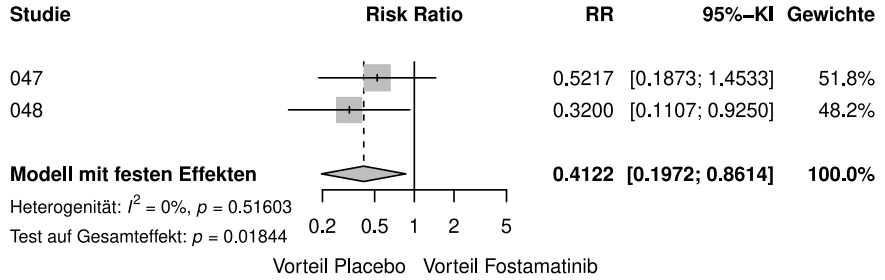
Efficacy_binary_047_Age above median.csv Use of rescue therapy over all/ Age above median 10



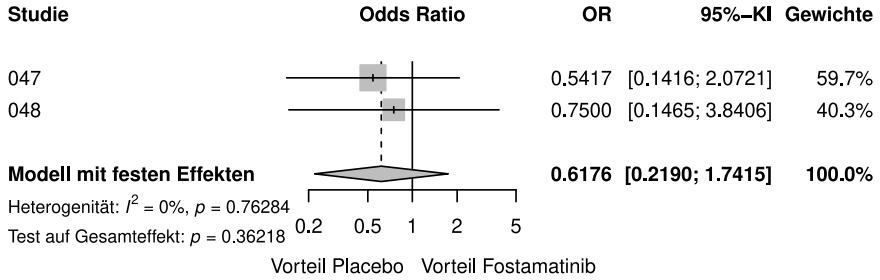
Efficacy_binary_047_Age below median.csv Use of rescue therapy over all/ Age below median 10



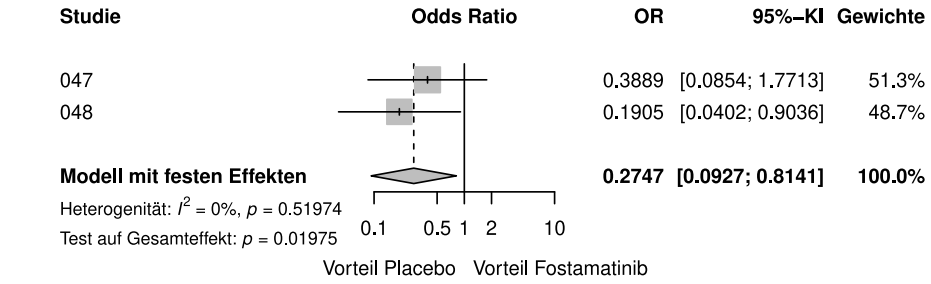
Efficacy_binary_047_Age above median.csv Use of rescue therapy over all/ Age above median 11



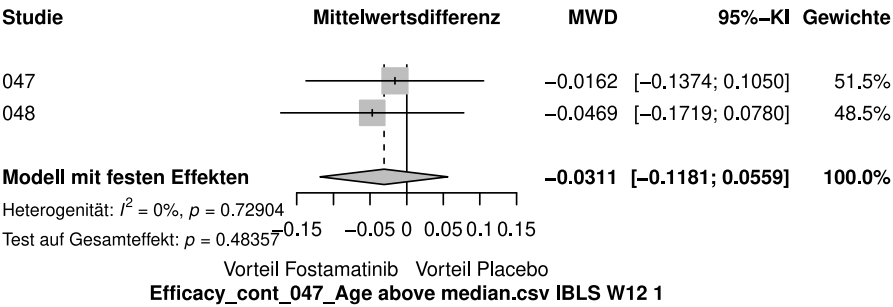
Efficacy_binary_047_Age below median.csv Use of rescue therapy over all/ Age below median 11



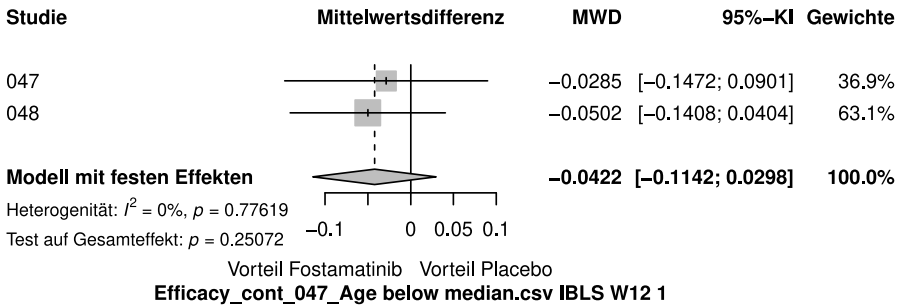
Efficacy_binary_047_Age above median.csv Use of rescue therapy over all/ Age above median 12



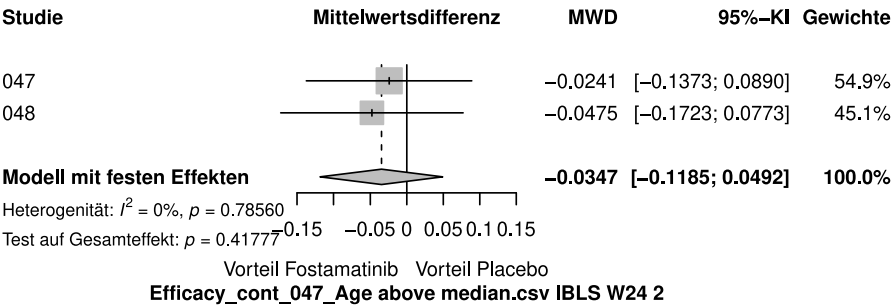
Efficacy_binary_047_Age below median.csv Use of rescue therapy over all/ Age below median 12



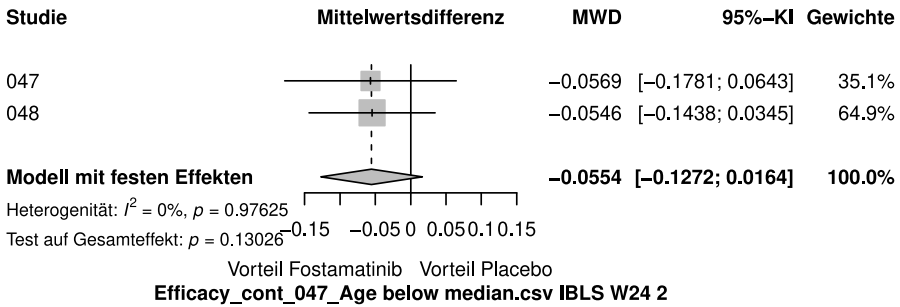
Efficacy_cont_047_Age above median.csv IBLS W12 1



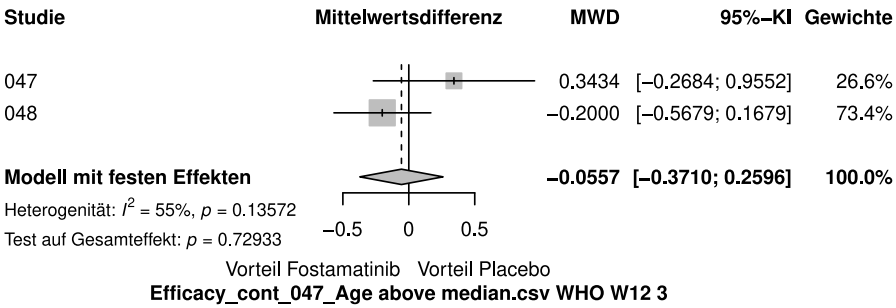
Efficacy_cont_047_Age below median.csv IBLS W12 1



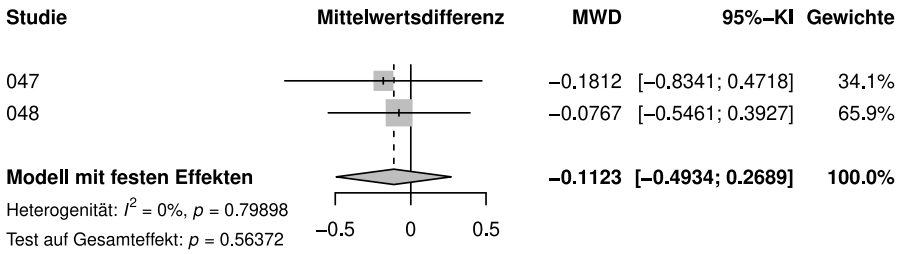
Efficacy_cont_047_Age above median.csv IBLS W24 2



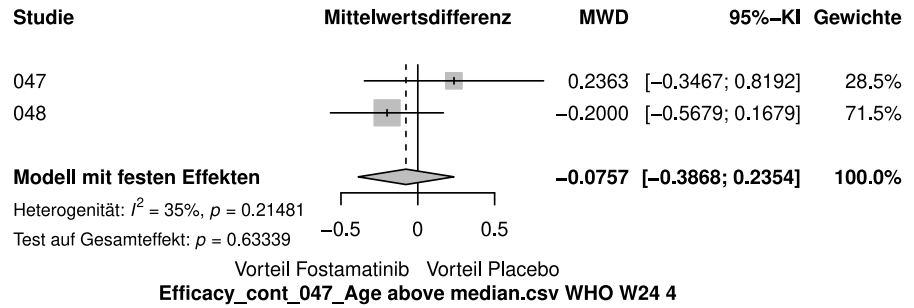
Efficacy_cont_047_Age below median.csv IBLS W24 2



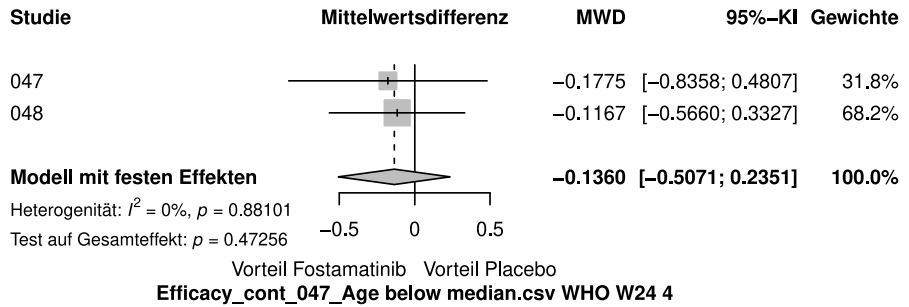
Efficacy_cont_047_Age above median.csv WHO W12 3



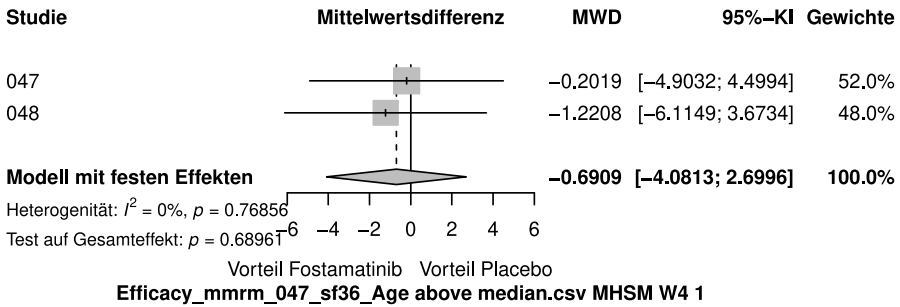
Efficacy_cont_047_Age below median.csv WHO W12 3



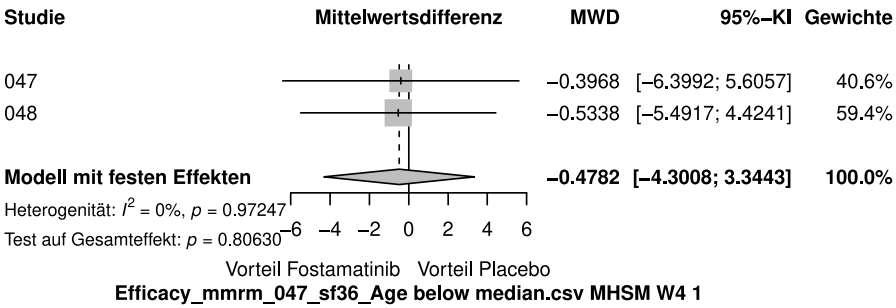
Efficacy_cont_047_Age above median.csv WHO W24 4



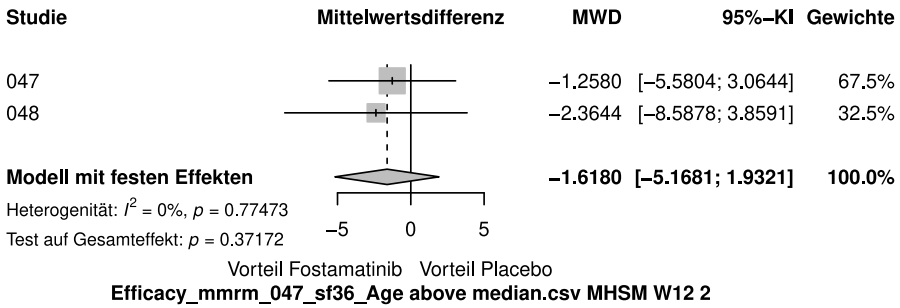
Efficacy_cont_047_Age below median.csv WHO W24 4



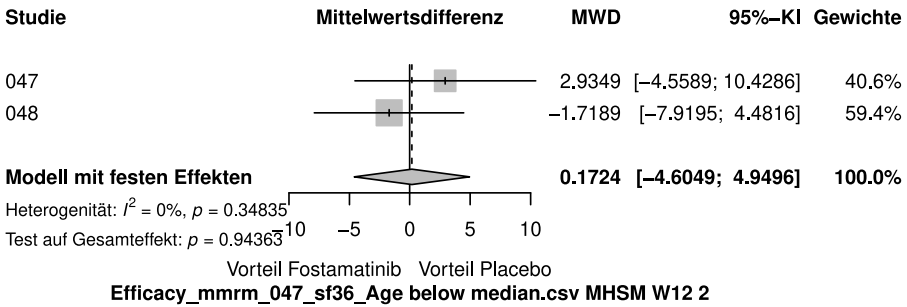
Efficacy_mmrm_047_sf36_Age above median.csv MHSM W4 1



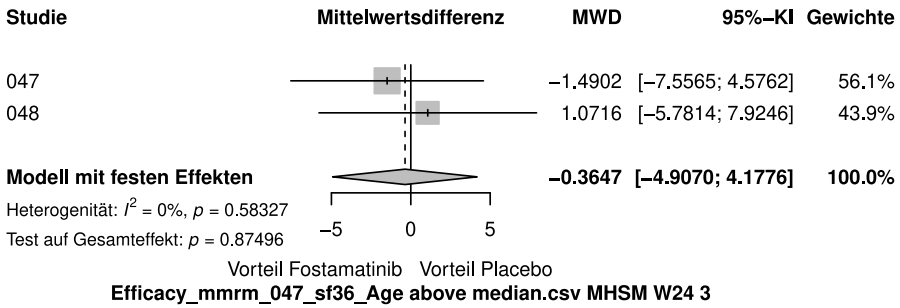
Efficacy_mmrm_047_sf36_Age below median.csv MHSM W4 1



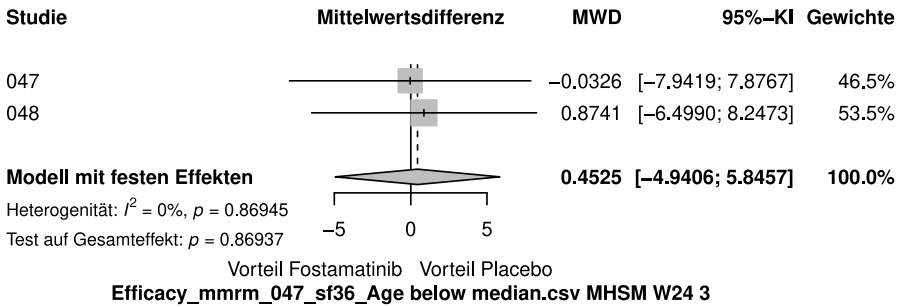
Efficacy_mmrm_047_sf36_Age above median.csv MHSM W12 2



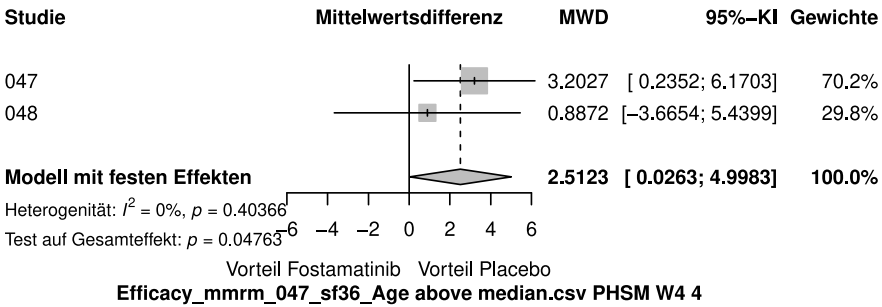
Efficacy_mmrm_047_sf36_Age below median.csv MHSM W12 2



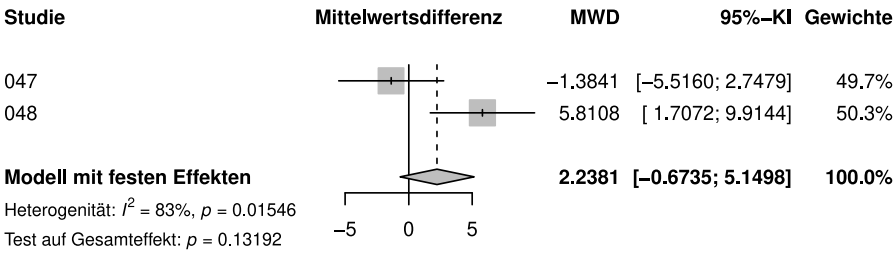
Efficacy_mmrm_047_sf36_Age above median.csv MHSM W24 3



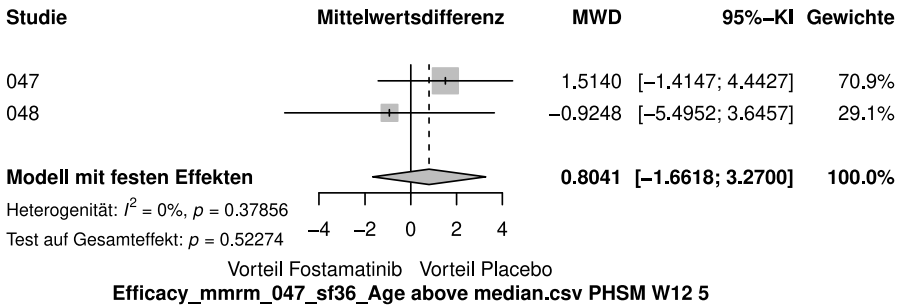
Efficacy_mmrm_047_sf36_Age below median.csv MHSM W24 3



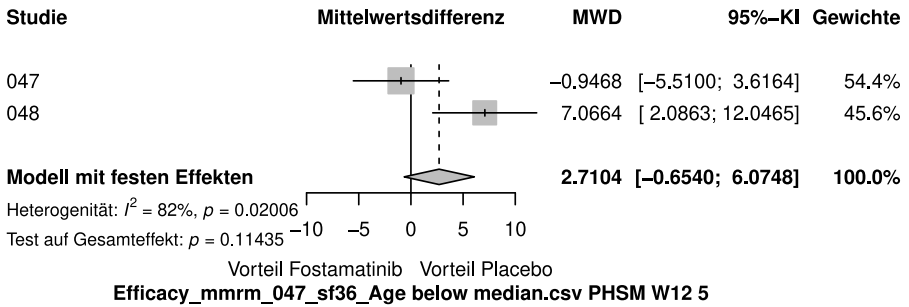
Efficacy_mmrm_047_sf36_Age above median.csv PHSM W4 4



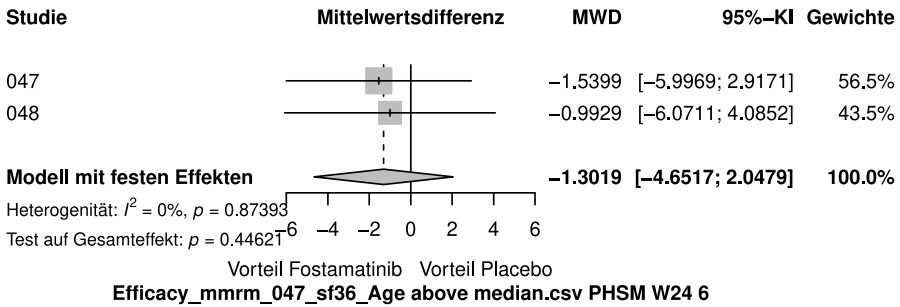
Efficacy_mmrm_047_sf36_Age below median.csv PHSM W4 4



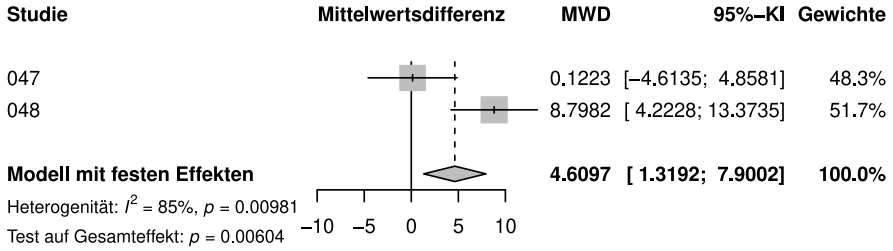
Efficacy_mmrm_047_sf36_Age above median.csv PHSM W12 5



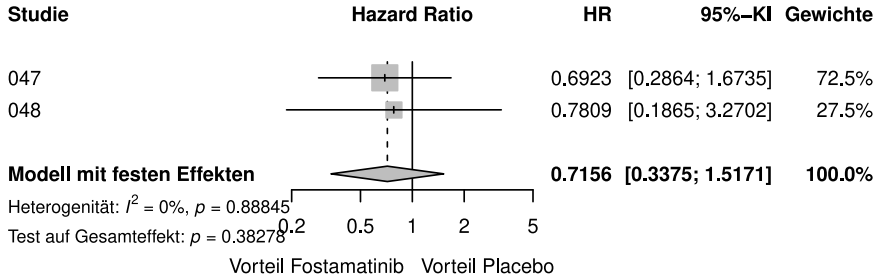
Efficacy_mmrm_047_sf36_Age below median.csv PHSM W12 5



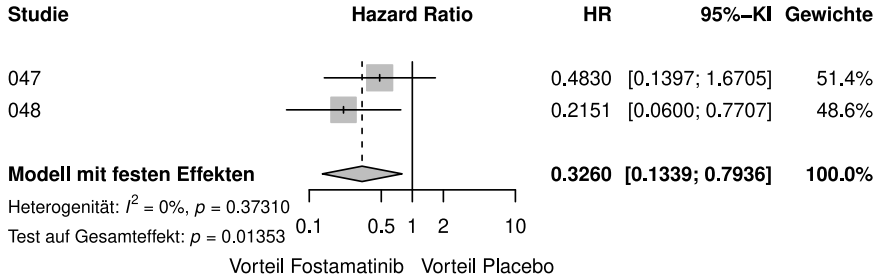
Efficacy_mmrm_047_sf36_Age above median.csv PHSM W24 6



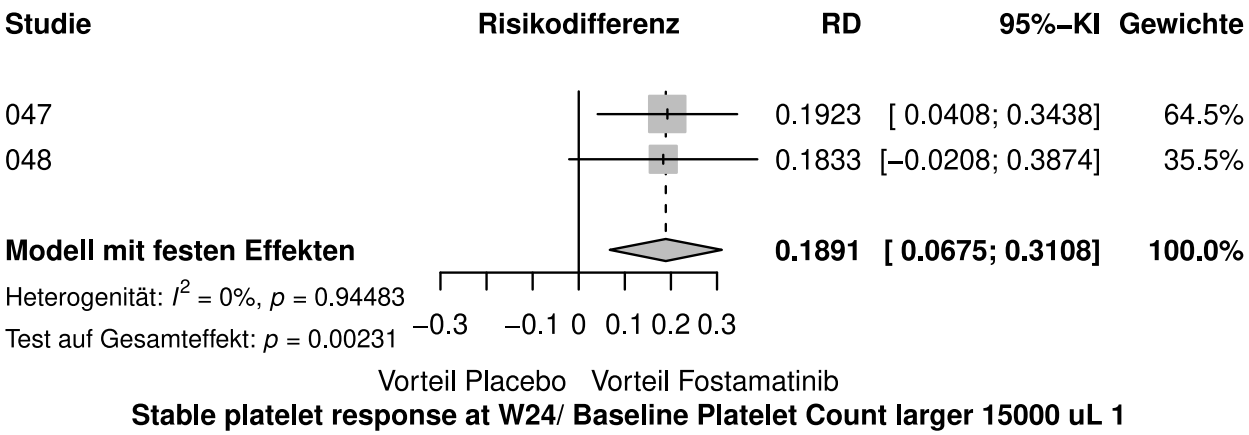
Efficacy_mmrm_047_sf36_Age below median.csv PHSM W24 6



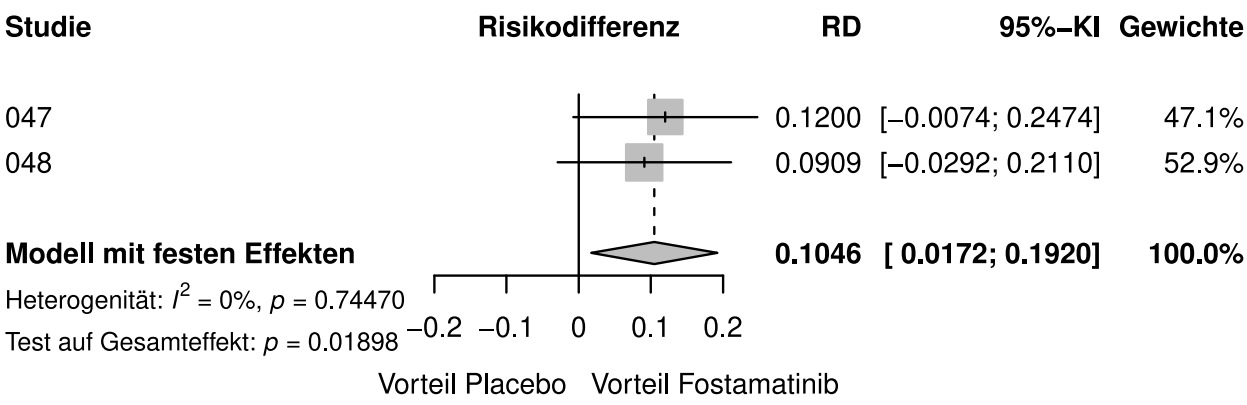
Efficacy_tte_047_Age above median.csv Use of rescue therapie over all/ Age above median 1



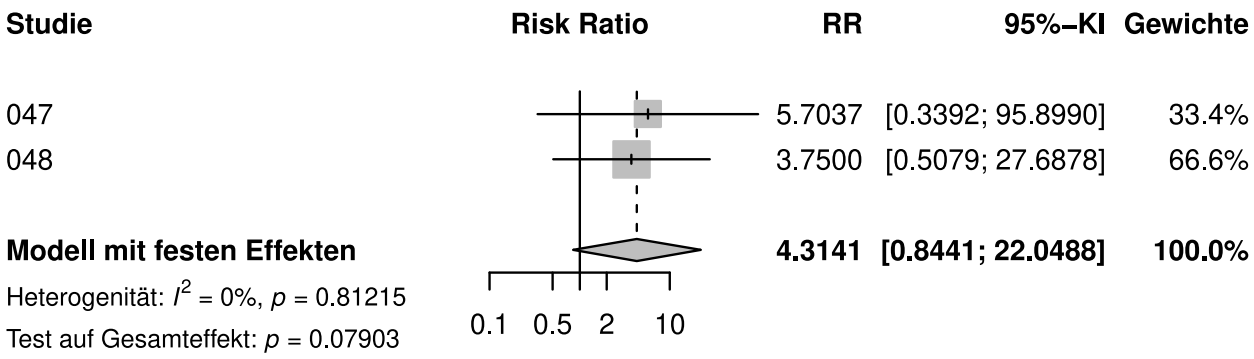
Efficacy_tte_047_Age below median.csv Use of rescue therapie over all/ Age below median 1



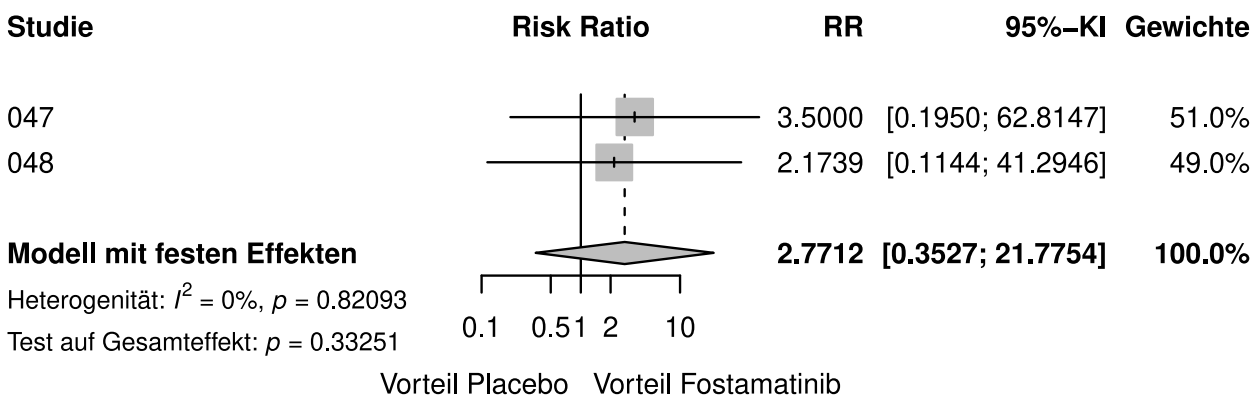
Stable platelet response at W24/ Baseline Platelet Count larger 15000 uL 1



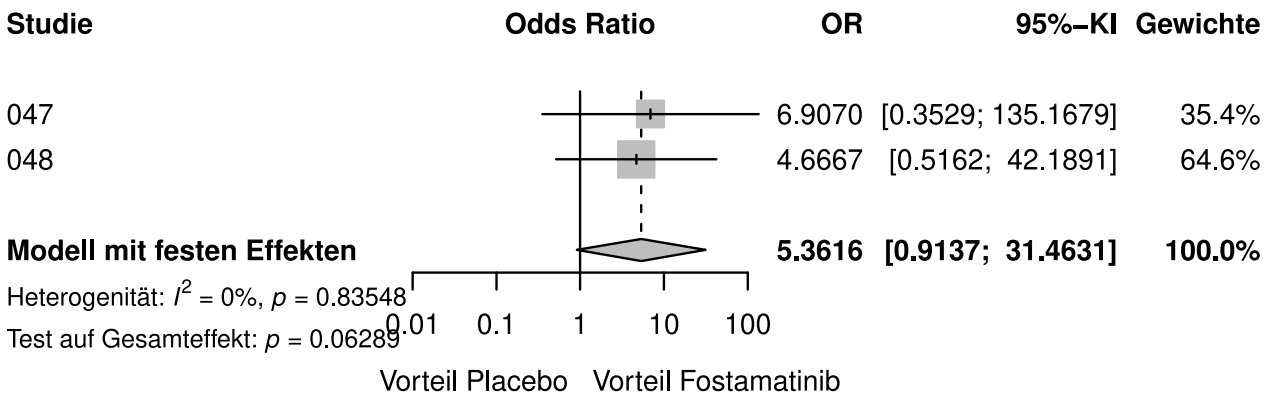
_047_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Stable platelet response at W24/ Baseline Platelet Count smaller 15



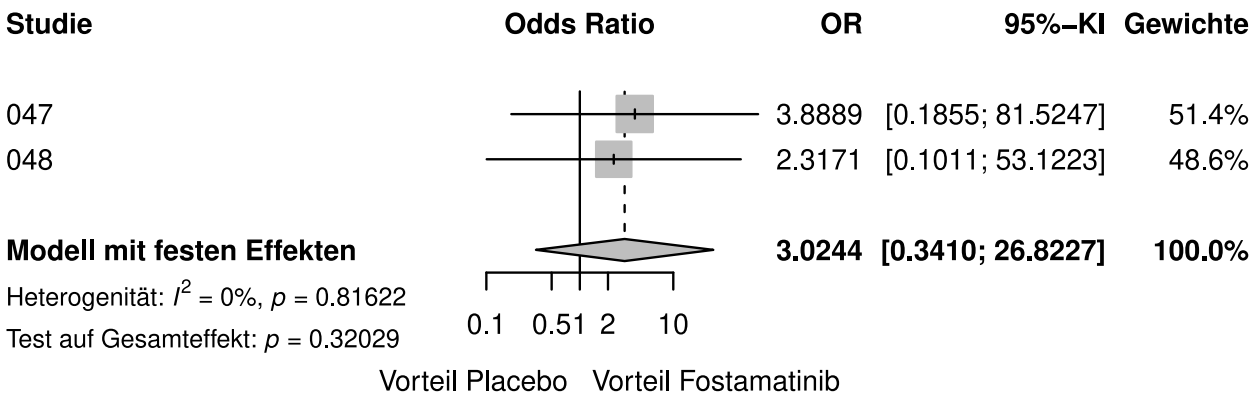
Stable platelet response at W24/ Baseline Platelet Count larger 15000 uL 2



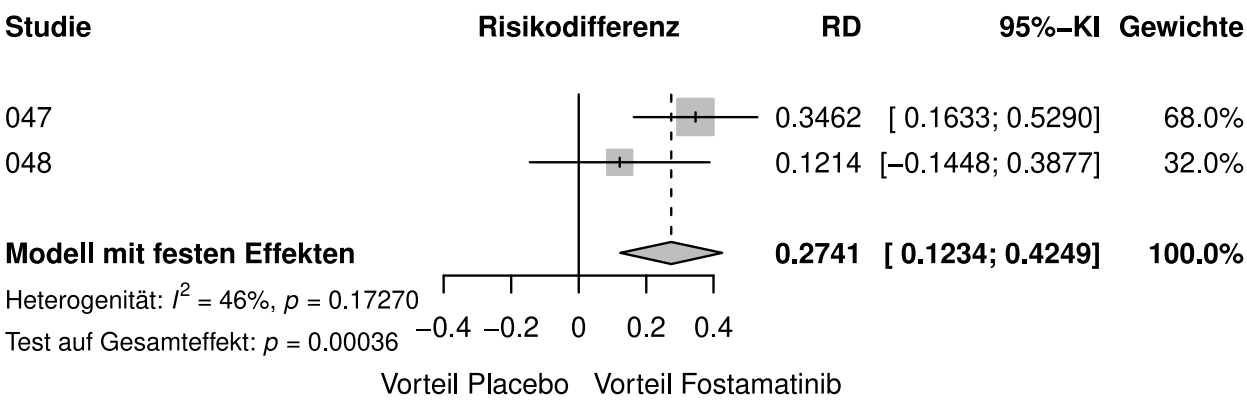
_047_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Stable platelet response at W24/ Baseline Platelet Count smaller 15



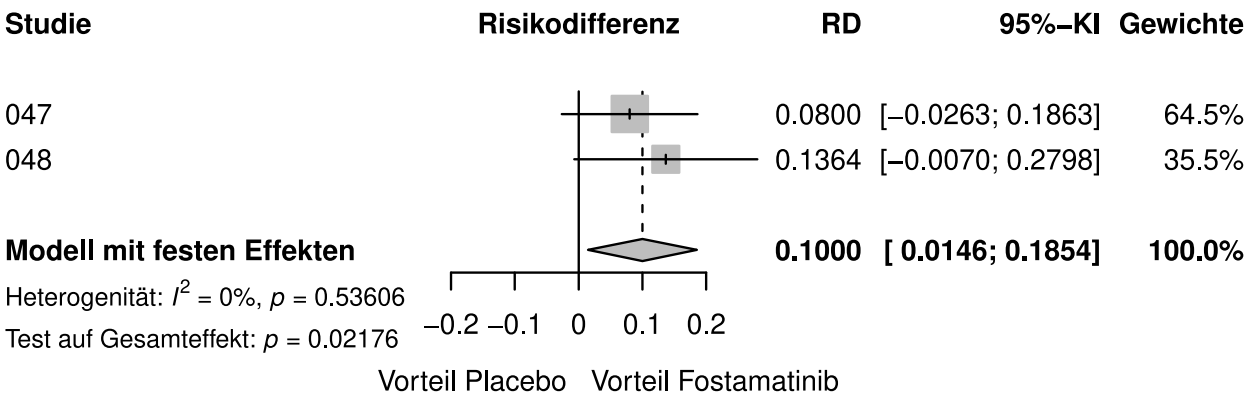
Stable platelet response at W24/ Baseline Platelet Count larger 15000 uL 3



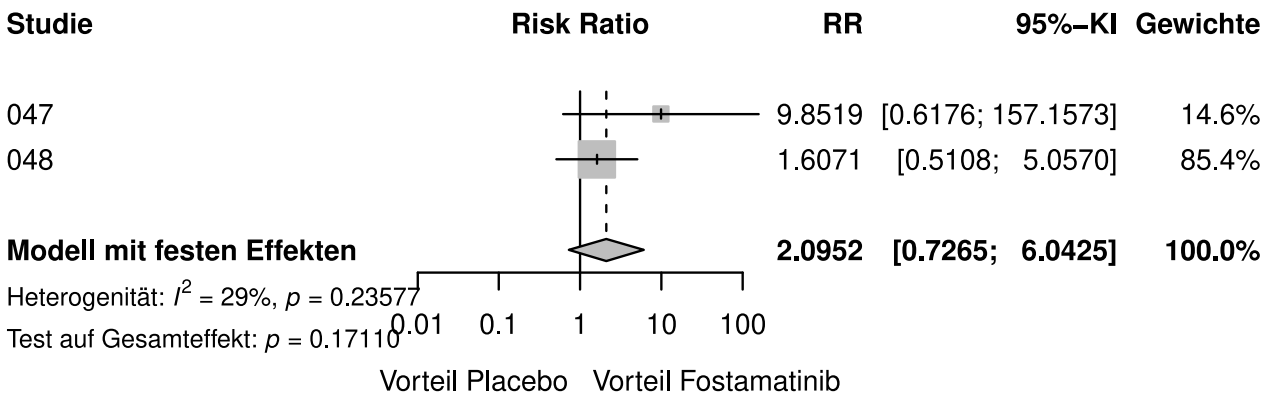
_047_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Stable platelet response at W24/ Baseline Platelet Count smaller 15



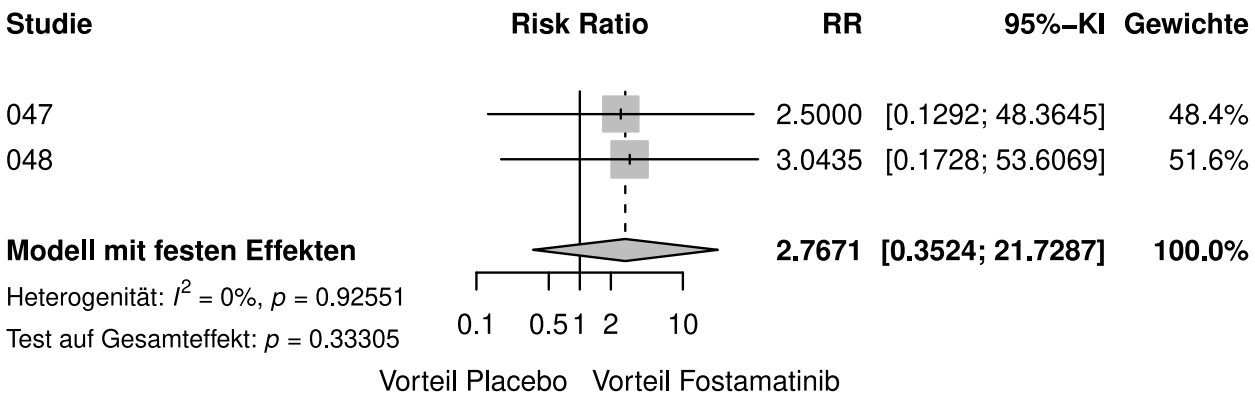
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Baseline Platelet Count larger 15000 uL 4



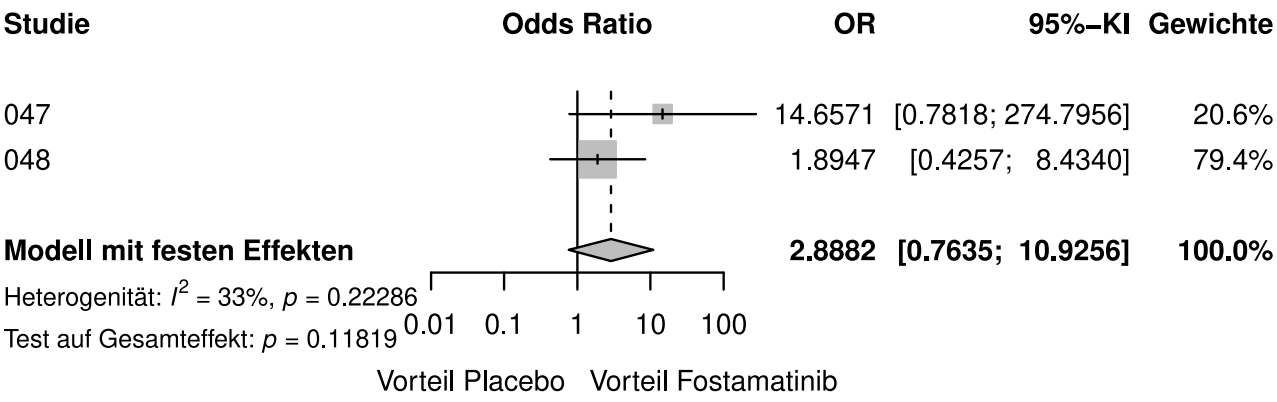
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Baseline Platelet Count smaller 15000 uL 4



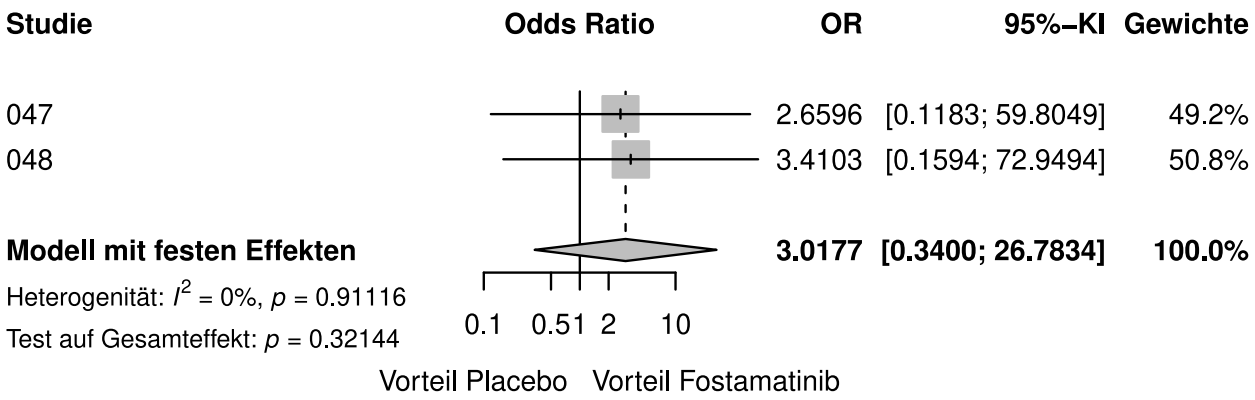
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Baseline Platelet Count larger 15000 uL 5



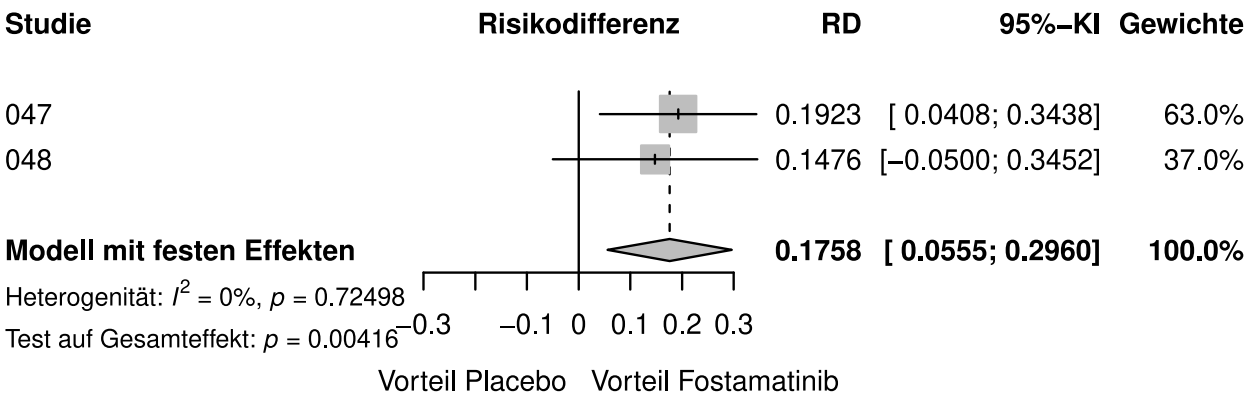
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Baseline Platelet Count smaller 15000 uL 5



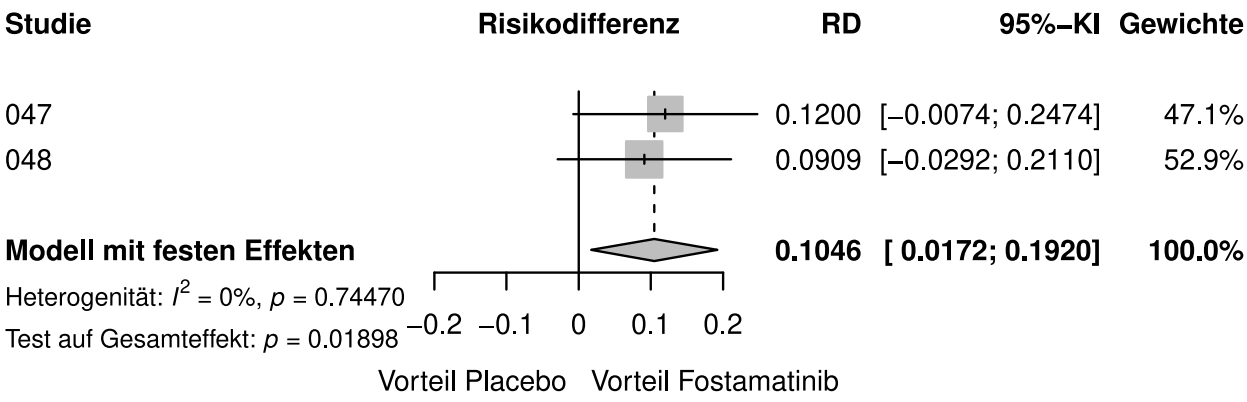
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Baseline Platelet Count larger 15000 uL 6



Platelet response >=50 x 10^9/l in W12/ Baseline Platelet Count smaller 15000 uL 6

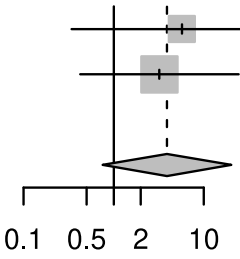


Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Baseline Platelet Count larger 15000 uL 7



Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Baseline Platelet Count smaller 15000 uL 7

Studie	Risk Ratio	RR	95%–KI	Gewichte
047		5.7037	[0.3392; 95.8990]	33.9%
048		3.2143	[0.4255; 24.2784]	66.1%
Modell mit festen Effekten		**3.9045**	**[0.7546; 20.2024]**	**100.0%**

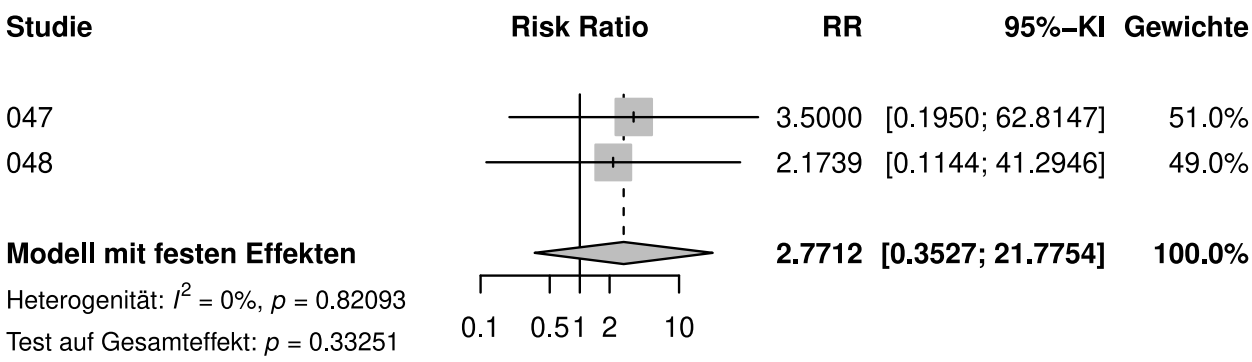


Heterogenität: I^2 = 0%, p = 0.74611

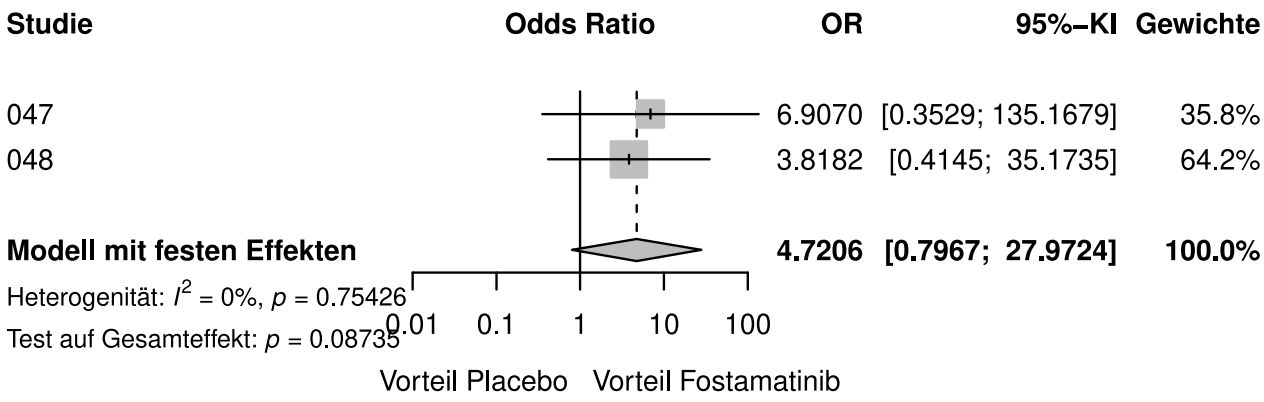
Test auf Gesamteffekt: p = 0.10432

Vorteil Placebo Vorteil Fostamatinib

Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Baseline Platelet Count larger 15000 uL 8

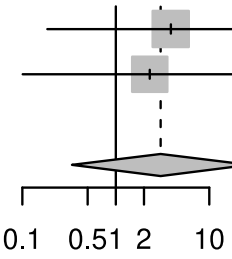


Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Baseline Platelet Count smaller 15000 uL 8



Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Baseline Platelet Count larger 15000 uL 9

Studie	Odds Ratio	OR	95%–KI	Gewichte
047		3.8889	[0.1855; 81.5247]	51.4%
048		2.3171	[0.1011; 53.1223]	48.6%
Modell mit festen Effekten		**3.0244**	**[0.3410; 26.8227]**	**100.0%**

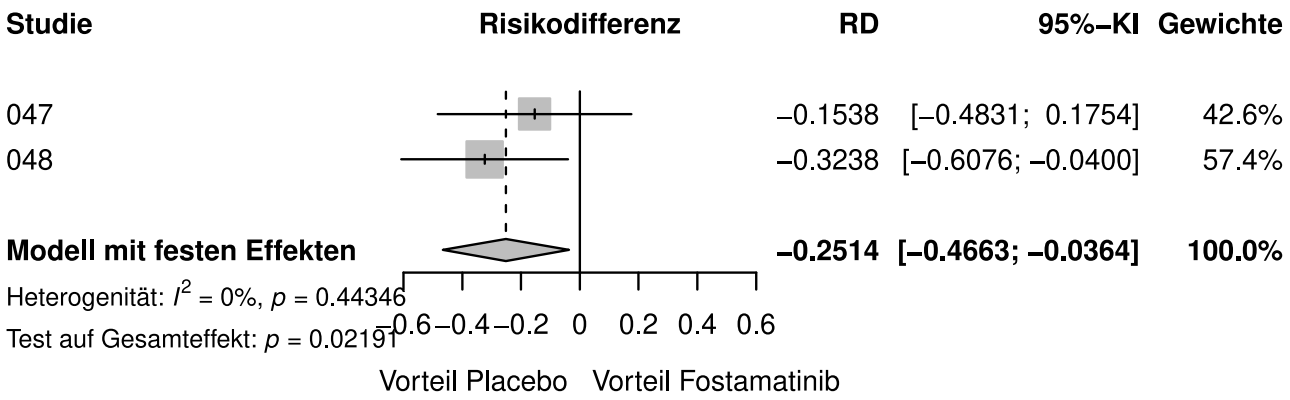


Heterogenität: I^2 = 0%, p = 0.81622

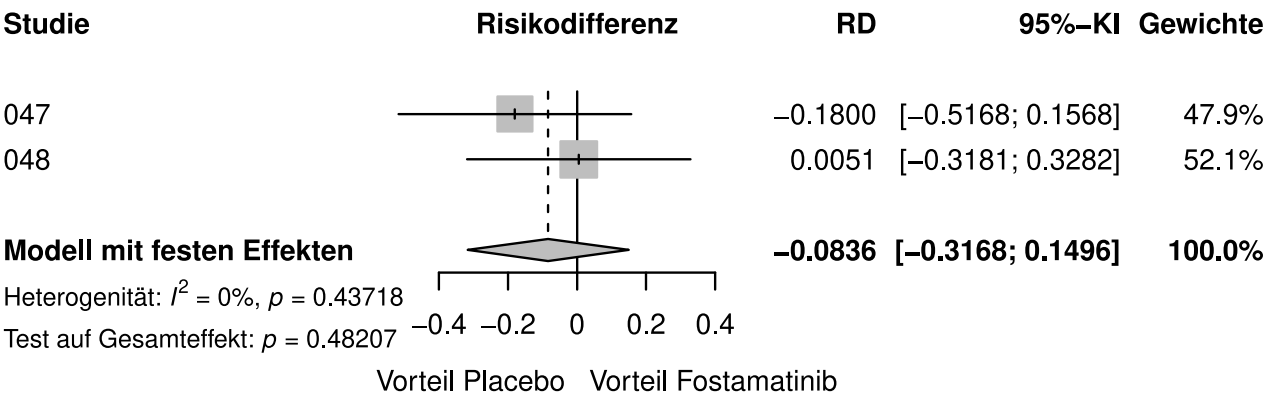
Test auf Gesamteffekt: p = 0.32029

Vorteil Placebo Vorteil Fostamatinib

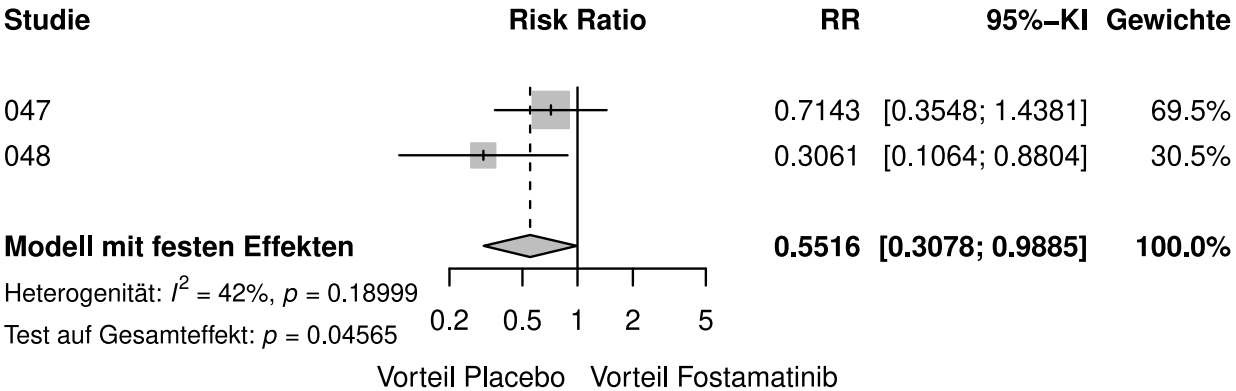
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Baseline Platelet Count smaller 15000 uL 9



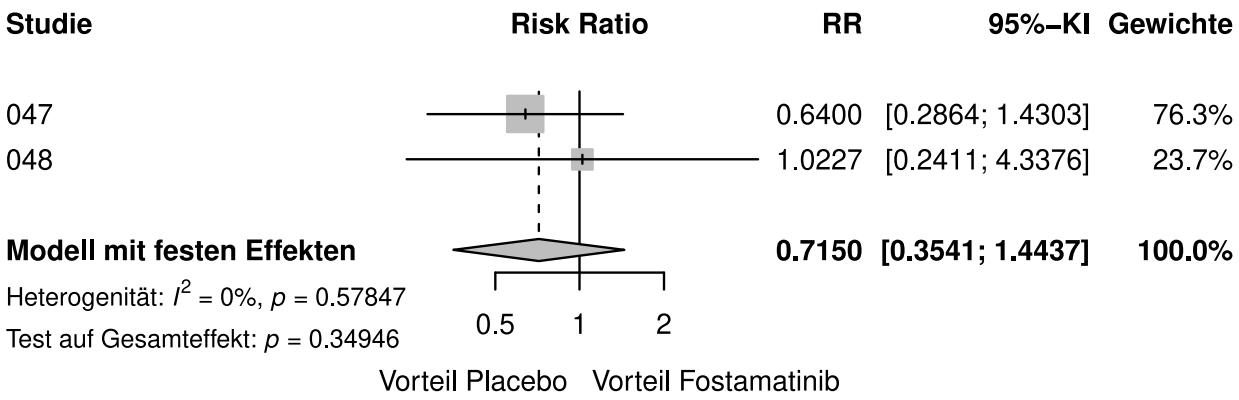
Use of rescue therapy over all/ Baseline Platelet Count larger 15000 uL 10



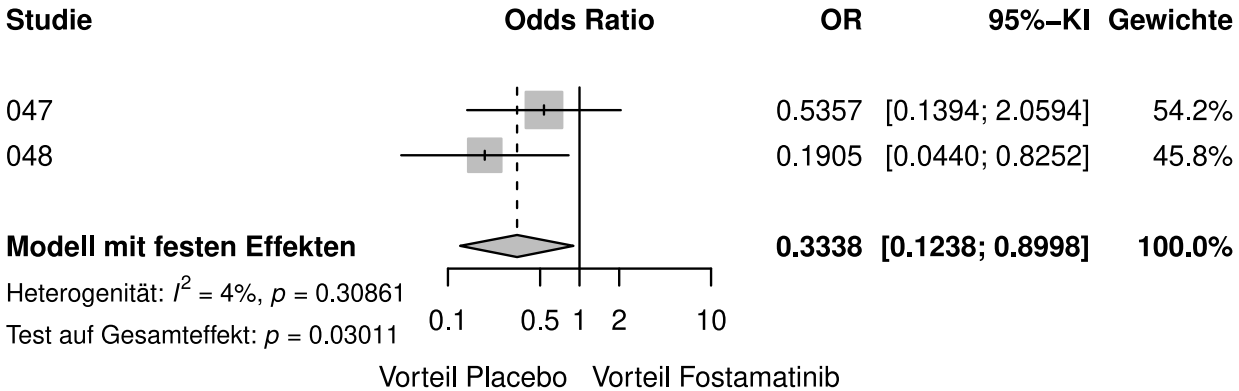
_047_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Use of rescue therapy over all/ Baseline Platelet Count smaller 1500



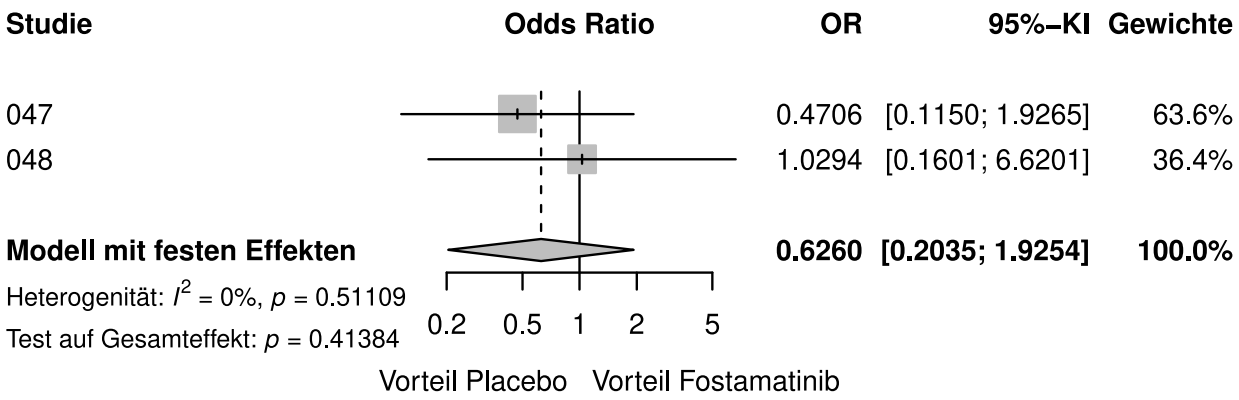
Use of rescue therapy over all/ Baseline Platelet Count larger 15000 uL 11



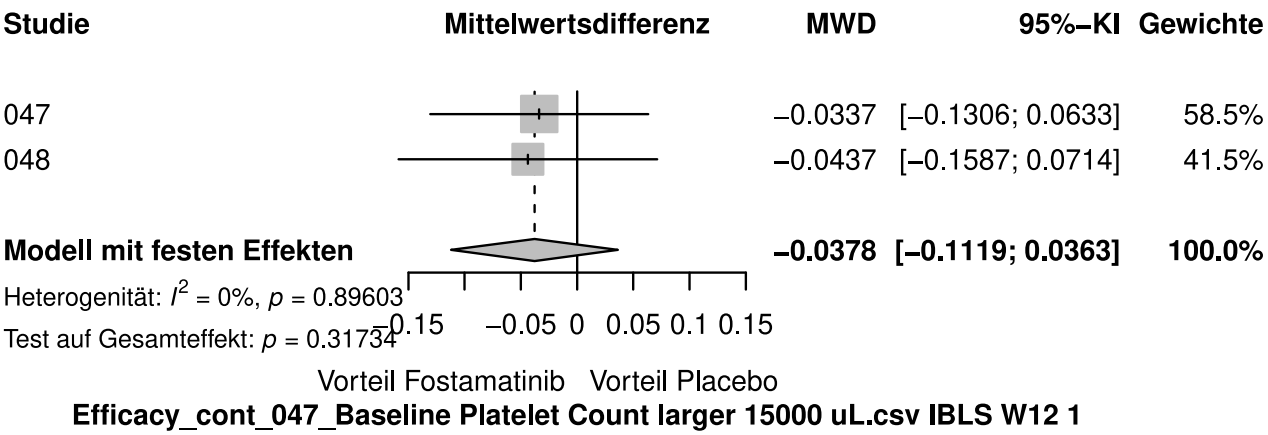
y_047_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Use of rescue therapy over all/ Baseline Platelet Count smaller 150



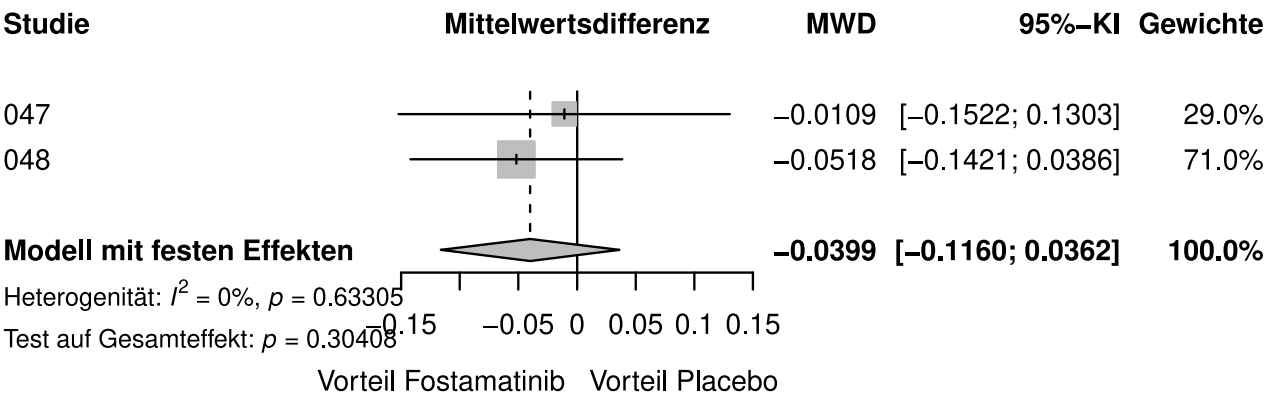
Use of rescue therapy over all/ Baseline Platelet Count larger 15000 uL 12



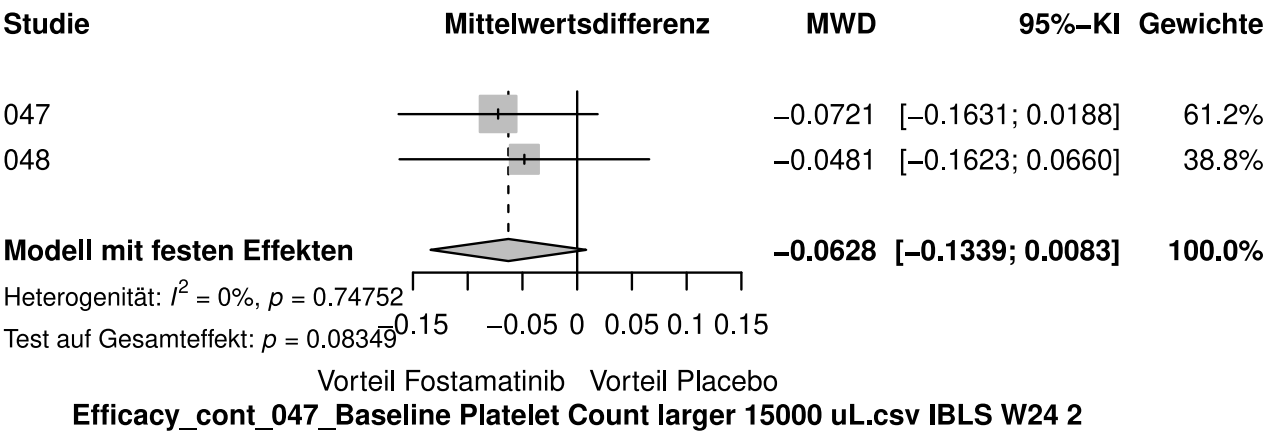
y_047_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Use of rescue therapy over all/ Baseline Platelet Count smaller 150



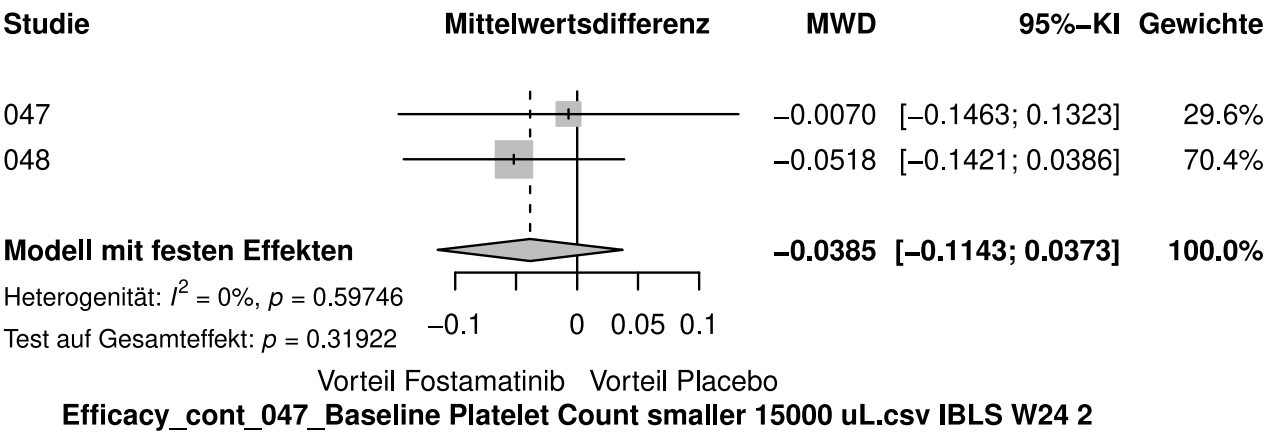
Efficacy_cont_047_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv IBLS W12 1



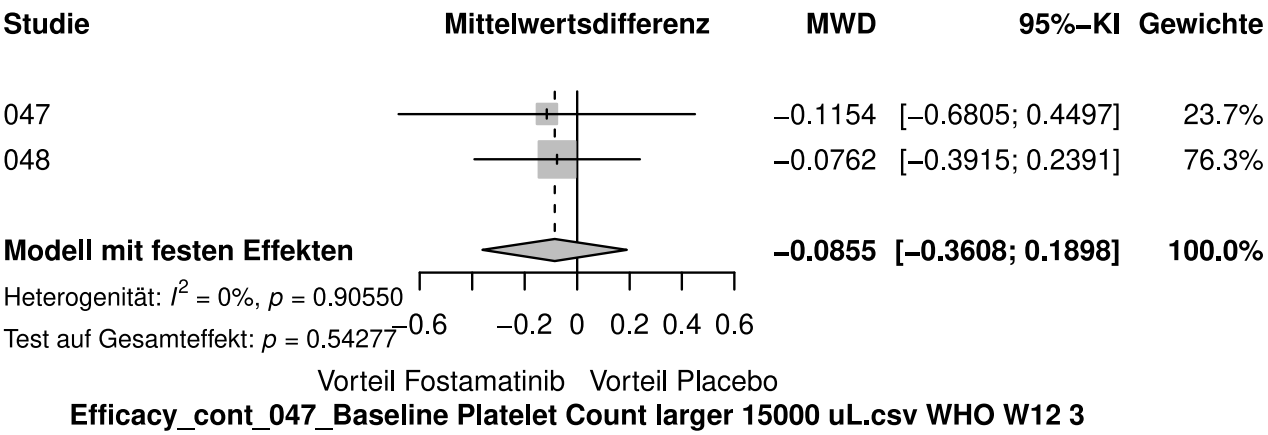
Efficacy_cont_047_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv IBLS W12 1



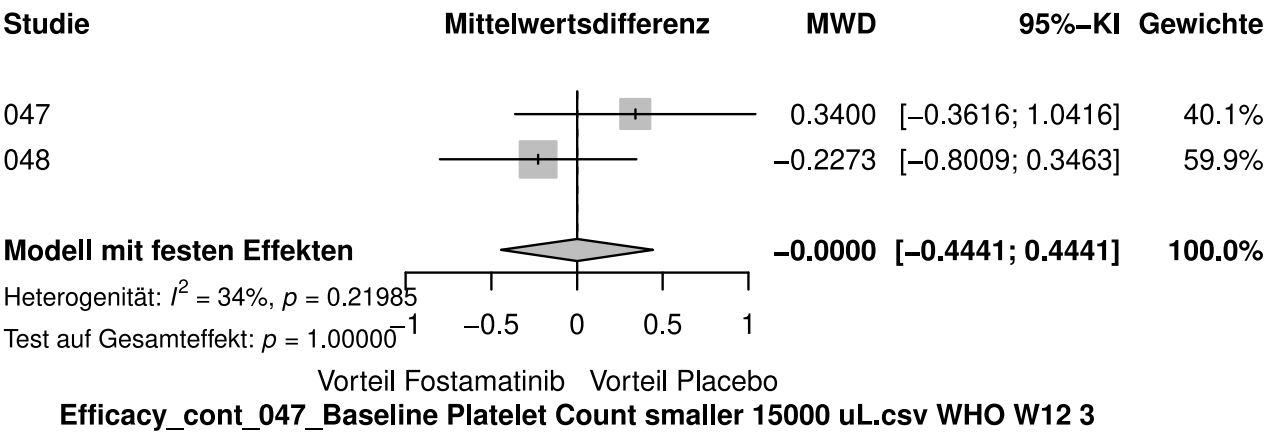
Efficacy_cont_047_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv IBLS W24 2



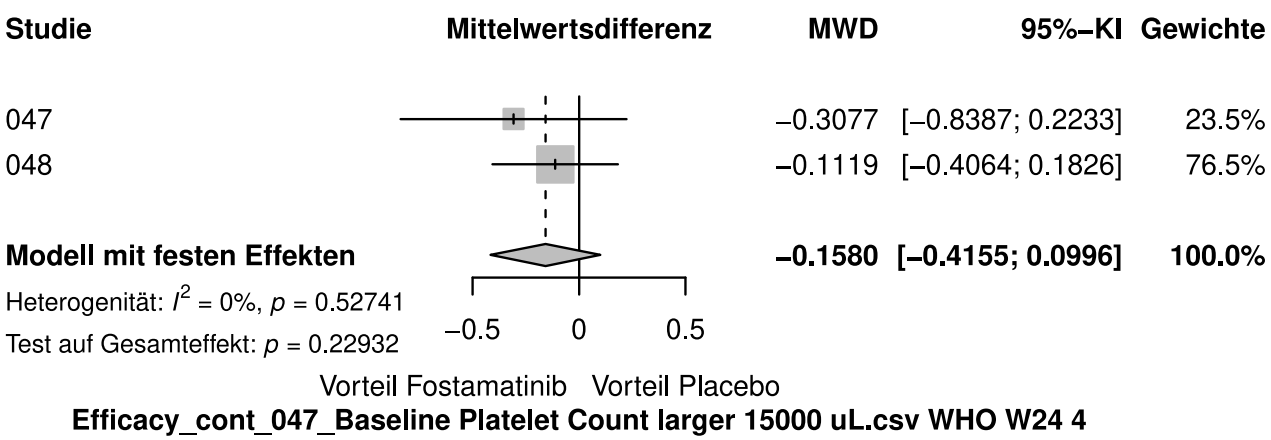
Efficacy_cont_047_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv IBLS W24 2



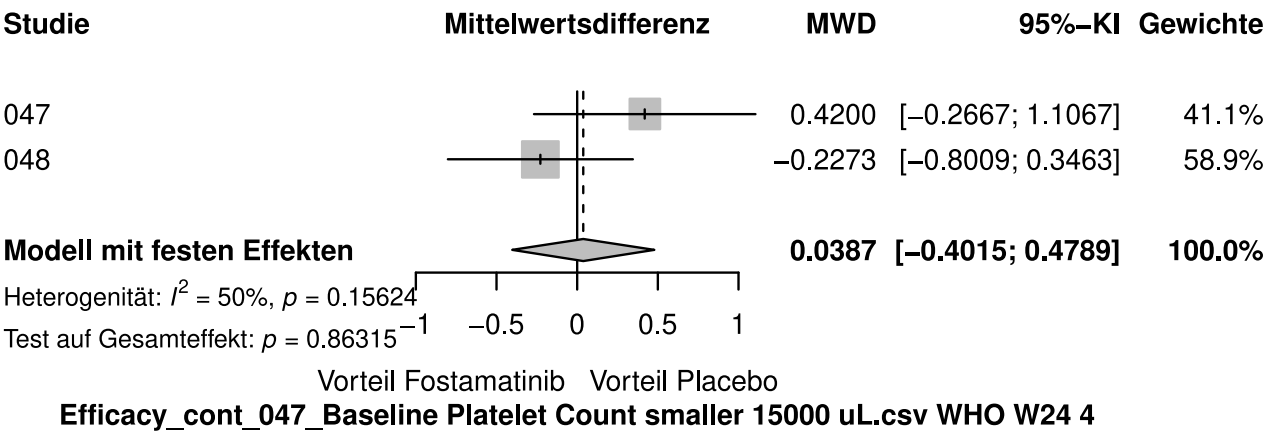
Efficacy_cont_047_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv WHO W12 3



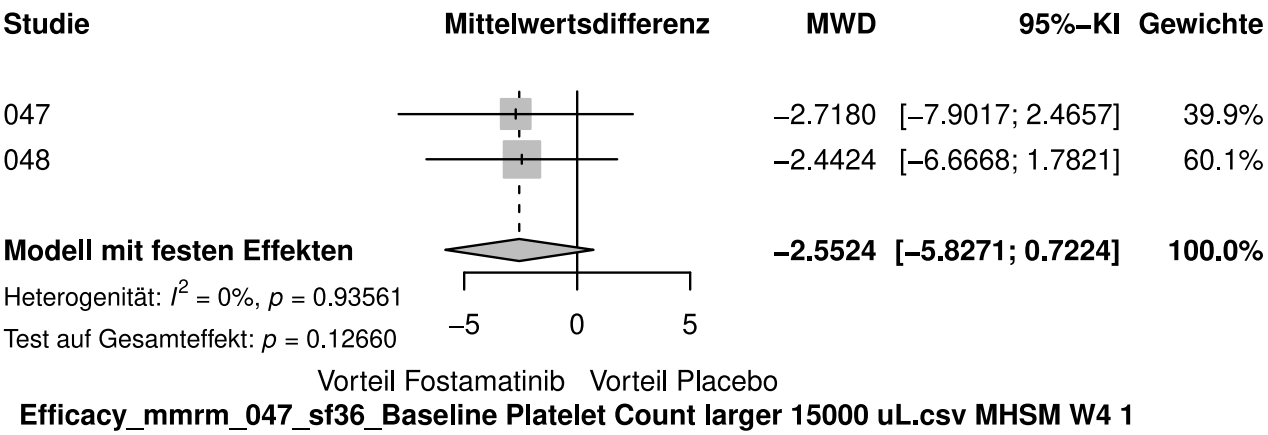
Efficacy_cont_047_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv WHO W12 3



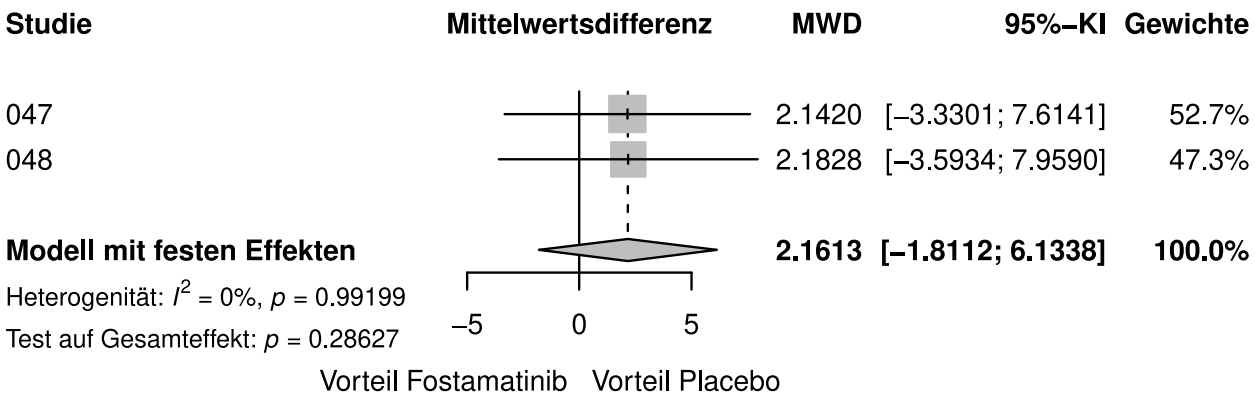
Efficacy_cont_047_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv WHO W24 4



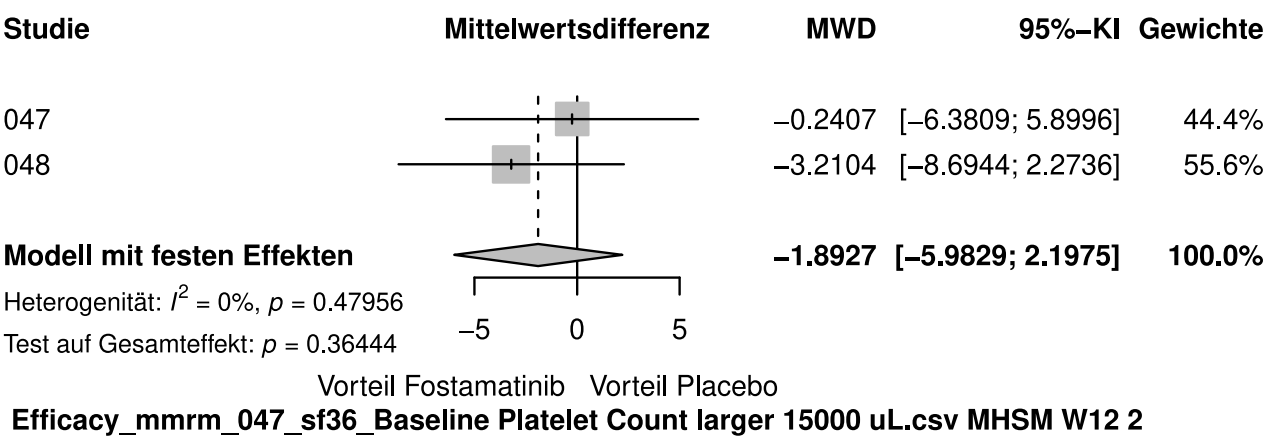
Efficacy_cont_047_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv WHO W24 4



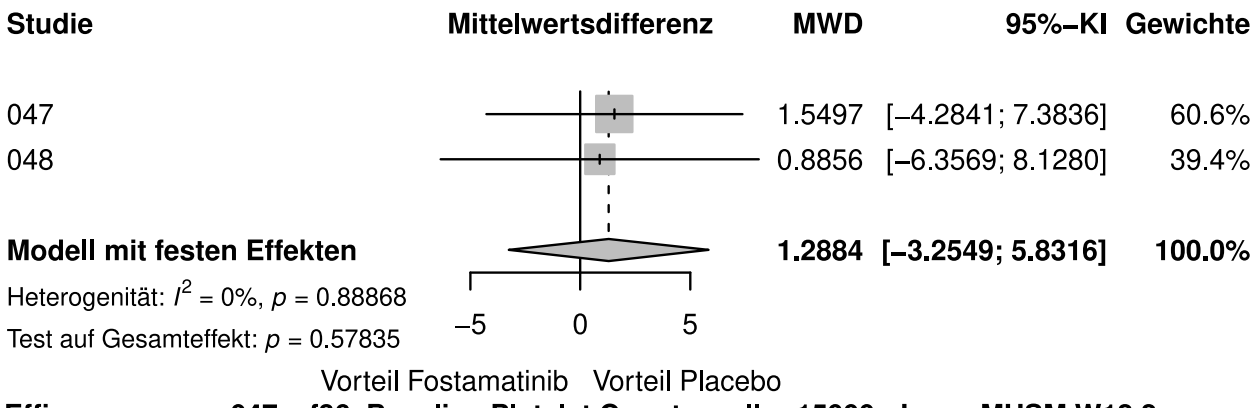
Efficacy_mmrm_047_sf36_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv MHSM W4 1



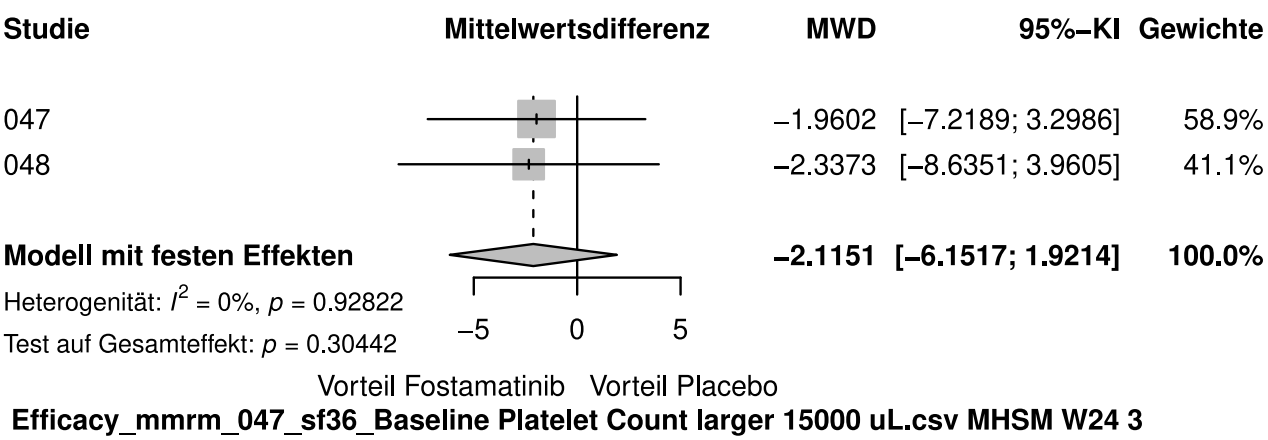
Efficacy_mmrm_047_sf36_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv MHSM W4 1



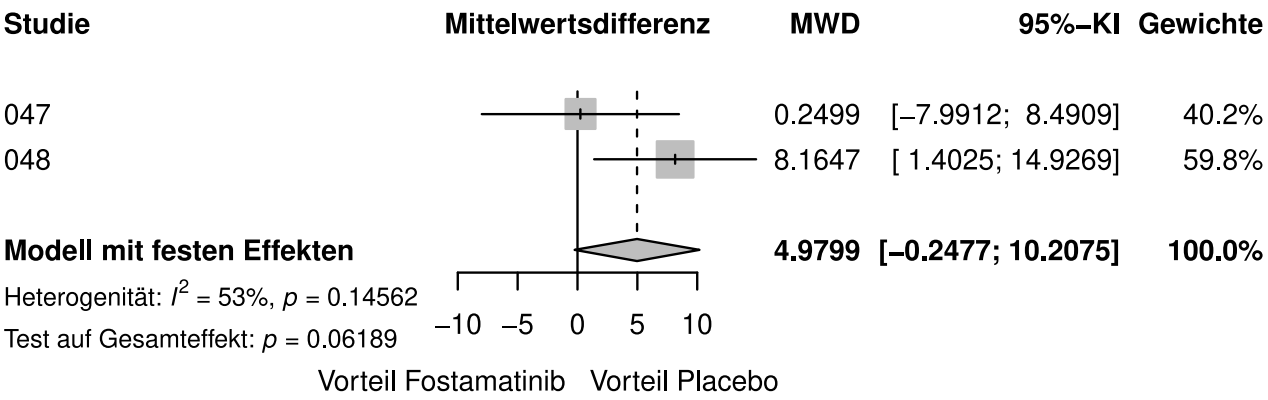
Efficacy_mmrm_047_sf36_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv MHSM W12 2



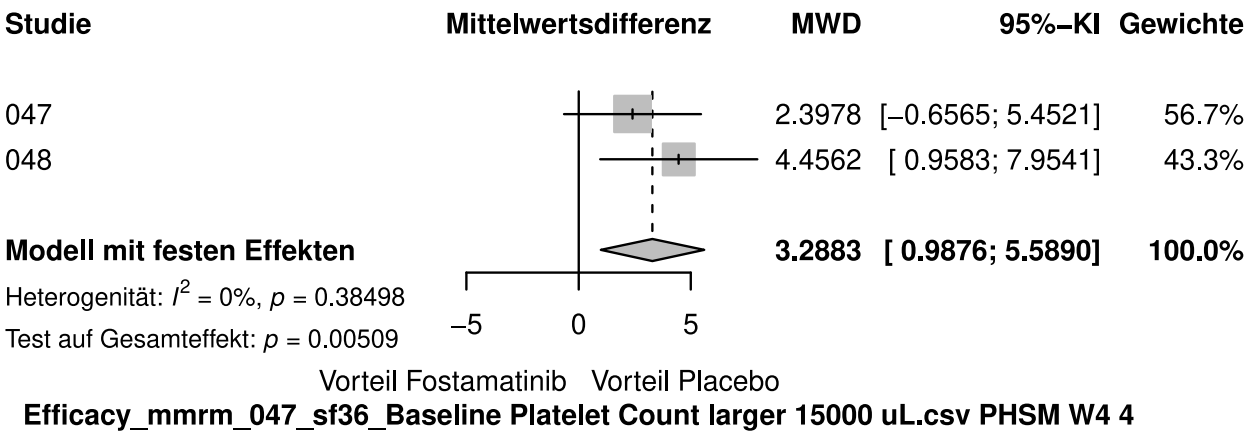
Efficacy_mmrm_047_sf36_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv MHSM W12 2



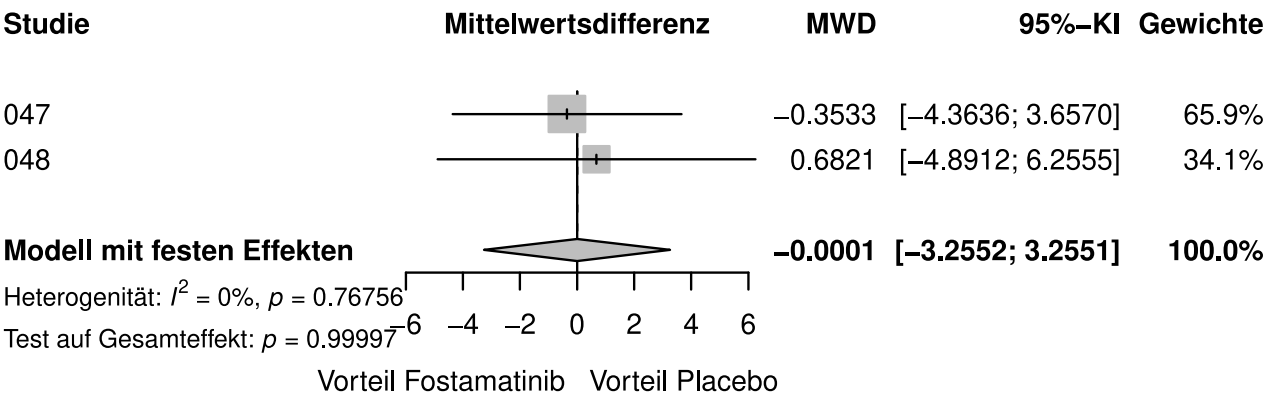
Efficacy_mmrm_047_sf36_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv MHSM W24 3



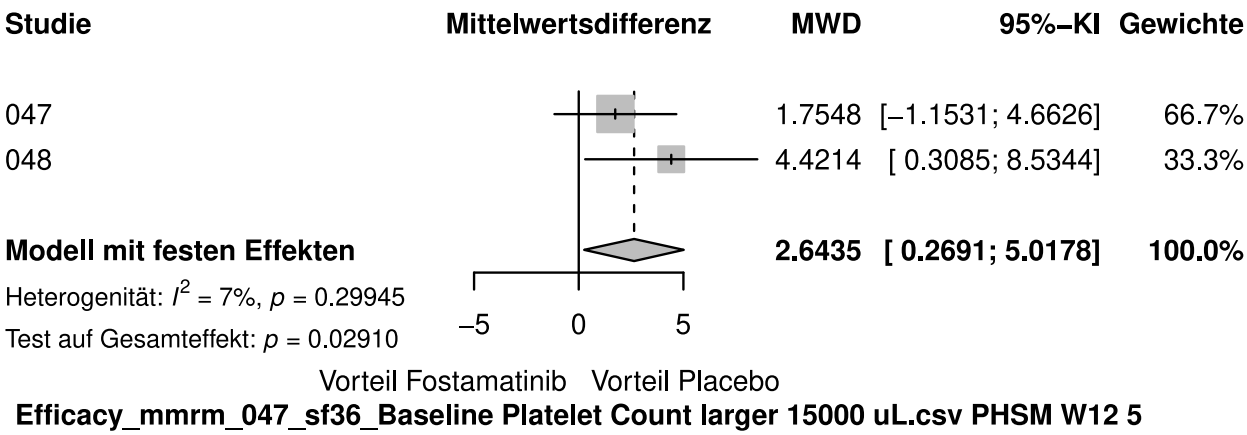
Efficacy_mmrm_047_sf36_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv MHSM W24 3



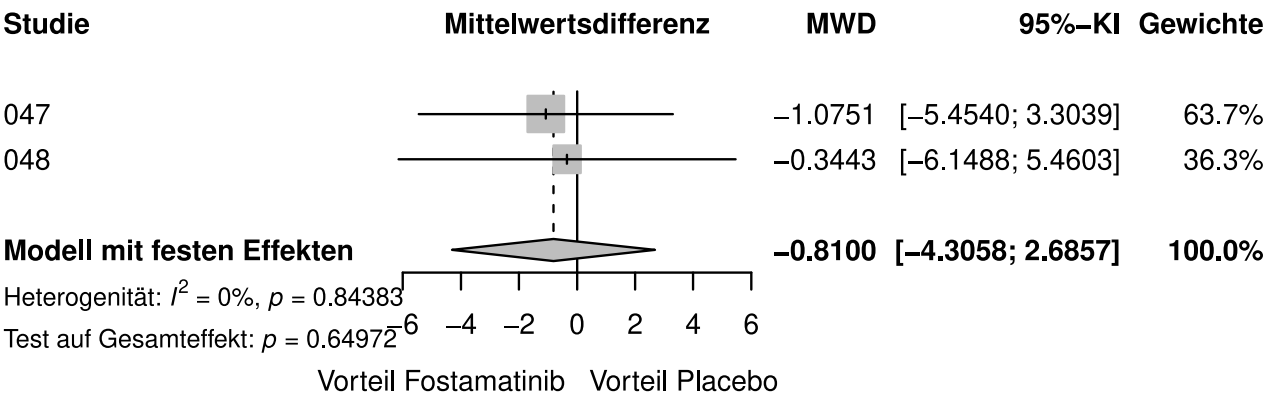
Efficacy_mmrm_047_sf36_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv PHSM W4 4



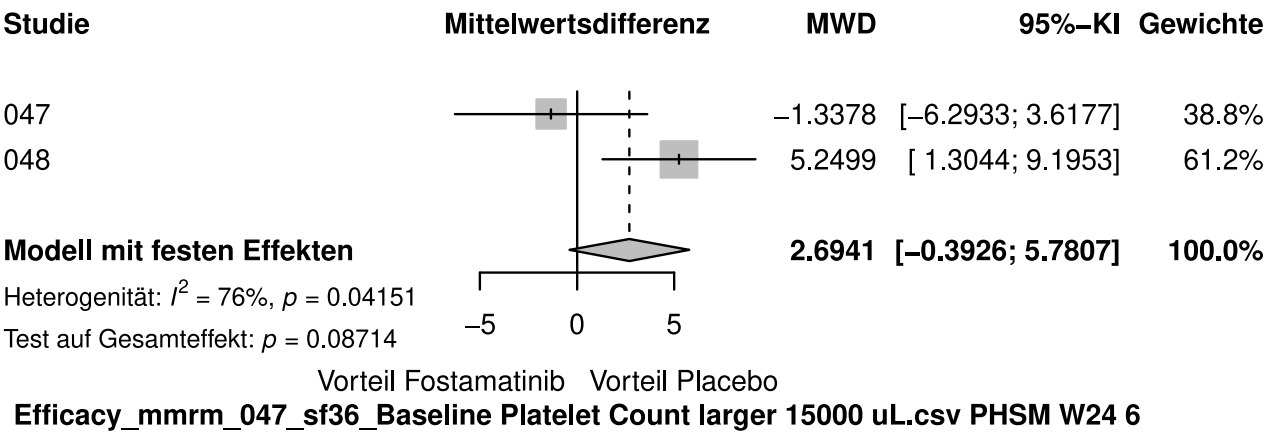
Efficacy_mmrm_047_sf36_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv PHSM W4 4



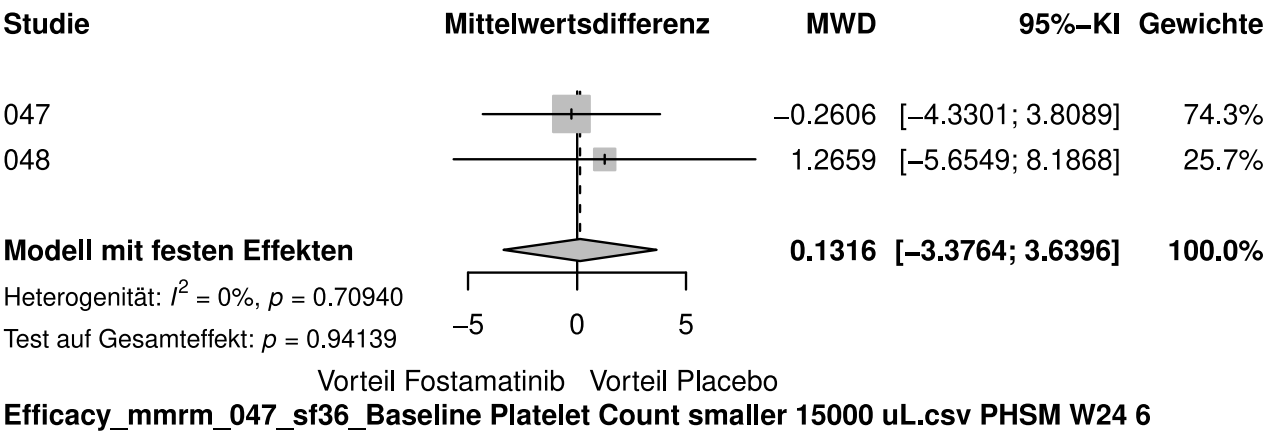
Efficacy_mmrm_047_sf36_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv PHSM W12 5



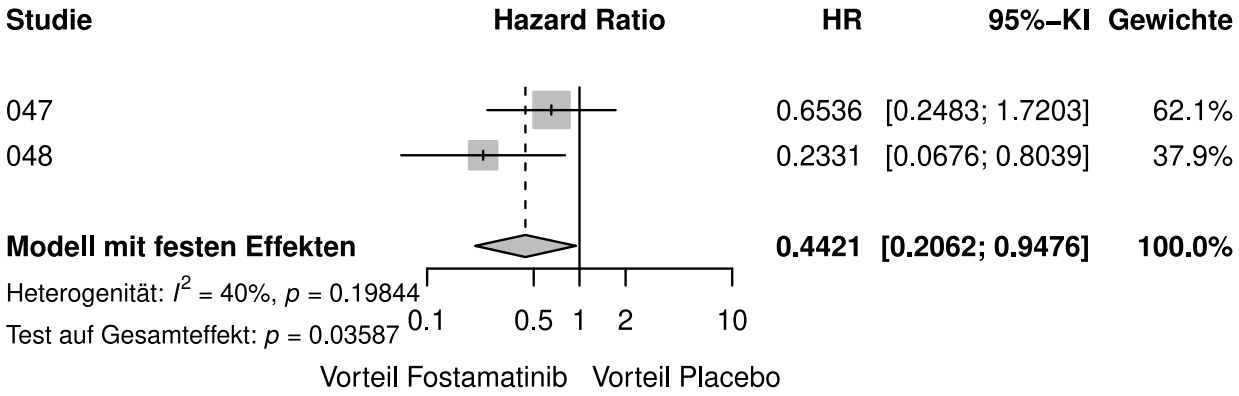
Efficacy_mmrm_047_sf36_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv PHSM W12 5



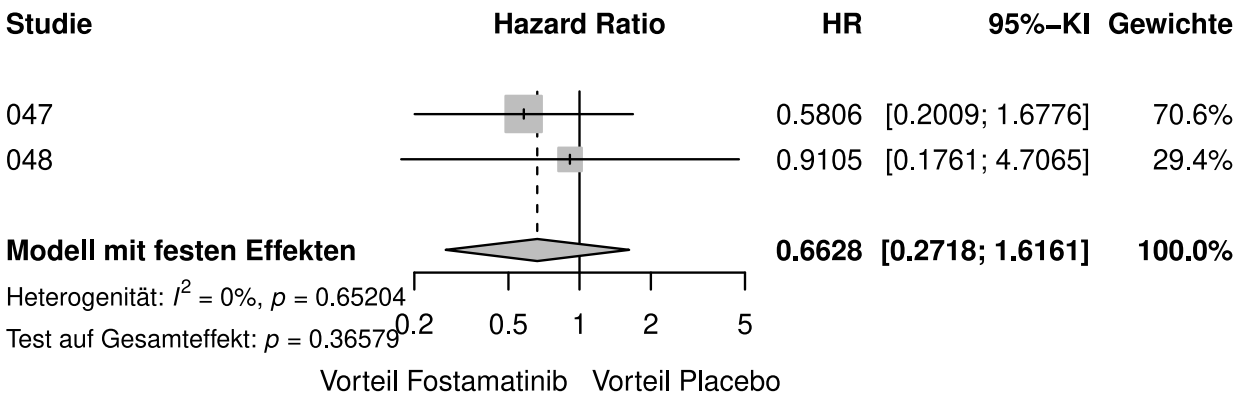
Efficacy_mmrm_047_sf36_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv PHSM W24 6



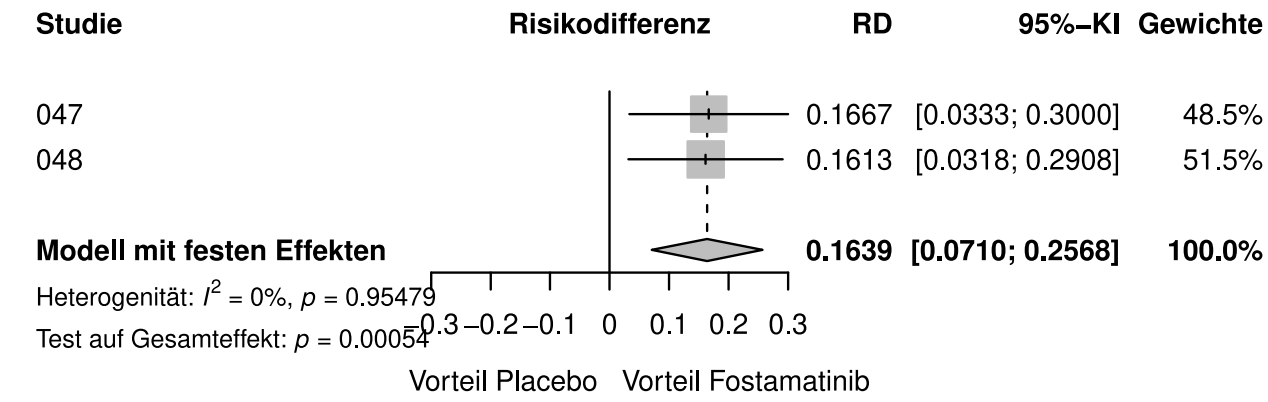
Efficacy_mmrm_047_sf36_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv PHSM W24 6



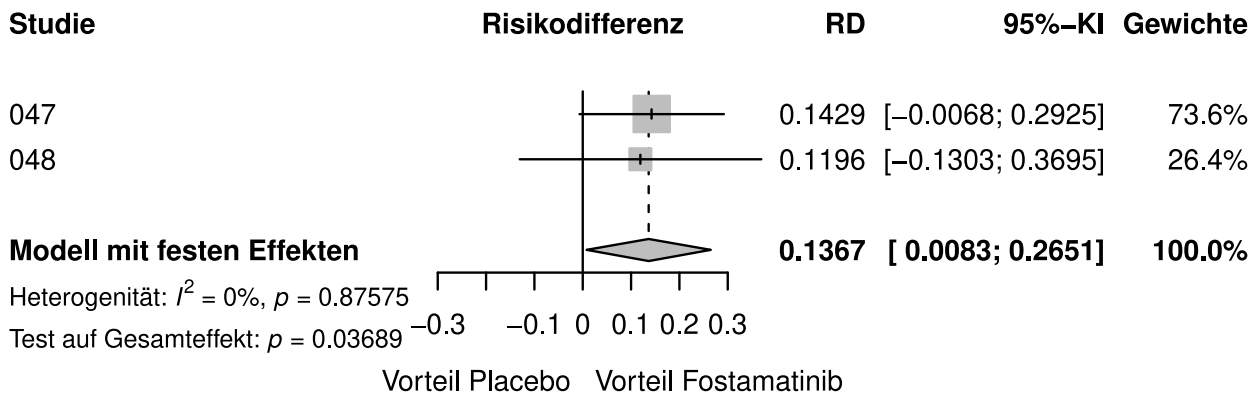
Use of rescue therapie over all/ Baseline Platelet Count larger 15000 uL 1



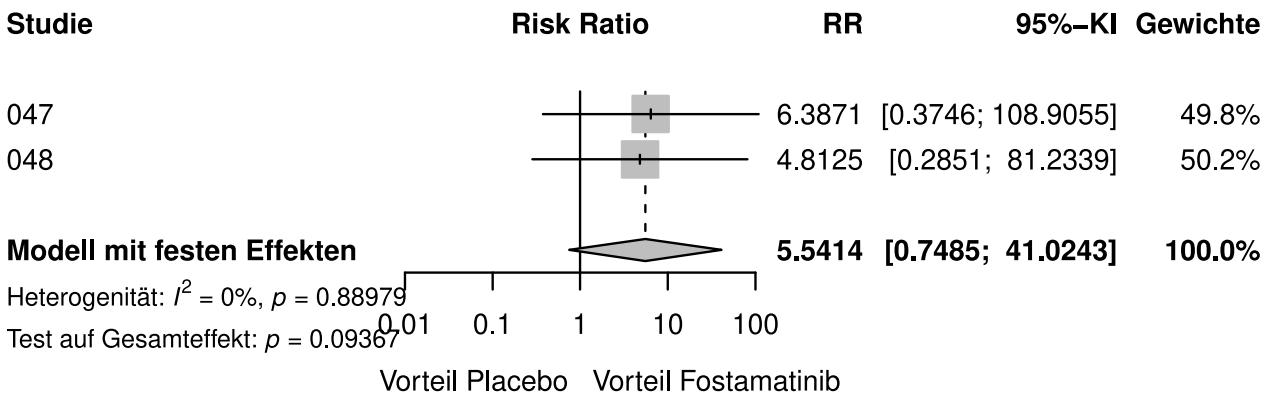
_047_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Use of rescue therapie over all/ Baseline Platelet Count smaller 1500



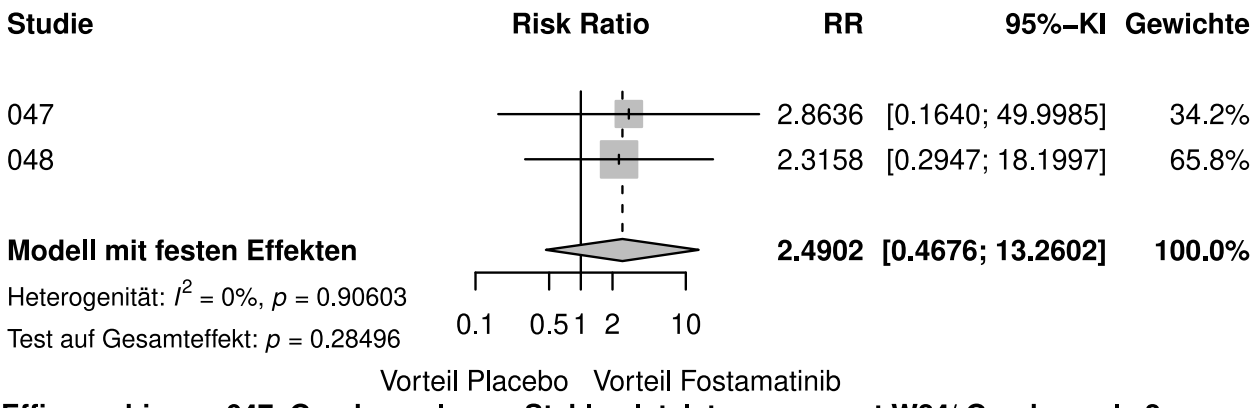
Efficacy_binary_047_Gender female.csv Stable platelet response at W24/ Gender female 1



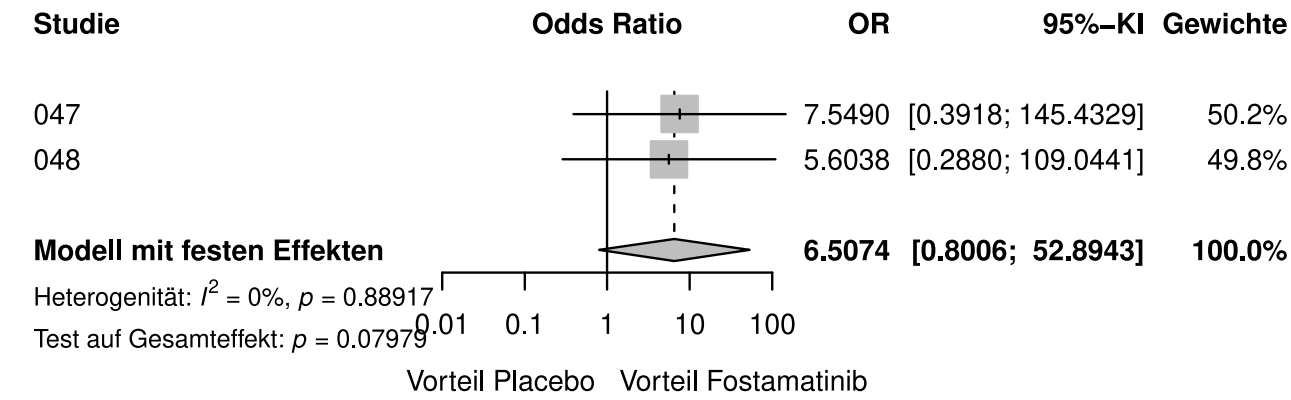
Efficacy_binary_047_Gender male.csv Stable platelet response at W24/ Gender male 1



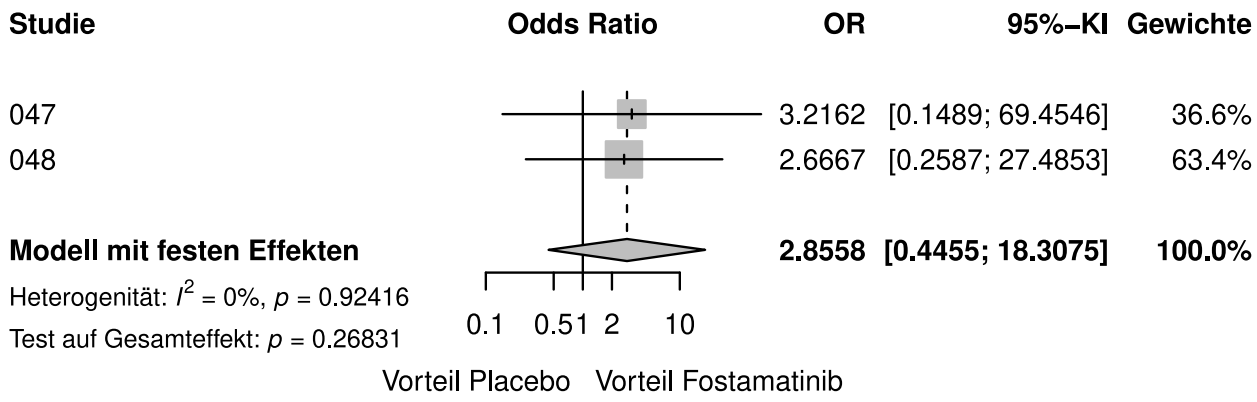
Efficacy_binary_047_Gender female.csv Stable platelet response at W24/ Gender female 2



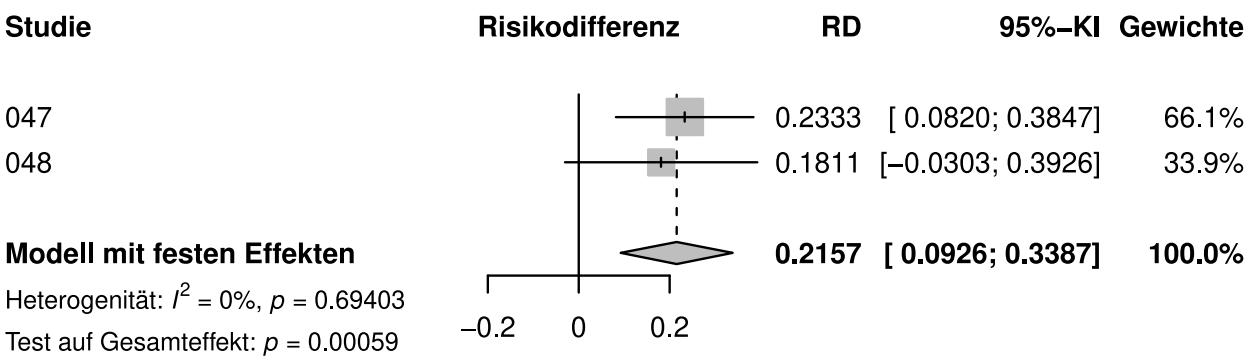
Efficacy_binary_047_Gender male.csv Stable platelet response at W24/ Gender male 2



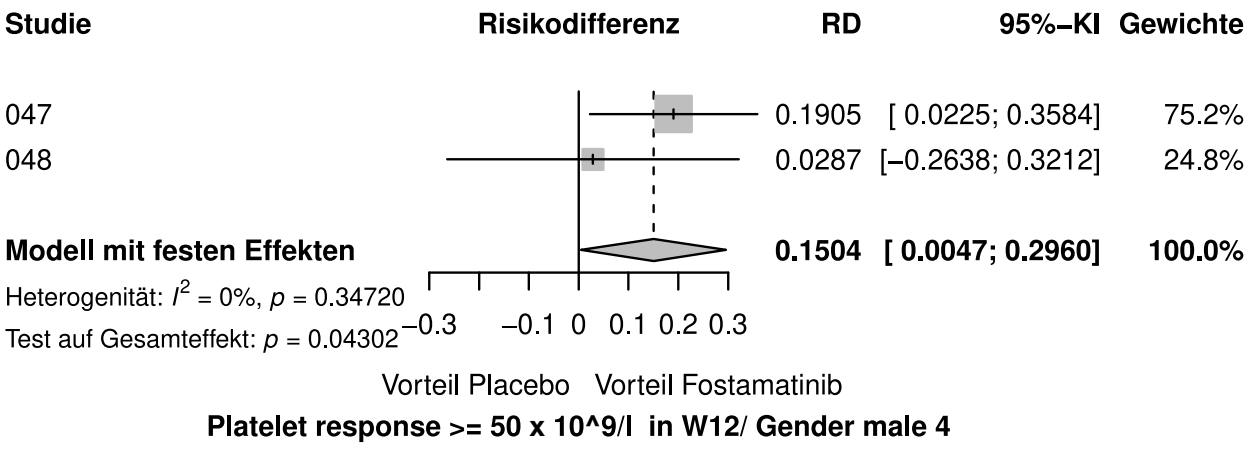
Efficacy_binary_047_Gender female.csv Stable platelet response at W24/ Gender female 3



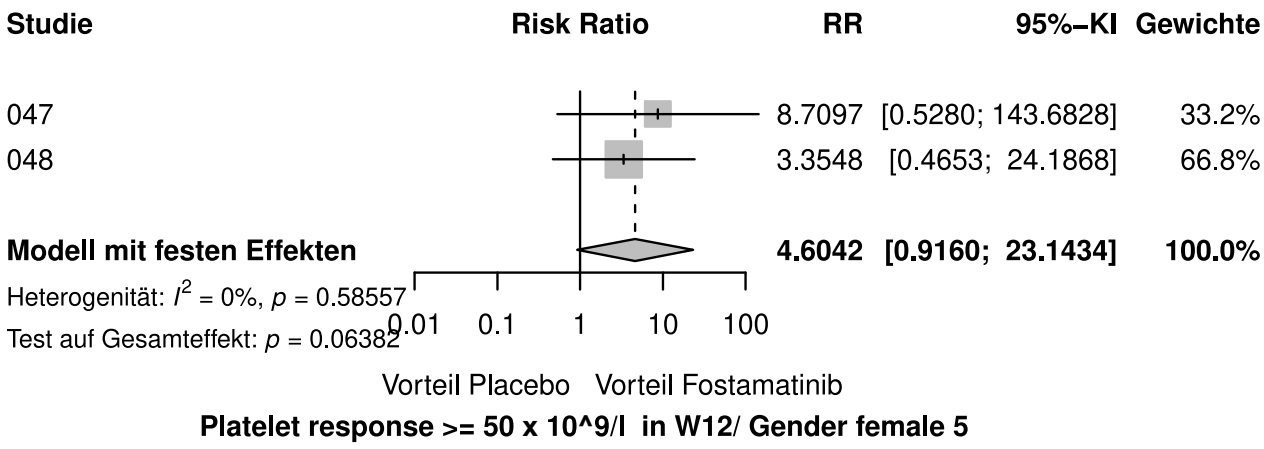
Efficacy_binary_047_Gender male.csv Stable platelet response at W24/ Gender male 3



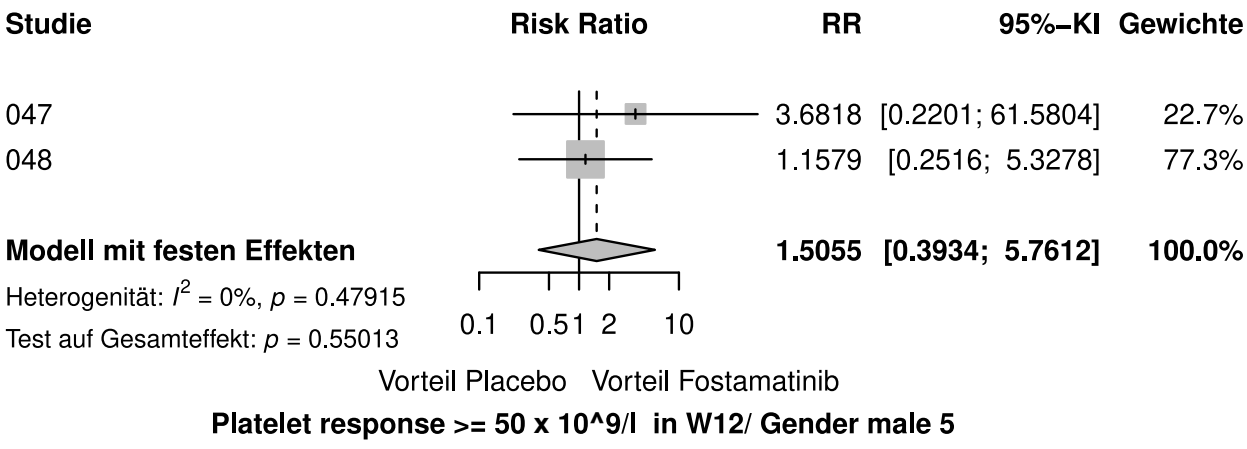
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Gender female 4



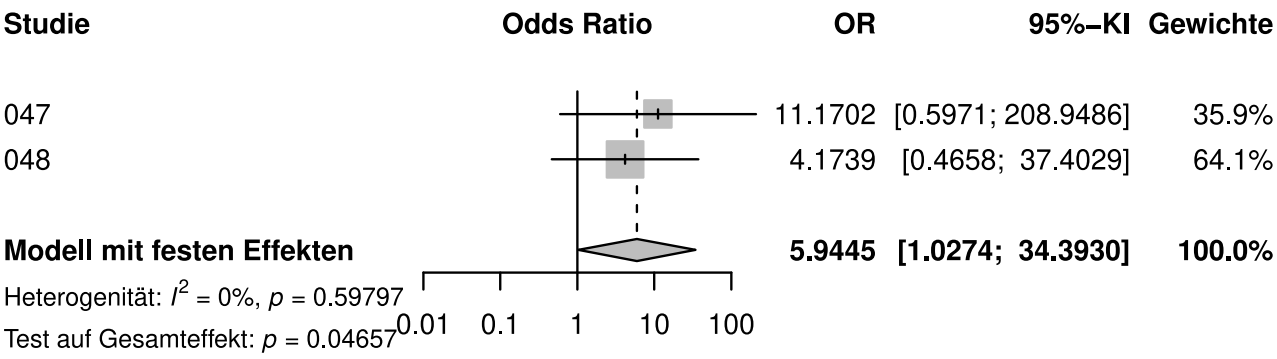
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Gender male 4



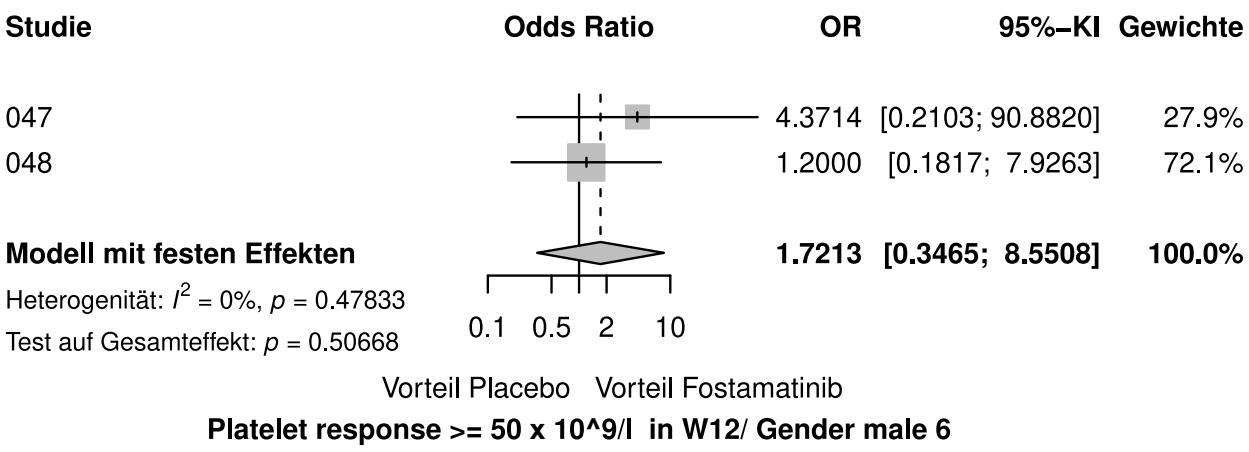
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Gender female 5



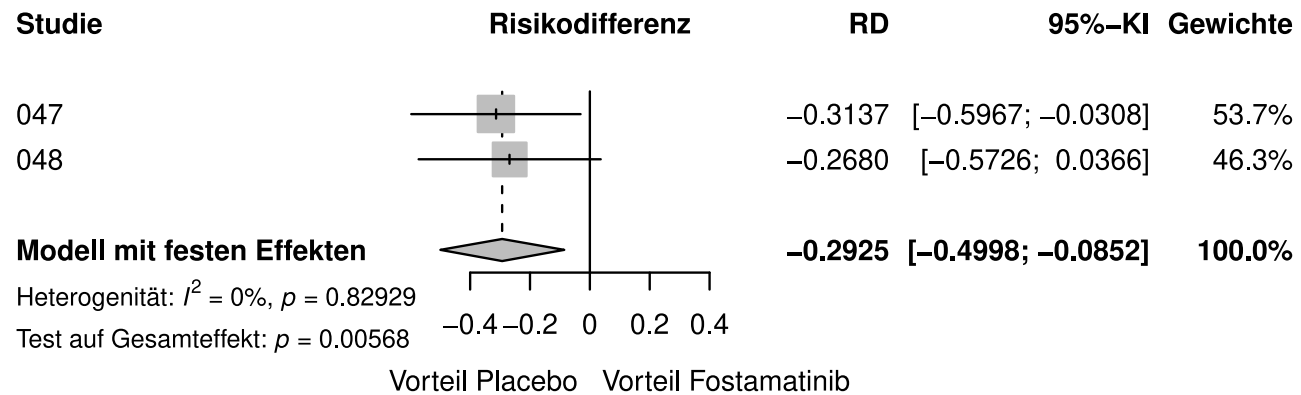
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Gender male 5



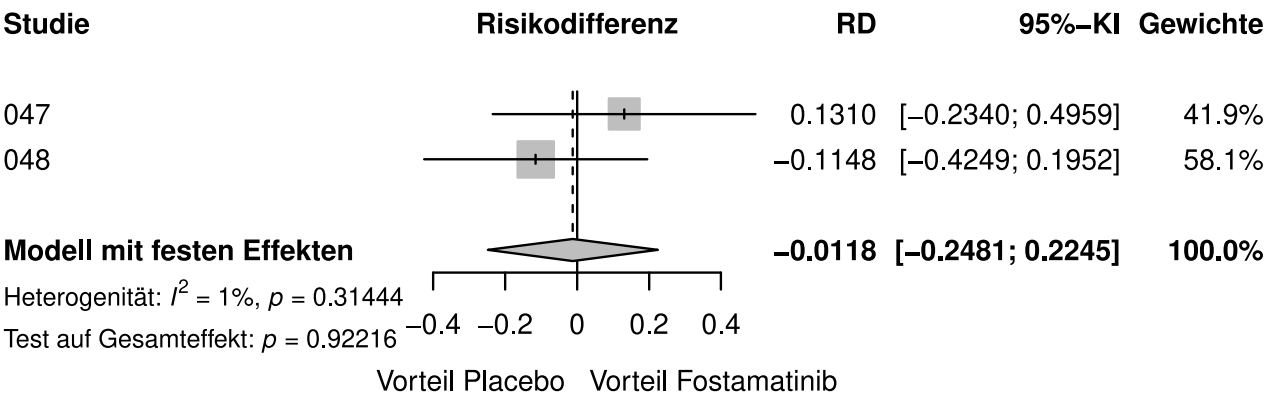
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Gender female 6



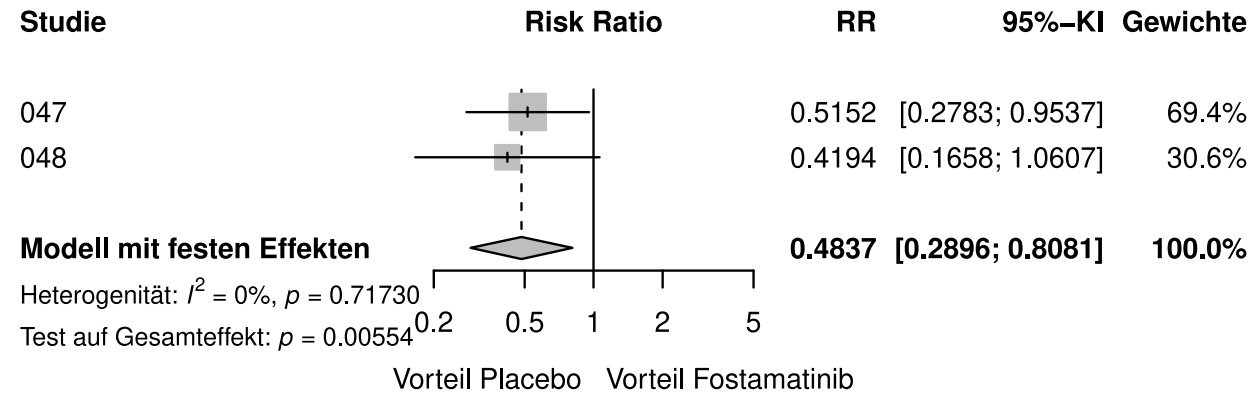
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Gender male 6



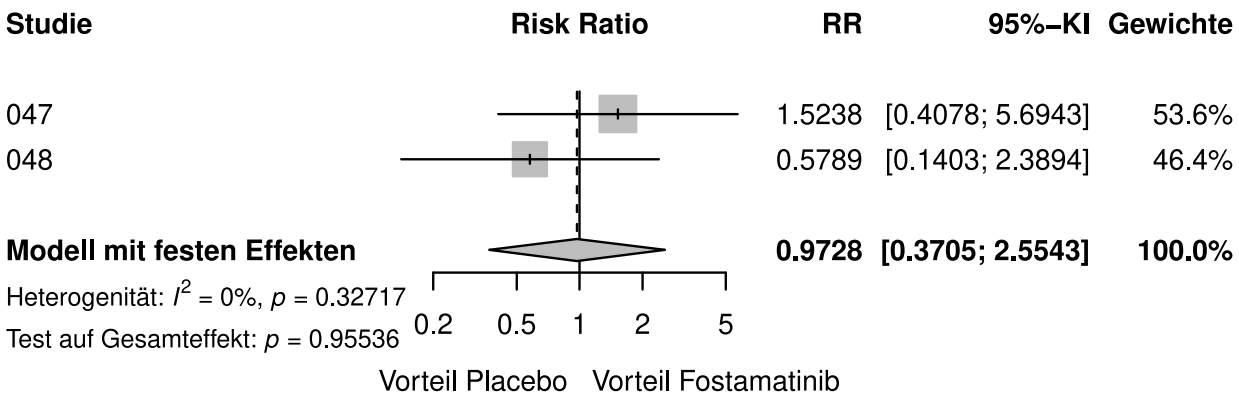
Efficacy_binary_047_Gender female.csv Use of rescue therapy over all/ Gender female 7



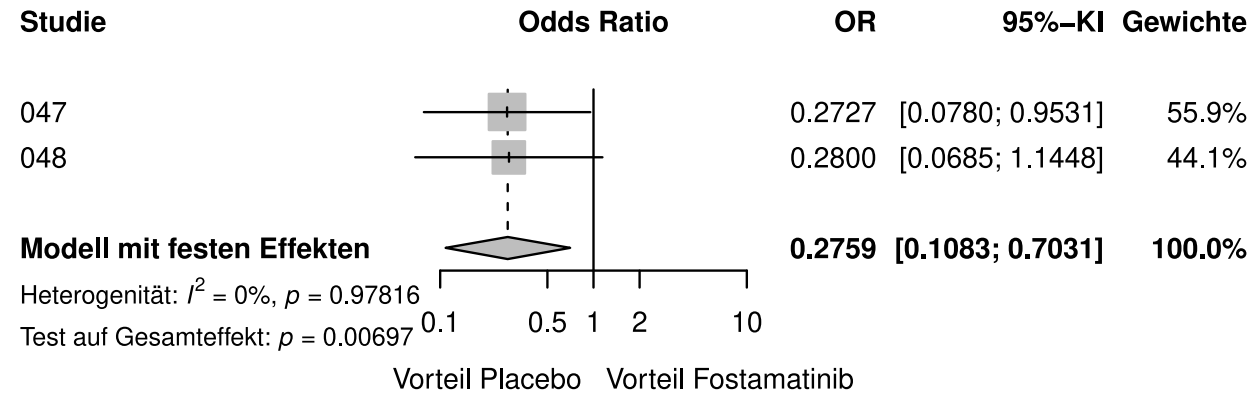
Efficacy_binary_047_Gender male.csv Use of rescue therapy over all/ Gender male 7



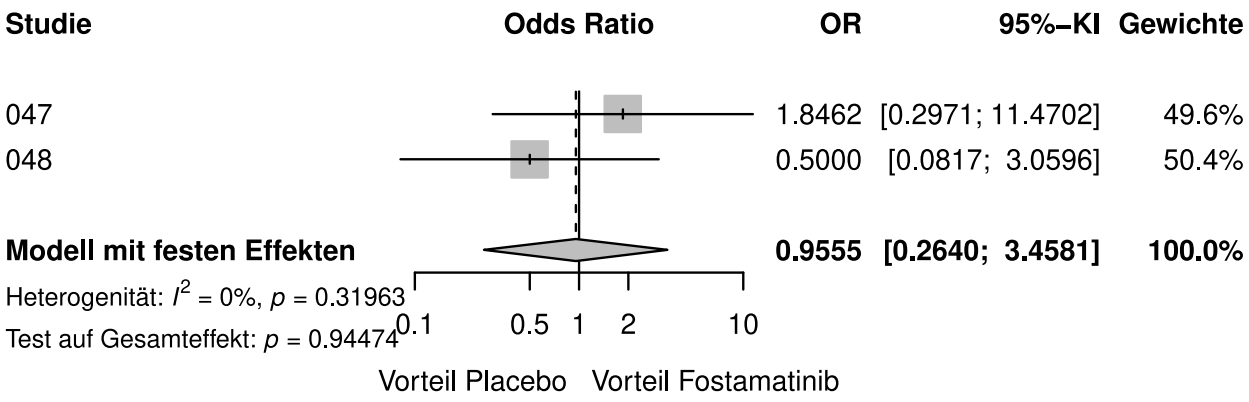
Efficacy_binary_047_Gender female.csv Use of rescue therapy over all/ Gender female 8



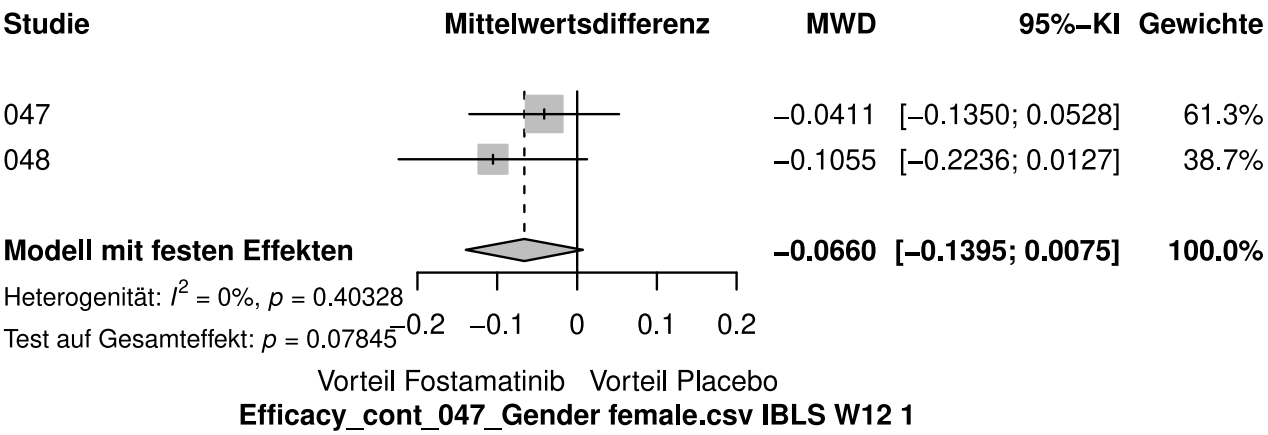
Efficacy_binary_047_Gender male.csv Use of rescue therapy over all/ Gender male 8



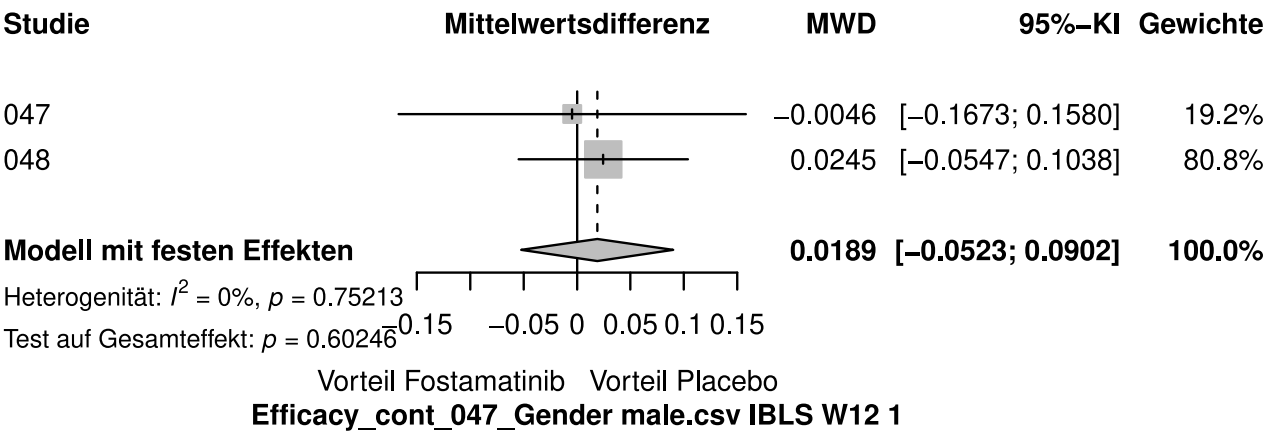
Efficacy_binary_047_Gender female.csv Use of rescue therapy over all/ Gender female 9



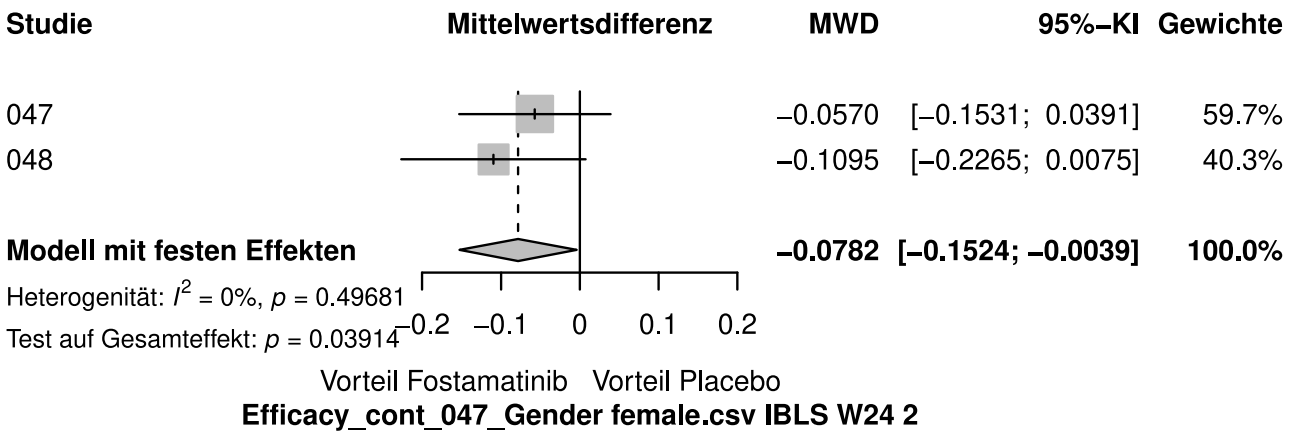
Efficacy_binary_047_Gender male.csv Use of rescue therapy over all/ Gender male 9



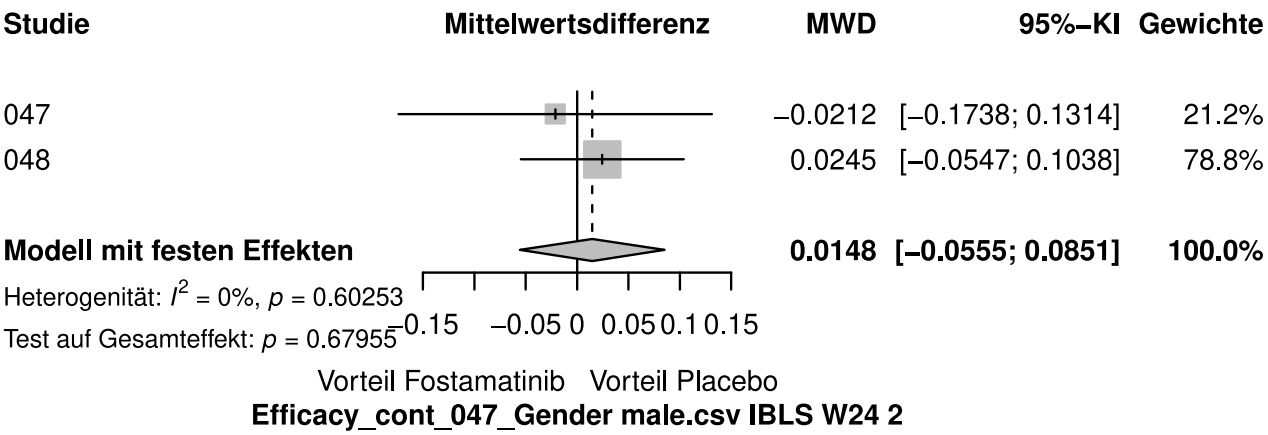
Efficacy_cont_047_Gender female.csv IBLS W12 1



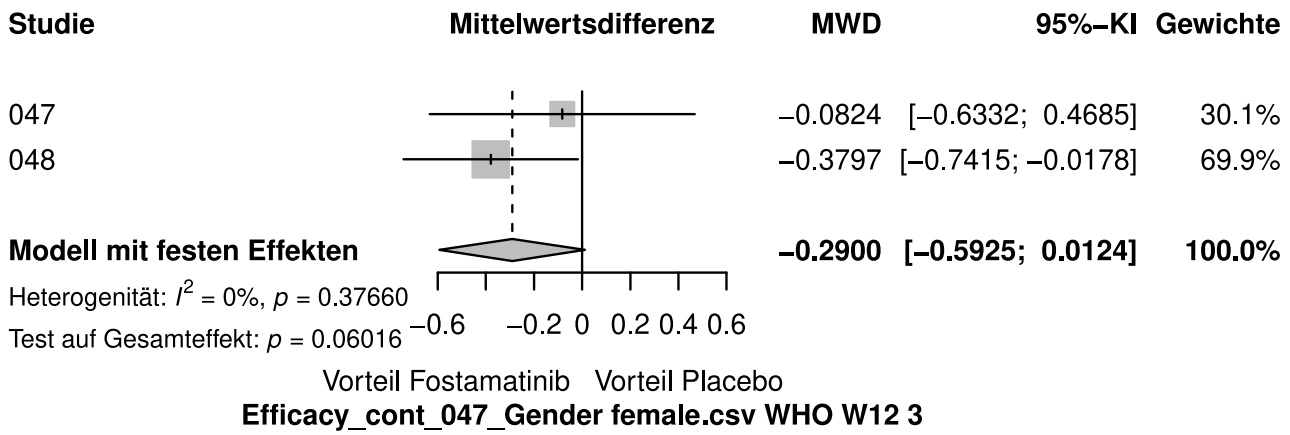
Efficacy_cont_047_Gender male.csv IBLS W12 1



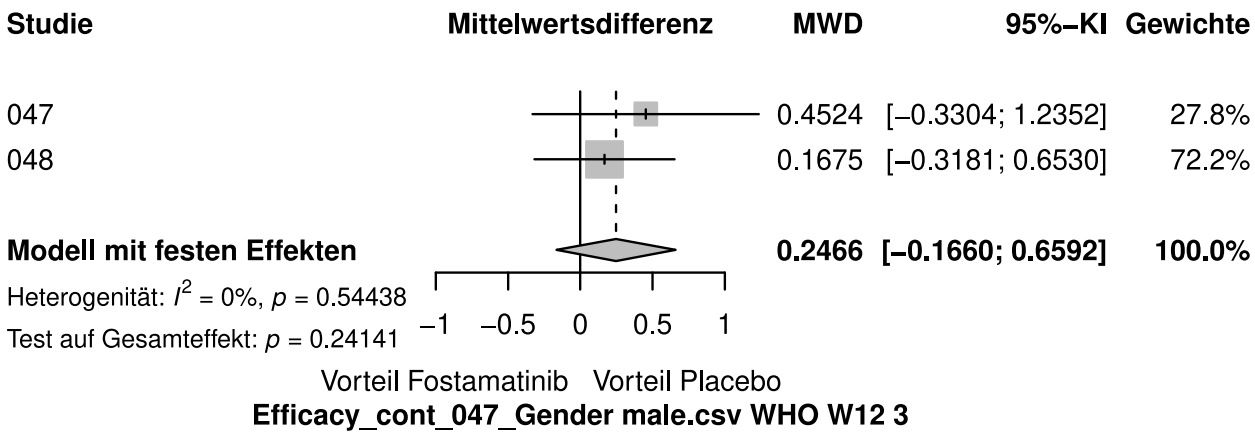
Efficacy_cont_047_Gender female.csv IBLS W24 2



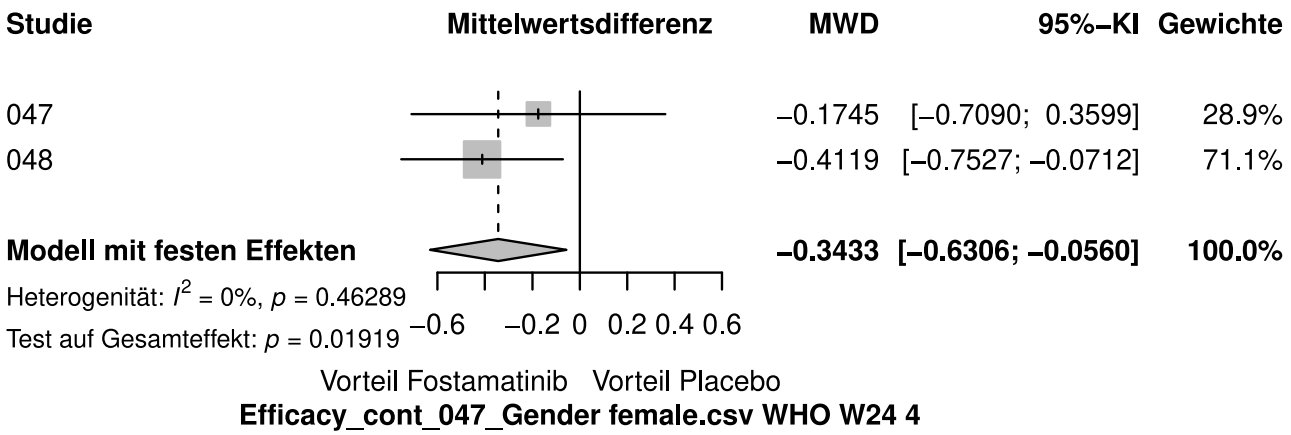
Efficacy_cont_047_Gender male.csv IBLS W24 2



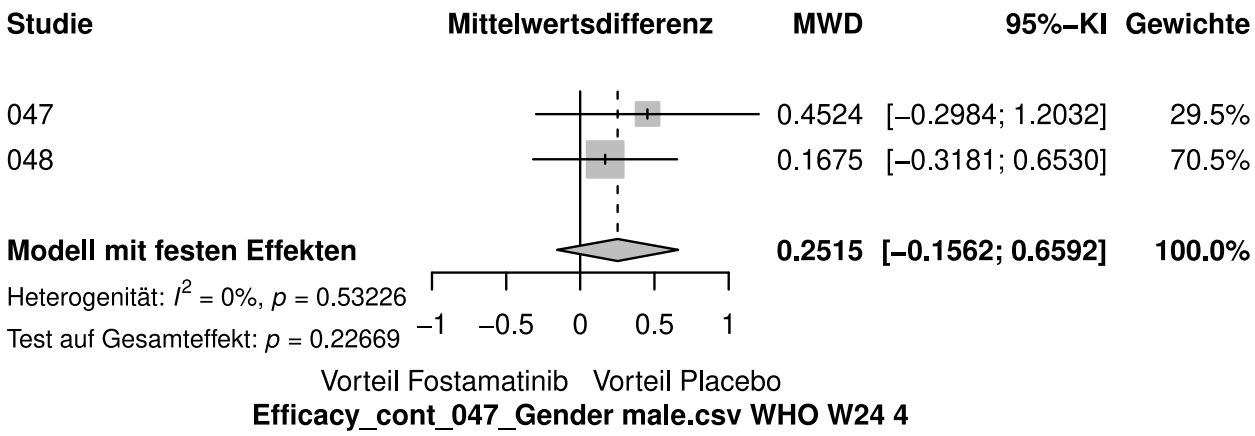
Efficacy_cont_047_Gender female.csv WHO W12 3



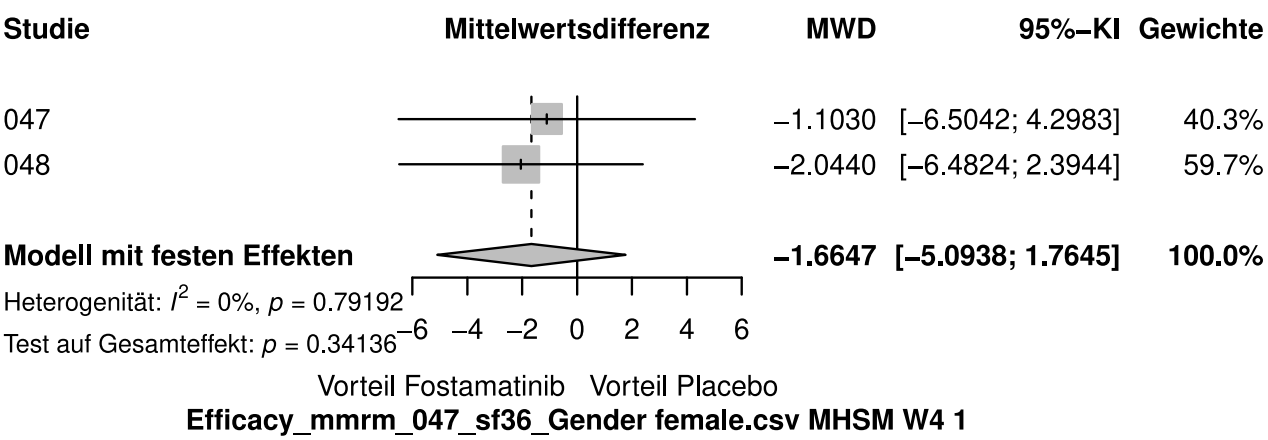
Efficacy_cont_047_Gender male.csv WHO W12 3



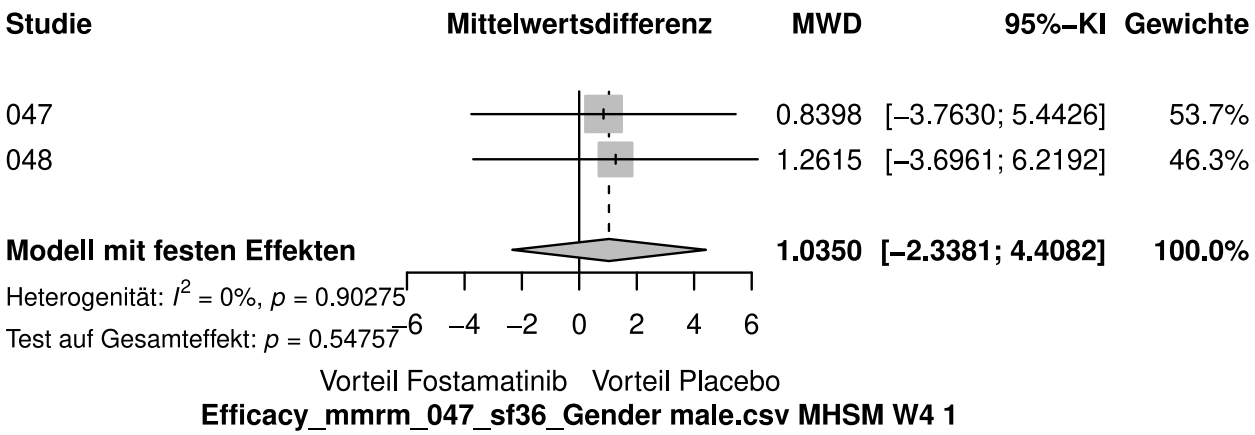
Efficacy_cont_047_Gender female.csv WHO W24 4



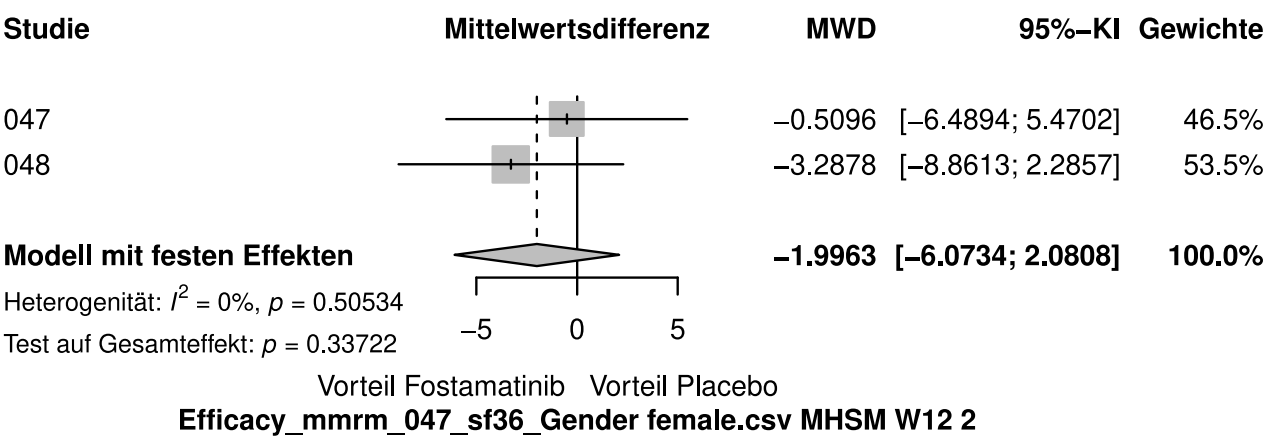
Efficacy_cont_047_Gender male.csv WHO W24 4



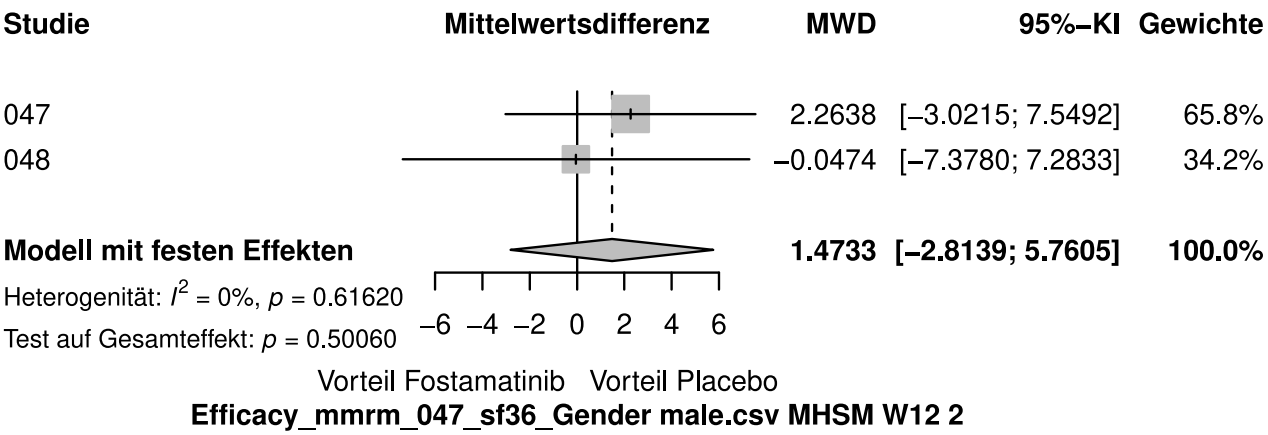
Efficacy_mmrm_047_sf36_Gender female.csv MHSM W4 1



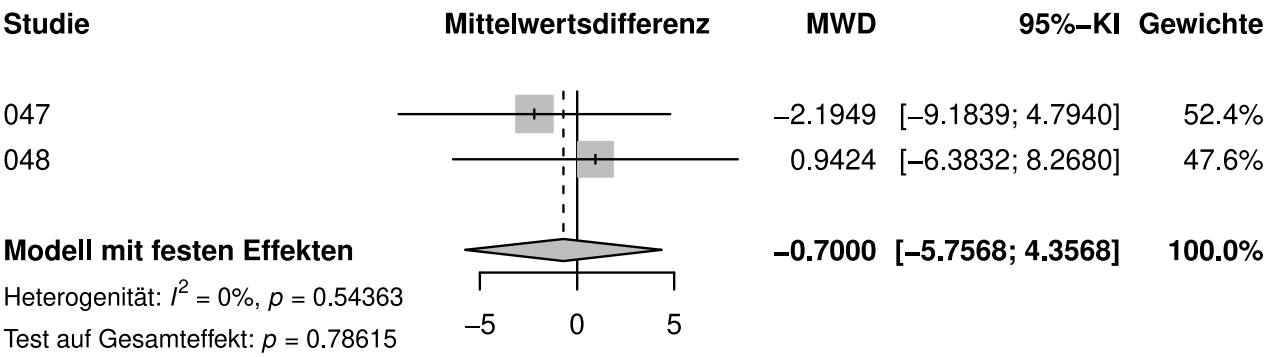
Efficacy_mmrm_047_sf36_Gender male.csv MHSM W4 1



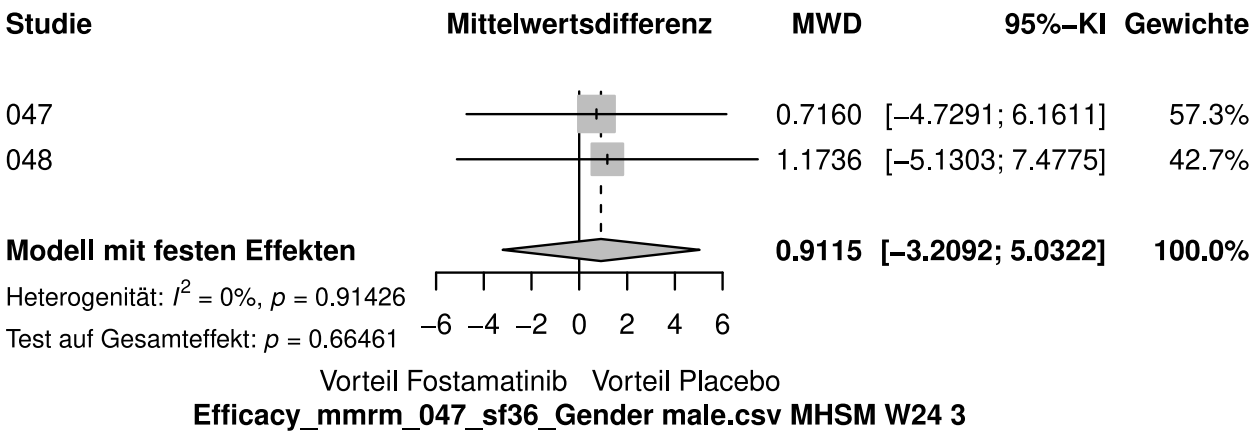
Efficacy_mmrm_047_sf36_Gender female.csv MHSM W12 2



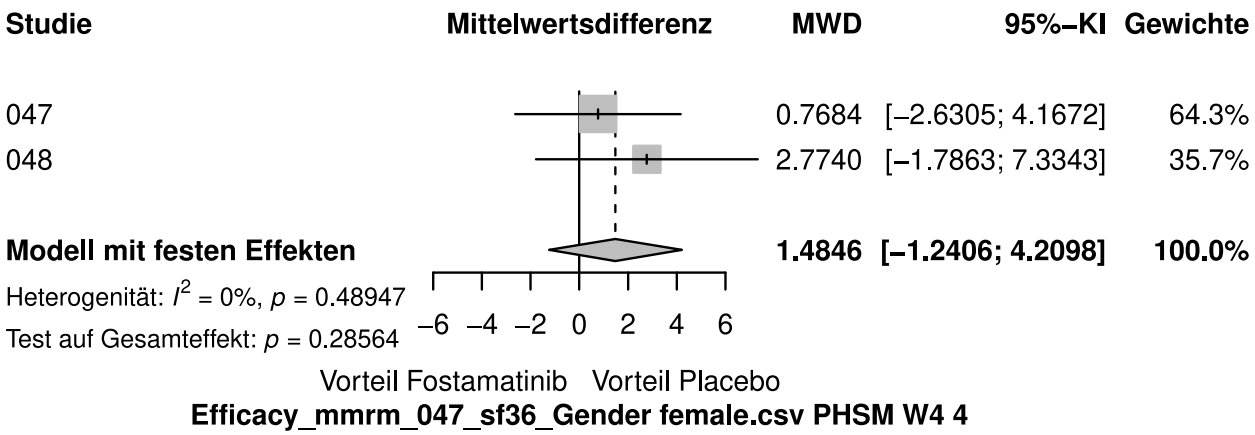
Efficacy_mmrm_047_sf36_Gender male.csv MHSM W12 2



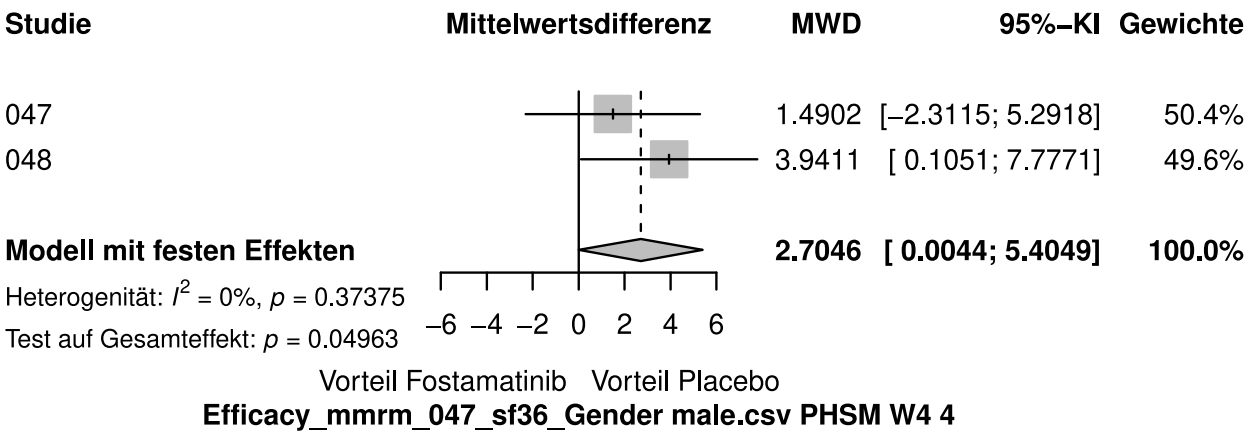
Efficacy_mmrm_047_sf36_Gender female.csv MHSM W24 3



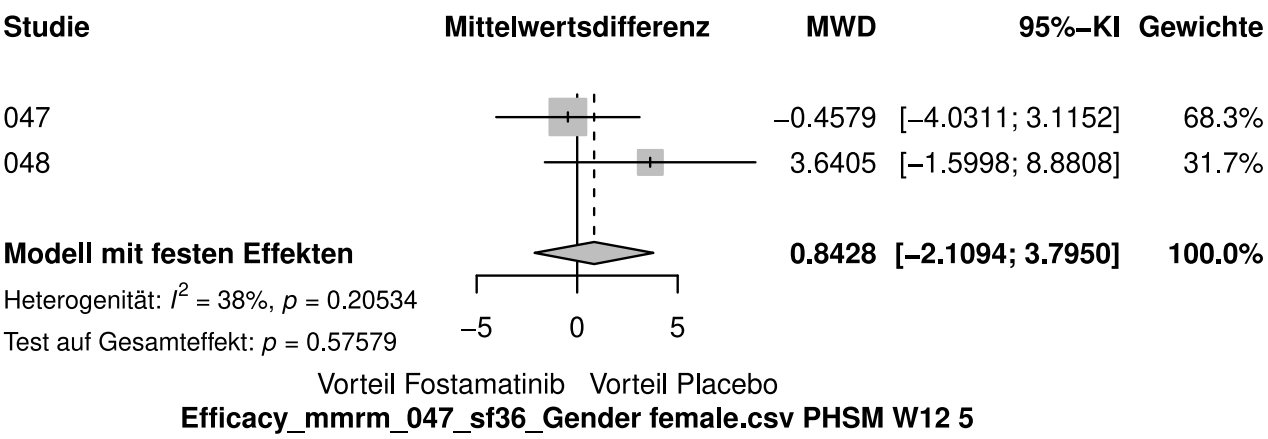
Efficacy_mmrm_047_sf36_Gender male.csv MHSM W24 3



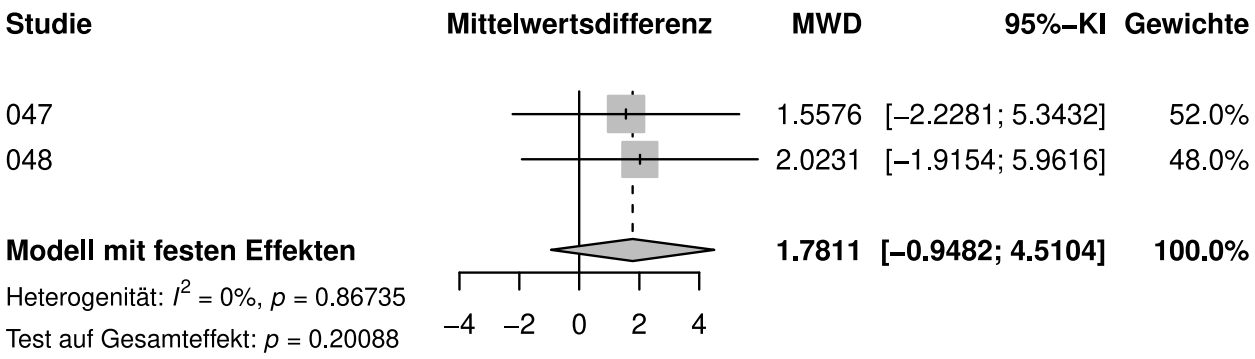
Efficacy_mmrm_047_sf36_Gender female.csv PHSM W4 4



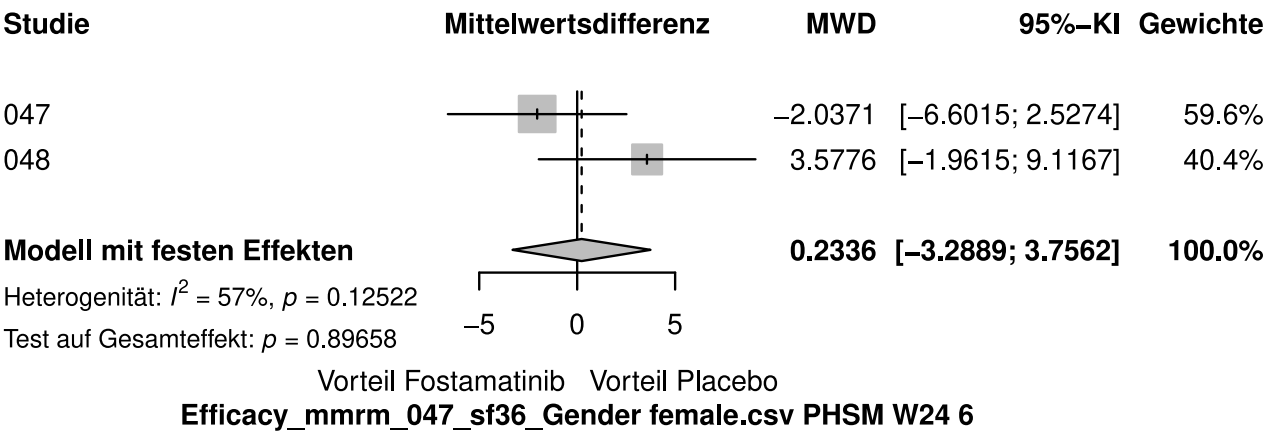
Efficacy_mmrm_047_sf36_Gender male.csv PHSM W4 4



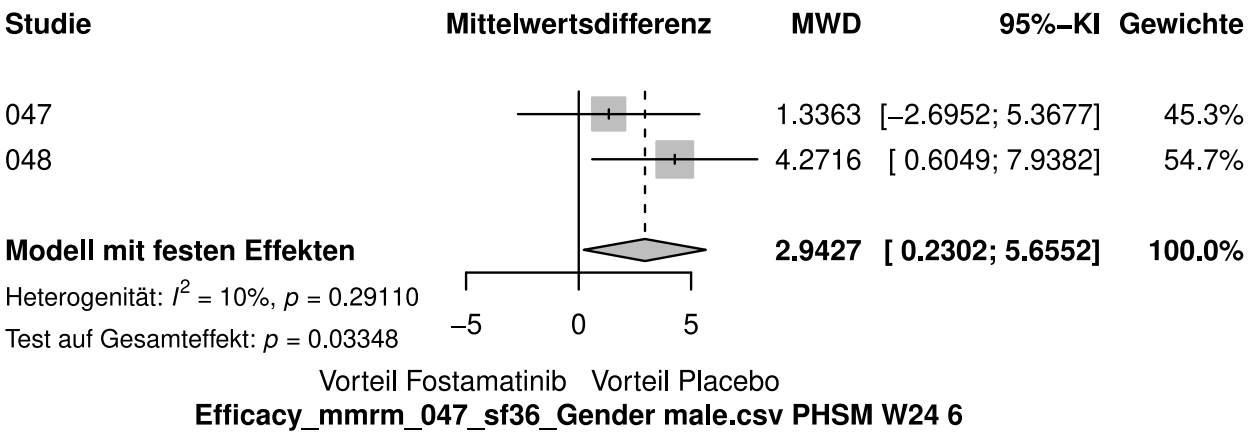
Efficacy_mmrm_047_sf36_Gender female.csv PHSM W12 5



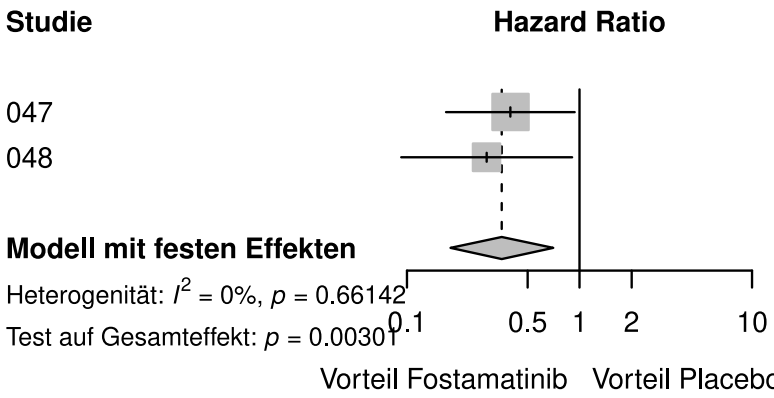
Efficacy_mmrm_047_sf36_Gender male.csv PHSM W12 5



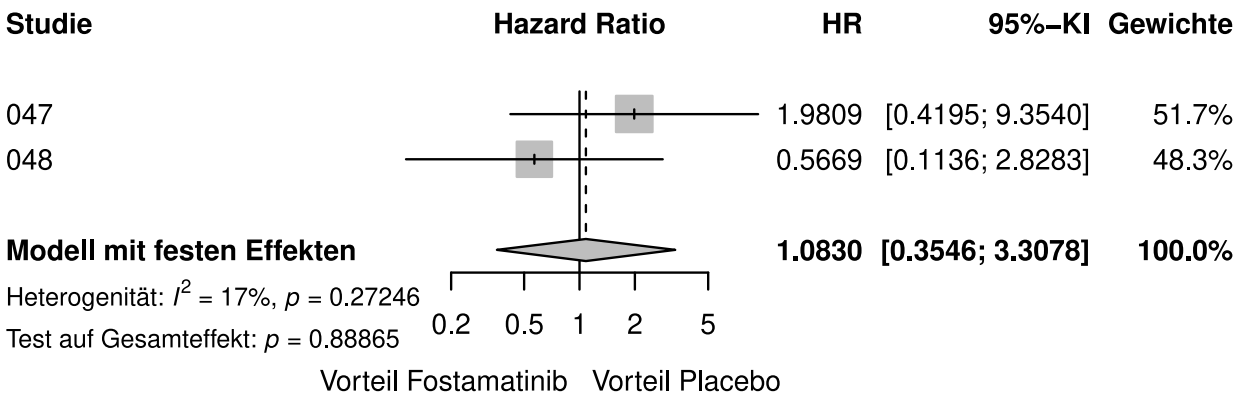
Efficacy_mmrm_047_sf36_Gender female.csv PHSM W24 6



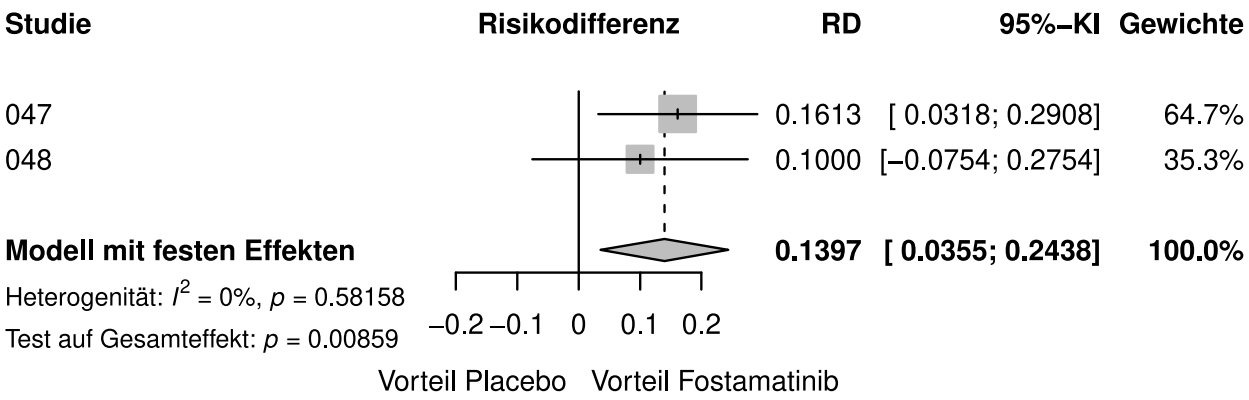
Efficacy_mmrm_047_sf36_Gender male.csv PHSM W24 6



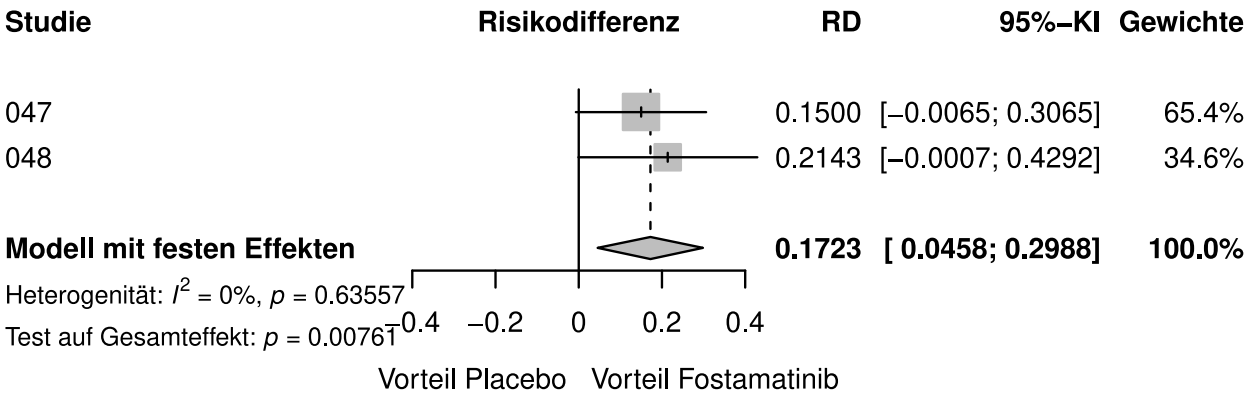
Efficacy_tte_047_Gender female.csv Use of rescue therapie over all/ Gender female 1



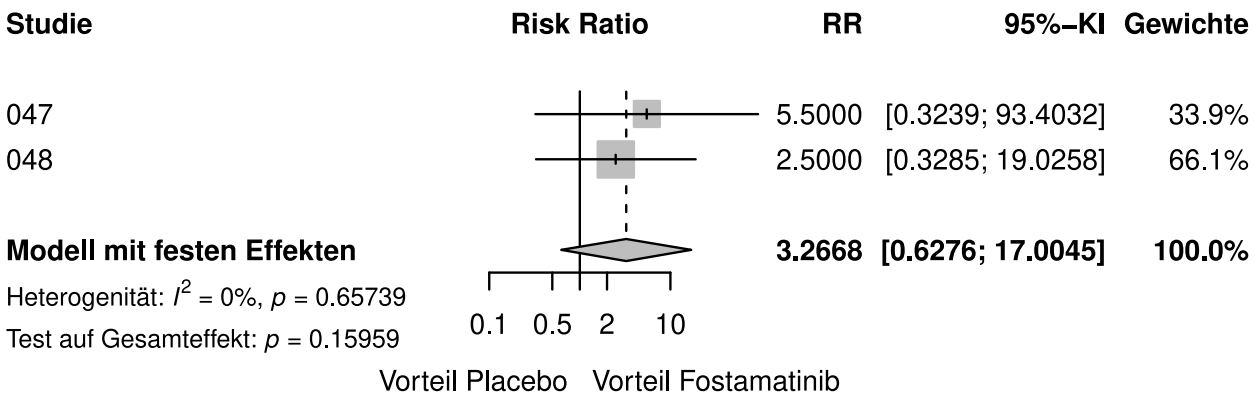
Efficacy_tte_047_Gender male.csv Use of rescue therapie over all/ Gender male 1



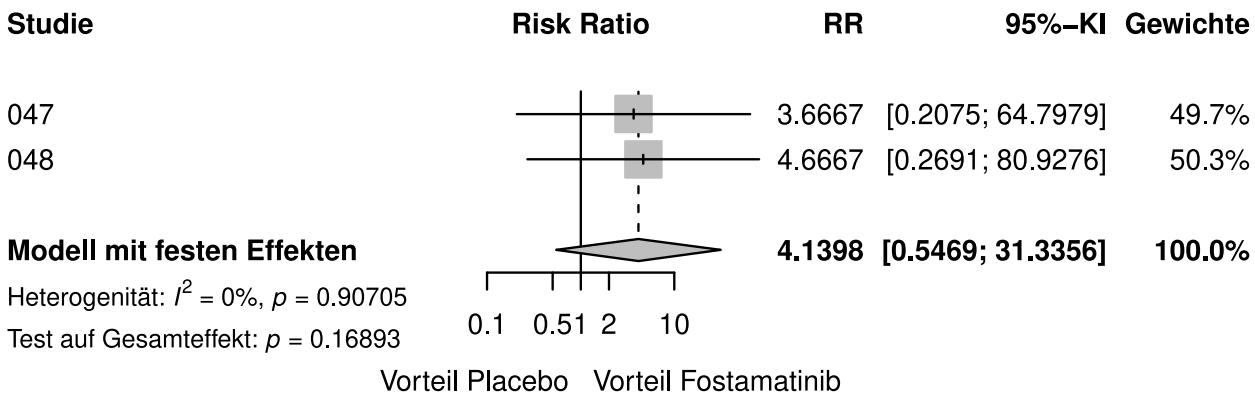
Efficacy_binary_047_Prior Splenectomy No.csv Stable platelet response at W24/ Prior Splenectomy No 1



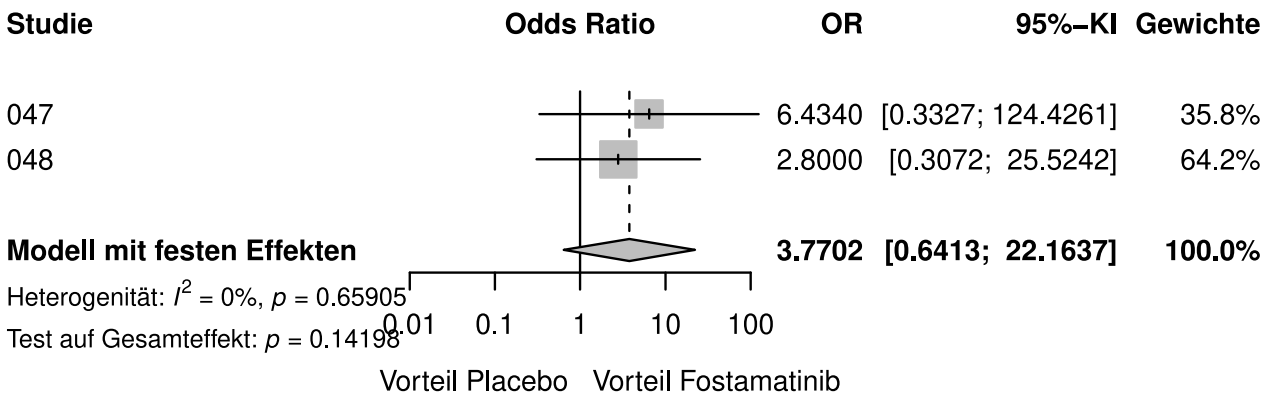
Efficacy_binary_047_Prior Splenectomy Yes.csv Stable platelet response at W24/ Prior Splenectomy Yes 1



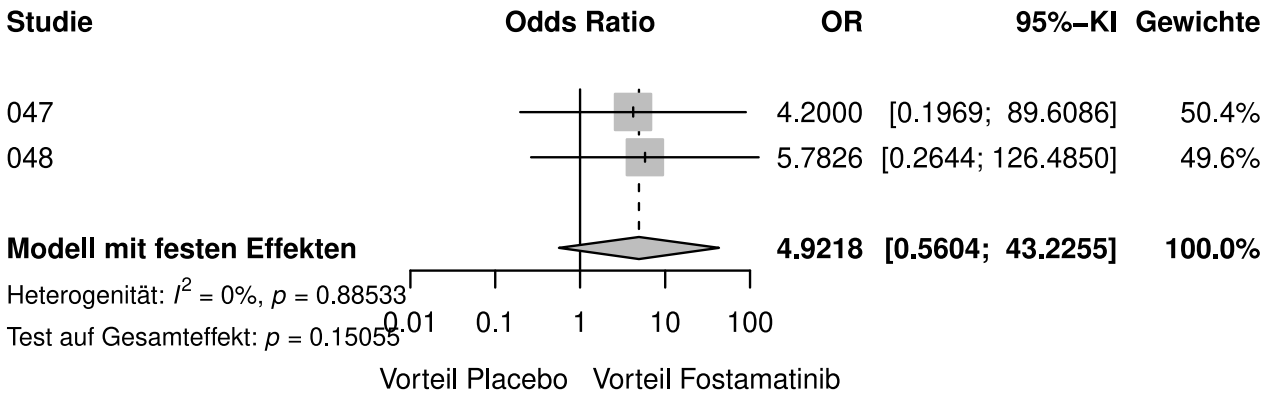
Efficacy_binary_047_Prior Splenectomy No.csv Stable platelet response at W24/ Prior Splenectomy No 2



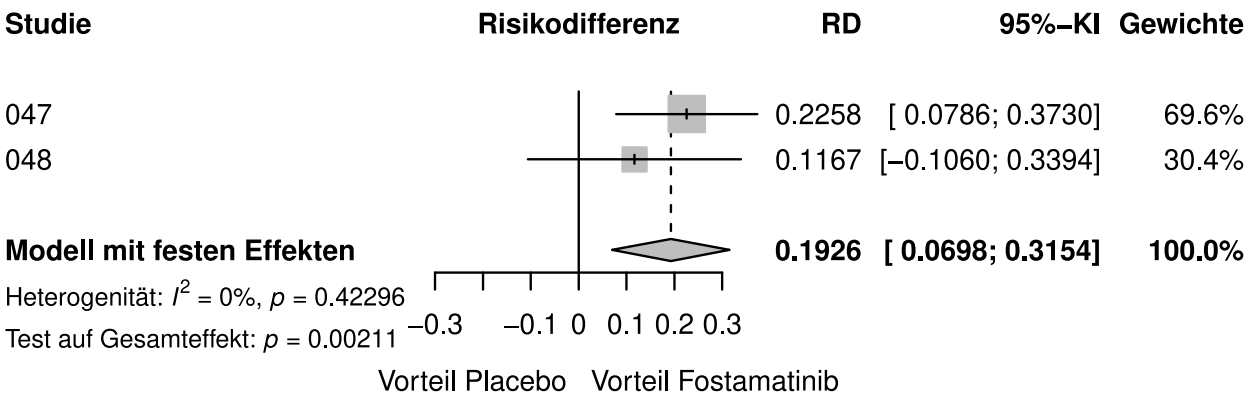
Efficacy_binary_047_Prior Splenectomy Yes.csv Stable platelet response at W24/ Prior Splenectomy Yes 2



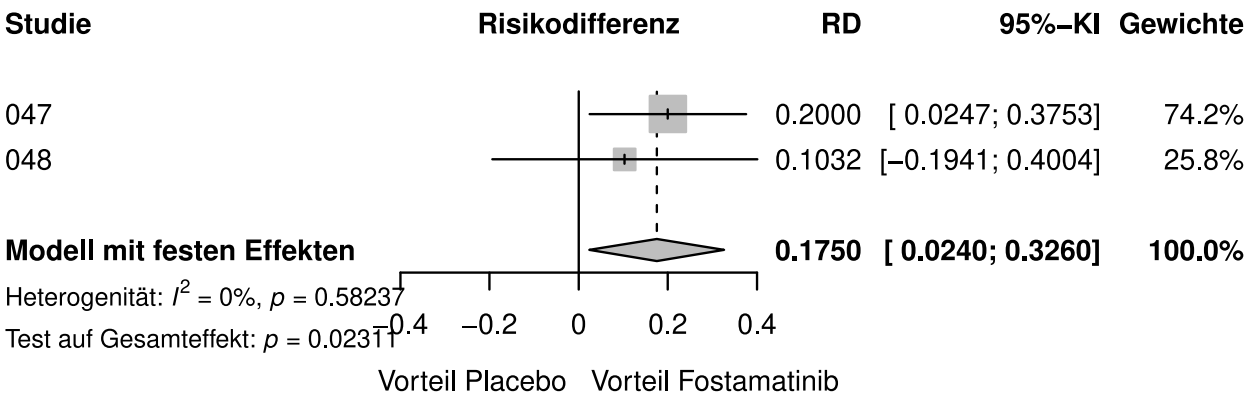
Efficacy_binary_047_Prior Splenectomy No.csv Stable platelet response at W24/ Prior Splenectomy No 3



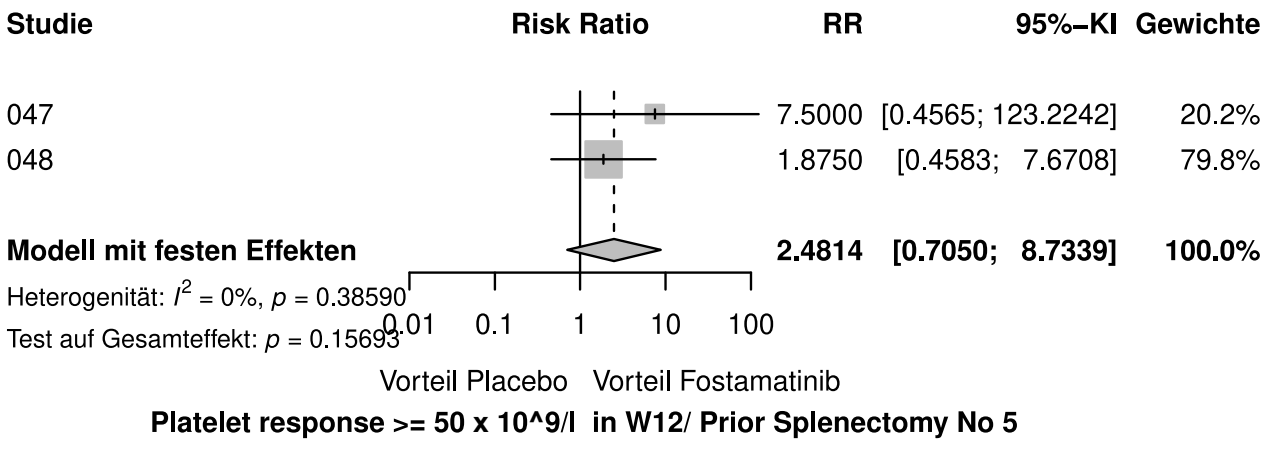
Efficacy_binary_047_Prior Splenectomy Yes.csv Stable platelet response at W24/ Prior Splenectomy Yes 3



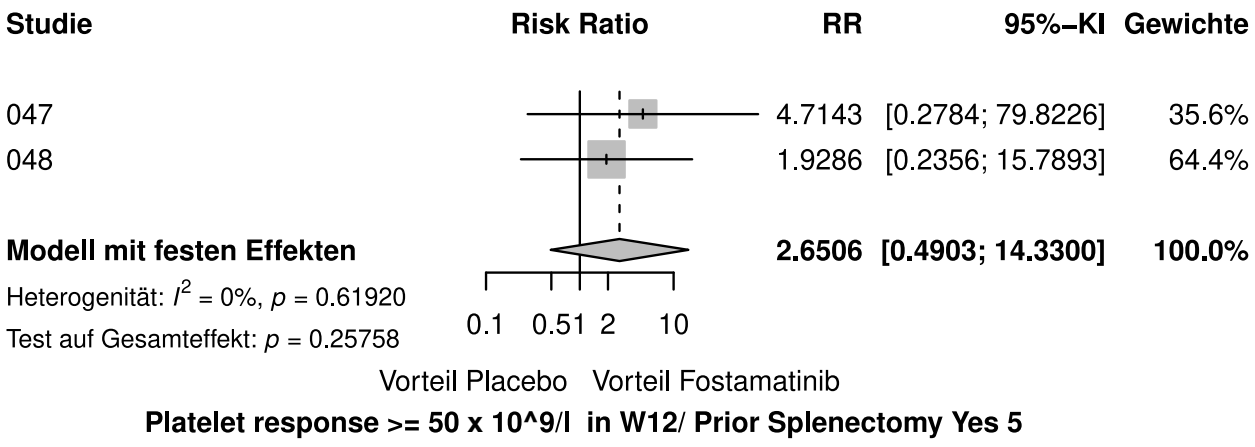
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Prior Splenectomy No 4



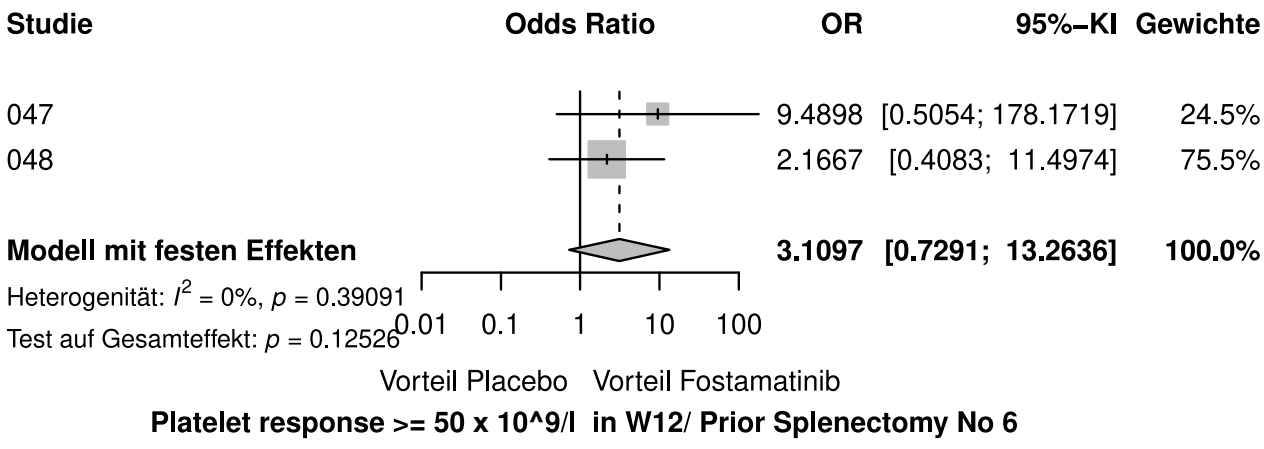
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Prior Splenectomy Yes 4



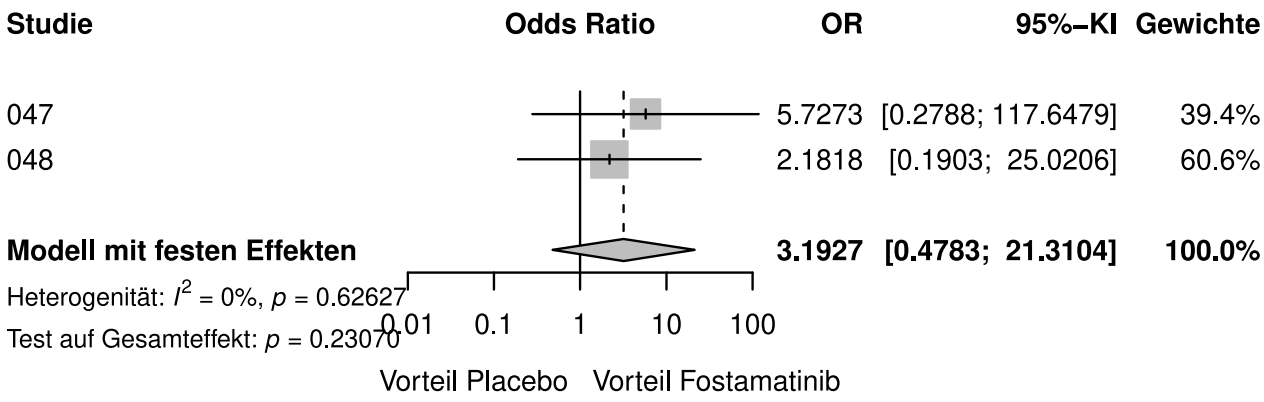
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Prior Splenectomy No 5



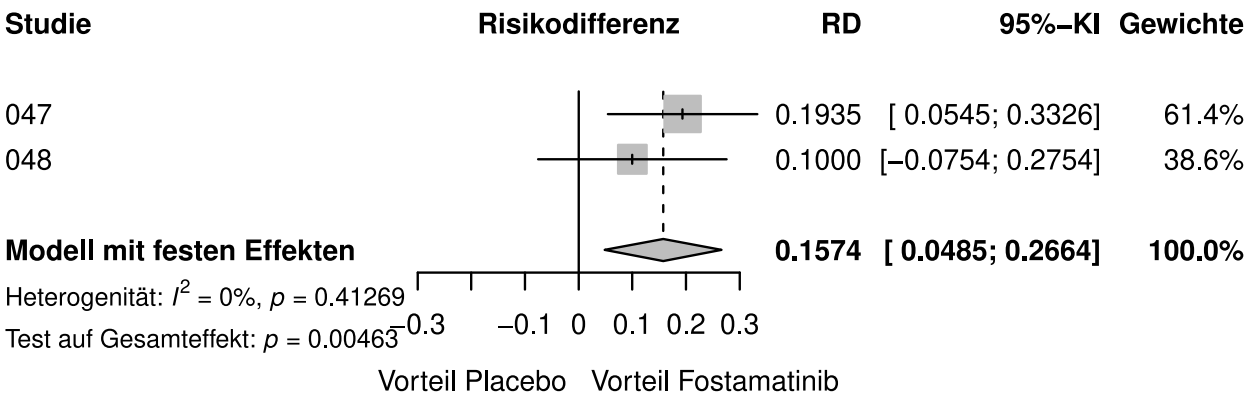
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Prior Splenectomy Yes 5



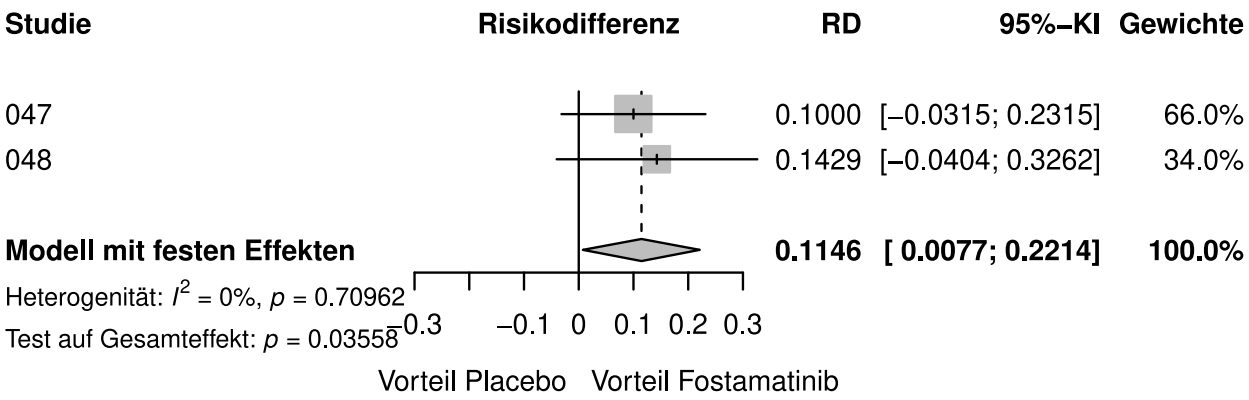
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Prior Splenectomy No 6



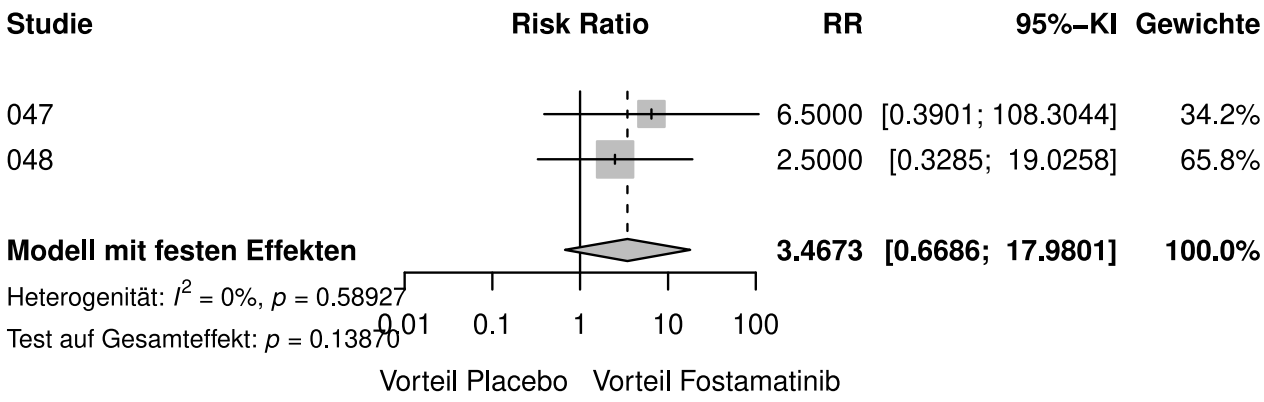
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Prior Splenectomy Yes 6



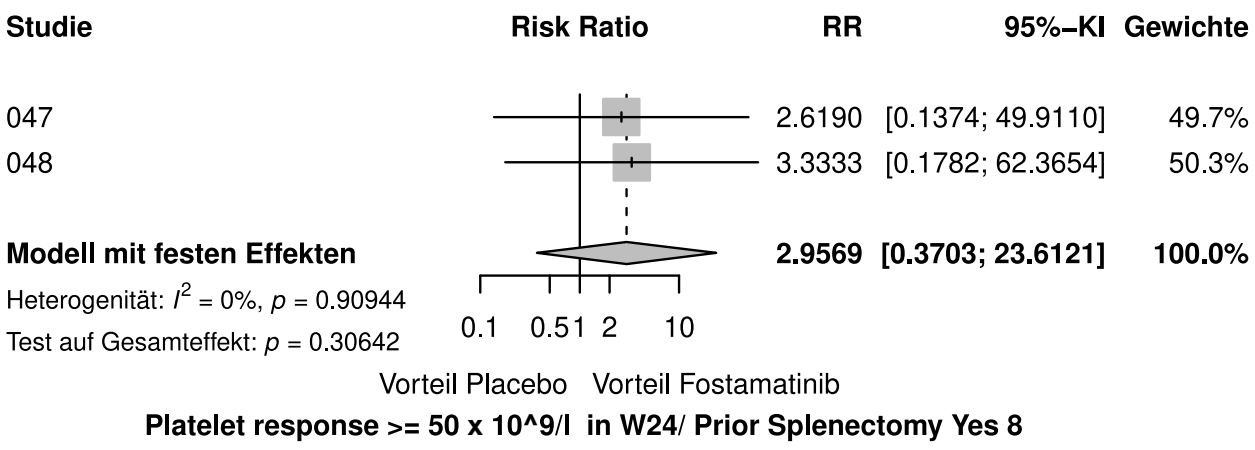
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Prior Splenectomy No 7



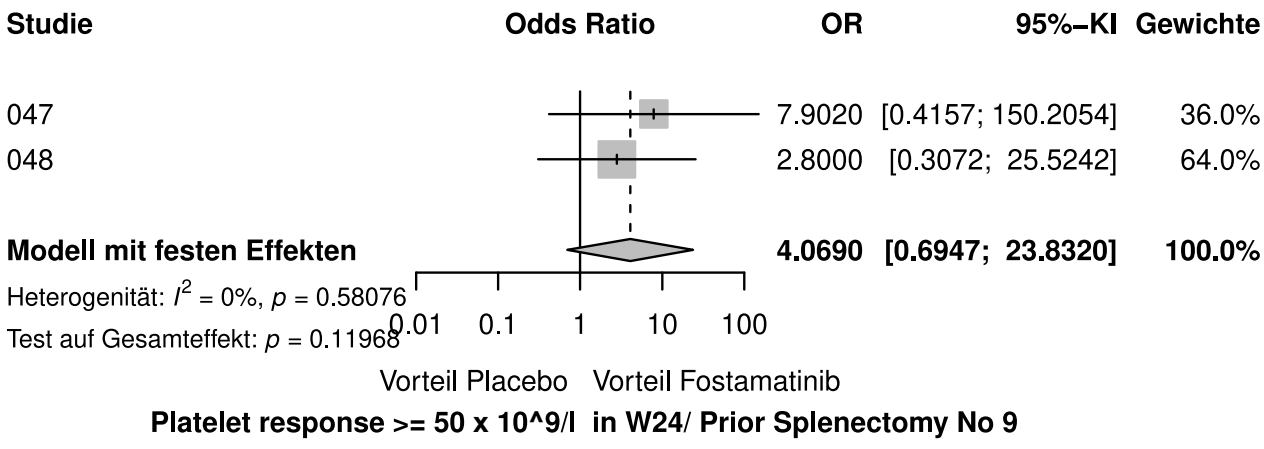
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Prior Splenectomy Yes 7



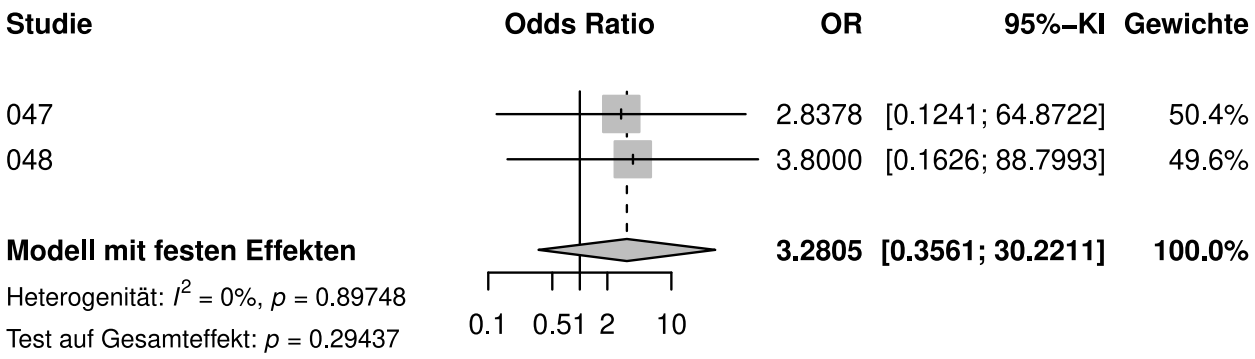
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Prior Splenectomy No 8



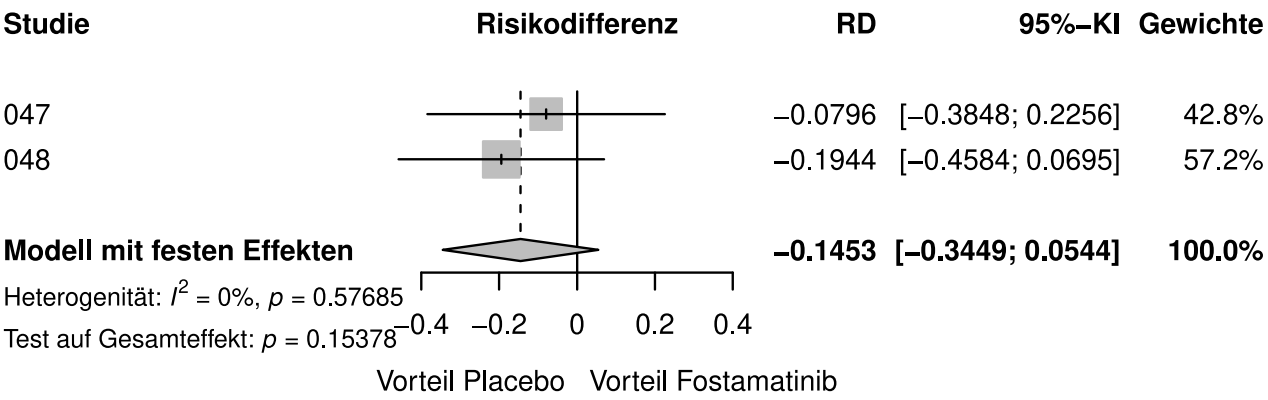
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Prior Splenectomy Yes 8



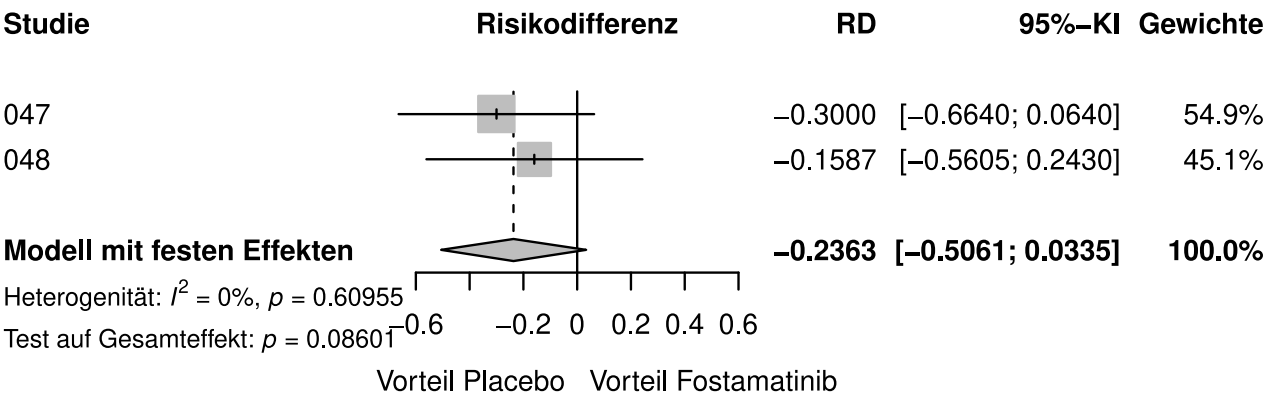
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Prior Splenectomy No 9



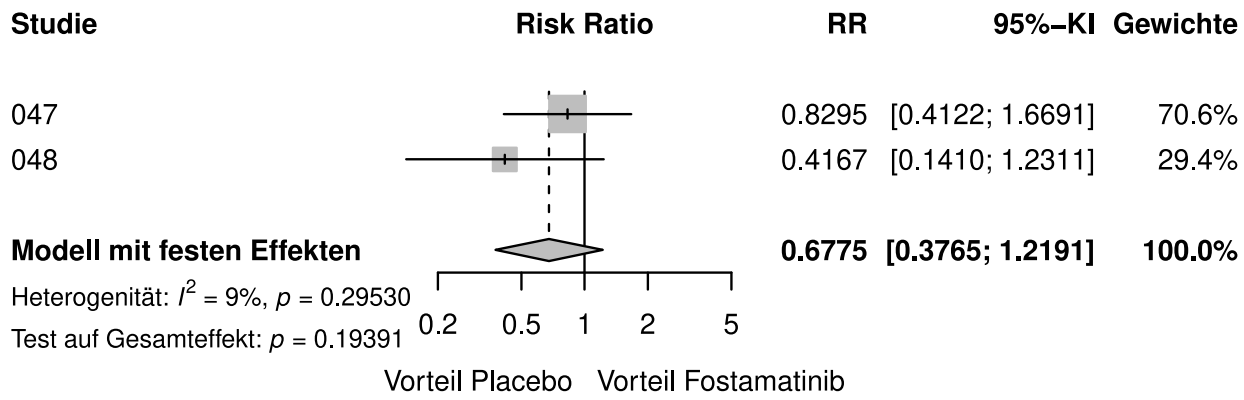
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Prior Splenectomy Yes 9



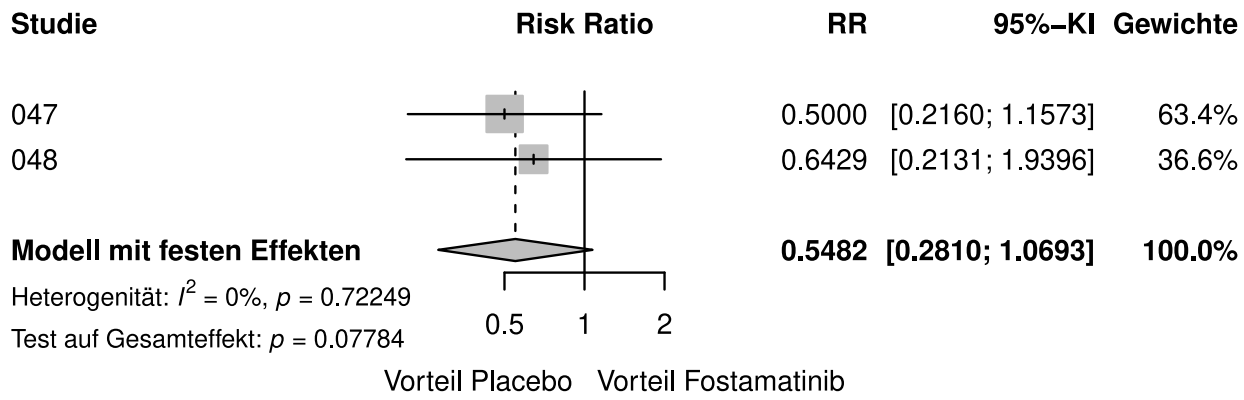
Efficacy_binary_047_Prior Splenectomy No.csv Use of rescue therapy over all/ Prior Splenectomy No 10



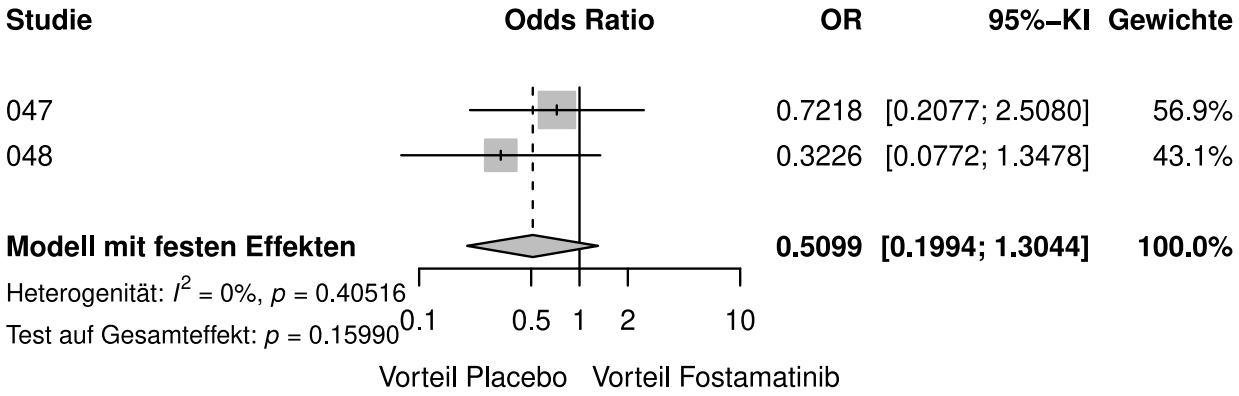
Efficacy_binary_047_Prior Splenectomy Yes.csv Use of rescue therapy over all/ Prior Splenectomy Yes 10



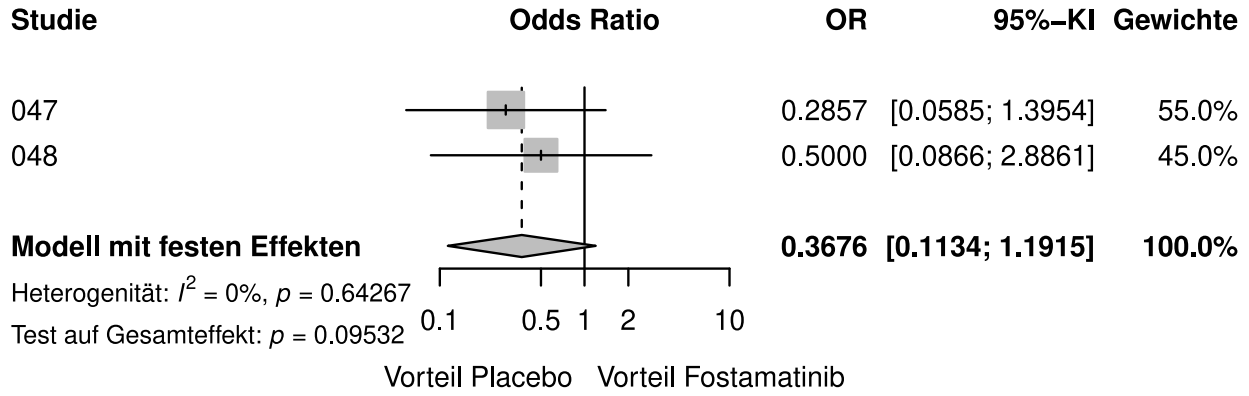
Efficacy_binary_047_Prior Splenectomy No.csv Use of rescue therapy over all/ Prior Splenectomy No 11



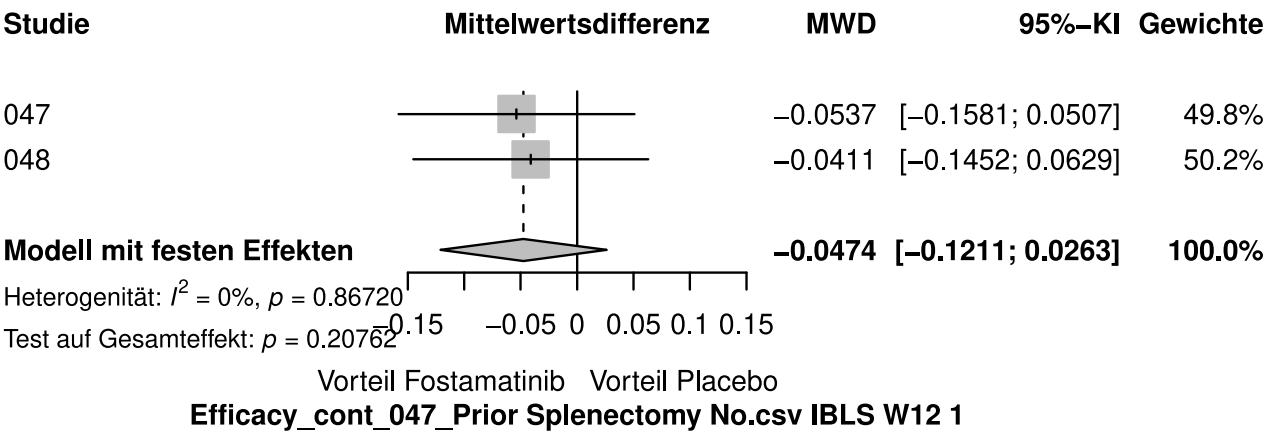
Efficacy_binary_047_Prior Splenectomy Yes.csv Use of rescue therapy over all/ Prior Splenectomy Yes 11



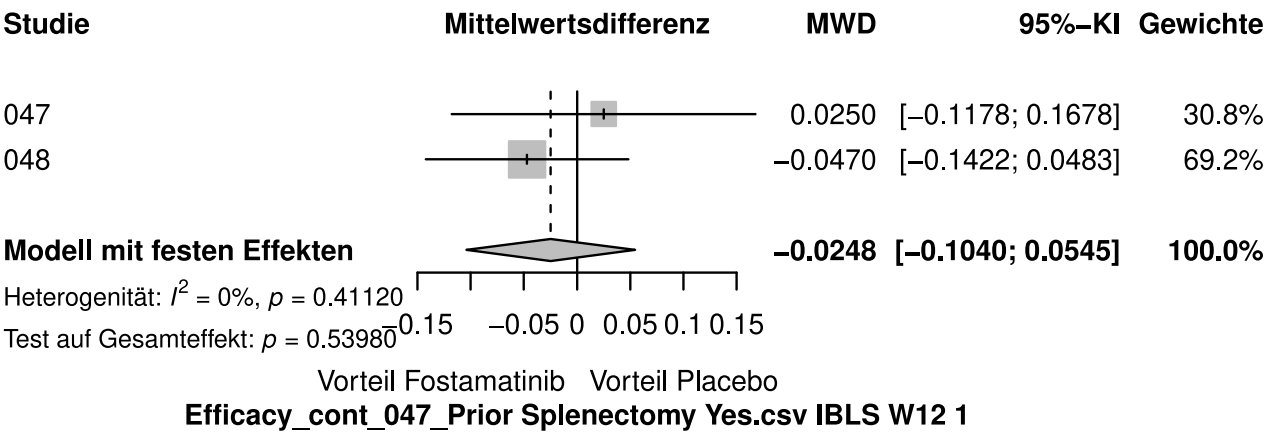
Efficacy_binary_047_Prior Splenectomy No.csv Use of rescue therapy over all/ Prior Splenectomy No 12



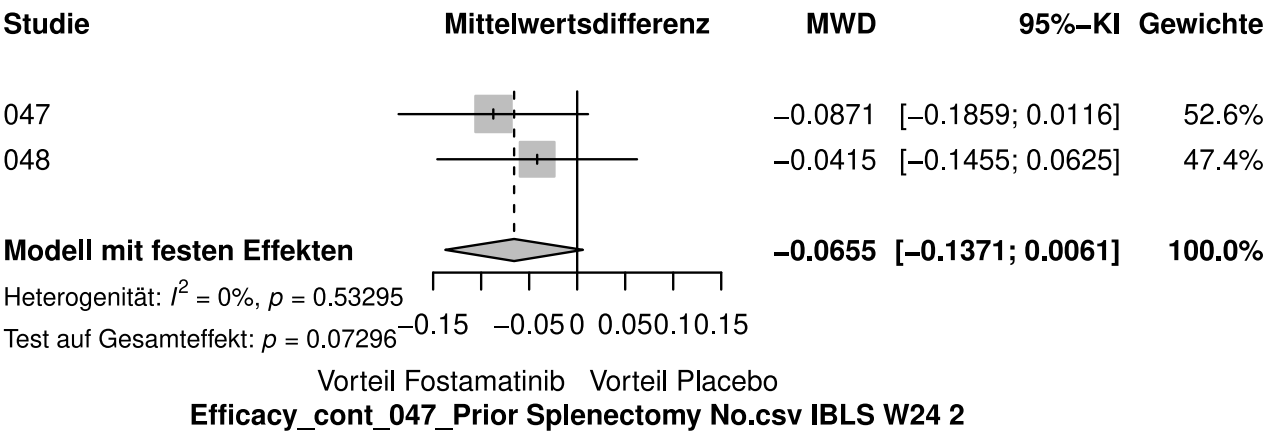
Efficacy_binary_047_Prior Splenectomy Yes.csv Use of rescue therapy over all/ Prior Splenectomy Yes 12



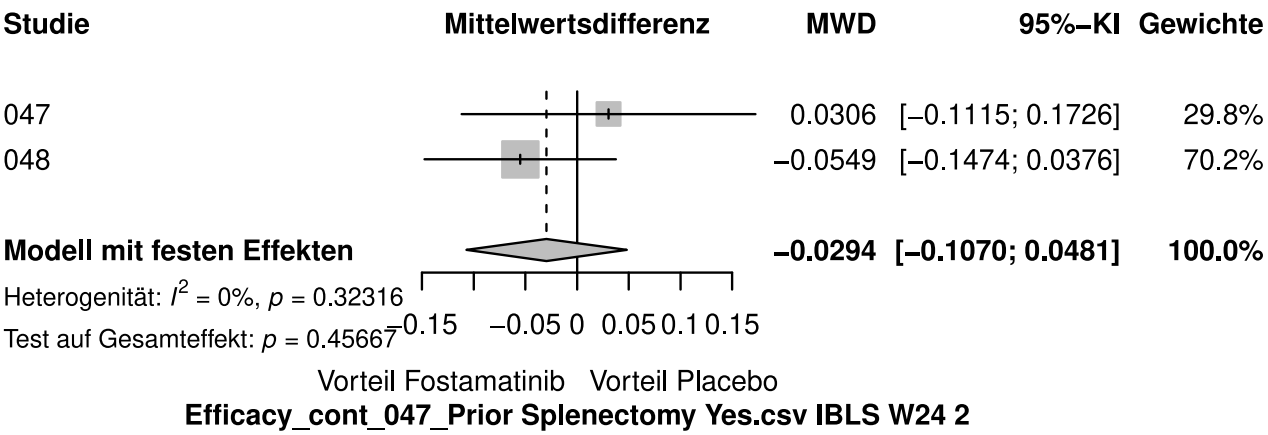
Efficacy_cont_047_Prior Splenectomy No.csv IBLS W12 1



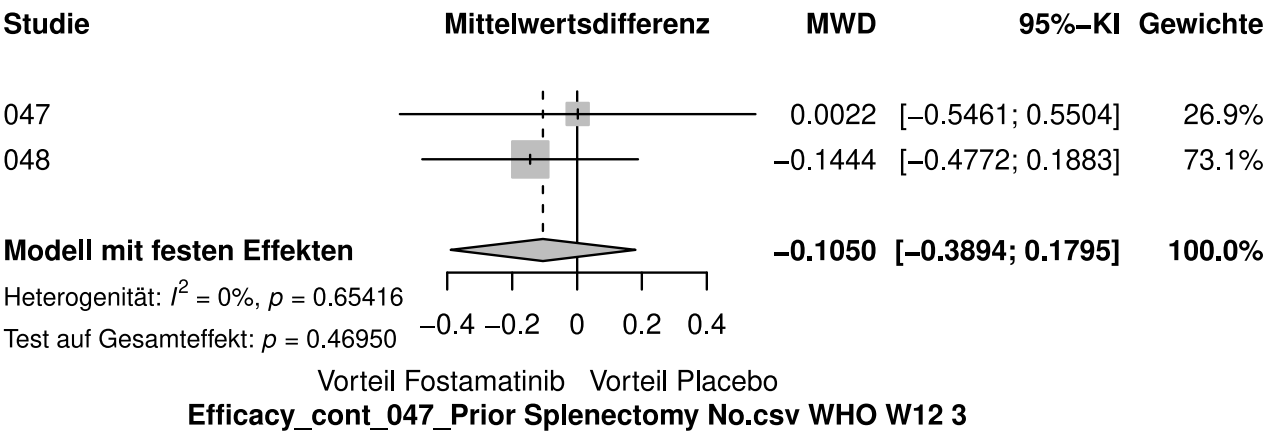
Efficacy_cont_047_Prior Splenectomy Yes.csv IBLS W12 1



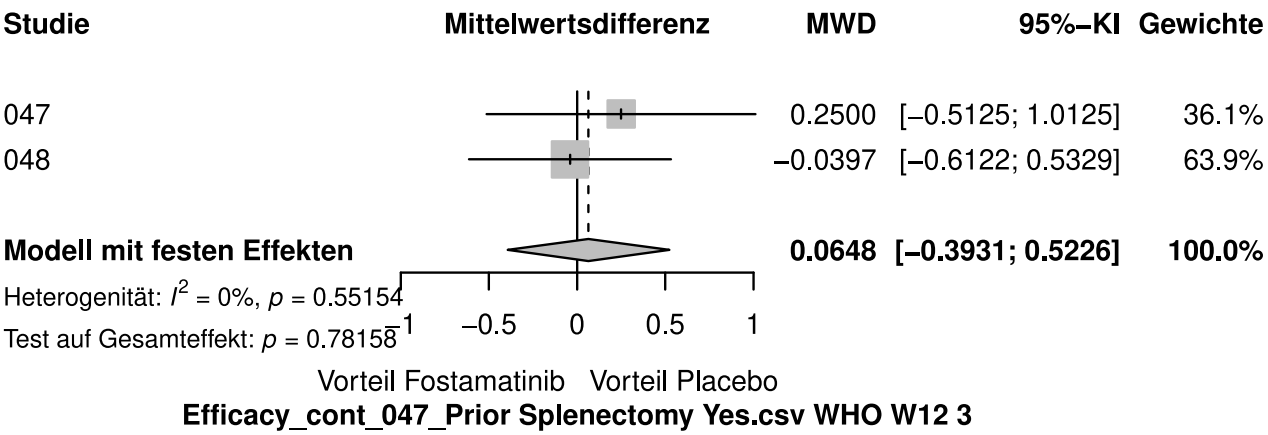
Efficacy_cont_047_Prior Splenectomy No.csv IBLS W24 2



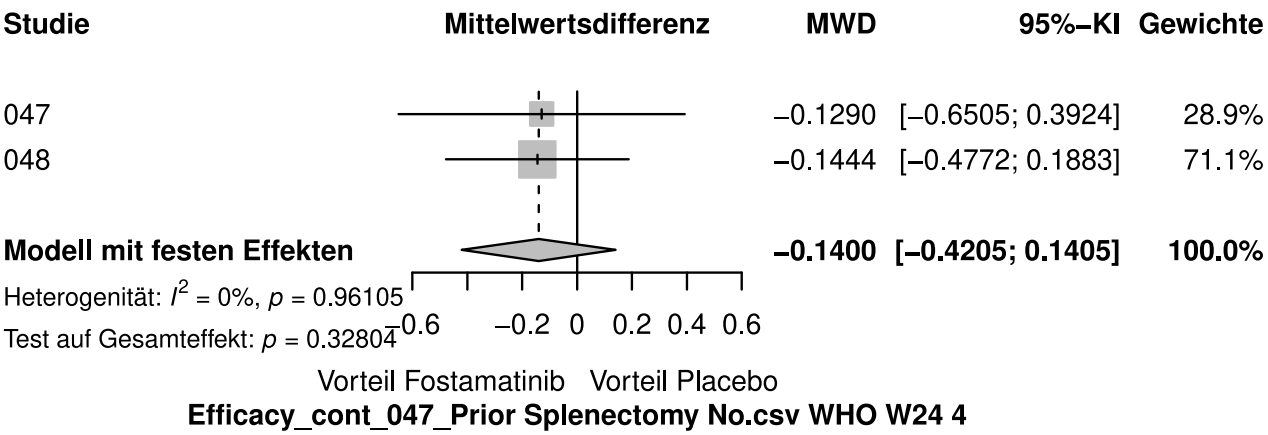
Efficacy_cont_047_Prior Splenectomy Yes.csv IBLS W24 2



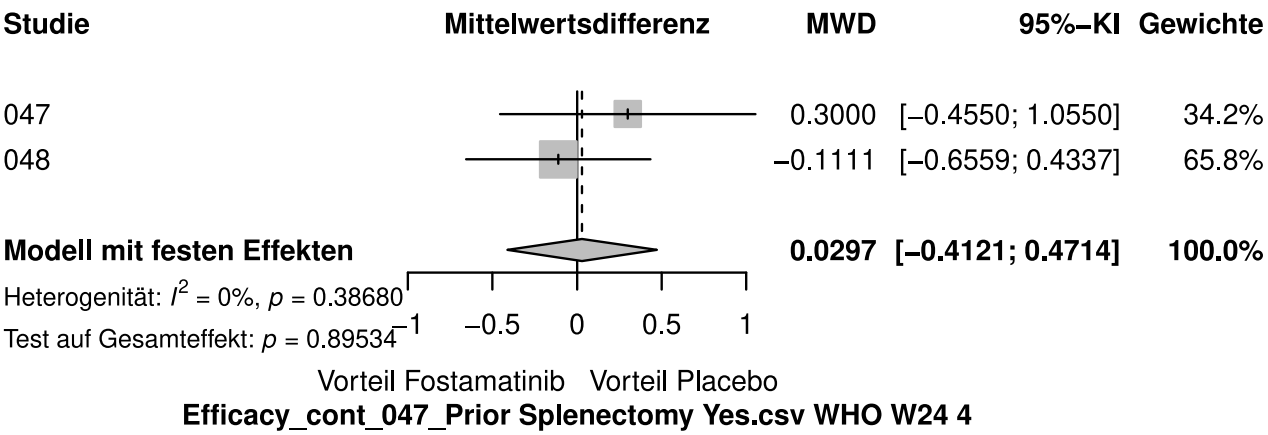
Efficacy_cont_047_Prior Splenectomy No.csv WHO W12 3



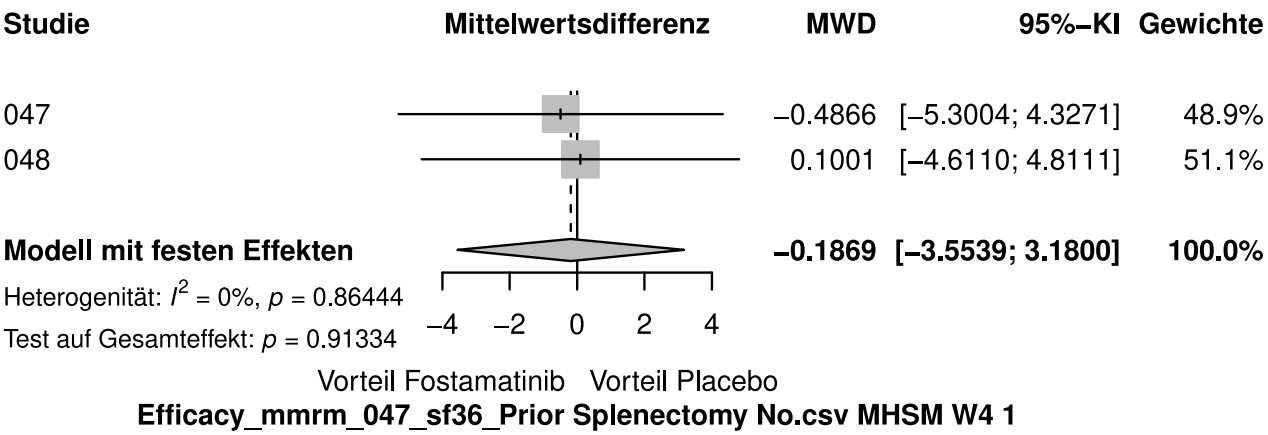
Efficacy_cont_047_Prior Splenectomy Yes.csv WHO W12 3



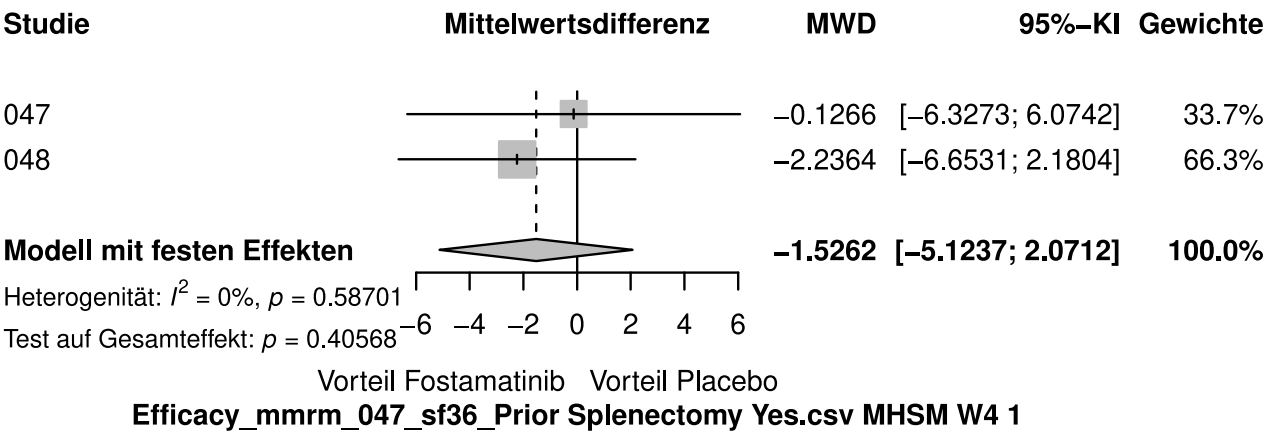
Efficacy_cont_047_Prior Splenectomy No.csv WHO W24 4



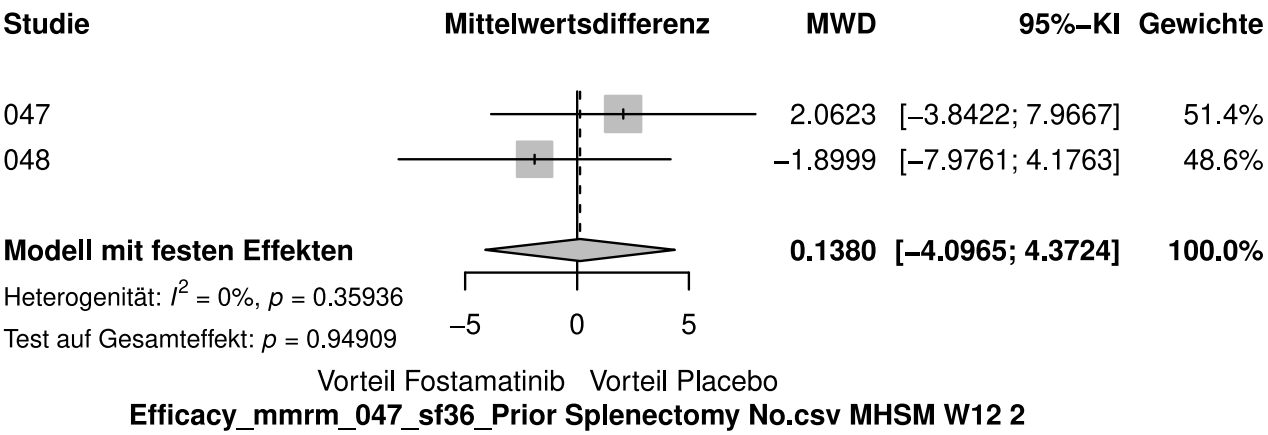
Efficacy_cont_047_Prior Splenectomy Yes.csv WHO W24 4



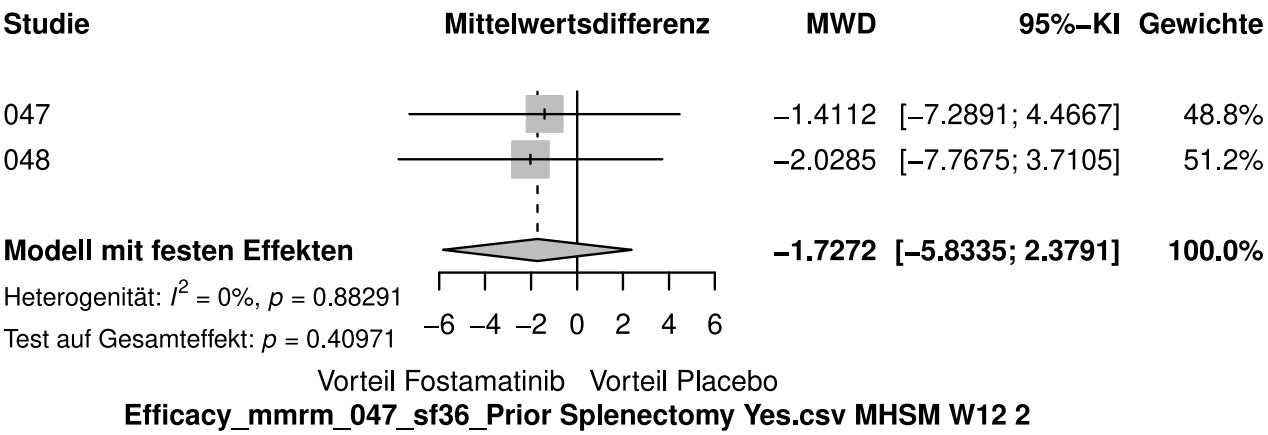
Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior Splenectomy No.csv MHSM W4 1



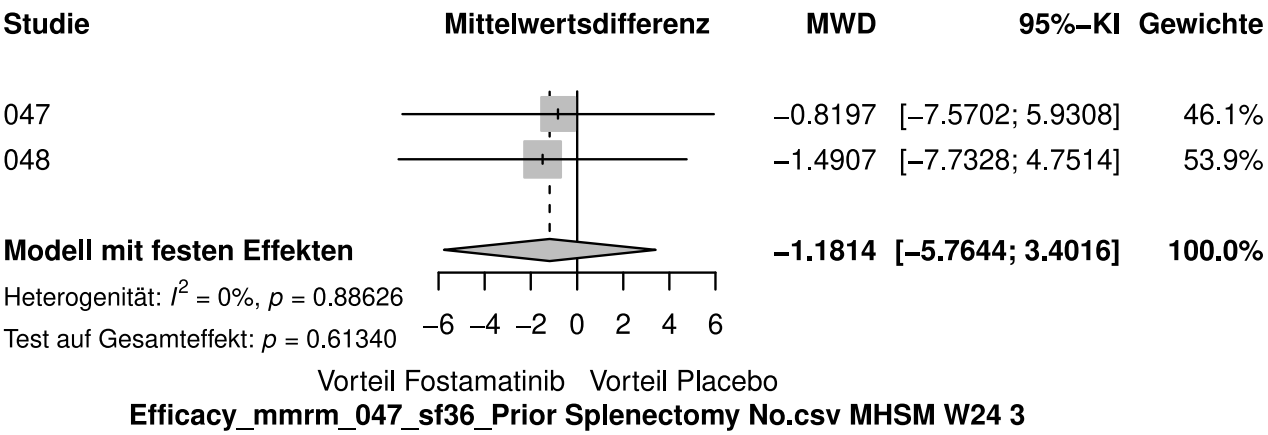
Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior Splenectomy Yes.csv MHSM W4 1



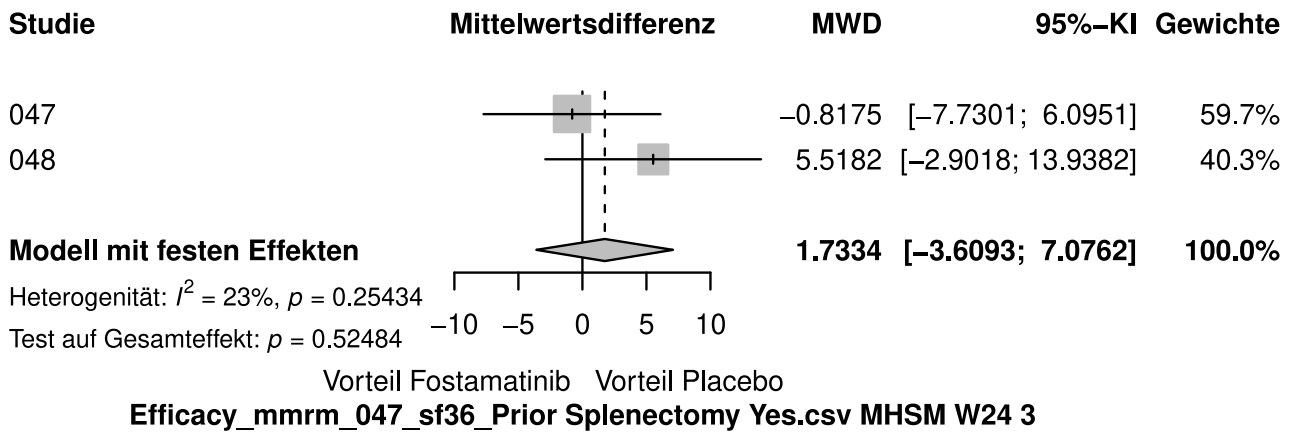
Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior Splenectomy No.csv MHSM W12 2



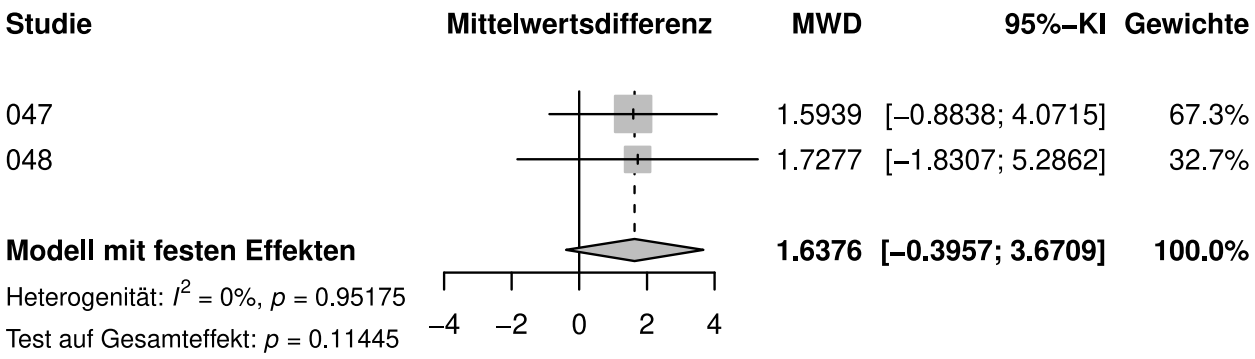
Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior Splenectomy Yes.csv MHSM W12 2



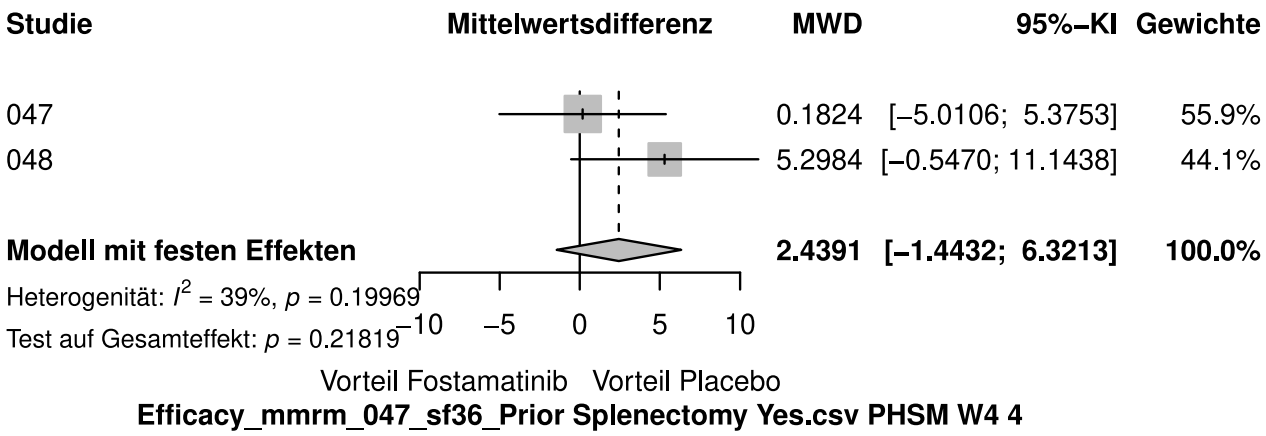
Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior Splenectomy No.csv MHSM W24 3



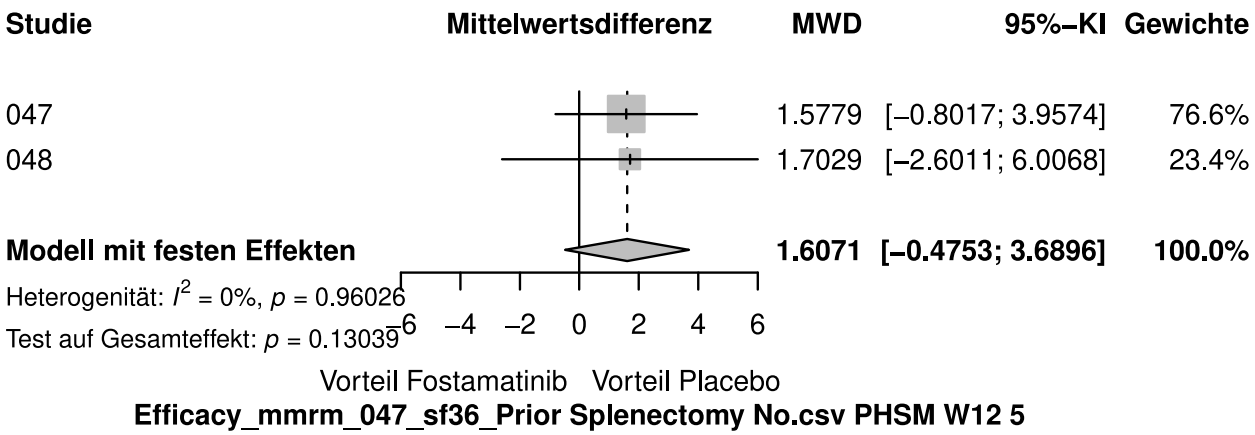
Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior Splenectomy Yes.csv MHSM W24 3



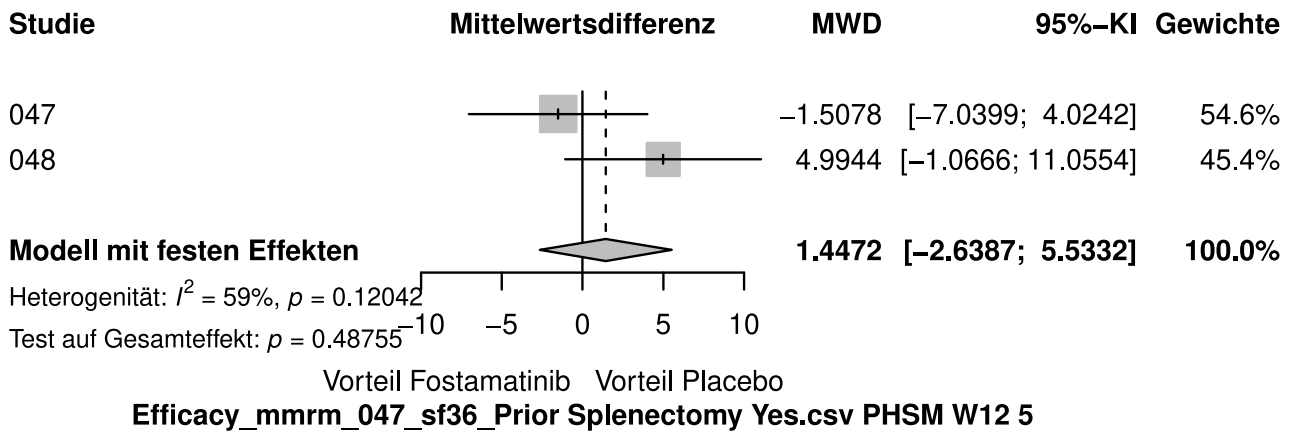
Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior Splenectomy No.csv PHSM W4 4



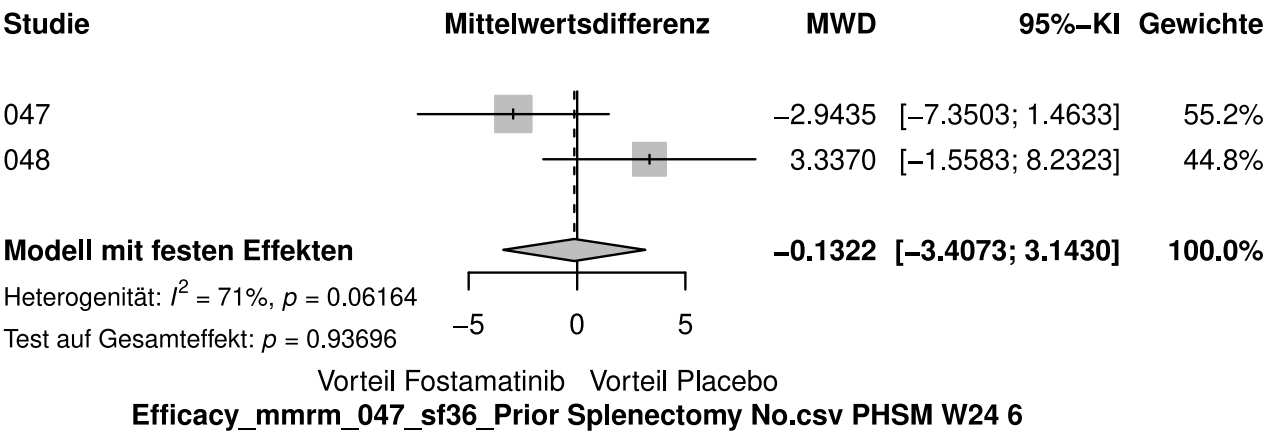
Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior Splenectomy Yes.csv PHSM W4 4



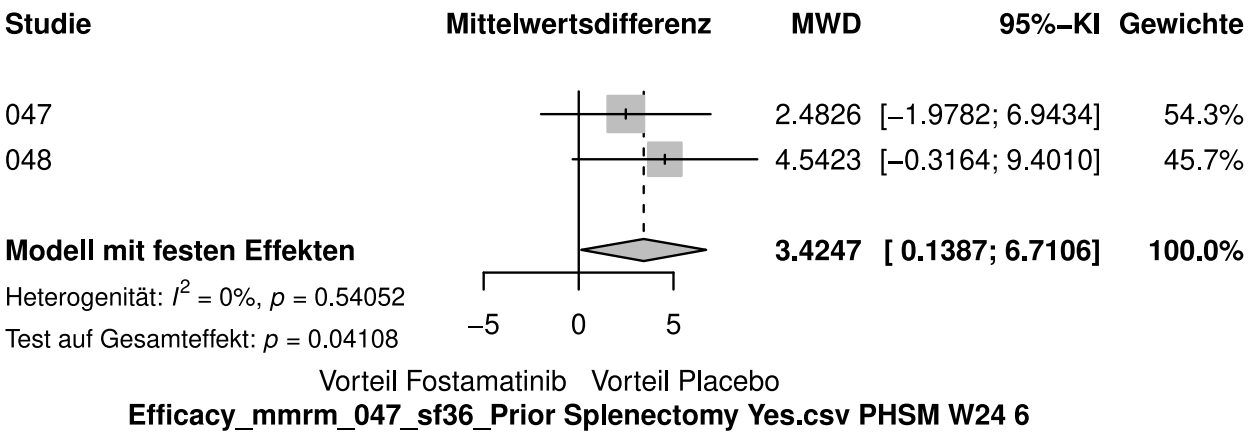
Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior Splenectomy No.csv PHSM W12 5



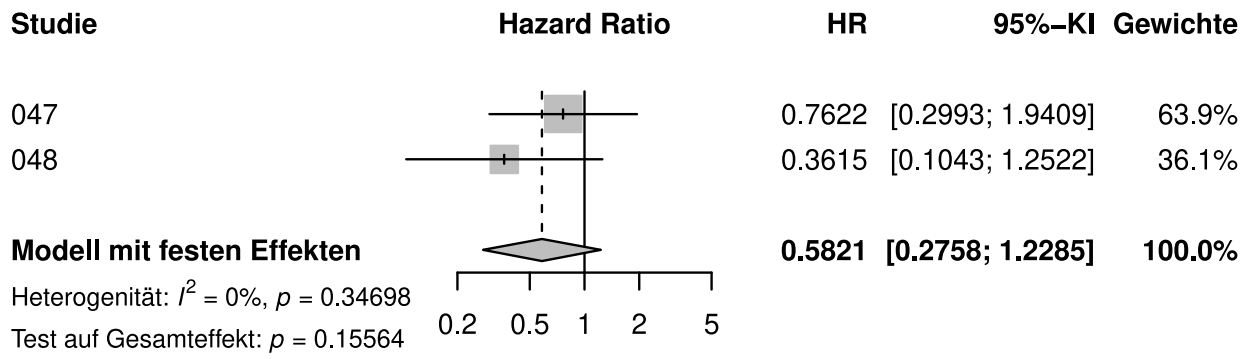
Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior Splenectomy Yes.csv PHSM W12 5



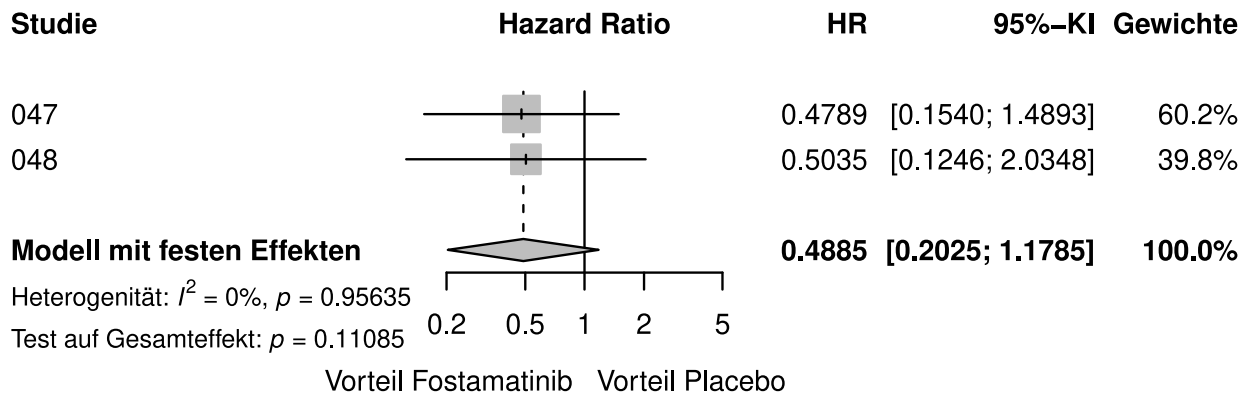
Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior Splenectomy No.csv PHSM W24 6



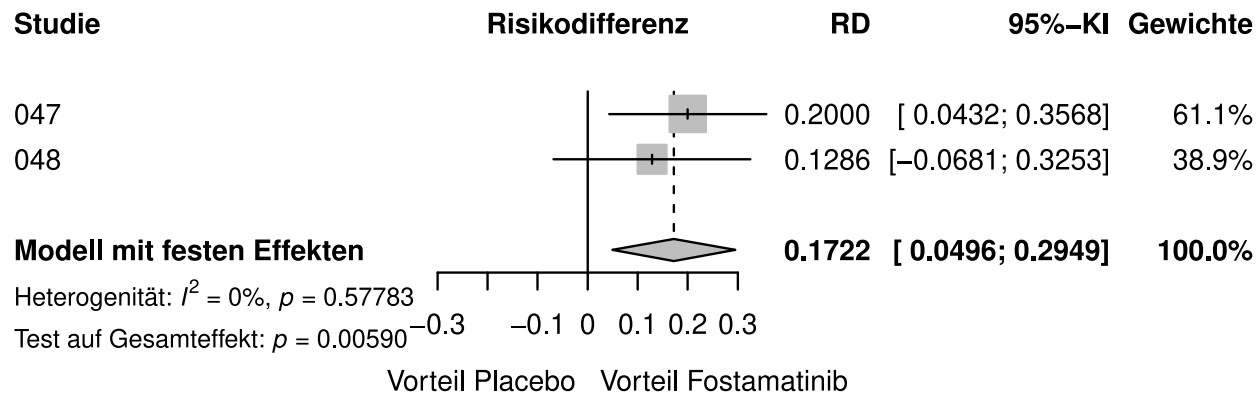
Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior Splenectomy Yes.csv PHSM W24 6



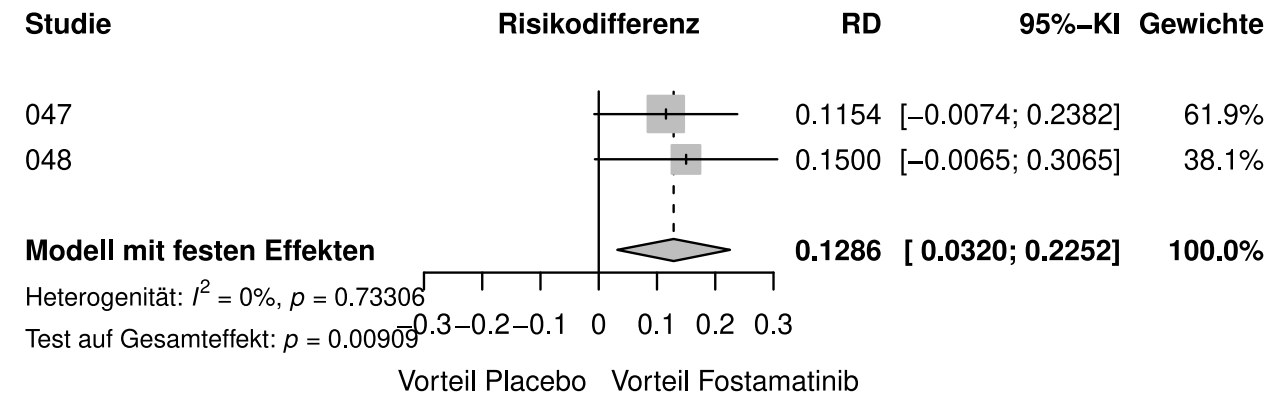
Efficacy_tte_047_Prior Splenectomy No.csv Use of rescue therapie over all/ Prior Splenectomy No 1



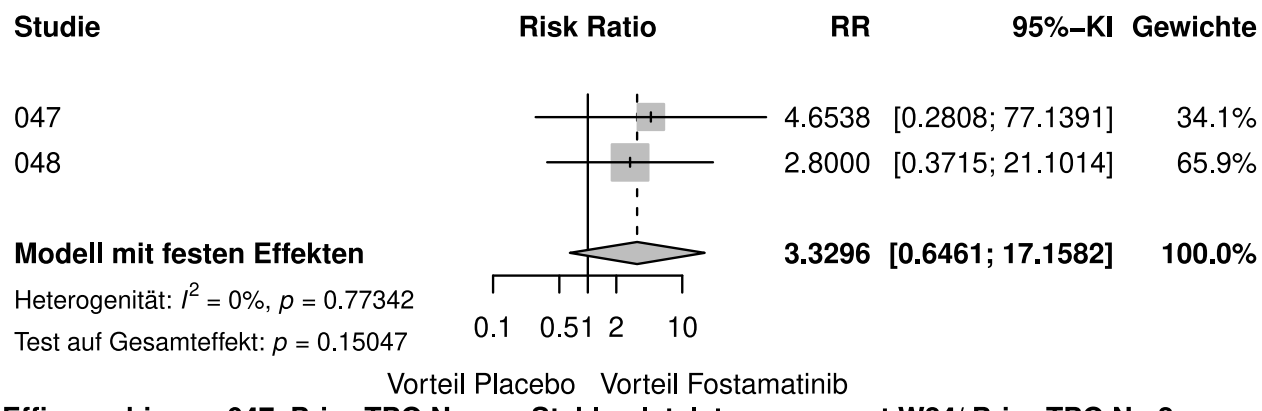
Efficacy_tte_047_Prior Splenectomy Yes.csv Use of rescue therapie over all/ Prior Splenectomy Yes 1



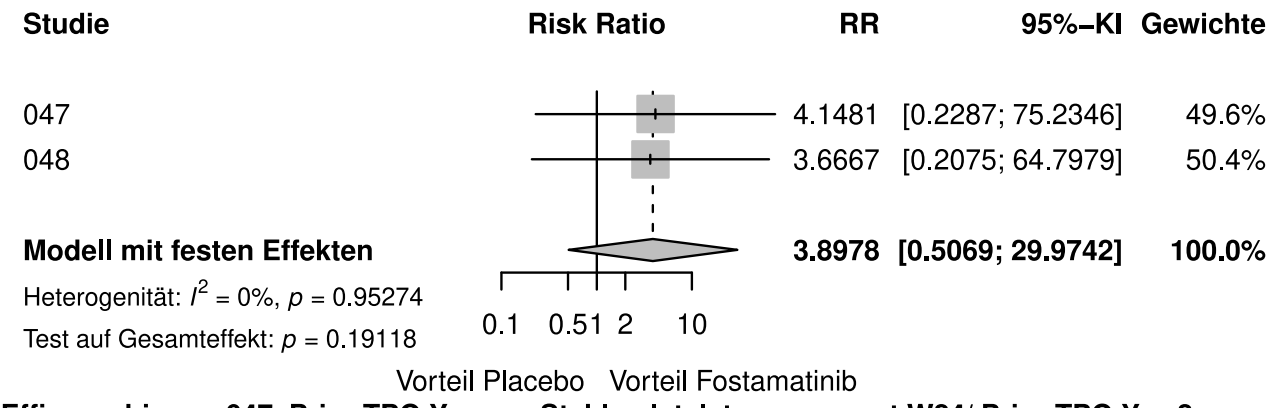
Efficacy_binary_047_Prior TPO No.csv Stable platelet response at W24/ Prior TPO No 1



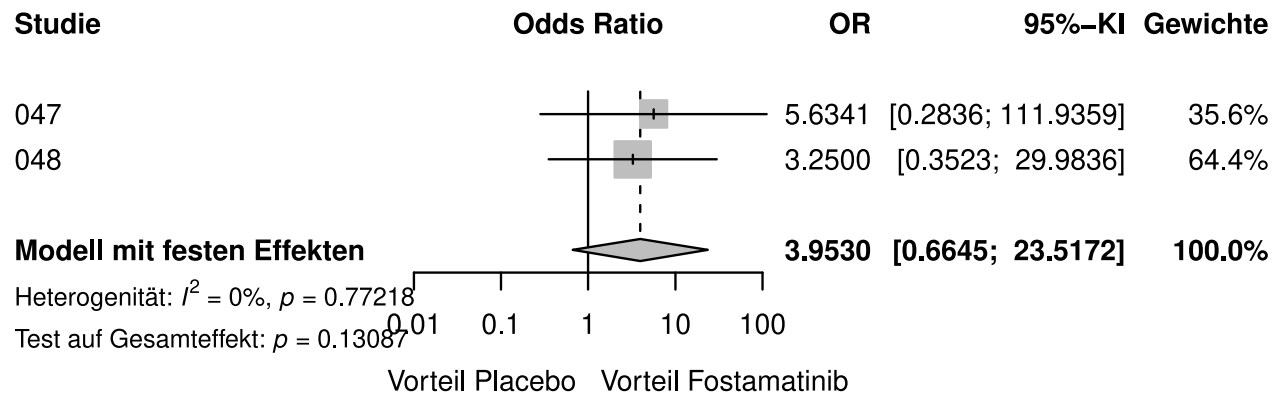
Efficacy_binary_047_Prior TPO Yes.csv Stable platelet response at W24/ Prior TPO Yes 1



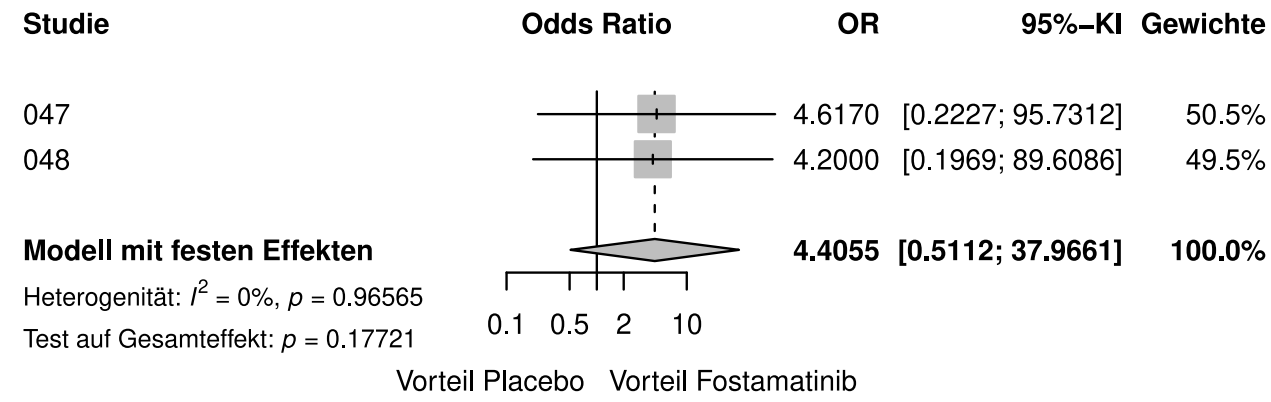
Efficacy_binary_047_Prior TPO No.csv Stable platelet response at W24/ Prior TPO No 2



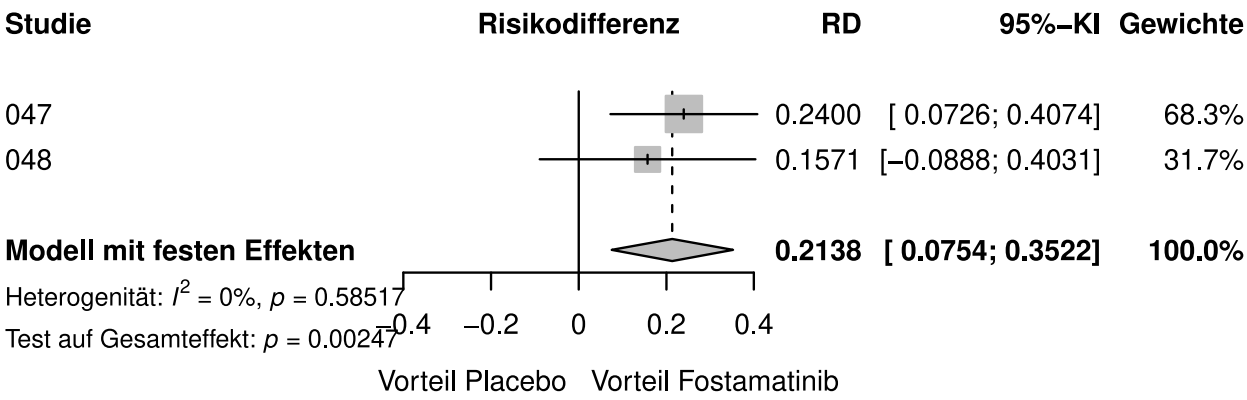
Efficacy_binary_047_Prior TPO Yes.csv Stable platelet response at W24/ Prior TPO Yes 2



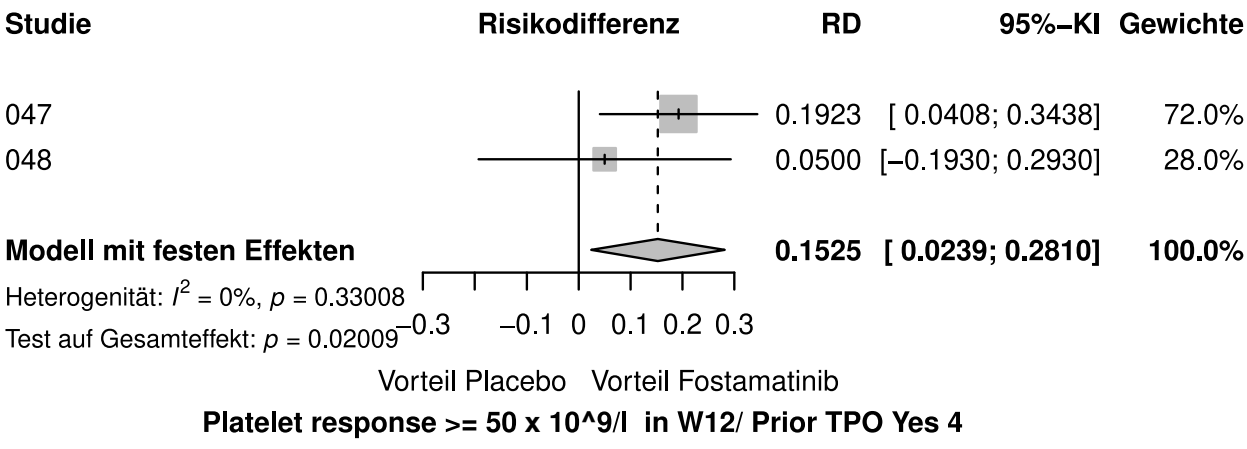
Efficacy_binary_047_Prior TPO No.csv Stable platelet response at W24/ Prior TPO No 3



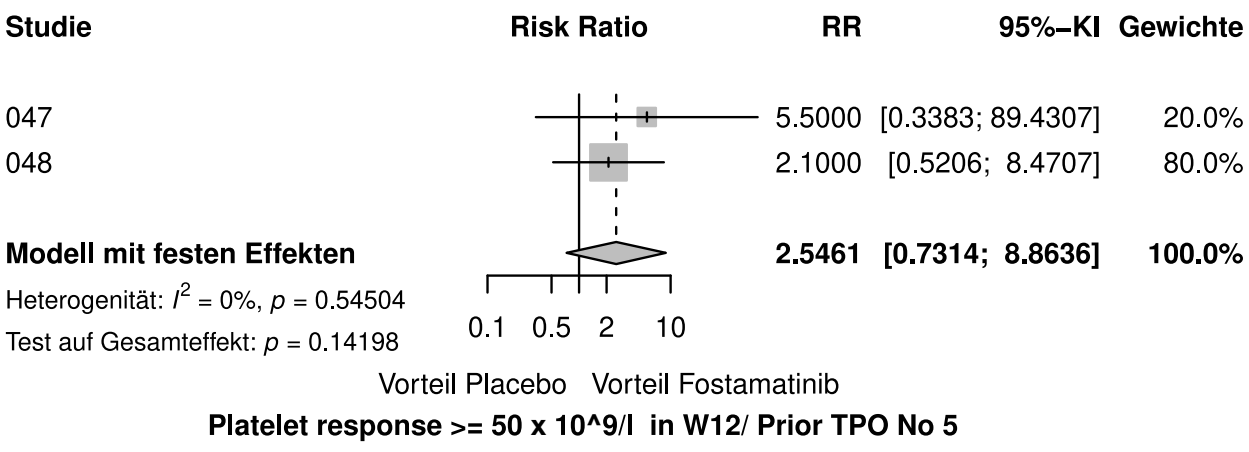
Efficacy_binary_047_Prior TPO Yes.csv Stable platelet response at W24/ Prior TPO Yes 3



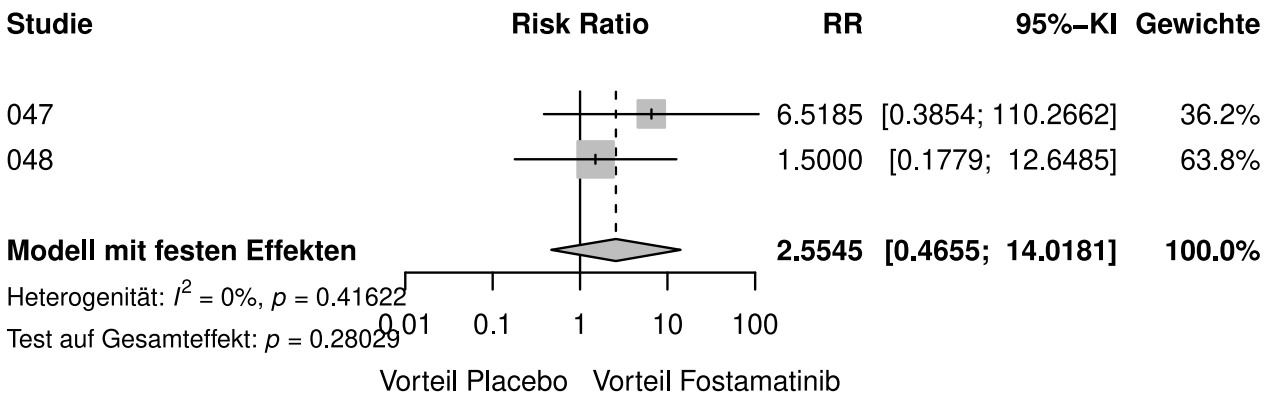
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Prior TPO No 4



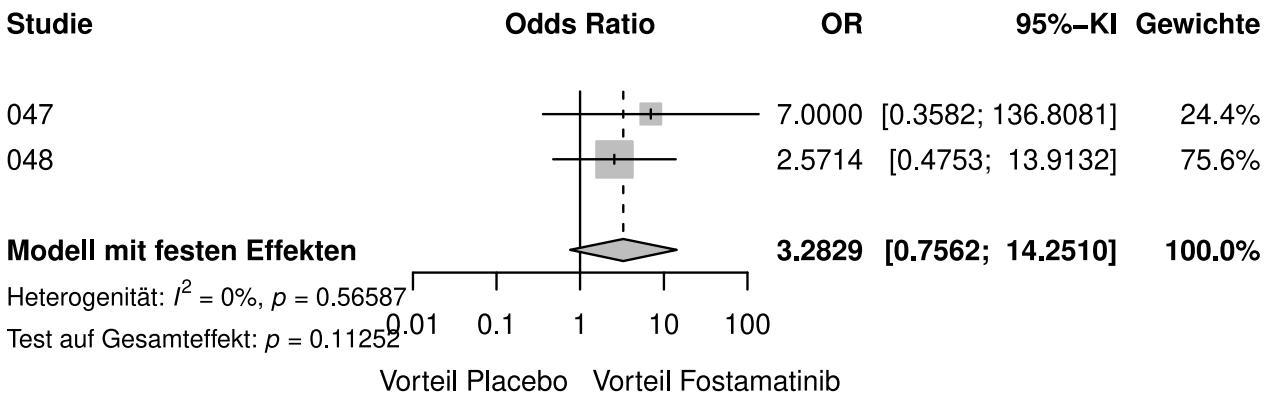
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Prior TPO Yes 4



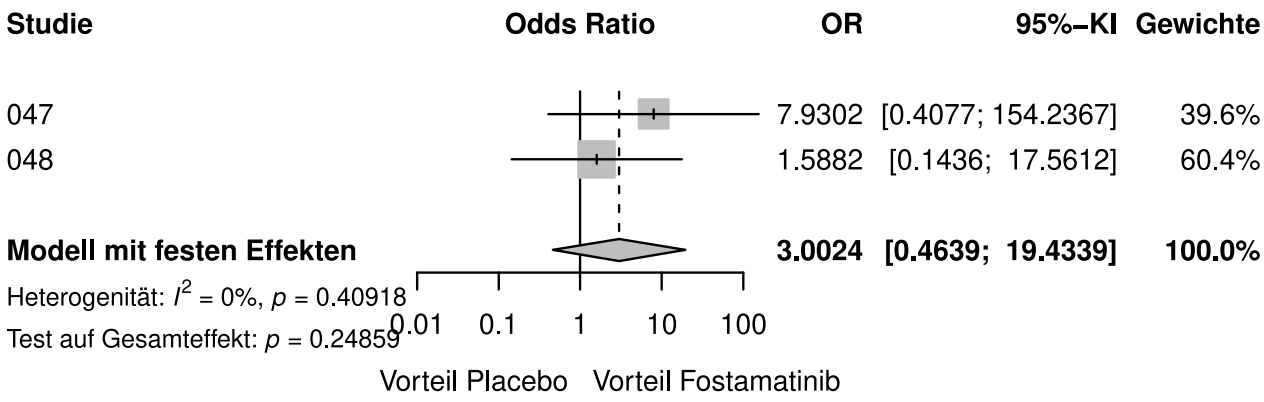
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Prior TPO No 5



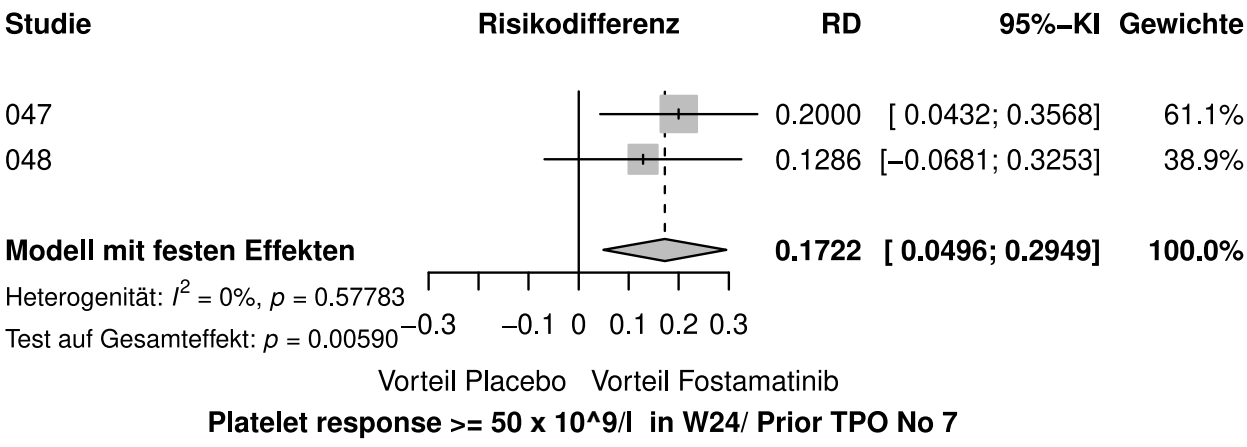
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Prior TPO Yes 5



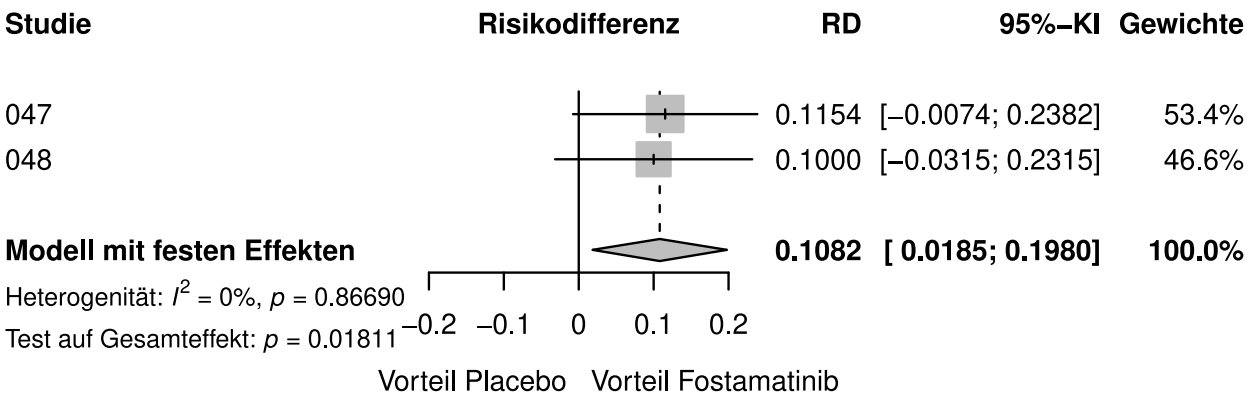
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Prior TPO No 6



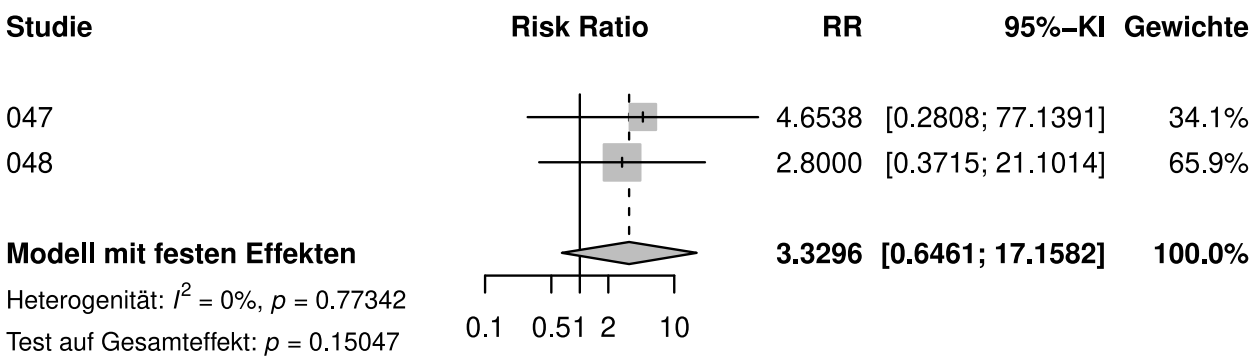
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Prior TPO Yes 6



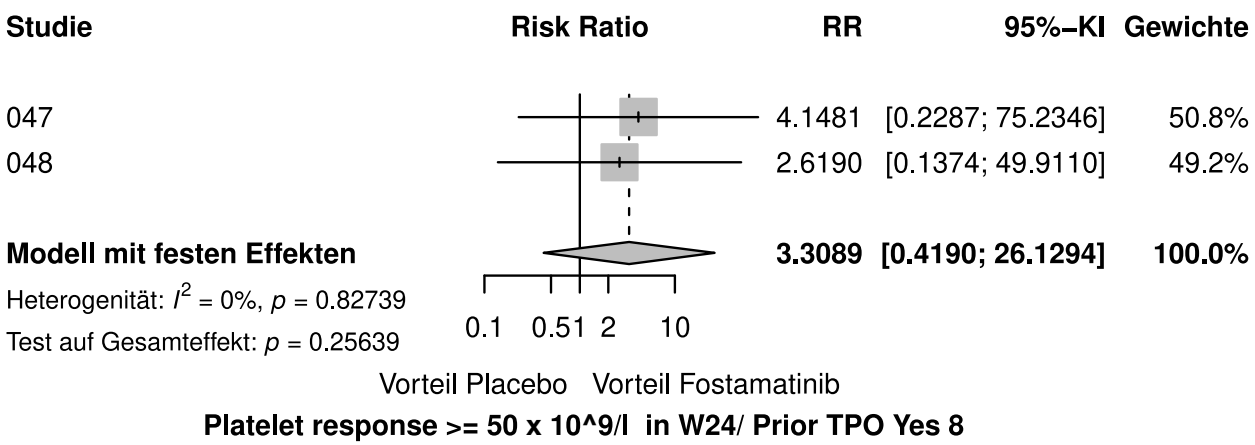
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Prior TPO No 7



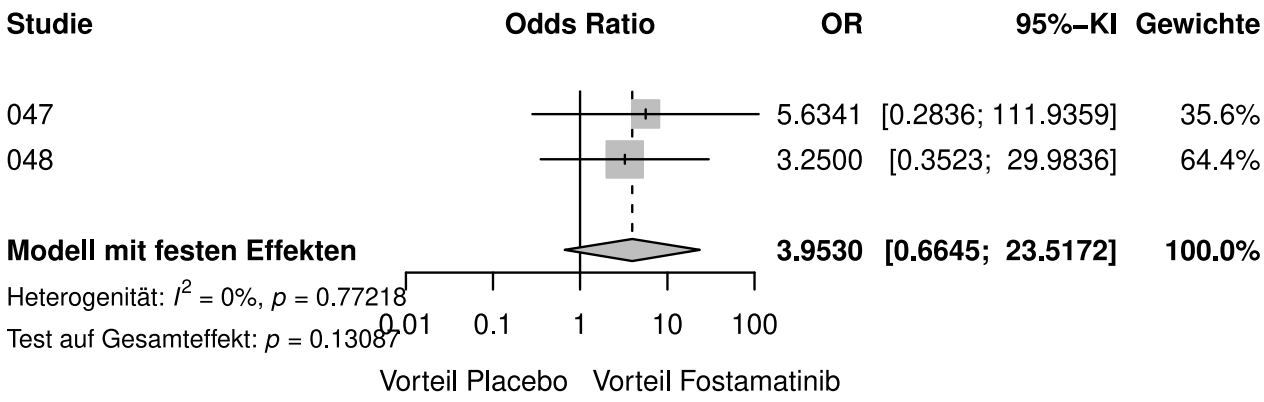
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Prior TPO Yes 7



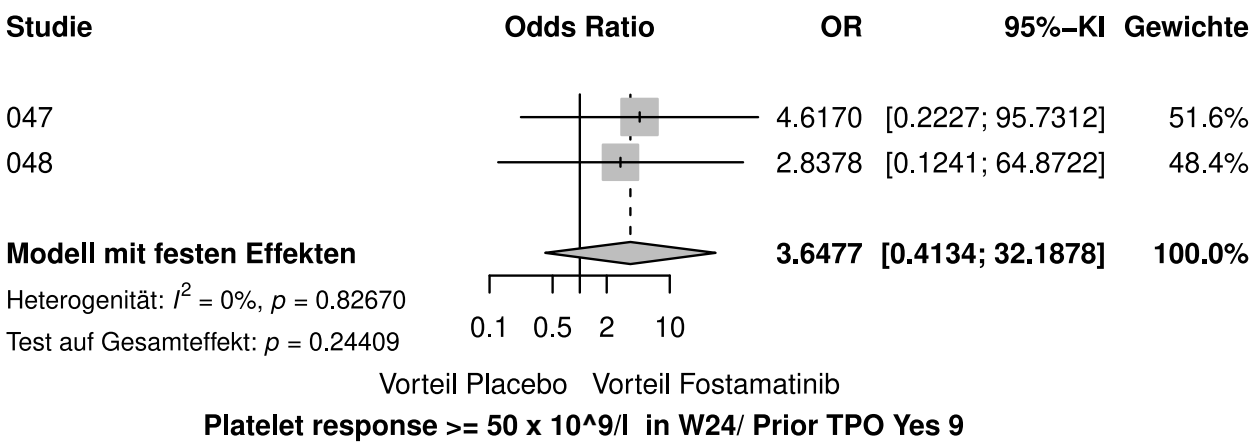
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Prior TPO No 8



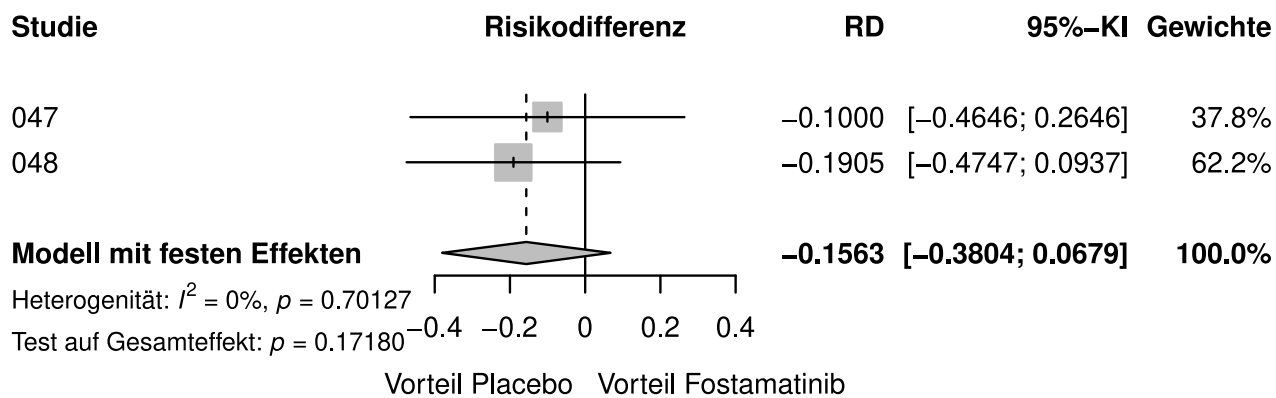
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Prior TPO Yes 8



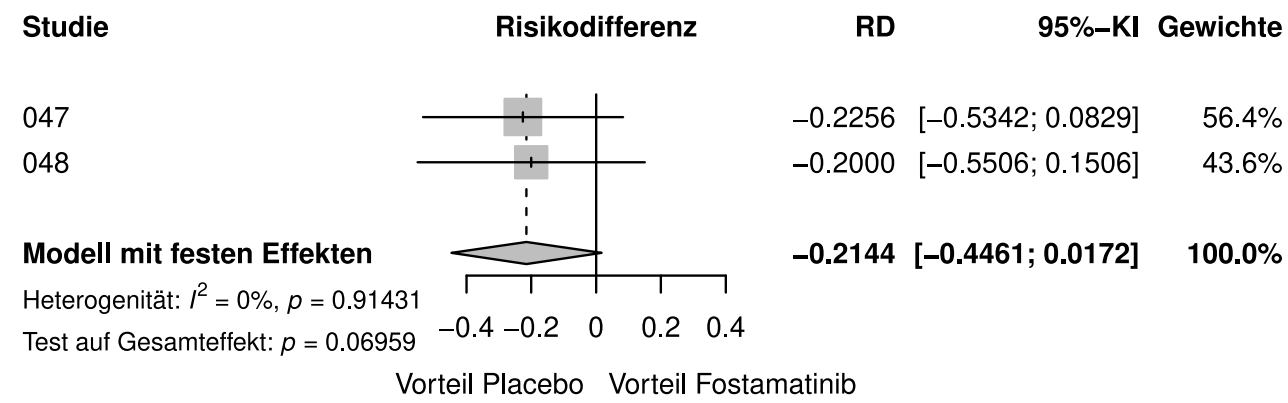
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Prior TPO No 9



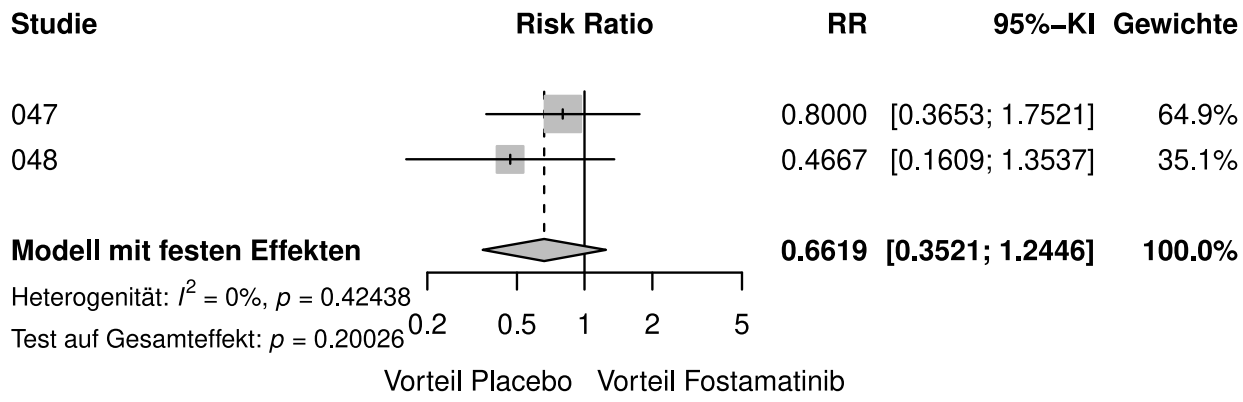
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W24/ Prior TPO Yes 9



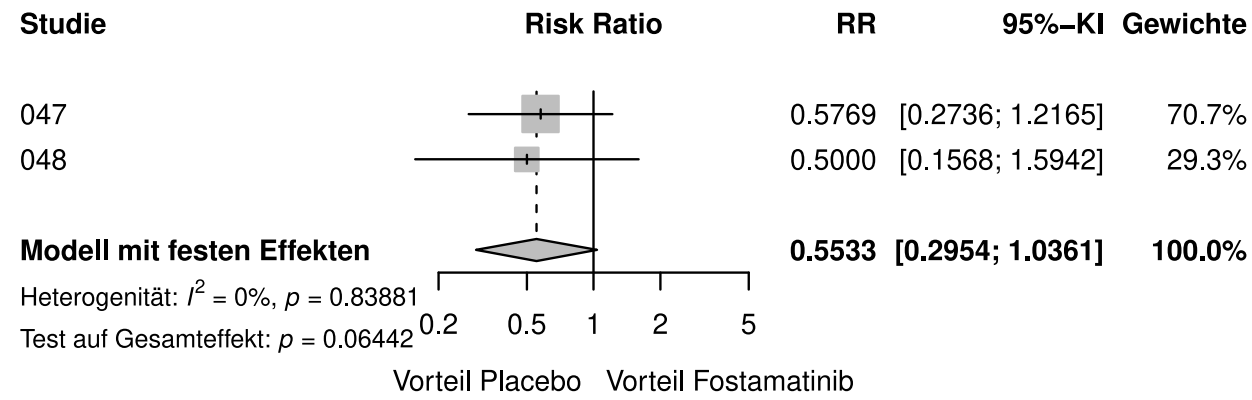
Efficacy_binary_047_Prior TPO No.csv Use of rescue therapy over all/ Prior TPO No 10



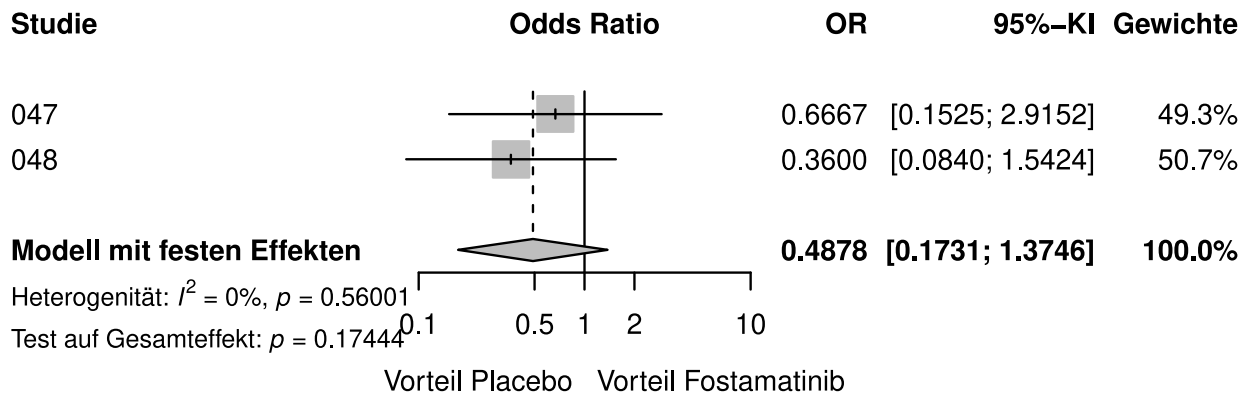
Efficacy_binary_047_Prior TPO Yes.csv Use of rescue therapy over all/ Prior TPO Yes 10



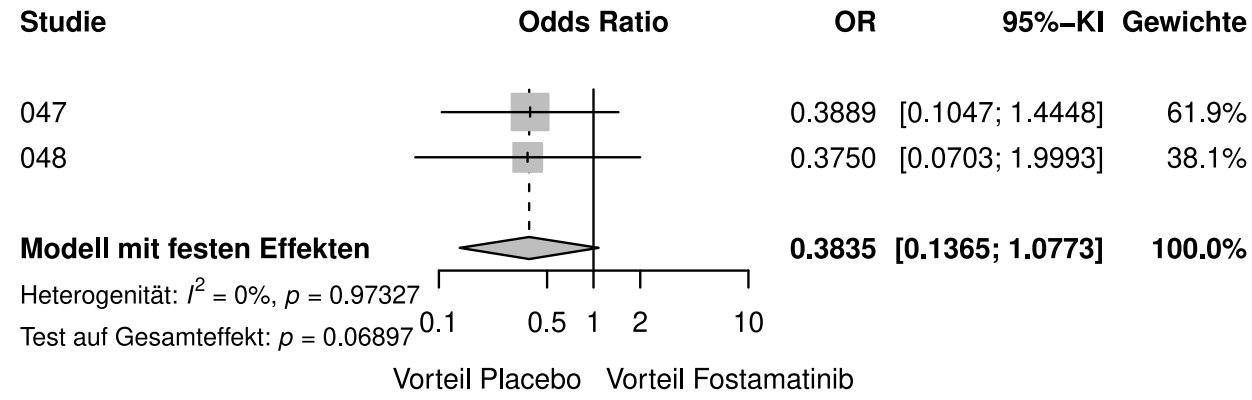
Efficacy_binary_047_Prior TPO No.csv Use of rescue therapy over all/ Prior TPO No 11



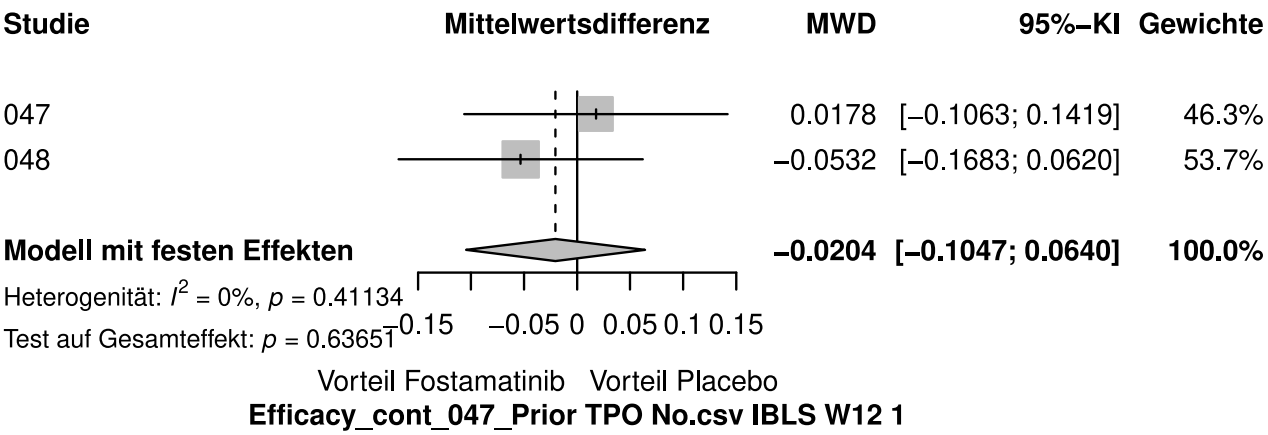
Efficacy_binary_047_Prior TPO Yes.csv Use of rescue therapy over all/ Prior TPO Yes 11



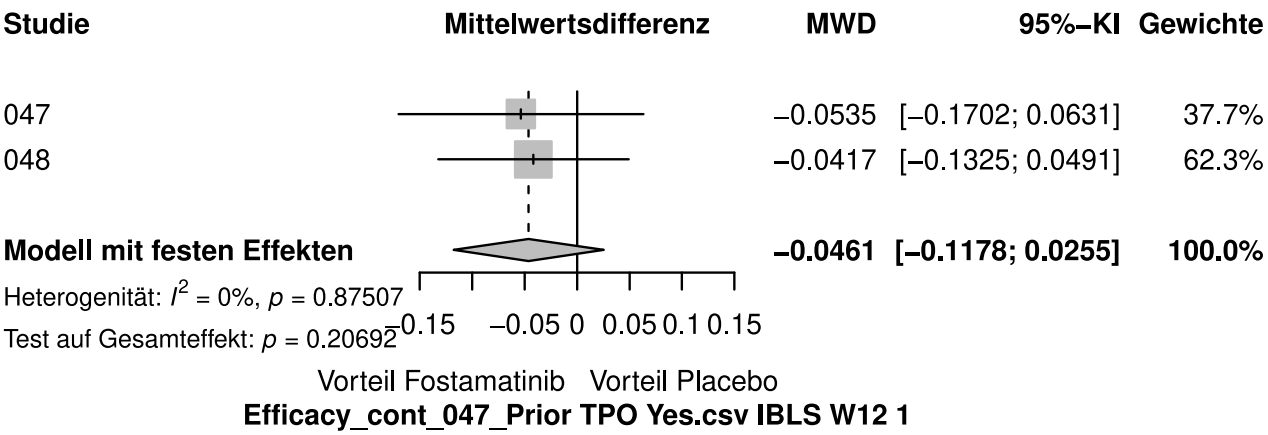
Efficacy_binary_047_Prior TPO No.csv Use of rescue therapy over all/ Prior TPO No 12



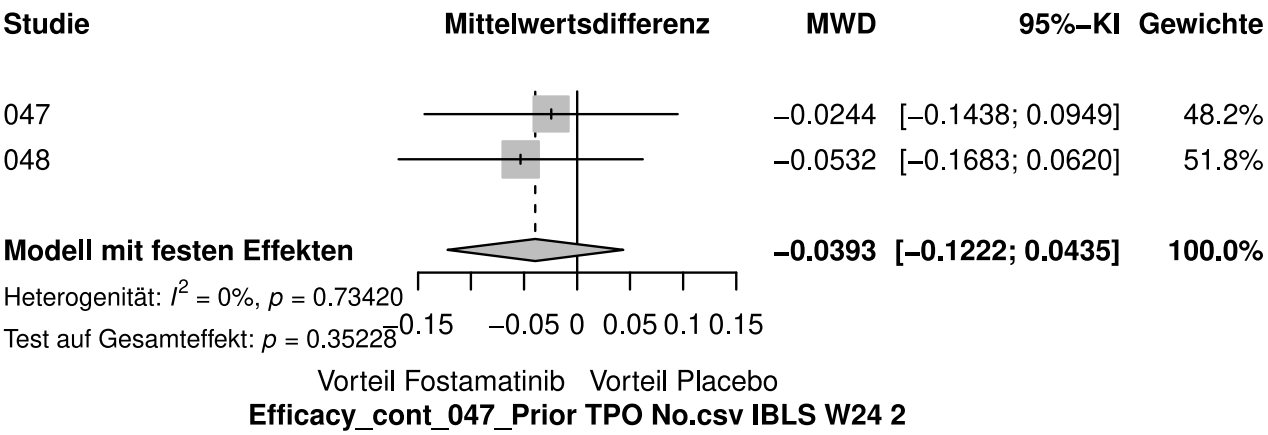
Efficacy_binary_047_Prior TPO Yes.csv Use of rescue therapy over all/ Prior TPO Yes 12



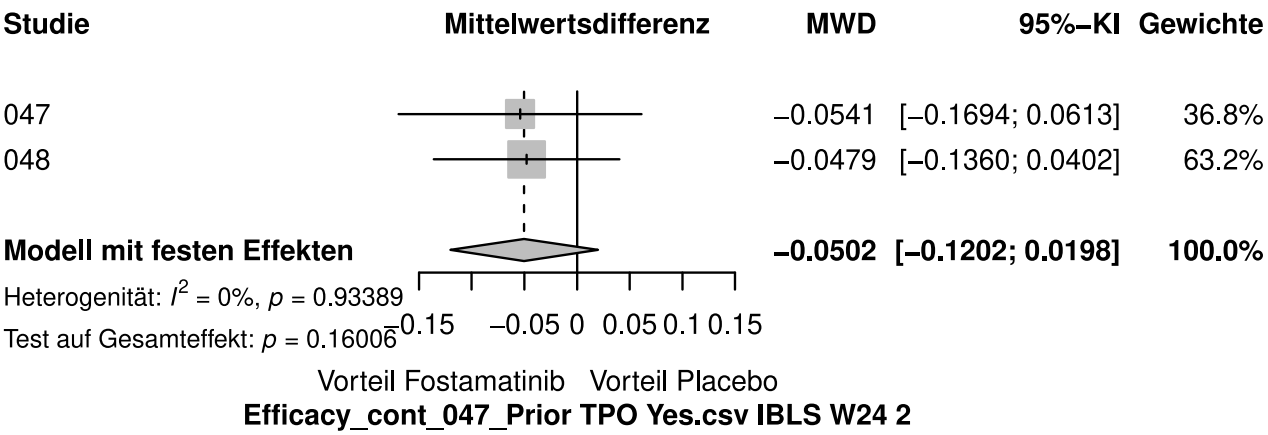
Efficacy_cont_047_Prior TPO No.csv IBLS W12 1



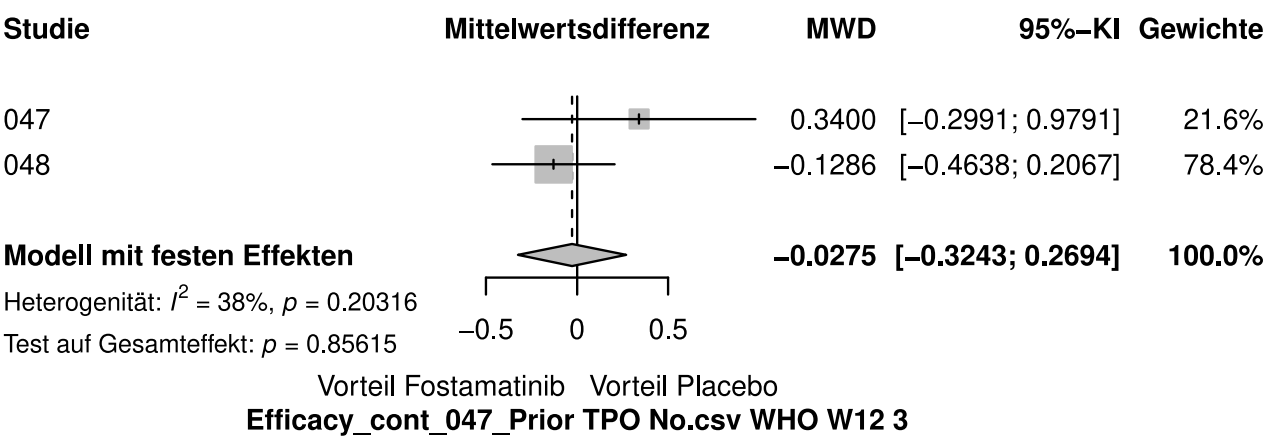
Efficacy_cont_047_Prior TPO Yes.csv IBLS W12 1



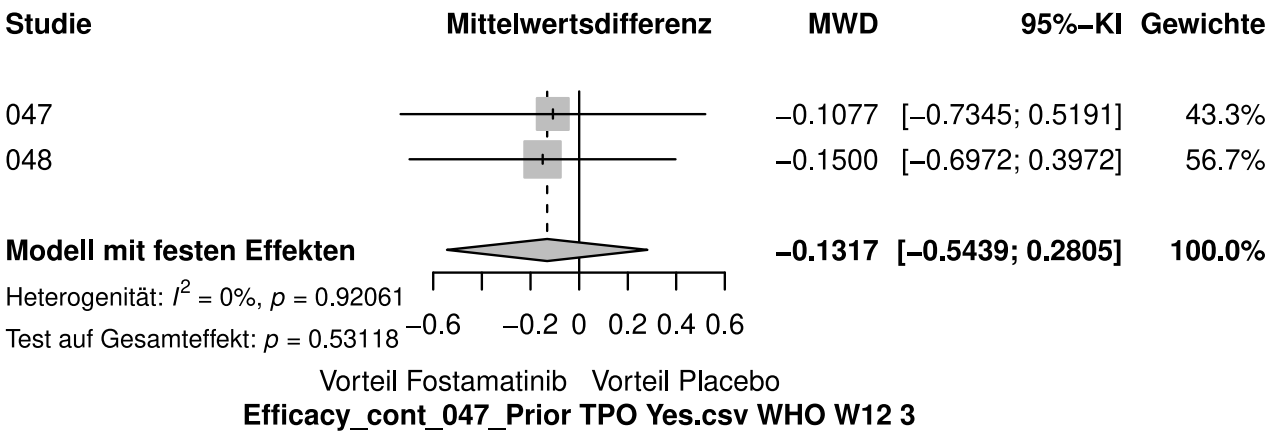
Efficacy_cont_047_Prior TPO No.csv IBLS W24 2



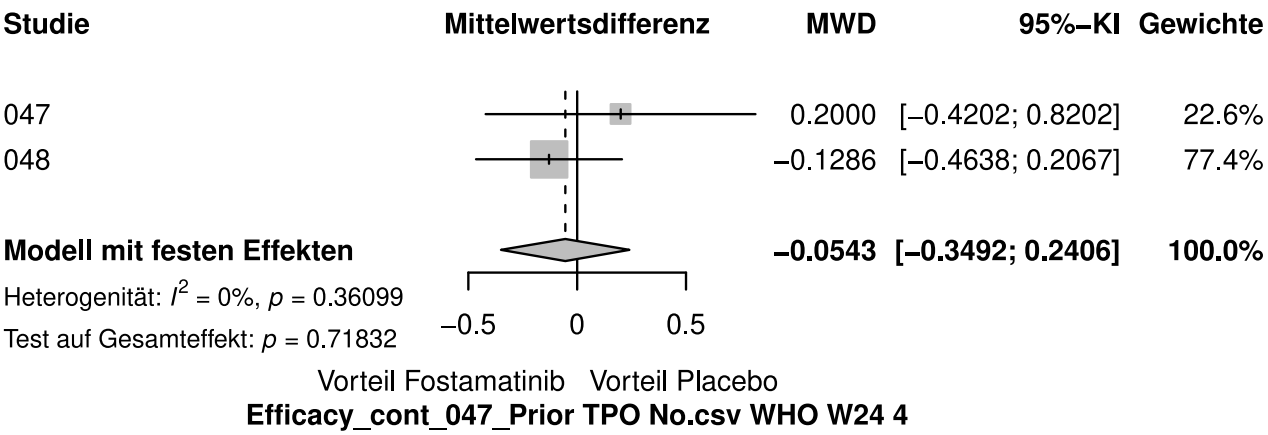
Efficacy_cont_047_Prior TPO Yes.csv IBLS W24 2



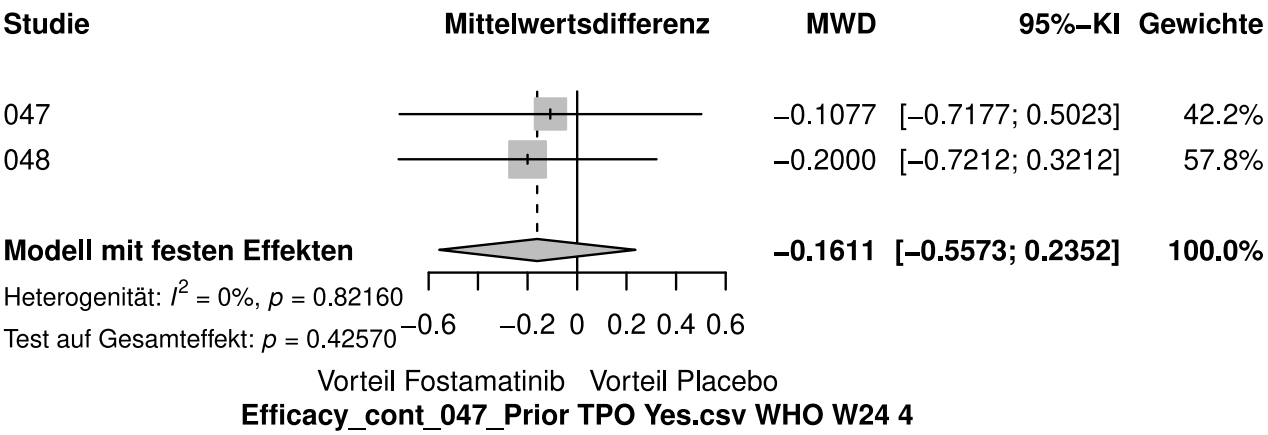
Efficacy_cont_047_Prior TPO No.csv WHO W12 3



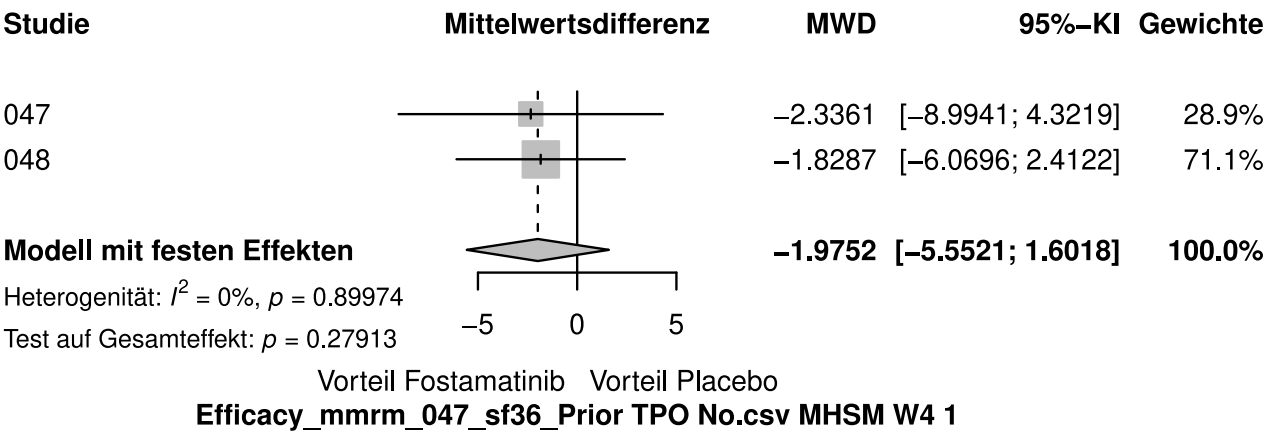
Efficacy_cont_047_Prior TPO Yes.csv WHO W12 3



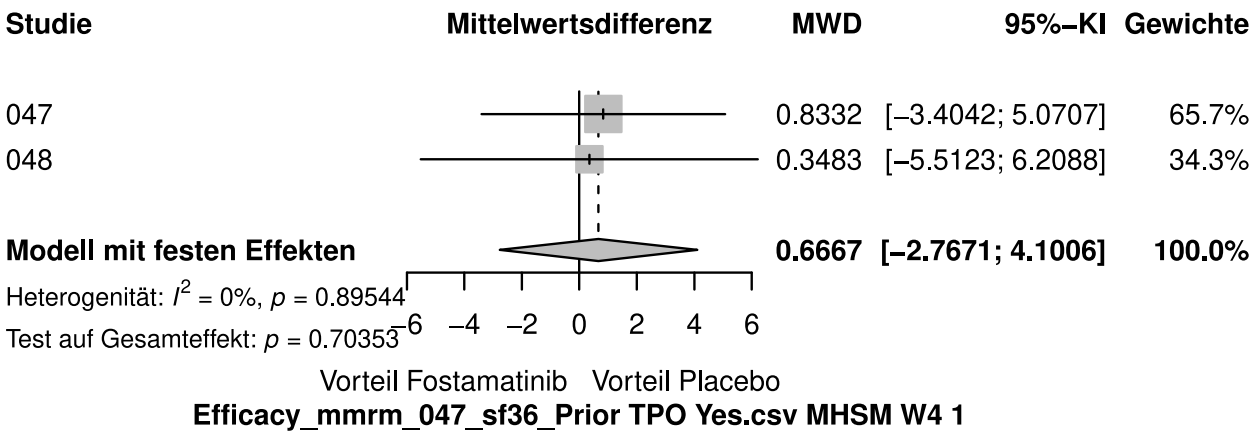
Efficacy_cont_047_Prior TPO No.csv WHO W24 4



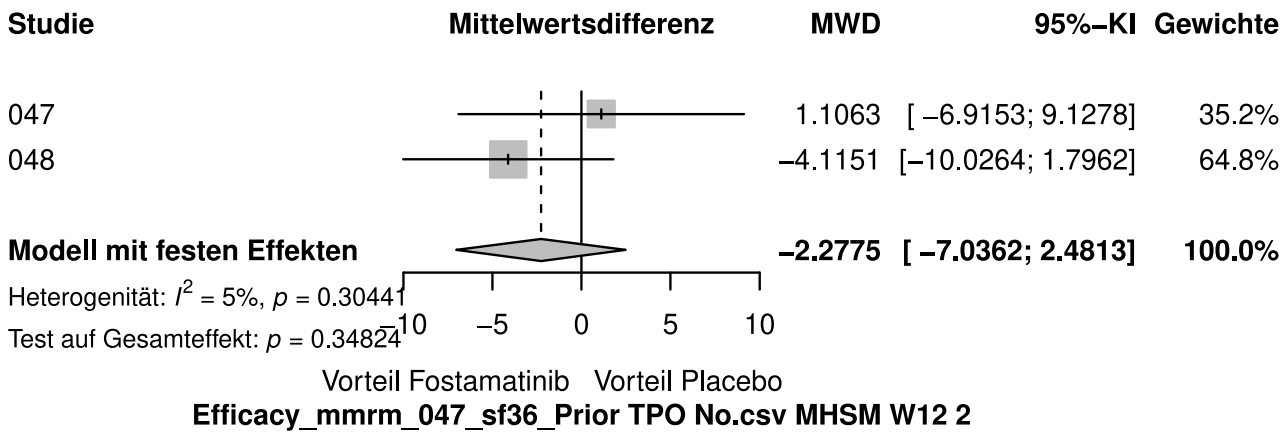
Efficacy_cont_047_Prior TPO Yes.csv WHO W24 4



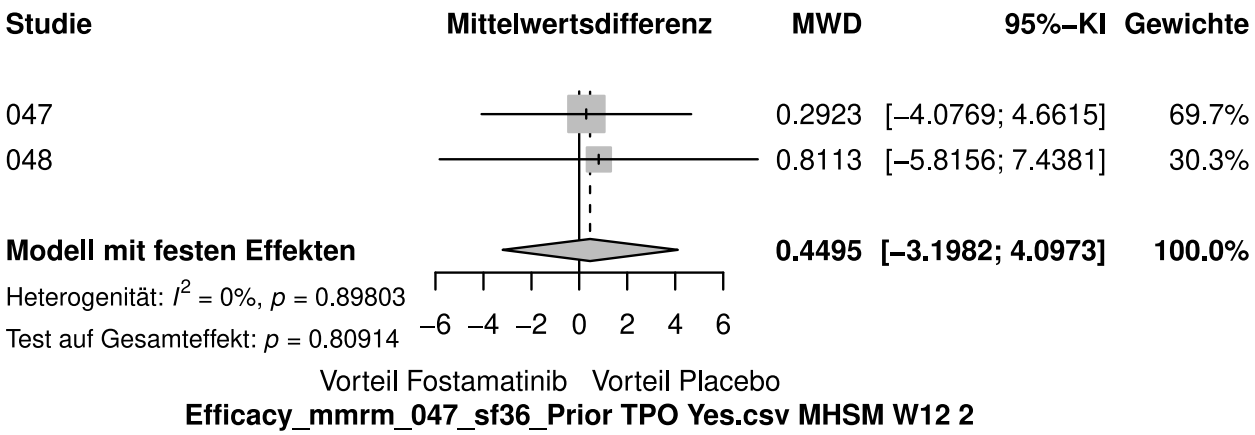
Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior TPO No.csv MHSM W4 1



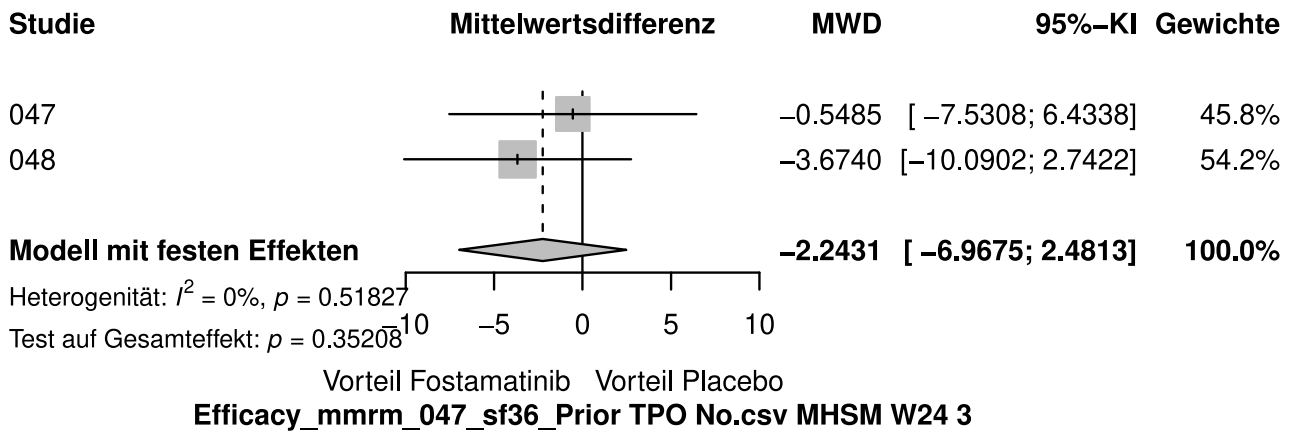
Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior TPO Yes.csv MHSM W4 1



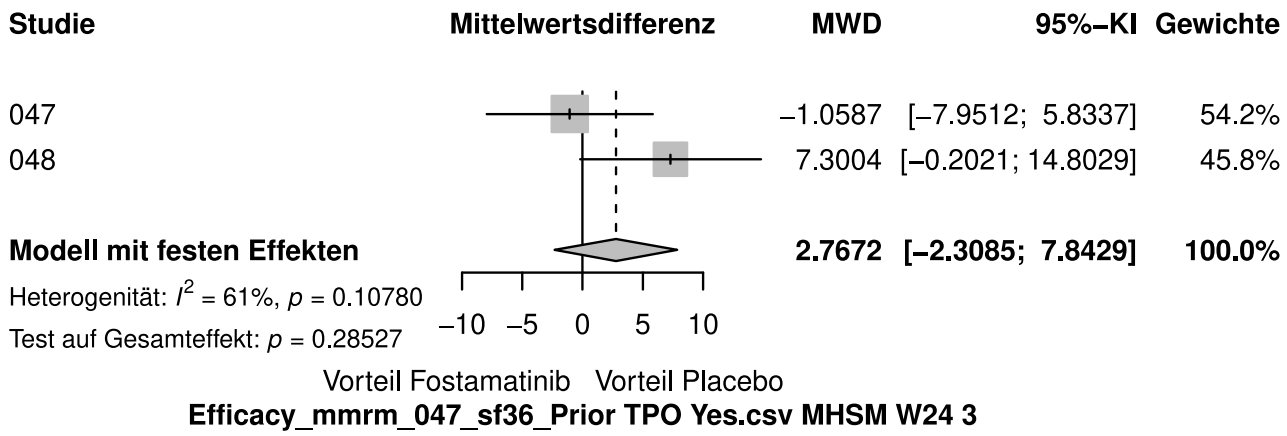
Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior TPO No.csv MHSM W12 2



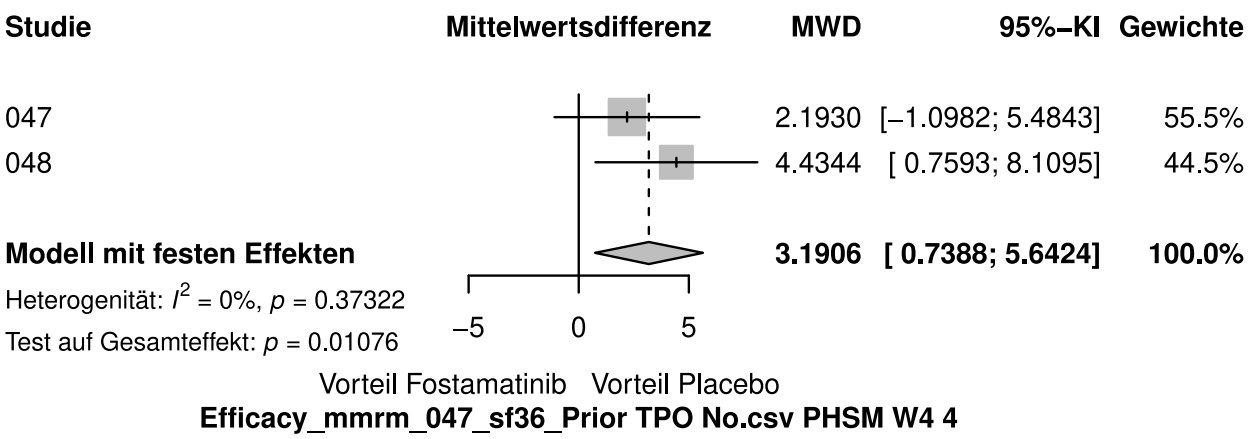
Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior TPO Yes.csv MHSM W12 2



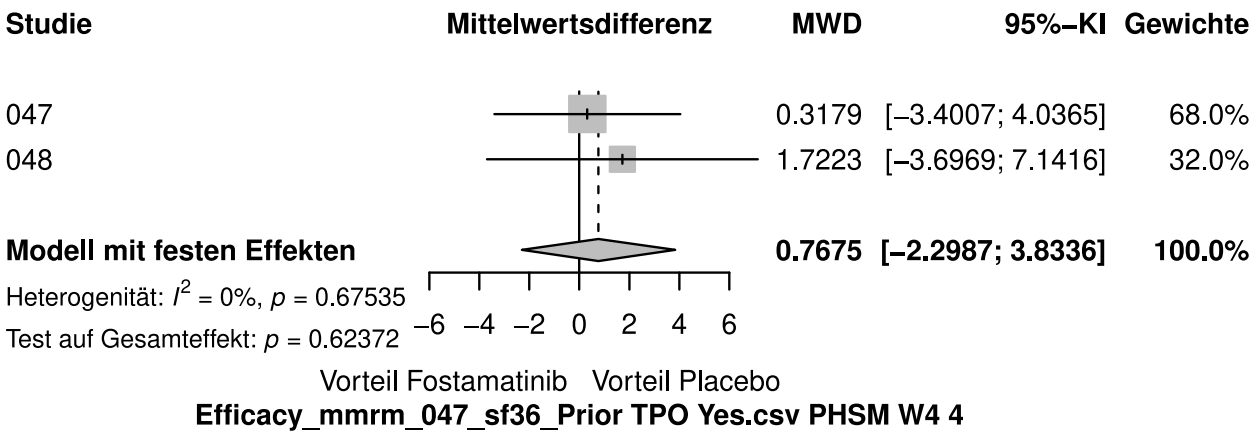
Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior TPO No.csv MHSM W24 3



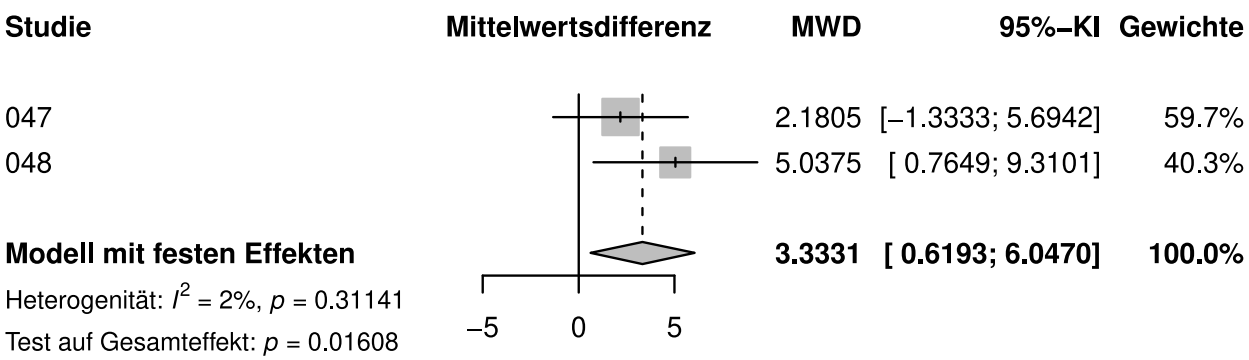
Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior TPO Yes.csv MHSM W24 3



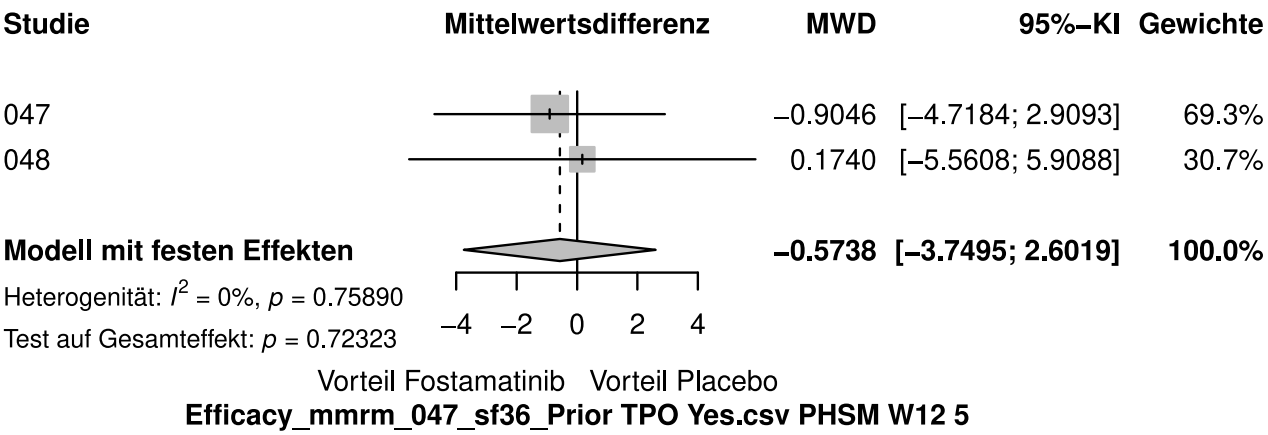
Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior TPO No.csv PHSM W4 4



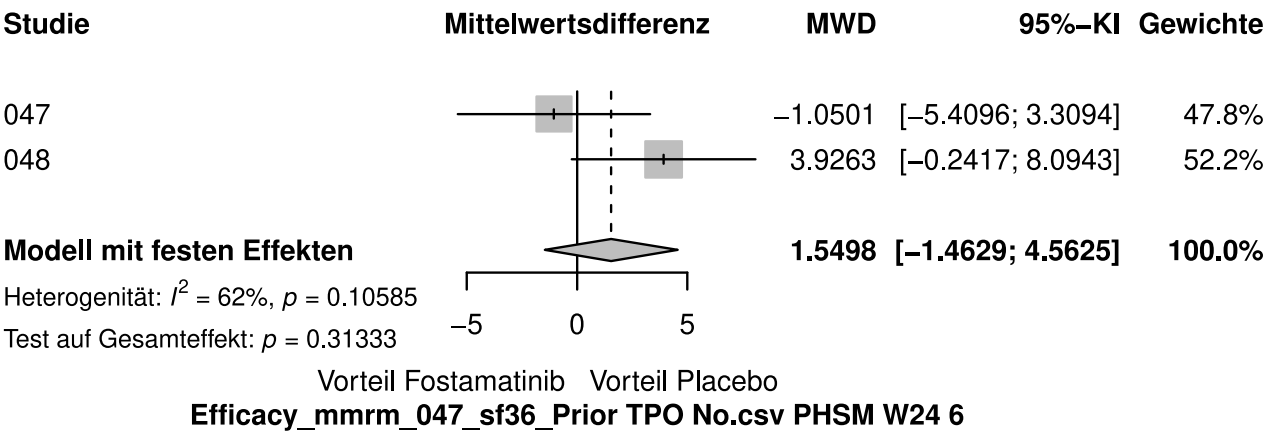
Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior TPO Yes.csv PHSM W4 4



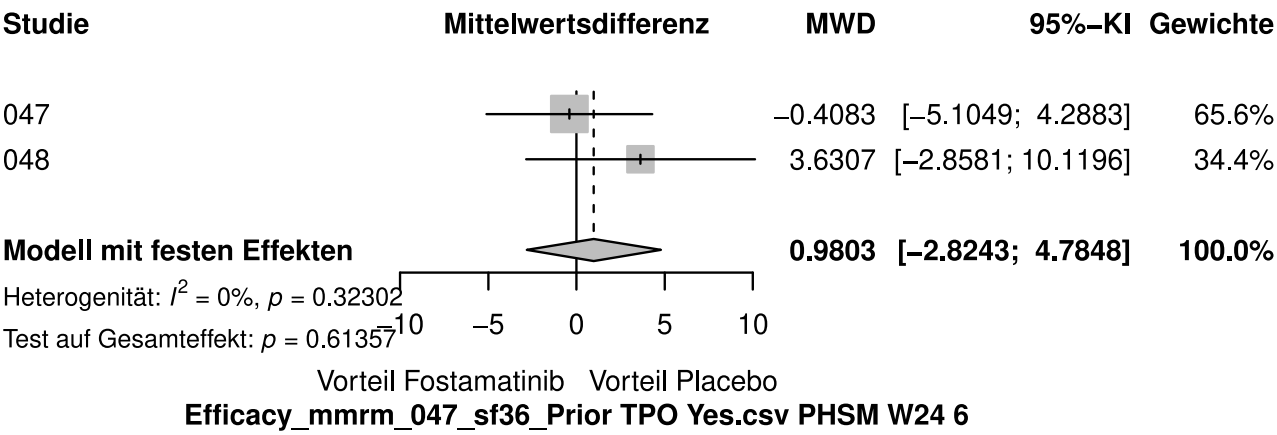
Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior TPO No.csv PHSM W12 5



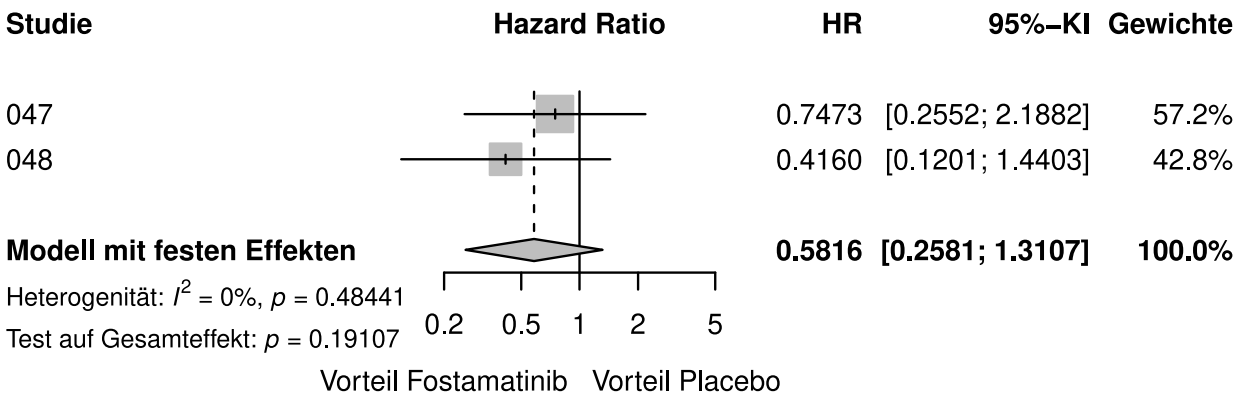
Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior TPO Yes.csv PHSM W12 5



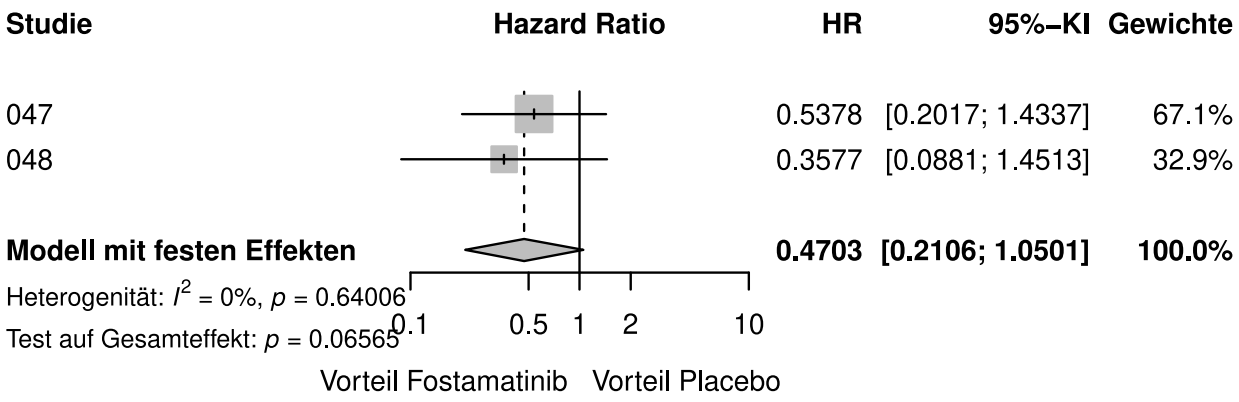
Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior TPO No.csv PHSM W24 6



Efficacy_mmrm_047_sf36_Prior TPO Yes.csv PHSM W24 6



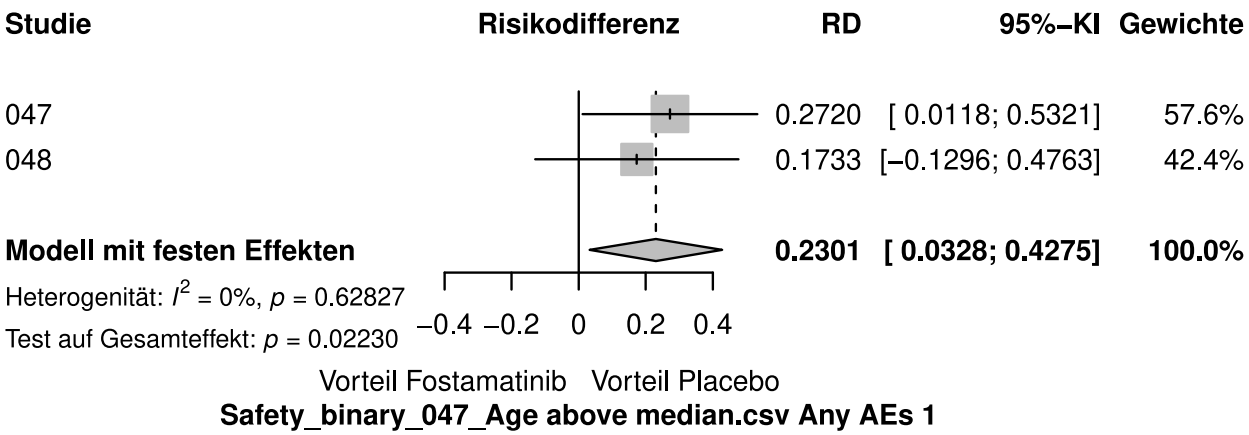
Efficacy_tte_047_Prior TPO No.csv Use of rescue therapie over all/ Prior TPO No 1



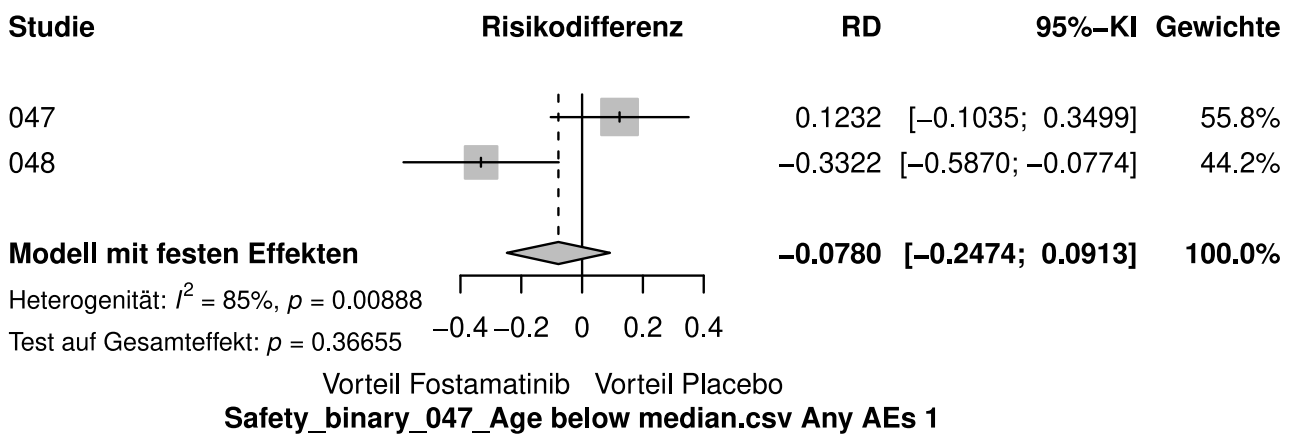
Efficacy_tte_047_Prior TPO Yes.csv Use of rescue therapie over all/ Prior TPO Yes 1

Subgruppenergebnisse zu Sicherheitsendpunkten

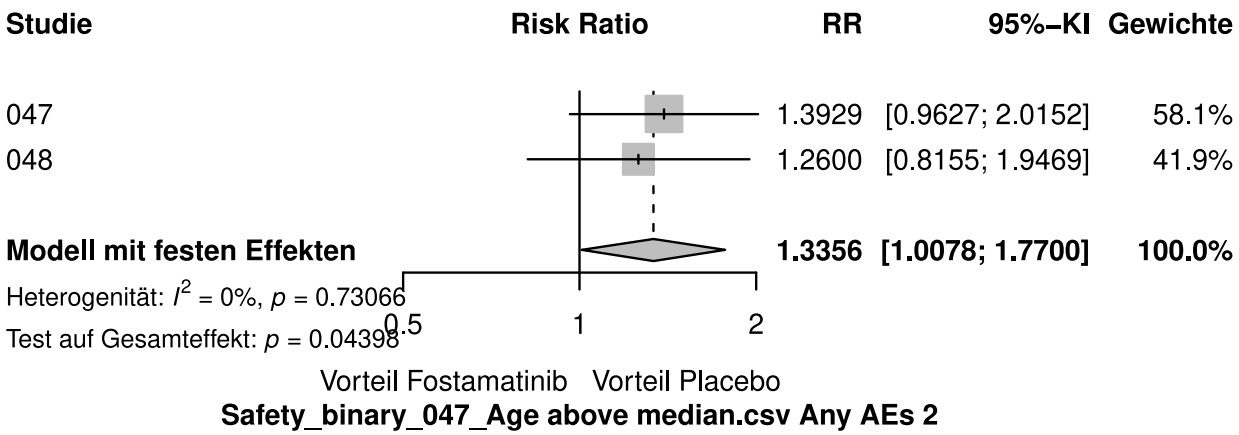
Gesamtraten



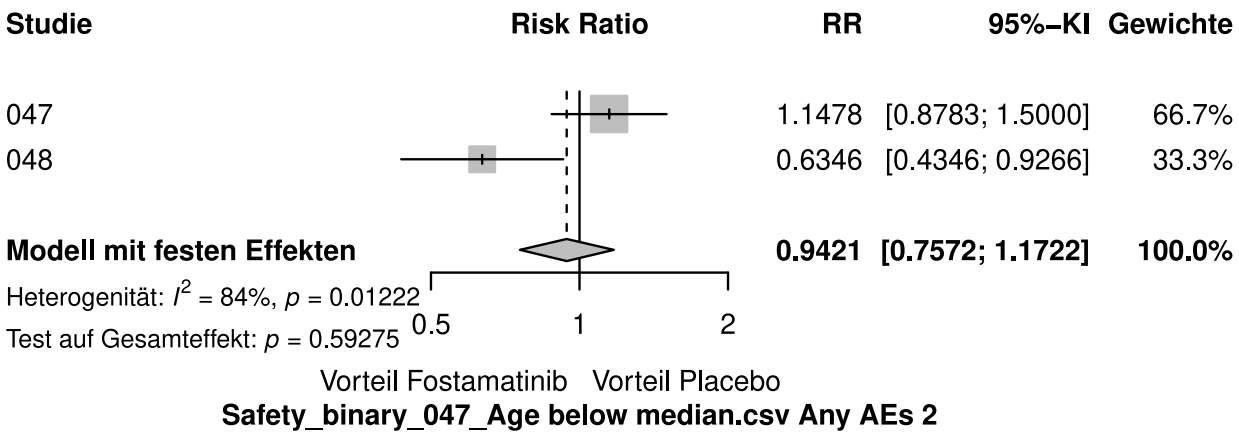
Safety_binary_047_Age above median.csv Any AEs 1



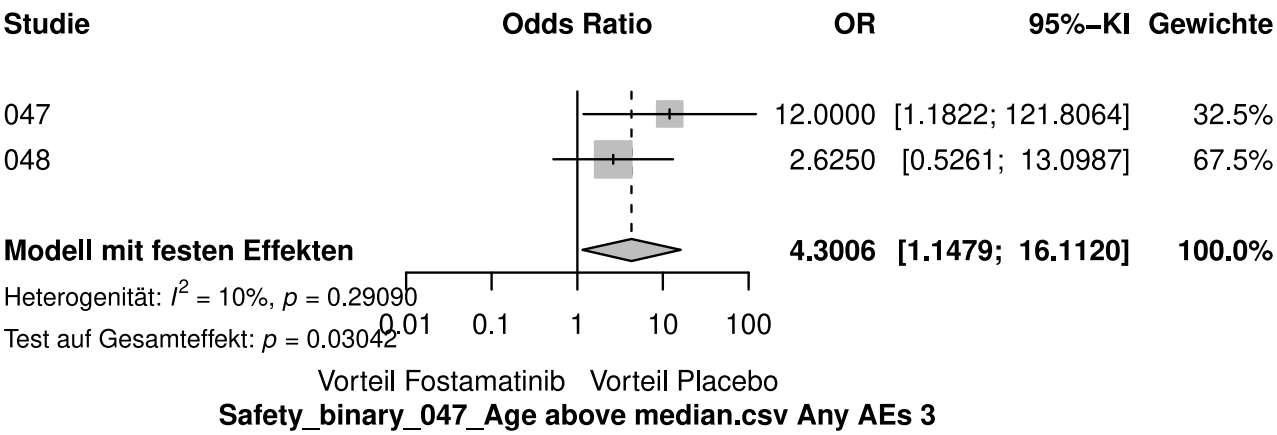
Safety_binary_047_Age below median.csv Any AEs 1



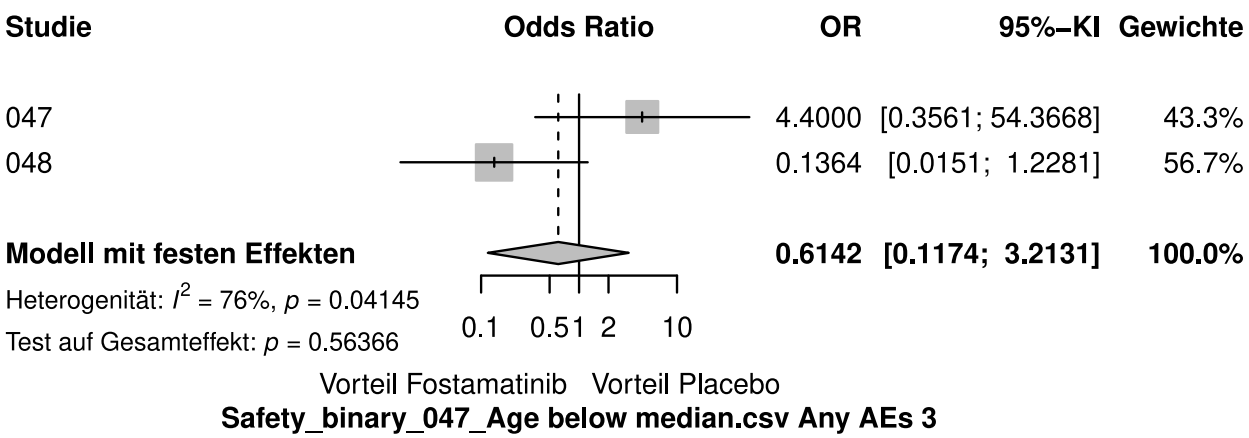
Safety_binary_047_Age above median.csv Any AEs 2



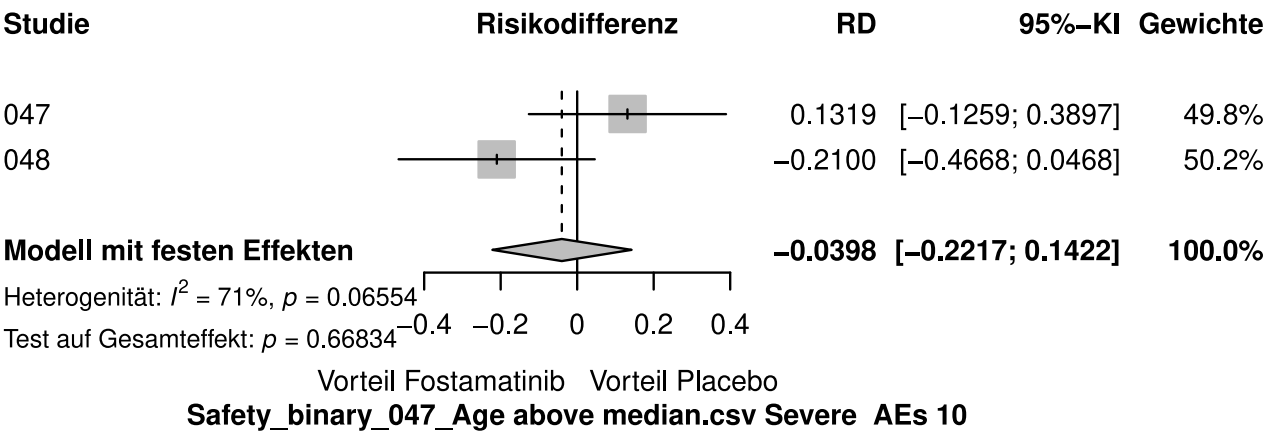
Safety_binary_047_Age below median.csv Any AEs 2



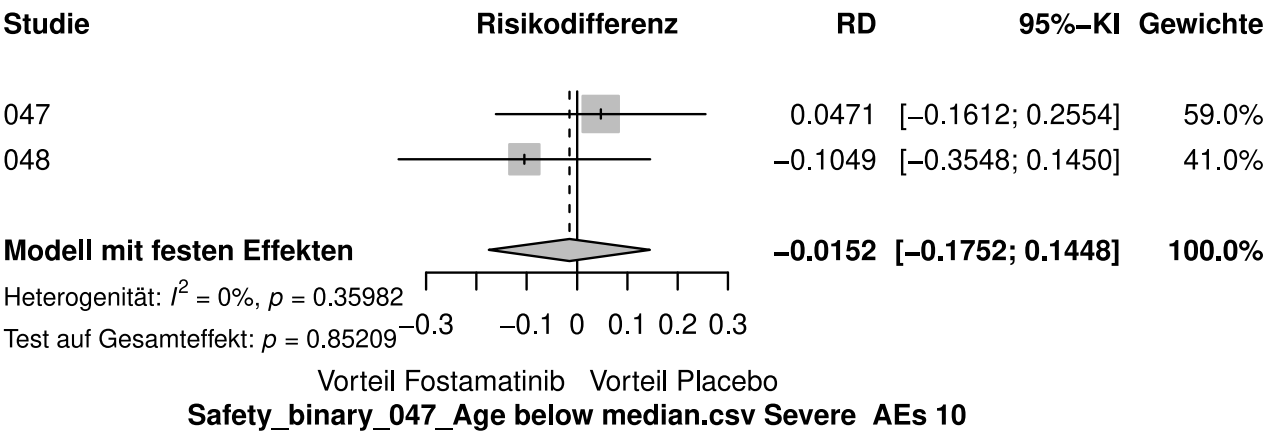
Safety_binary_047_Age above median.csv Any AEs 3



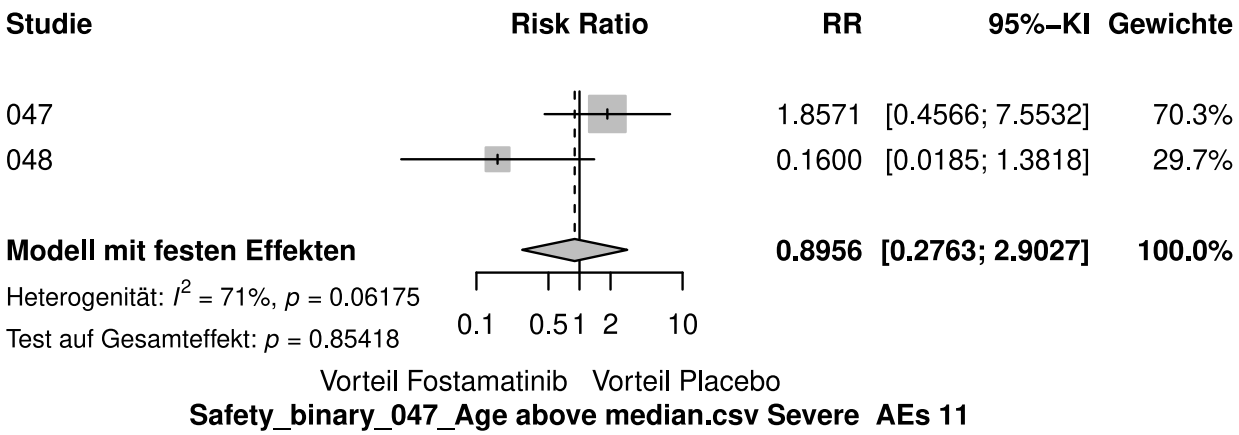
Safety_binary_047_Age below median.csv Any AEs 3



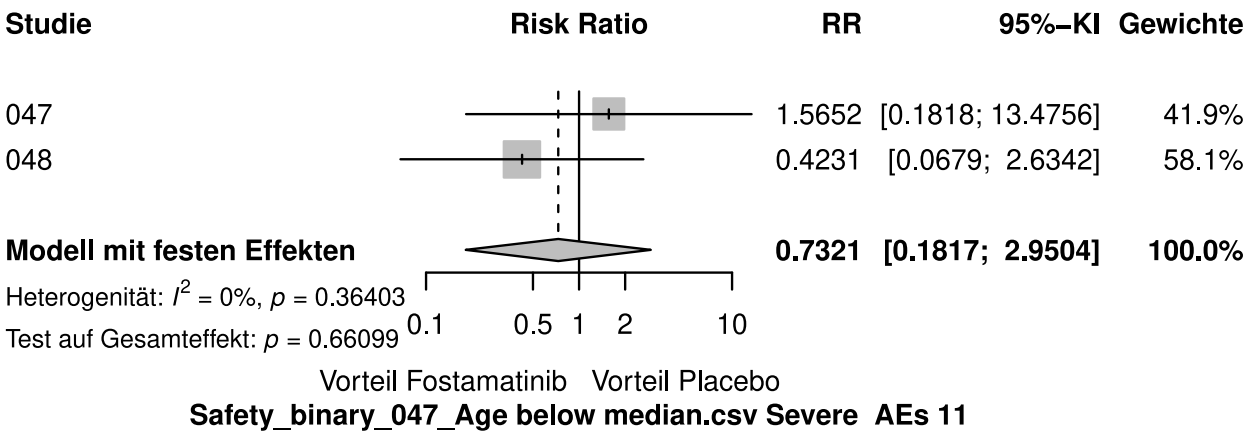
Safety_binary_047_Age above median.csv Severe AEs 10



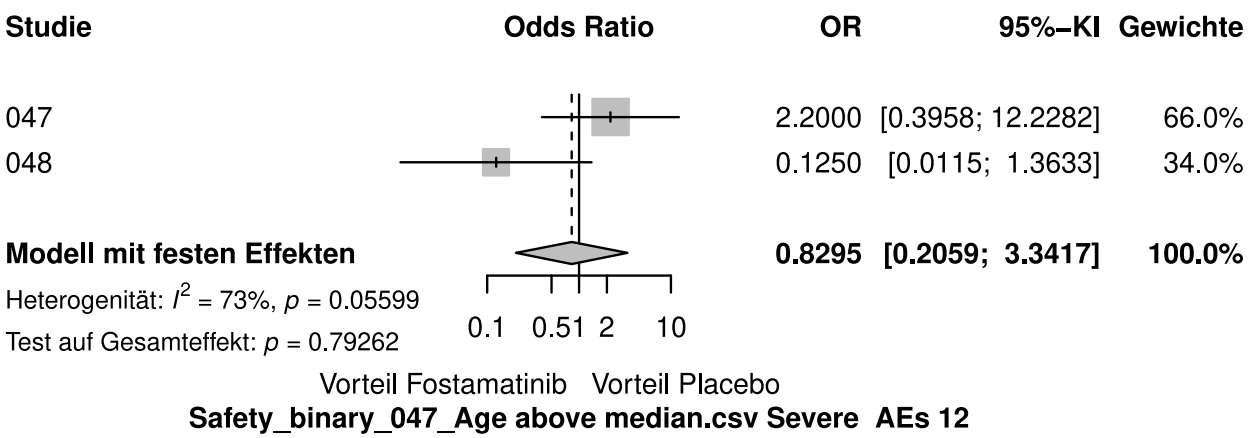
Safety_binary_047_Age below median.csv Severe AEs 10



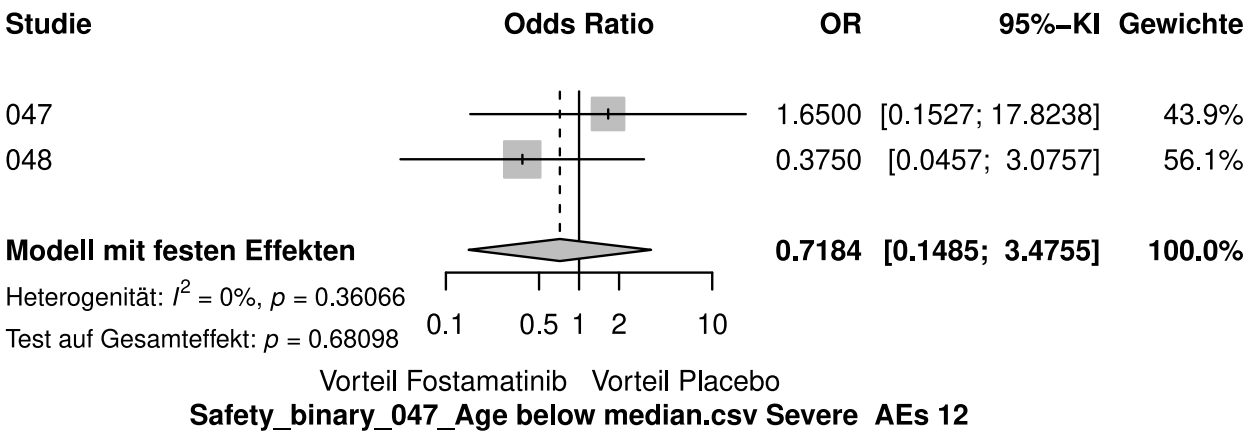
Safety_binary_047_Age above median.csv Severe AEs 11



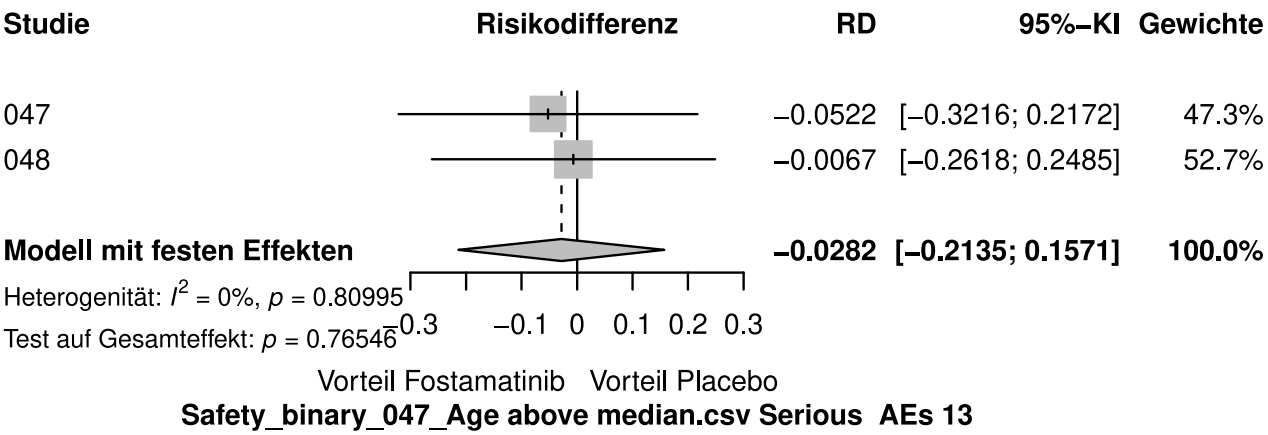
Safety_binary_047_Age below median.csv Severe AEs 11



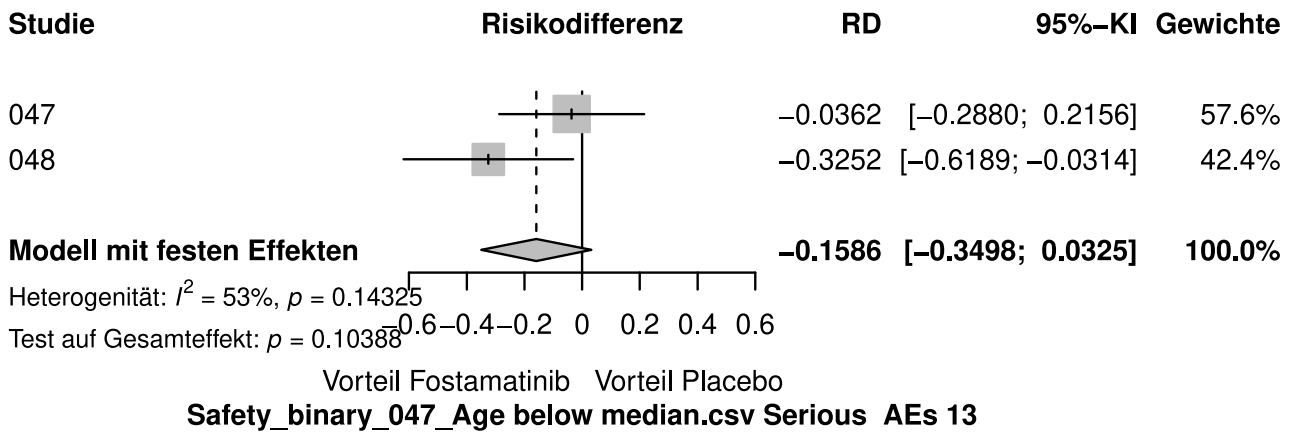
Safety_binary_047_Age above median.csv Severe AEs 12



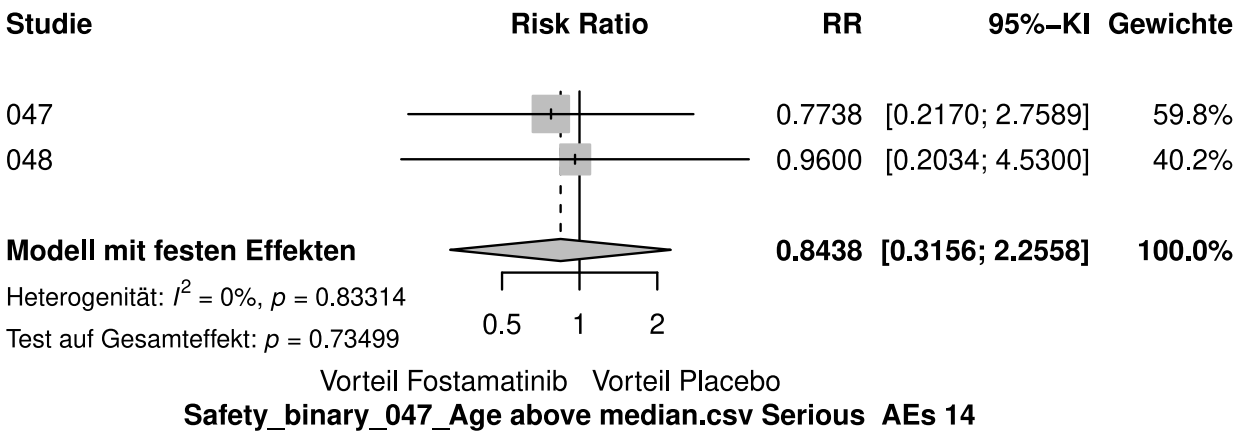
Safety_binary_047_Age below median.csv Severe AEs 12



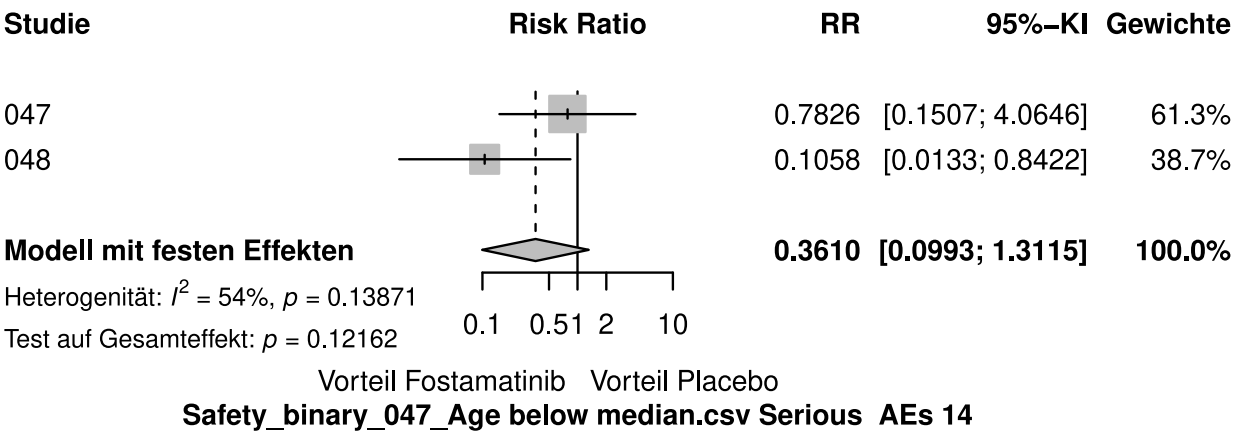
Safety_binary_047_Age above median.csv Serious AEs 13



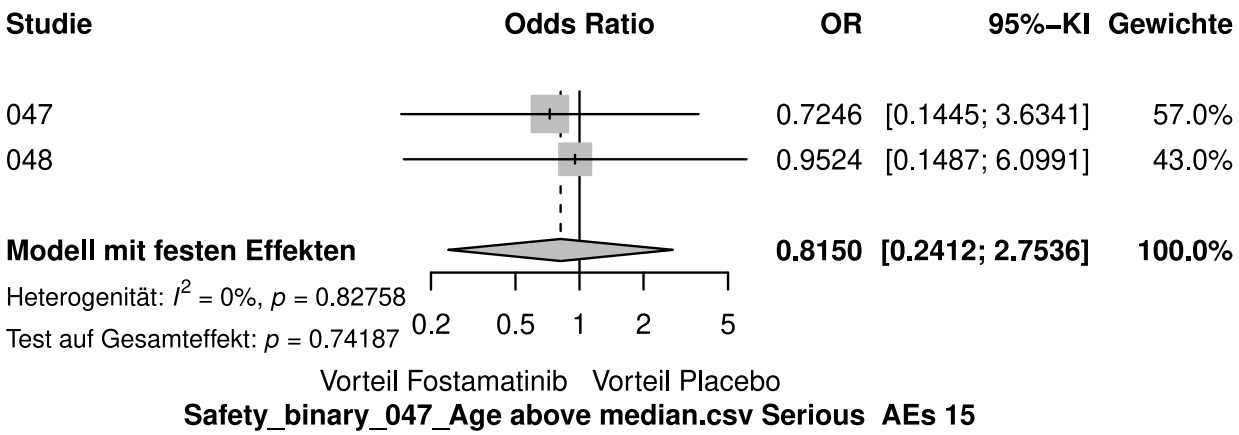
Safety_binary_047_Age below median.csv Serious AEs 13



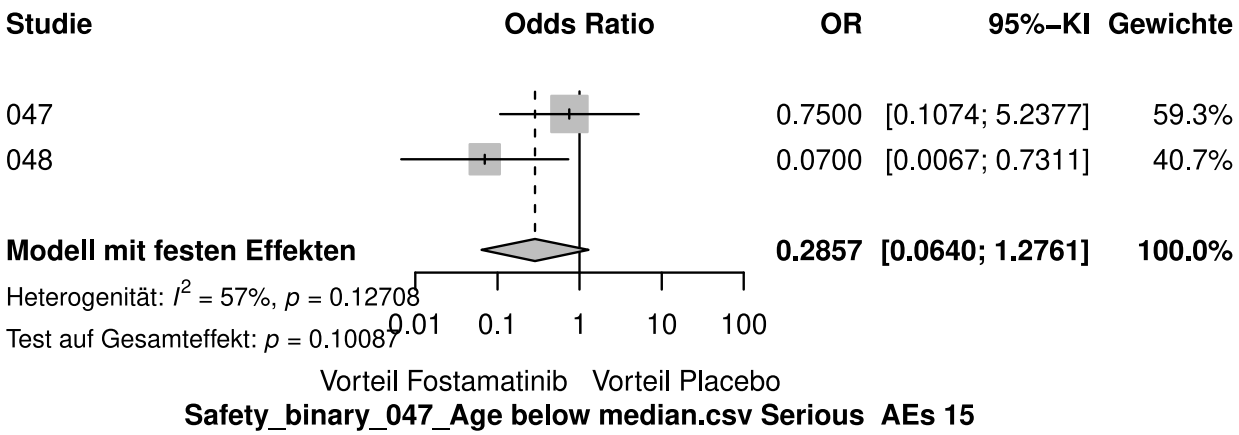
Safety_binary_047_Age above median.csv Serious AEs 14



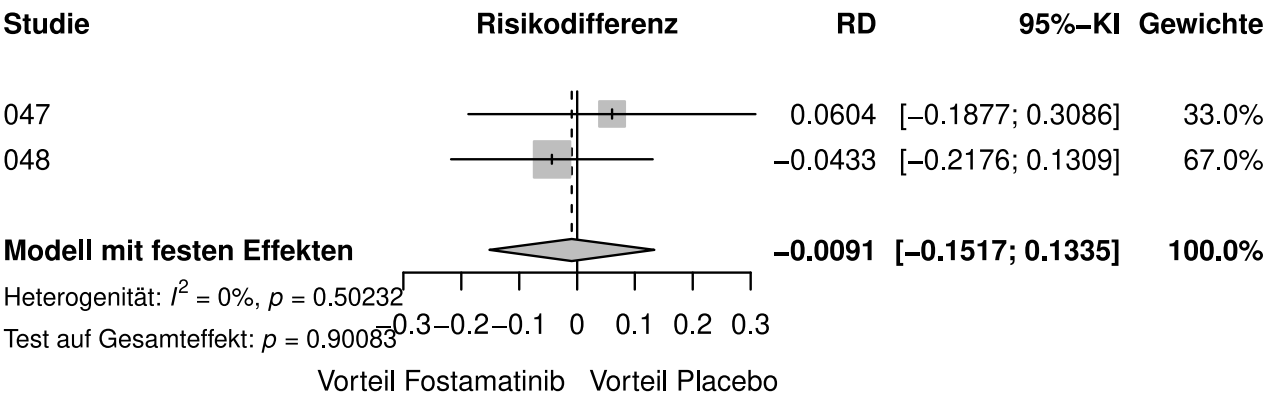
Safety_binary_047_Age below median.csv Serious AEs 14



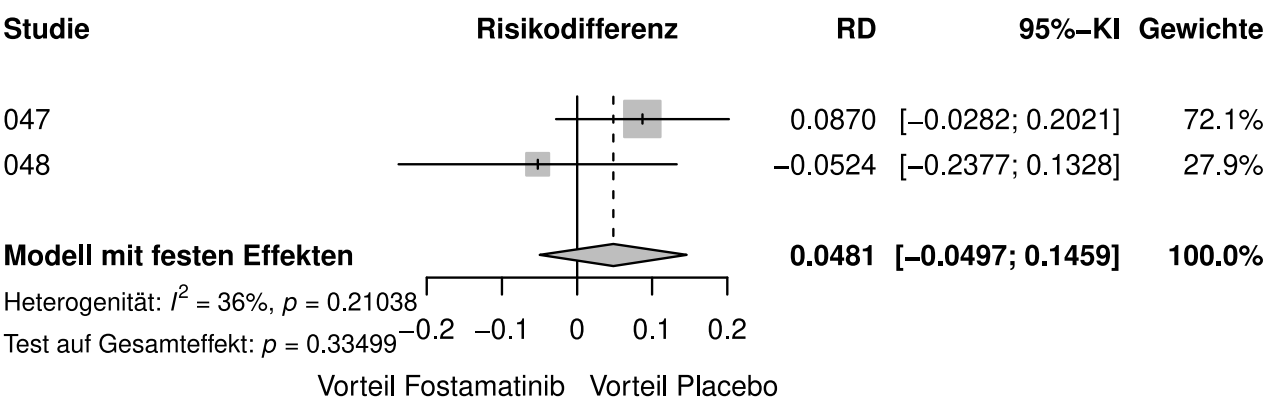
Safety_binary_047_Age above median.csv Serious AEs 15



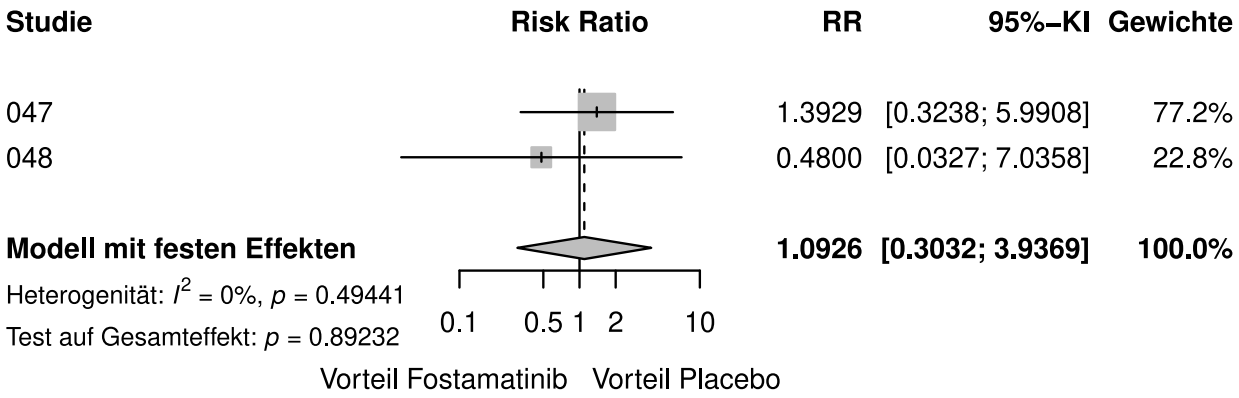
Safety_binary_047_Age below median.csv Serious AEs 15



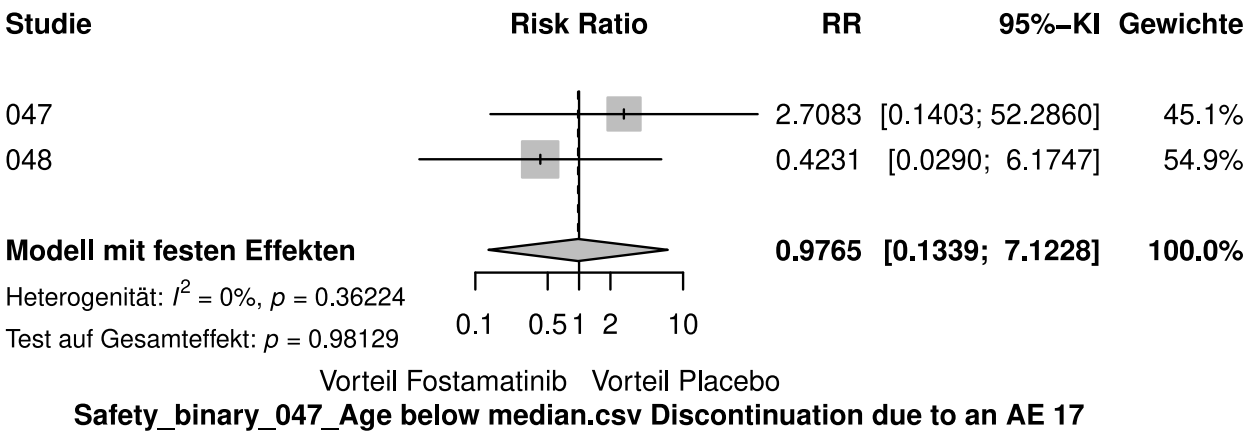
Safety_binary_047_Age above median.csv Discontinuation due to an AE 16



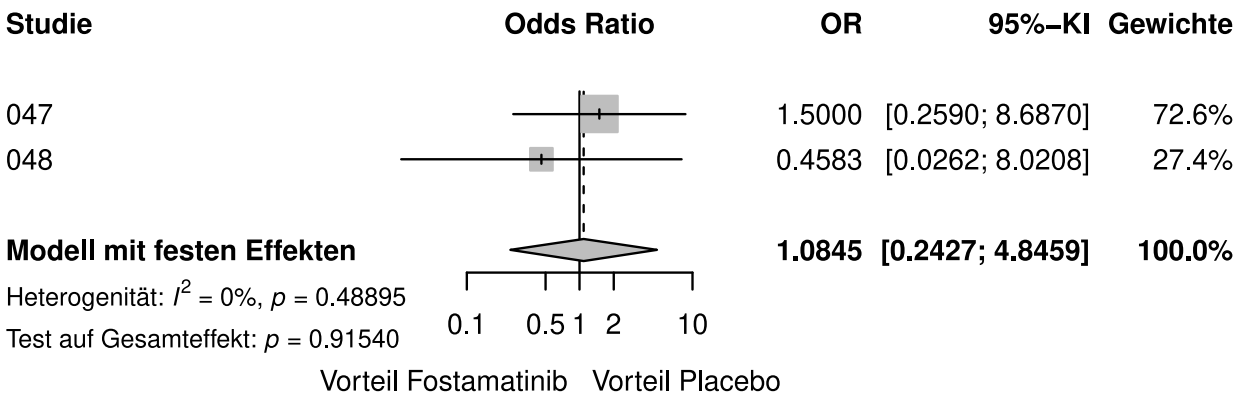
Safety_binary_047_Age below median.csv Discontinuation due to an AE 16



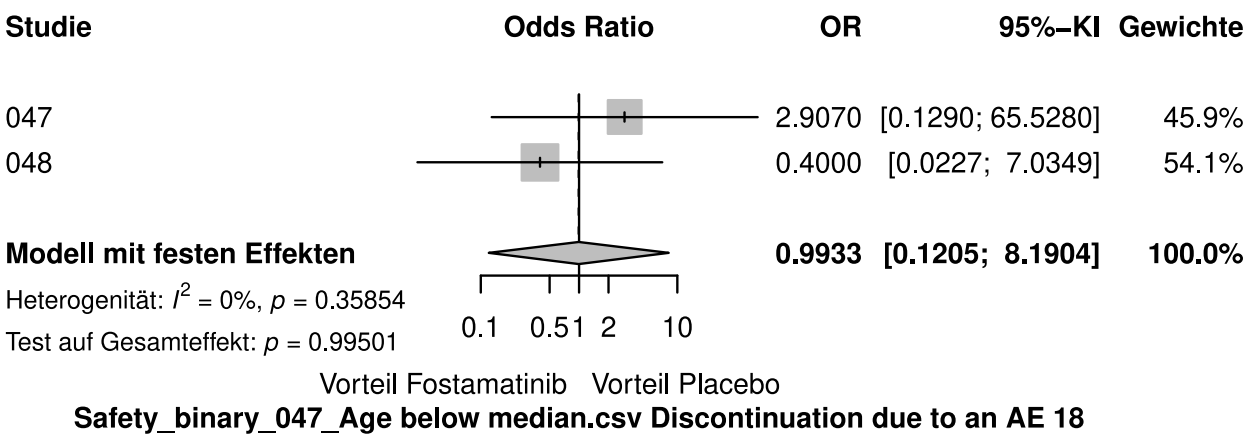
Safety_binary_047_Age above median.csv Discontinuation due to an AE 17



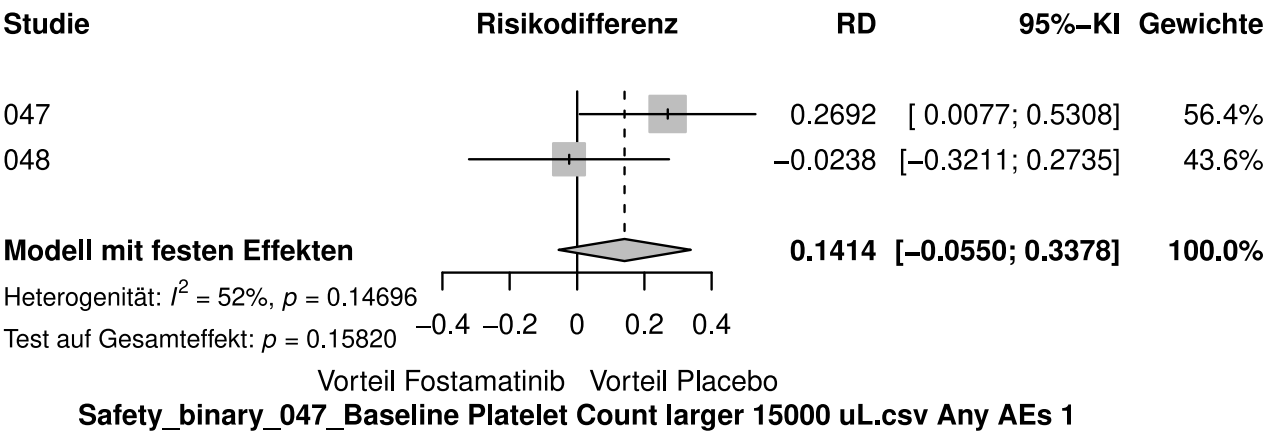
Safety_binary_047_Age below median.csv Discontinuation due to an AE 17



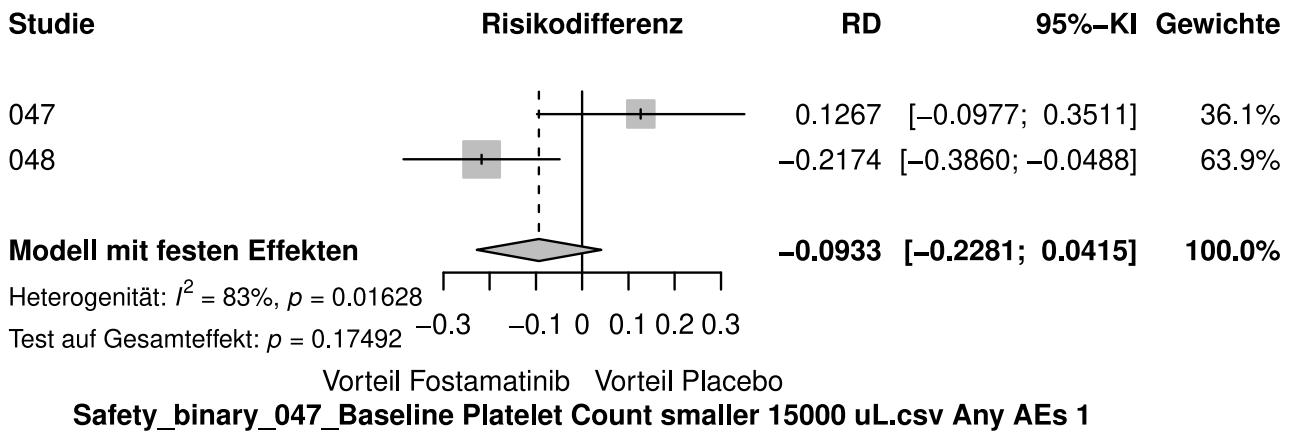
Safety_binary_047_Age above median.csv Discontinuation due to an AE 18



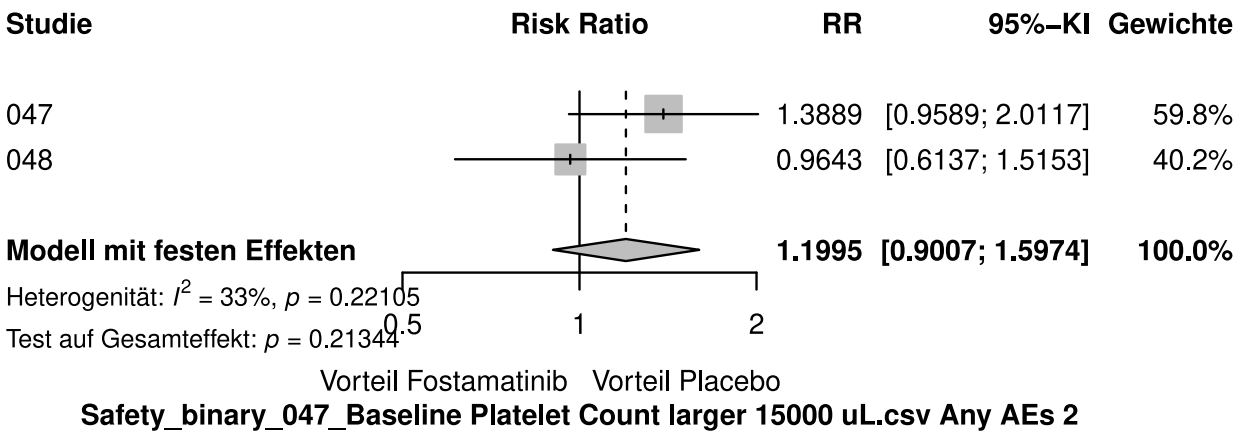
Safety_binary_047_Age below median.csv Discontinuation due to an AE 18



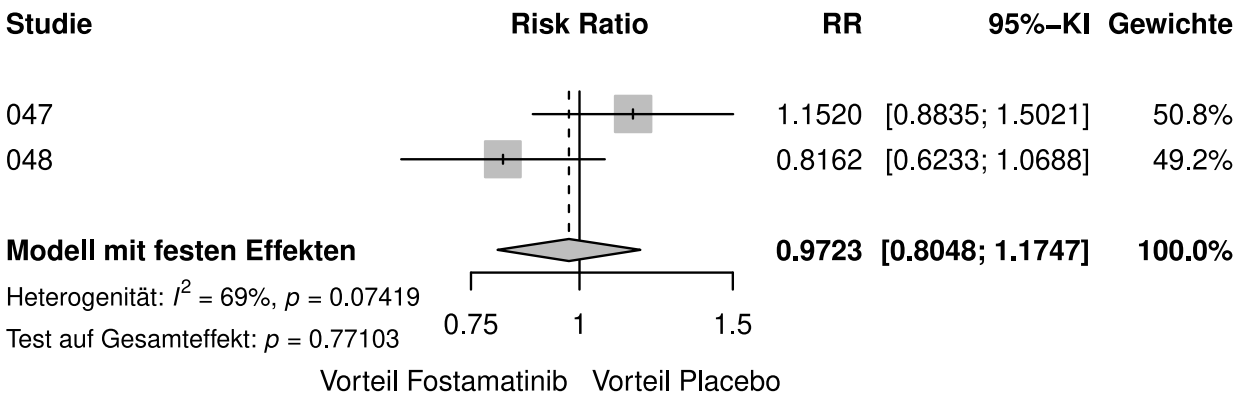
Safety_binary_047_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs 1



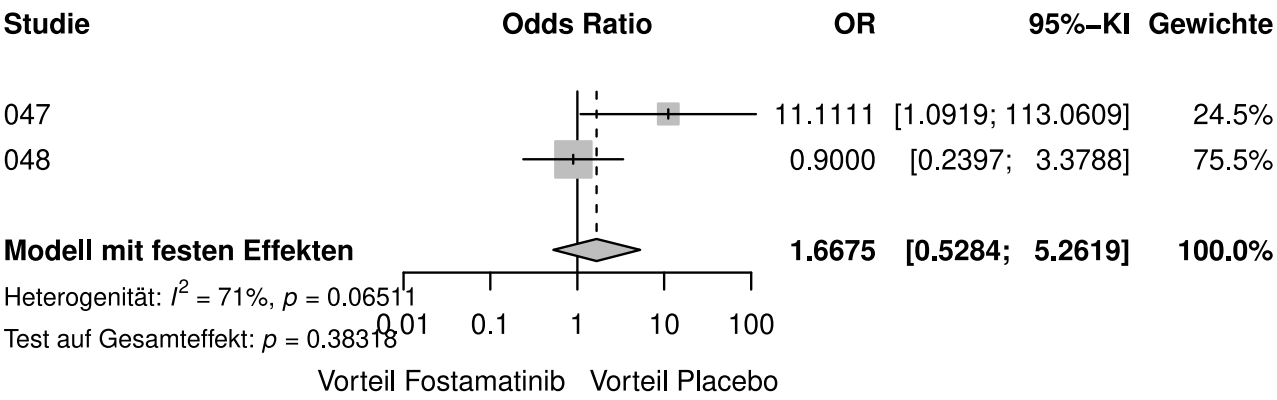
Safety_binary_047_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs 1



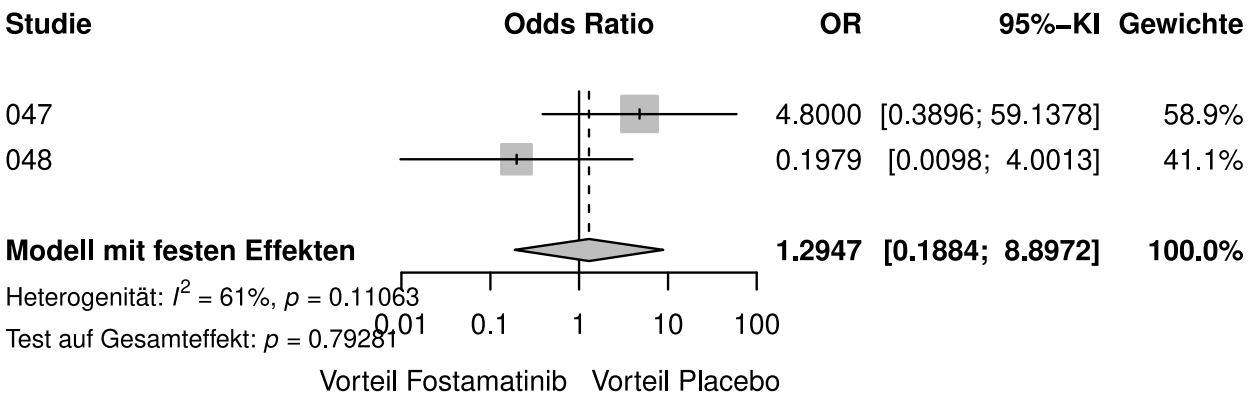
Safety_binary_047_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs 2



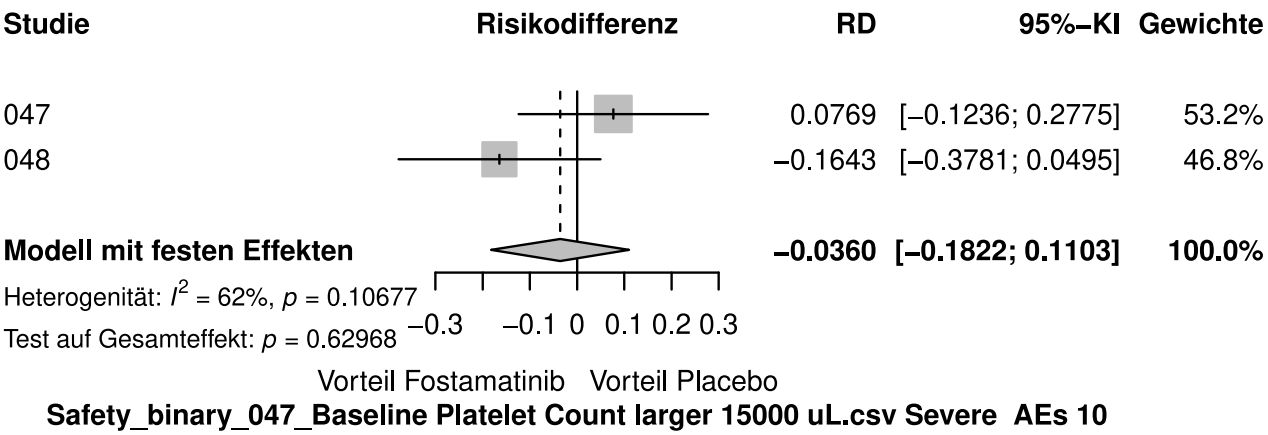
Safety_binary_047_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs 2



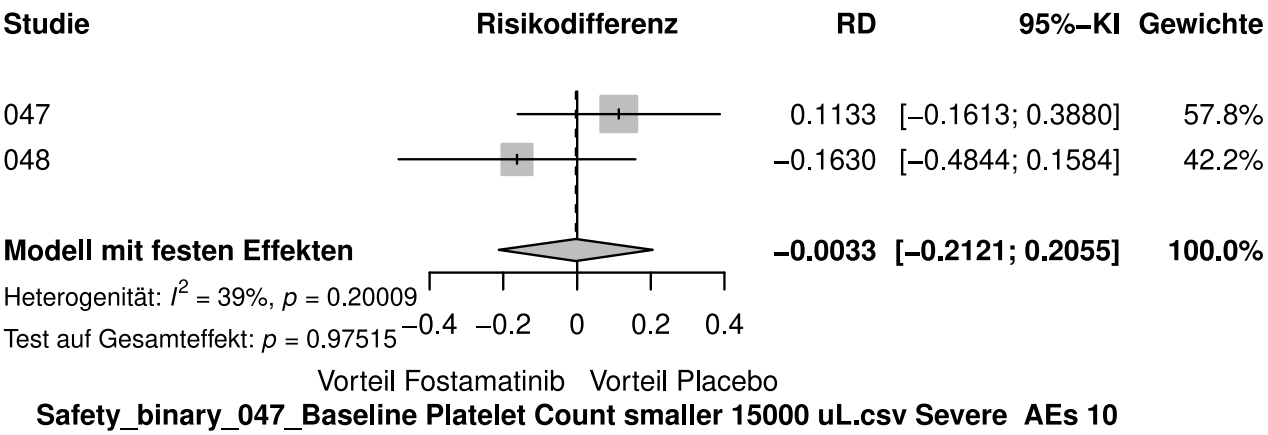
Safety_binary_047_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs 3



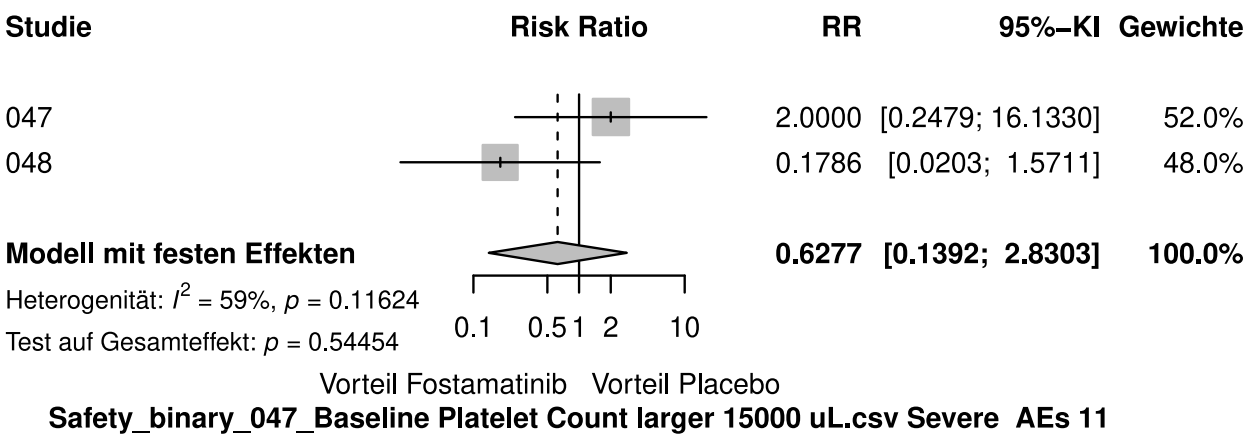
Safety_binary_047_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs 3



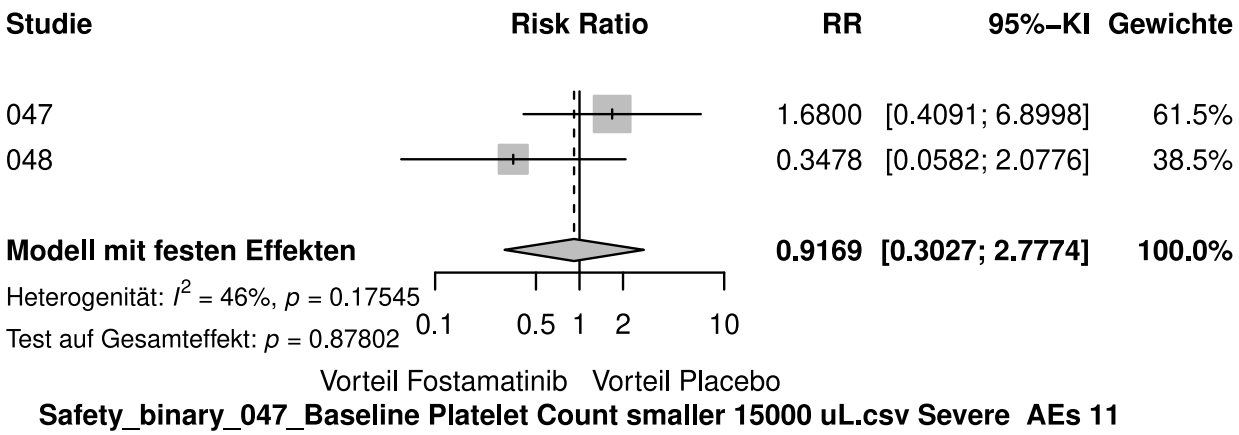
Safety_binary_047_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Severe AEs 10



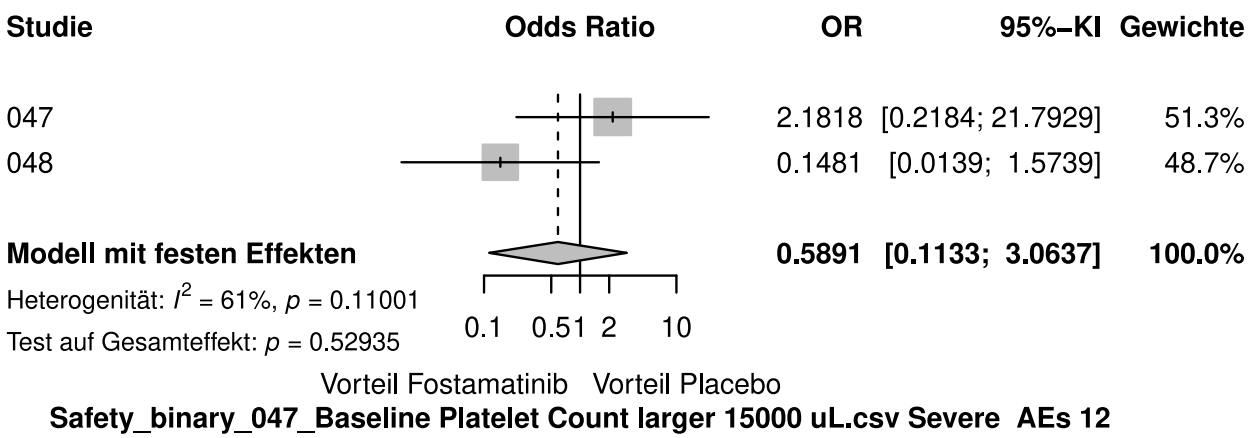
Safety_binary_047_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Severe AEs 10



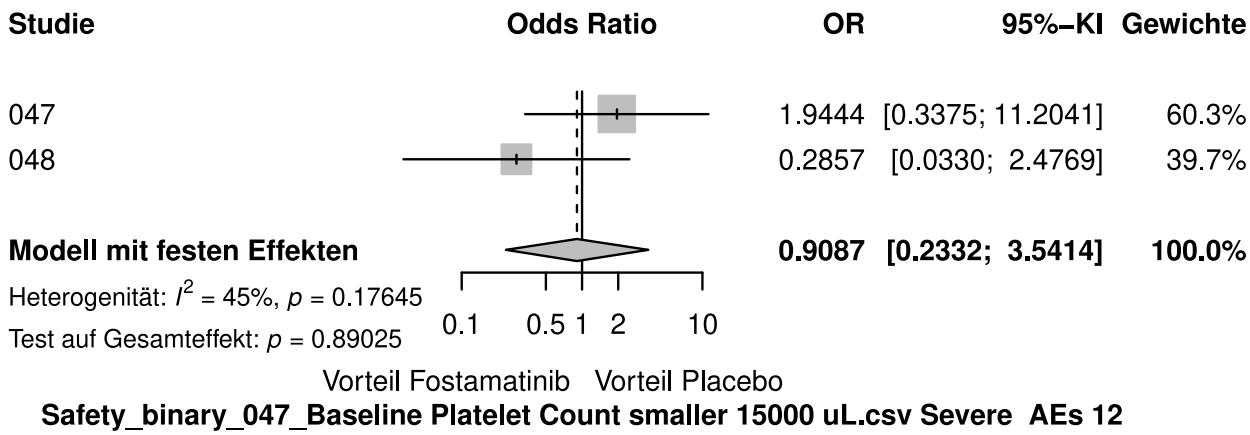
Safety_binary_047_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Severe AEs 11



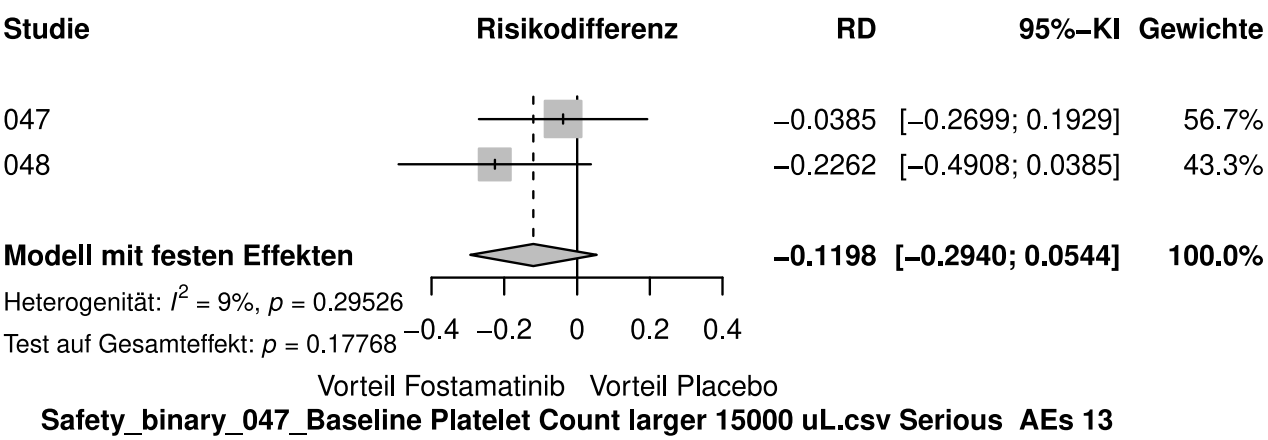
Safety_binary_047_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Severe AEs 11



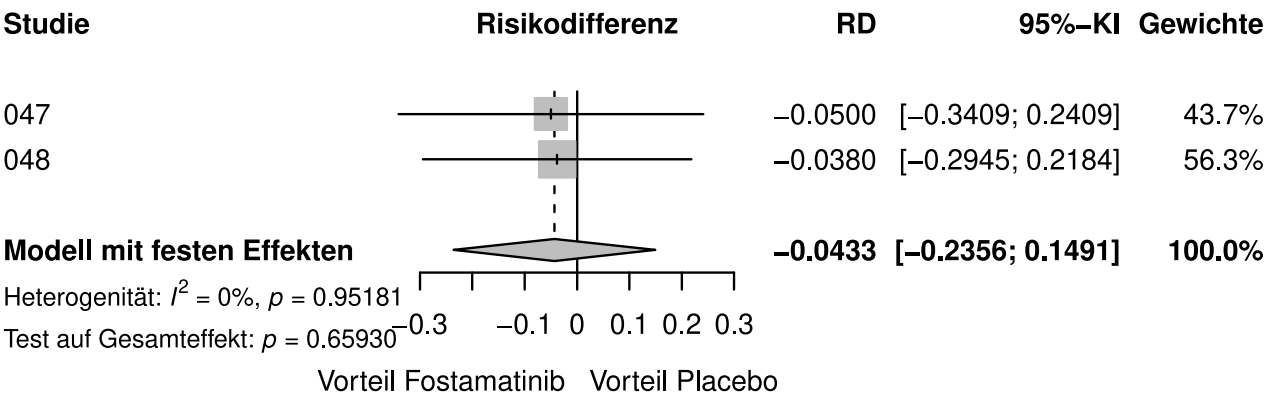
Safety_binary_047_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Severe AEs 12



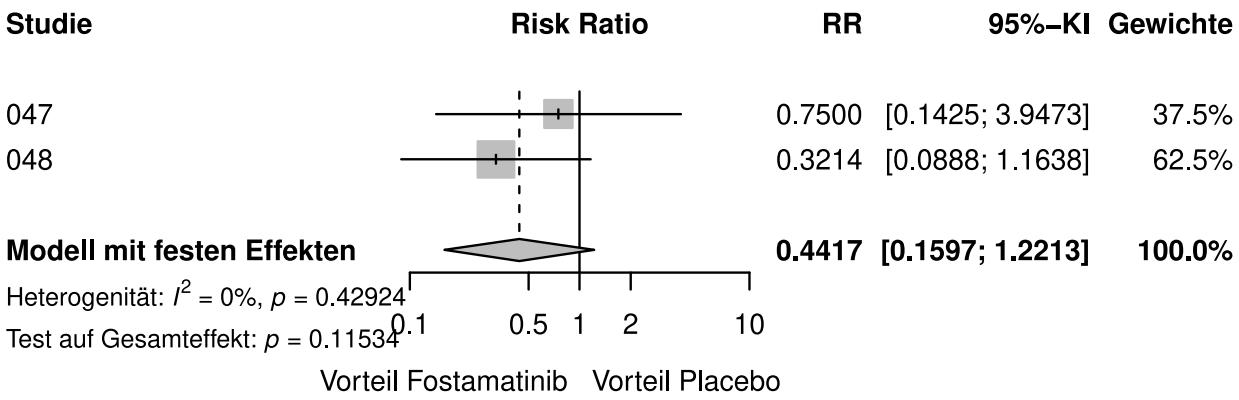
Safety_binary_047_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Severe AEs 12



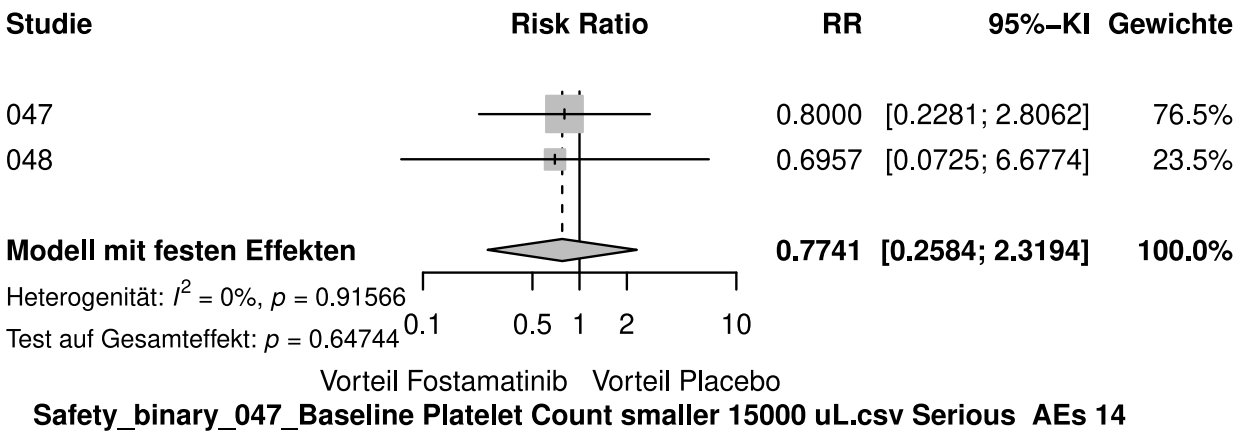
Safety_binary_047_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Serious AEs 13



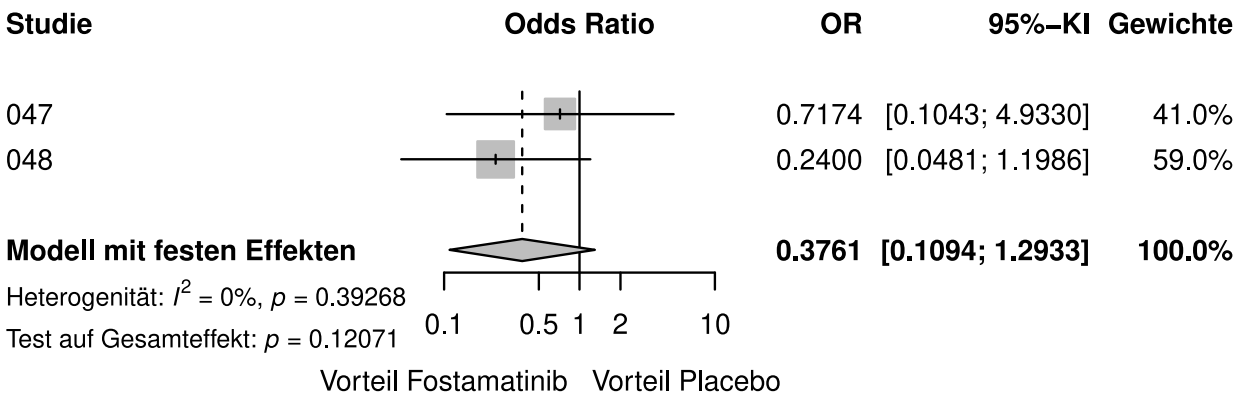
Safety_binary_047_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Serious AEs 13



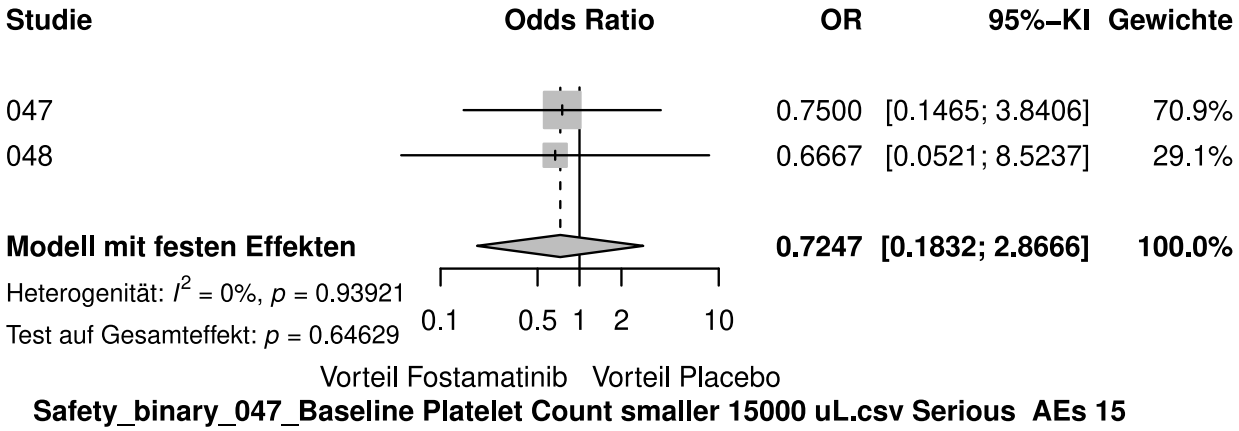
Safety_binary_047_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Serious AEs 14



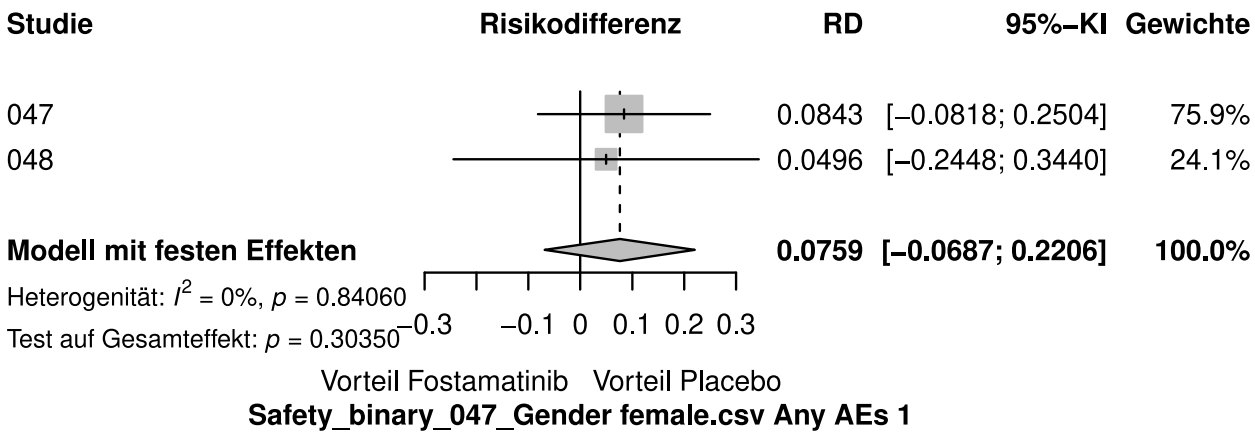
Safety_binary_047_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Serious AEs 14



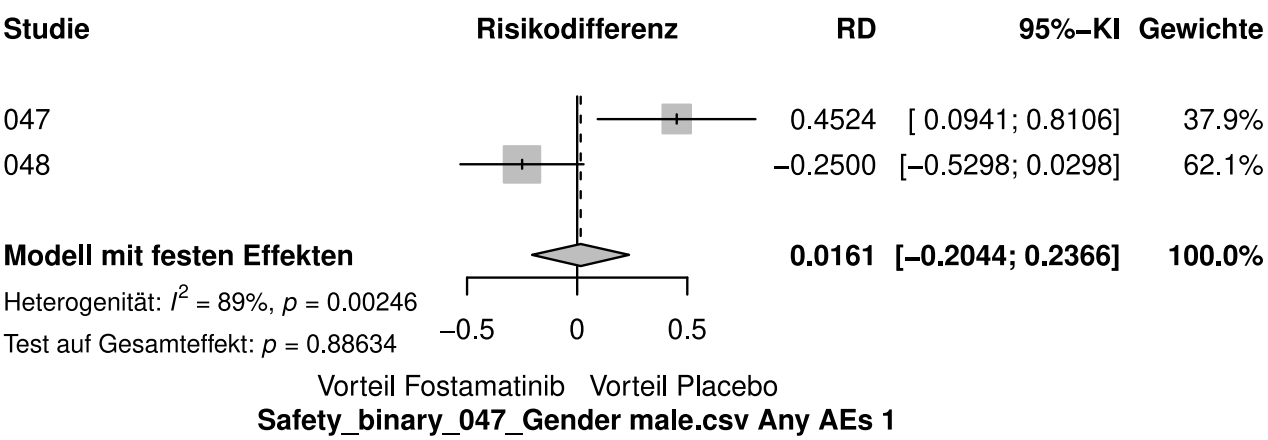
Safety_binary_047_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Serious AEs 15



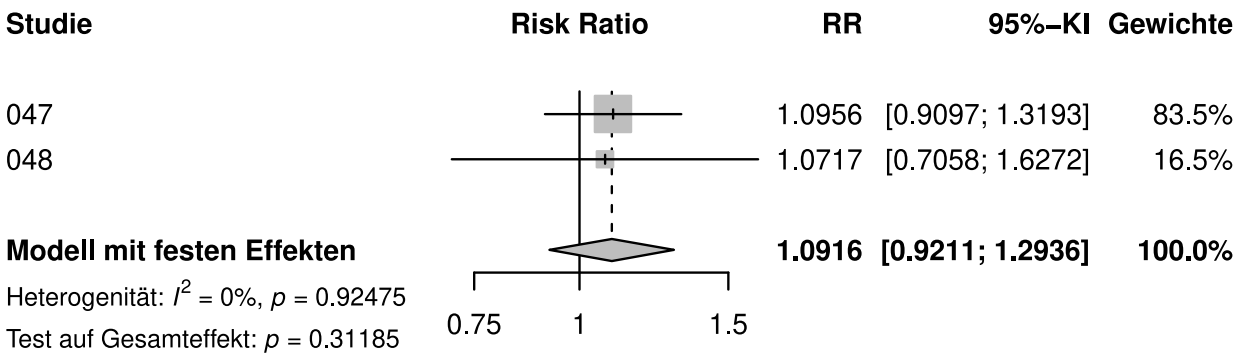
Safety_binary_047_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Serious AEs 15



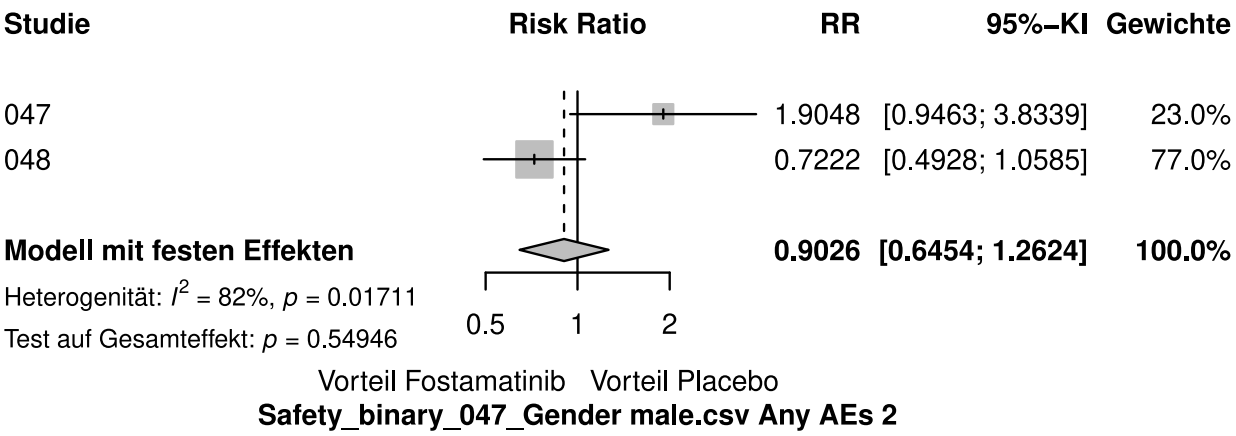
Safety_binary_047_Gender female.csv Any AEs 1



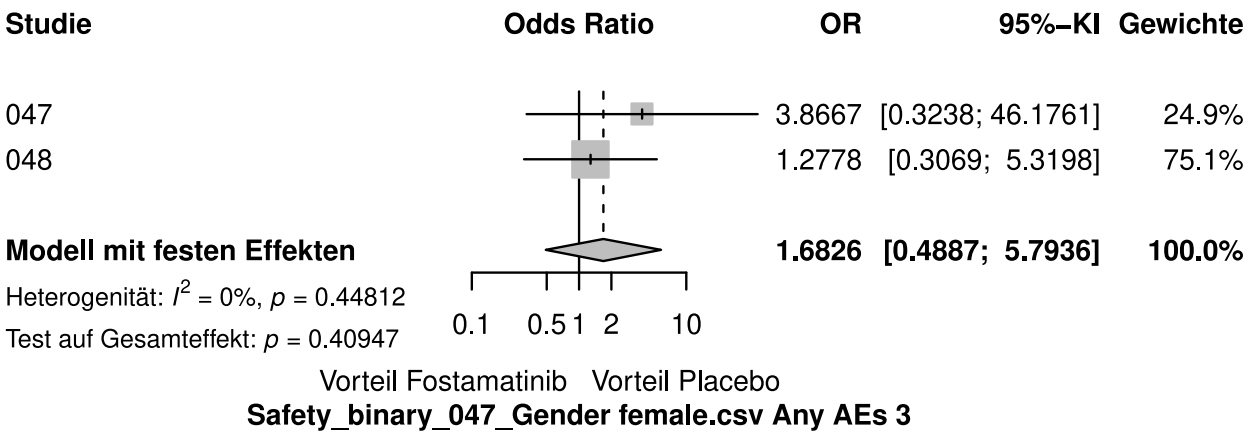
Safety_binary_047_Gender male.csv Any AEs 1



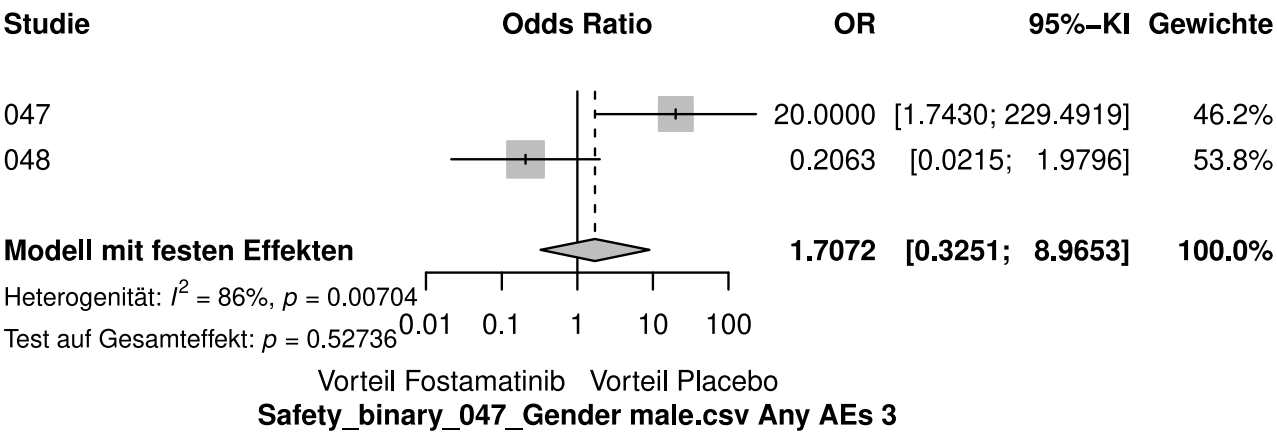
Safety_binary_047_Gender female.csv Any AEs 2



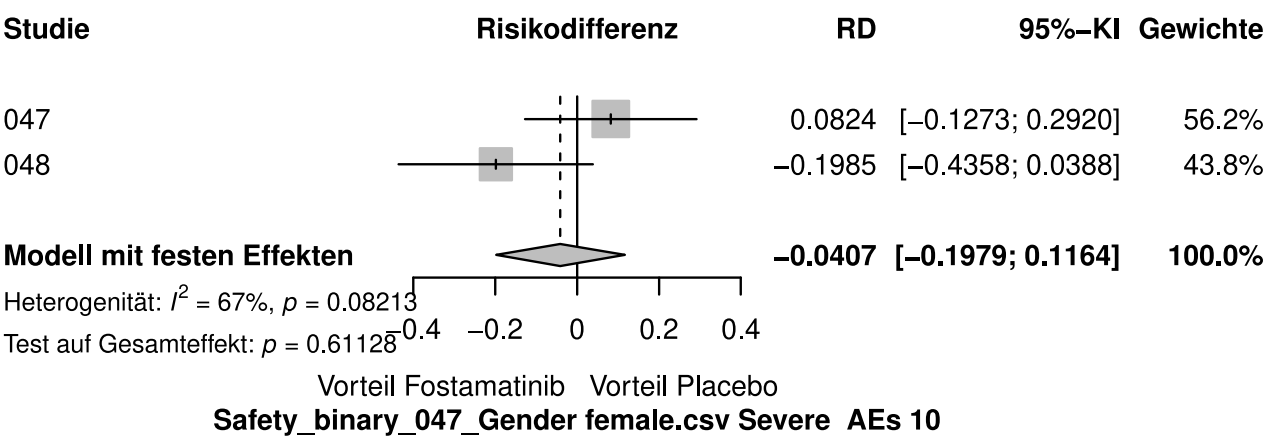
Safety_binary_047_Gender male.csv Any AEs 2



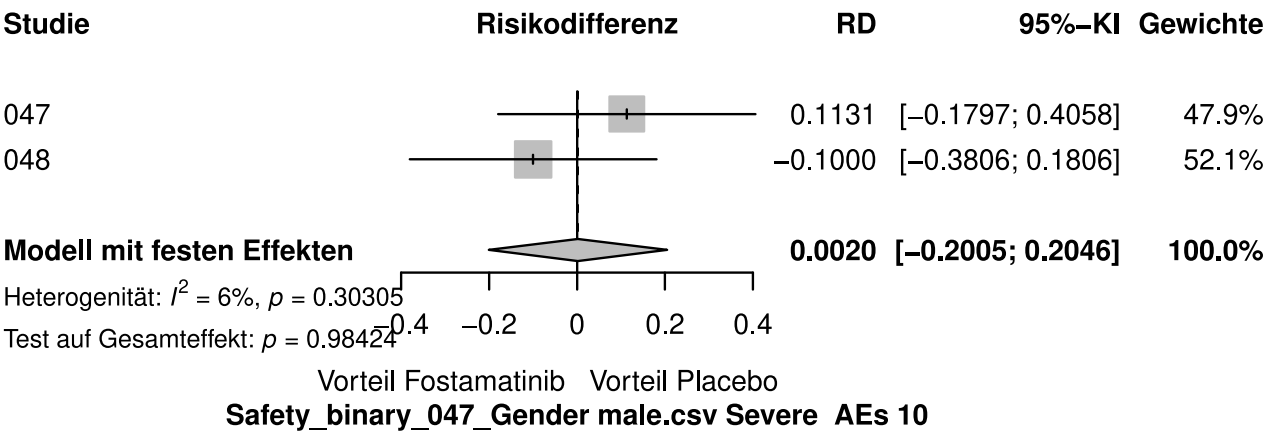
Safety_binary_047_Gender female.csv Any AEs 3



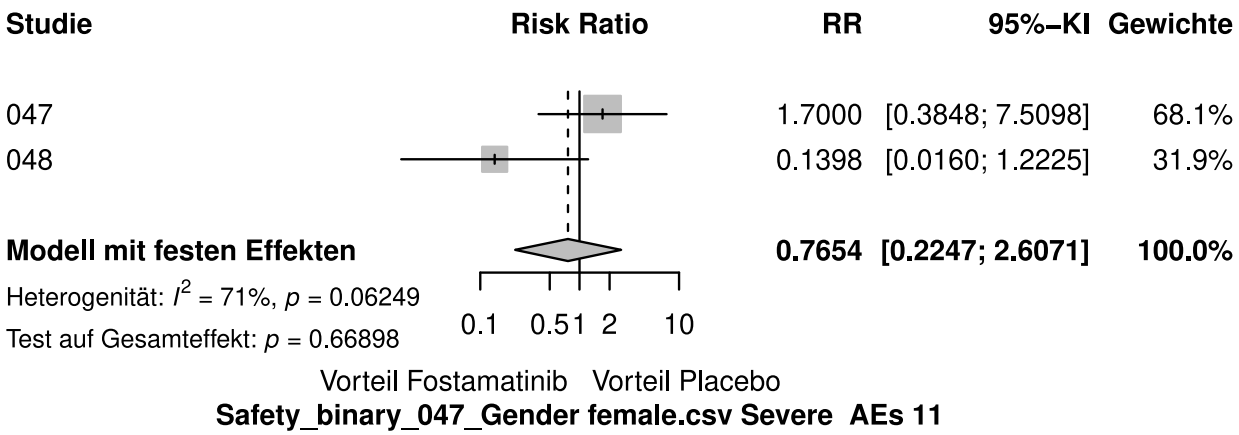
Safety_binary_047_Gender male.csv Any AEs 3



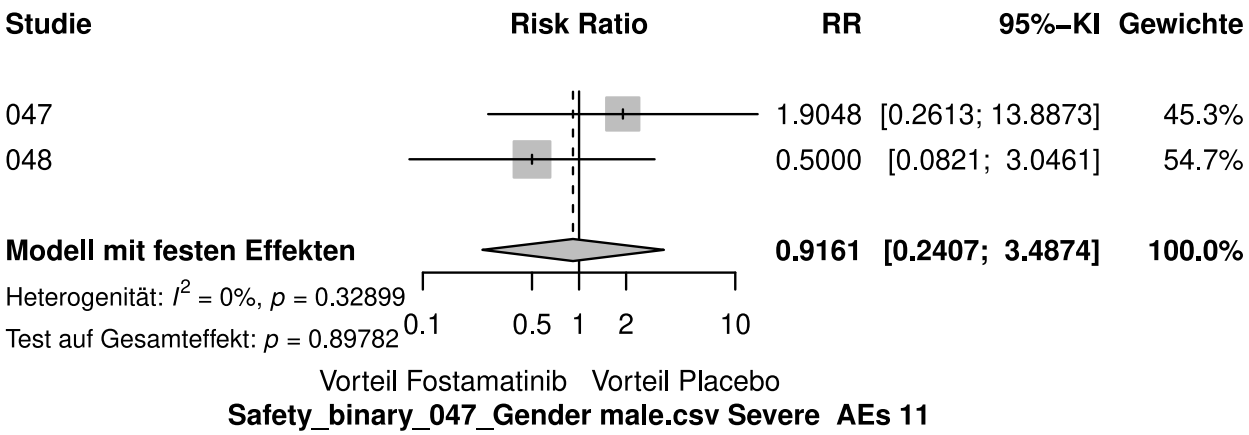
Safety_binary_047_Gender female.csv Severe AEs 10



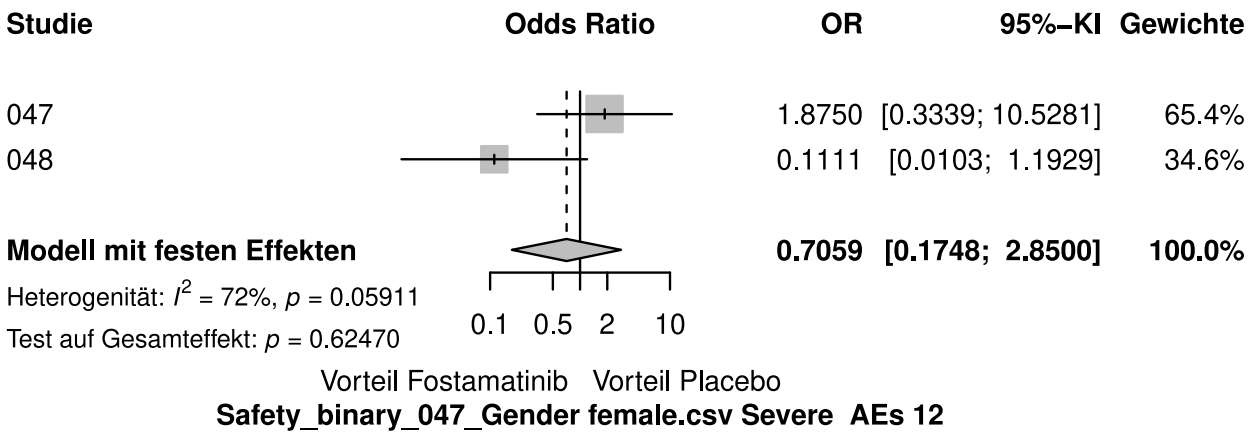
Safety_binary_047_Gender male.csv Severe AEs 10



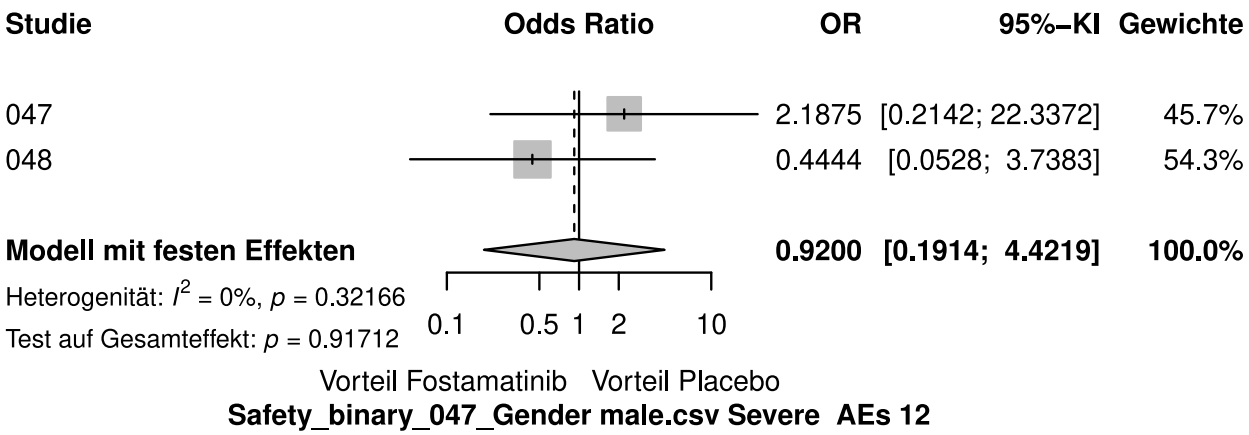
Safety_binary_047_Gender female.csv Severe AEs 11



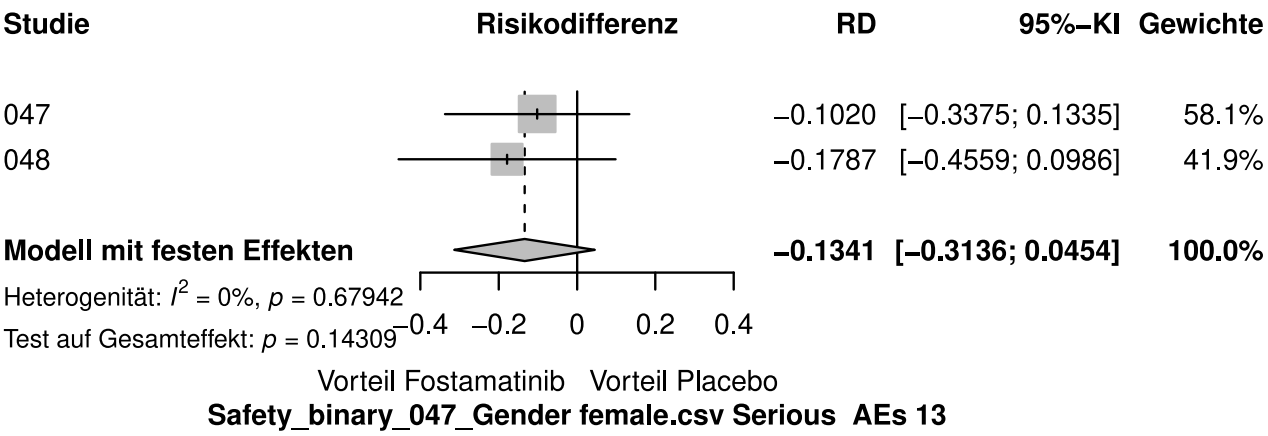
Safety_binary_047_Gender male.csv Severe AEs 11



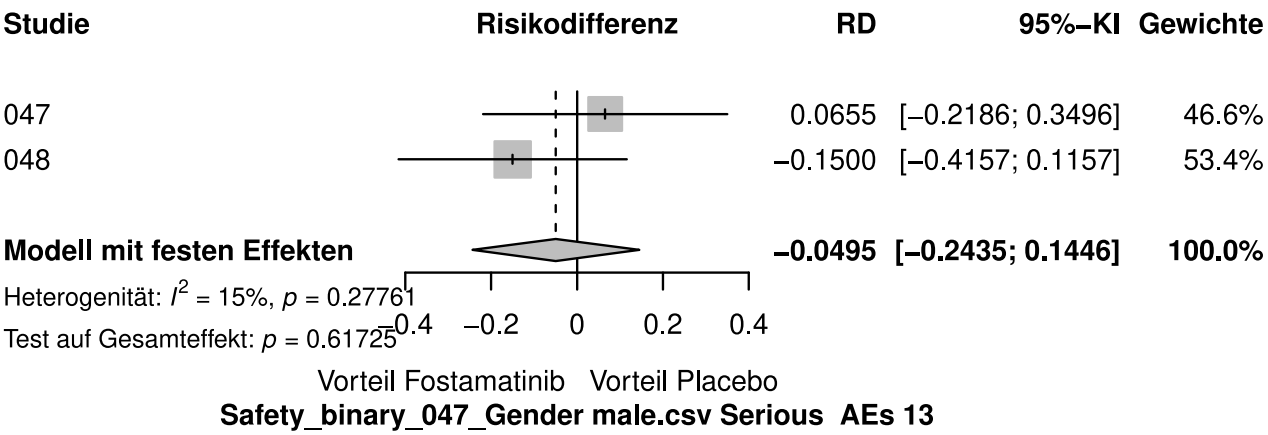
Safety_binary_047_Gender female.csv Severe AEs 12



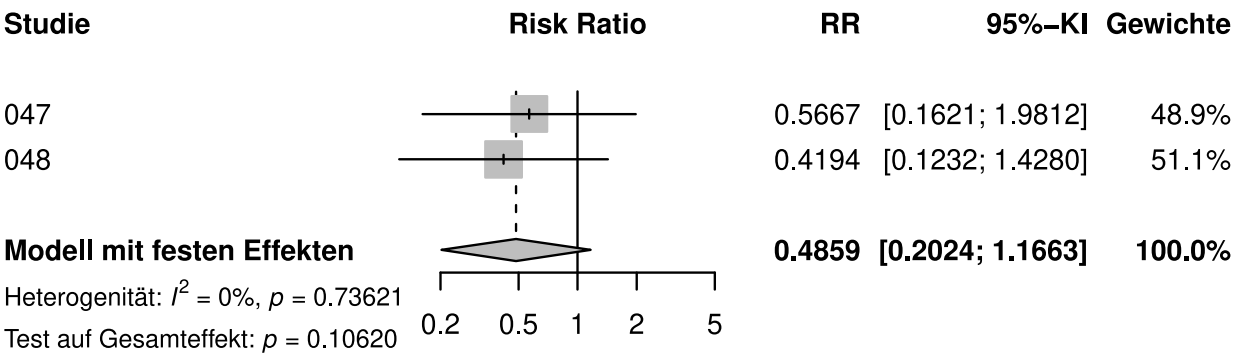
Safety_binary_047_Gender male.csv Severe AEs 12



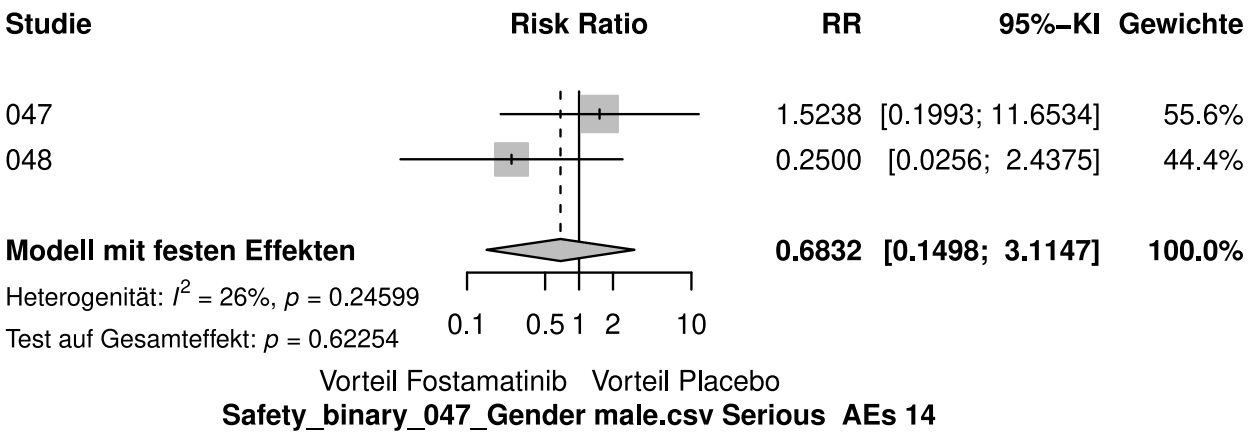
Safety_binary_047_Gender female.csv Serious AEs 13



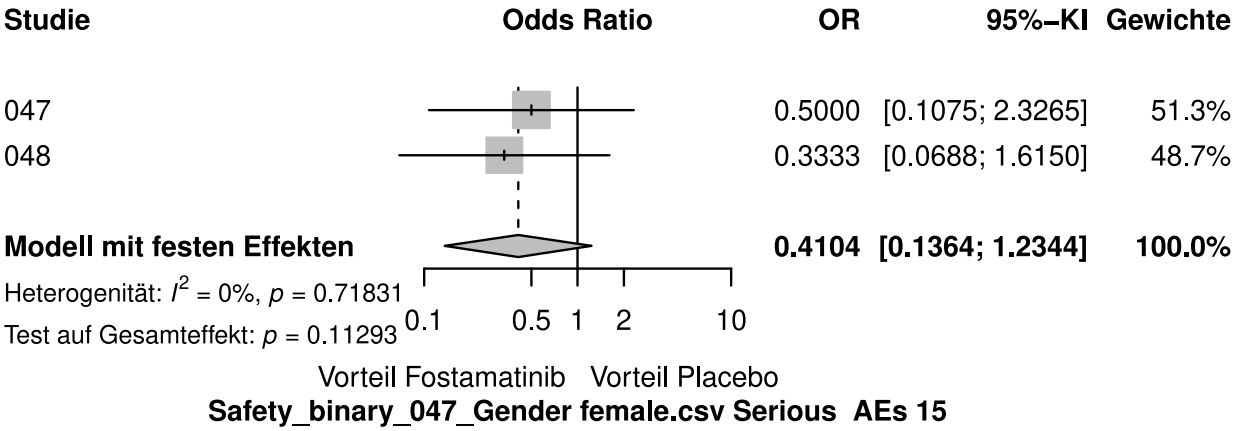
Safety_binary_047_Gender male.csv Serious AEs 13



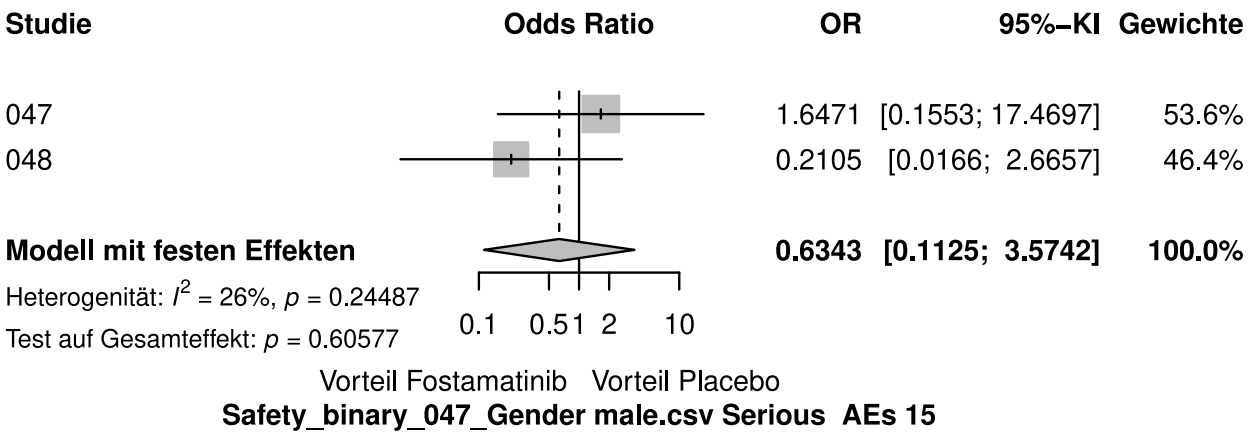
Safety_binary_047_Gender female.csv Serious AEs 14



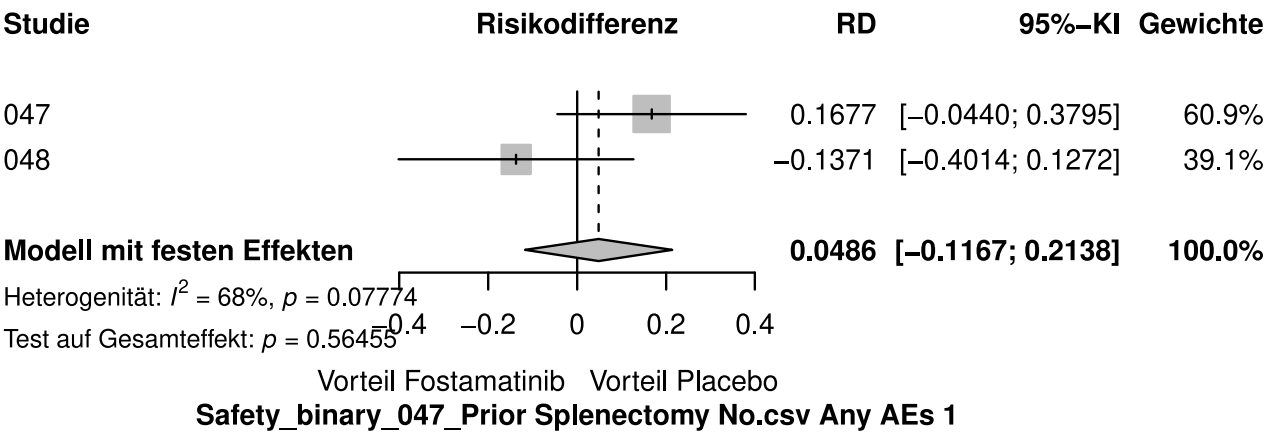
Safety_binary_047_Gender male.csv Serious AEs 14



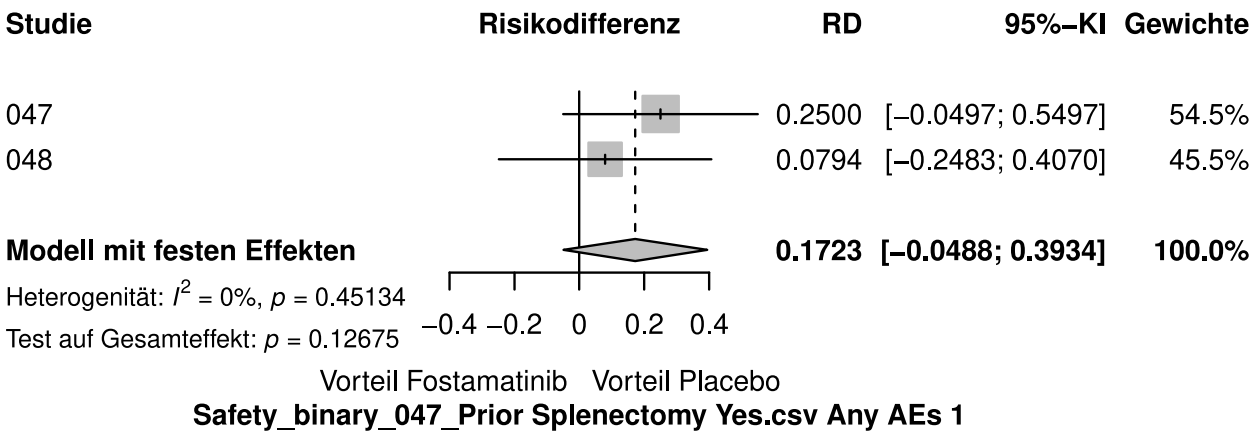
Safety_binary_047_Gender female.csv Serious AEs 15



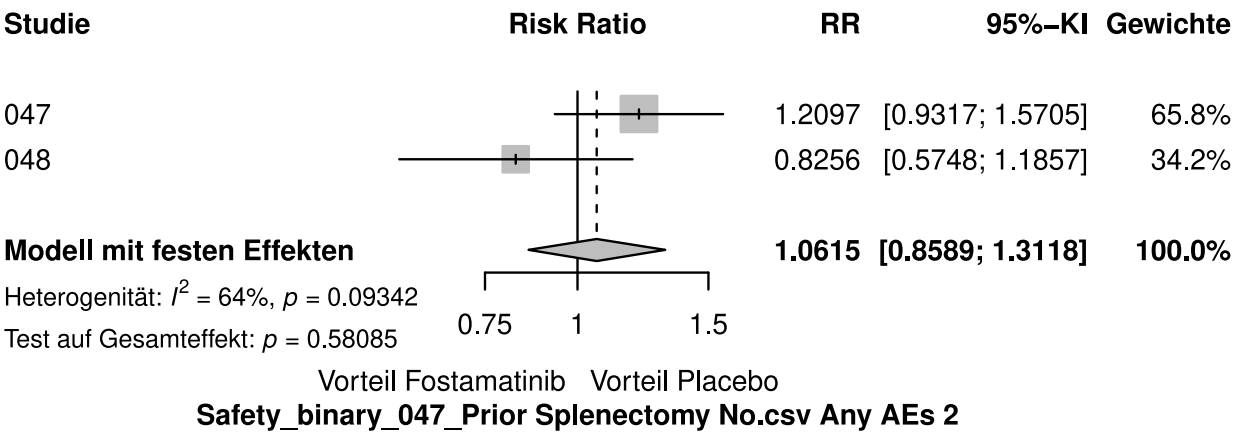
Safety_binary_047_Gender male.csv Serious AEs 15



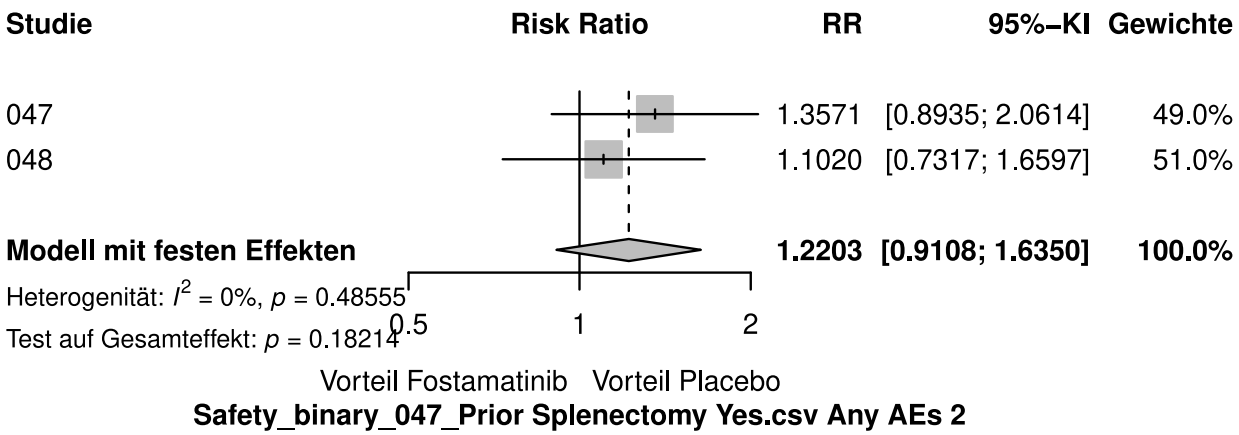
Safety_binary_047_Prior Splenectomy No.csv Any AEs 1



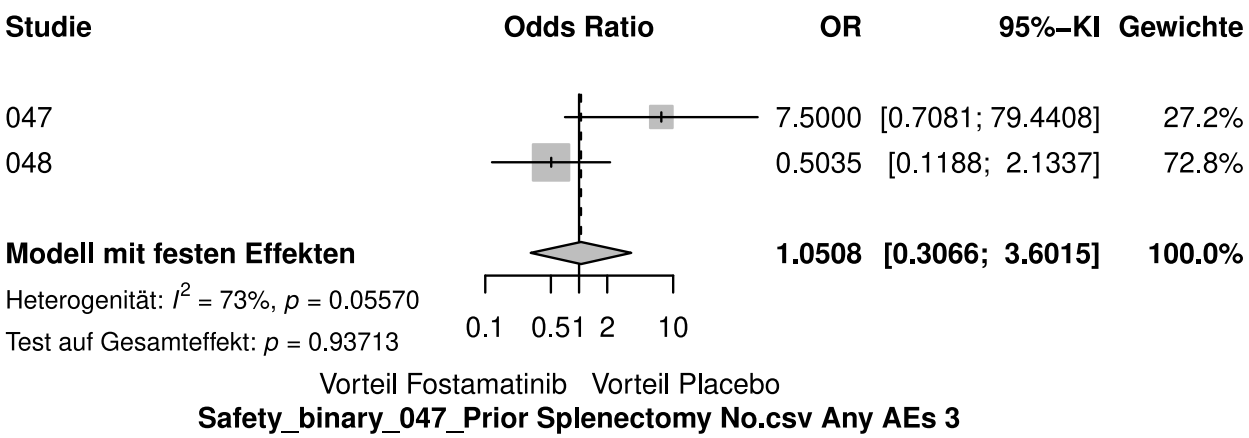
Safety_binary_047_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs 1



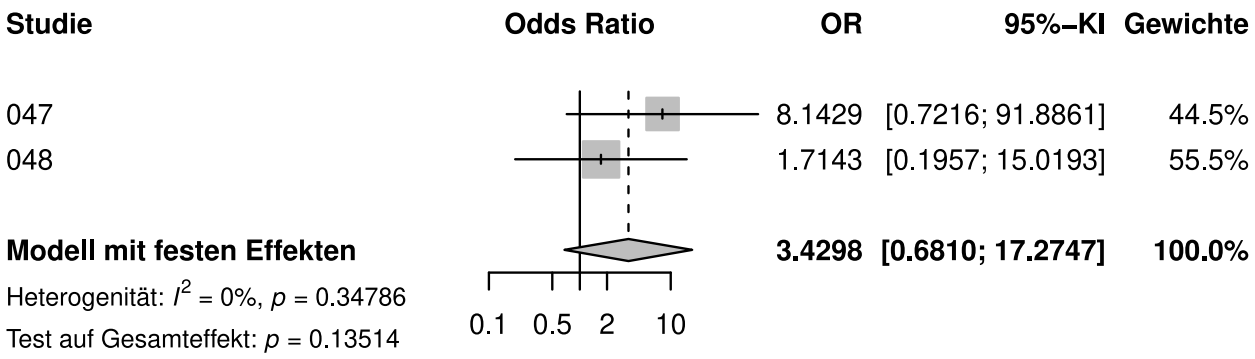
Safety_binary_047_Prior Splenectomy No.csv Any AEs 2



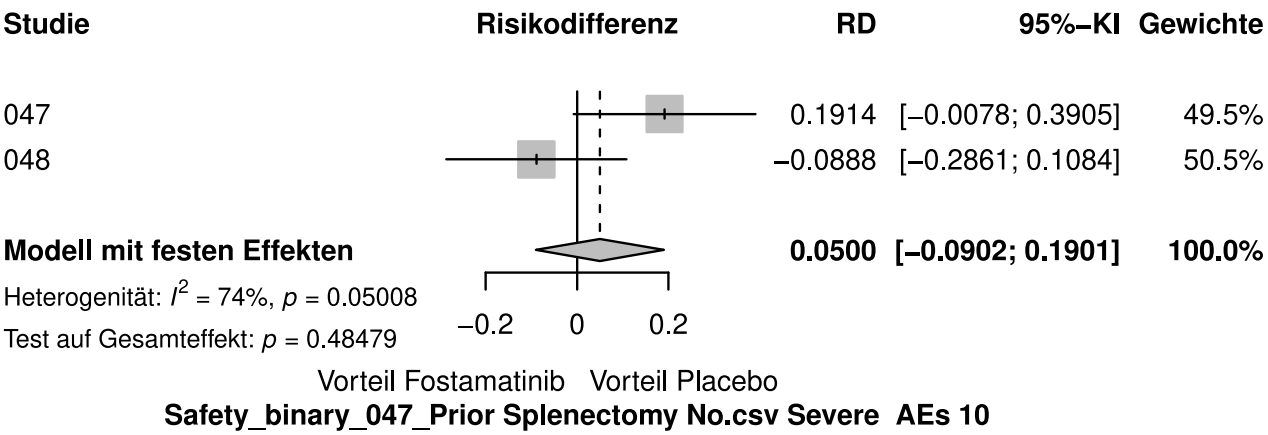
Safety_binary_047_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs 2



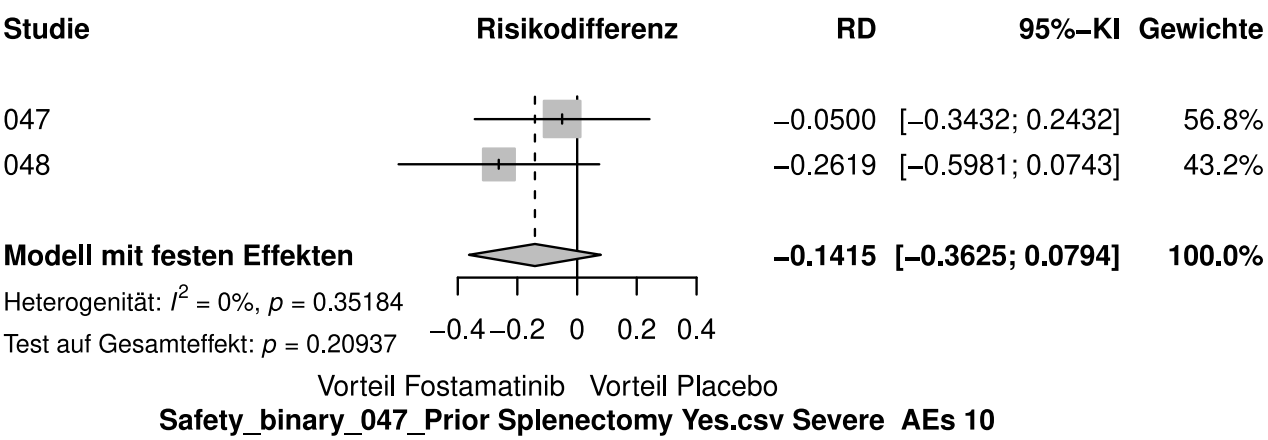
Safety_binary_047_Prior Splenectomy No.csv Any AEs 3



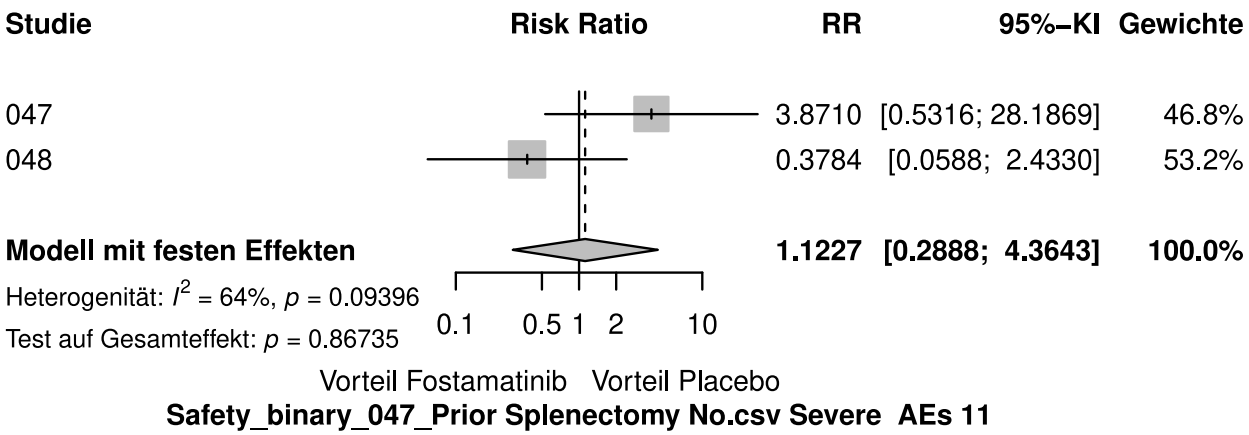
Safety_binary_047_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs 3



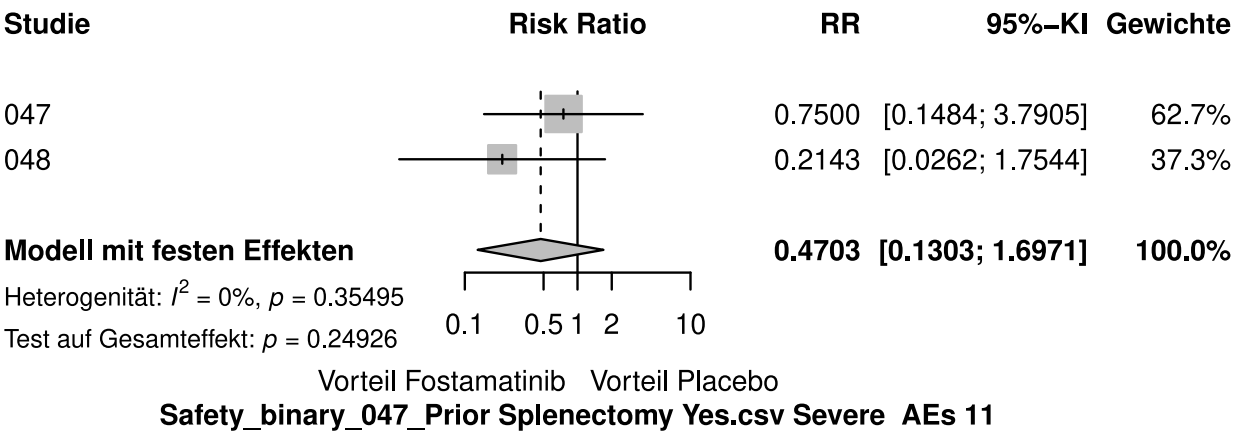
Safety_binary_047_Prior Splenectomy No.csv Severe AEs 10



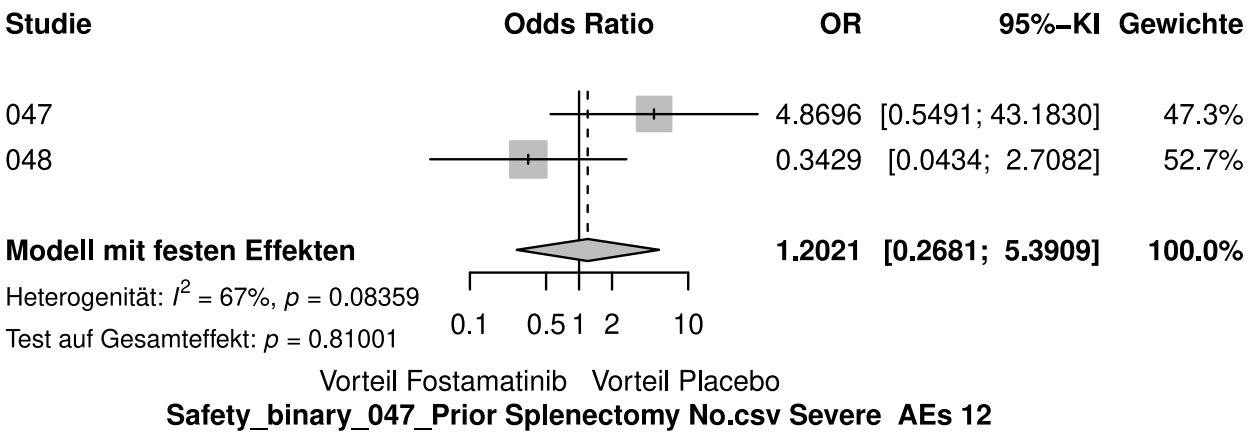
Safety_binary_047_Prior Splenectomy Yes.csv Severe AEs 10



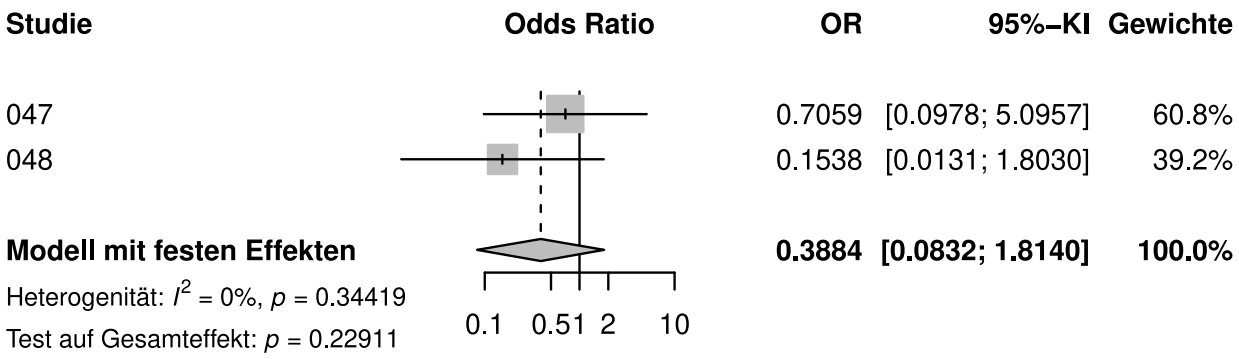
Safety_binary_047_Prior Splenectomy No.csv Severe AEs 11



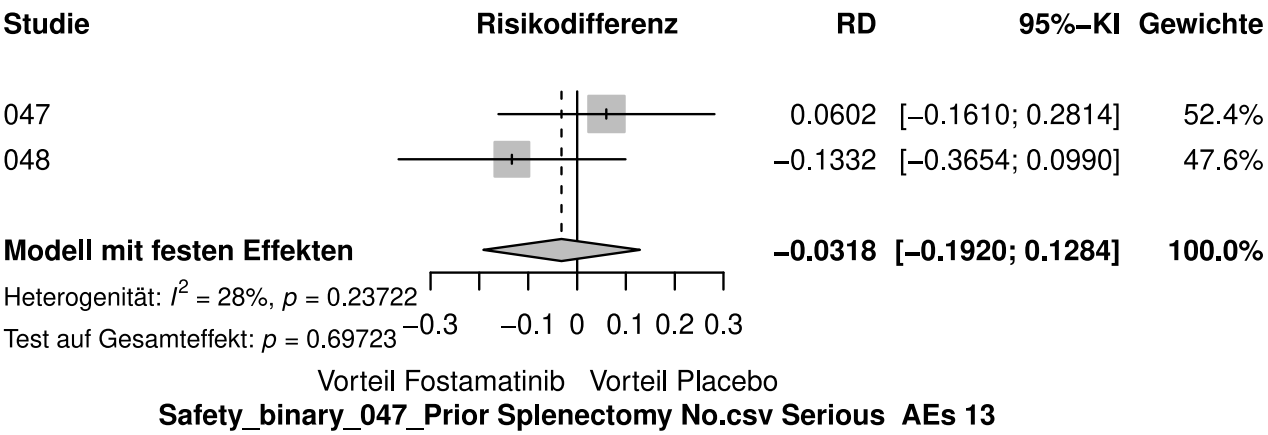
Safety_binary_047_Prior Splenectomy Yes.csv Severe AEs 11



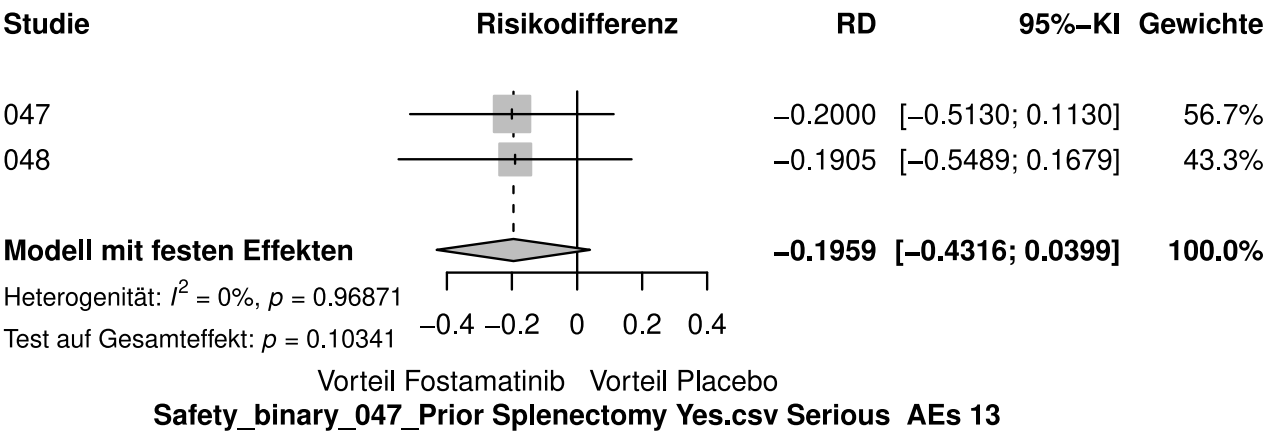
Safety_binary_047_Prior Splenectomy No.csv Severe AEs 12



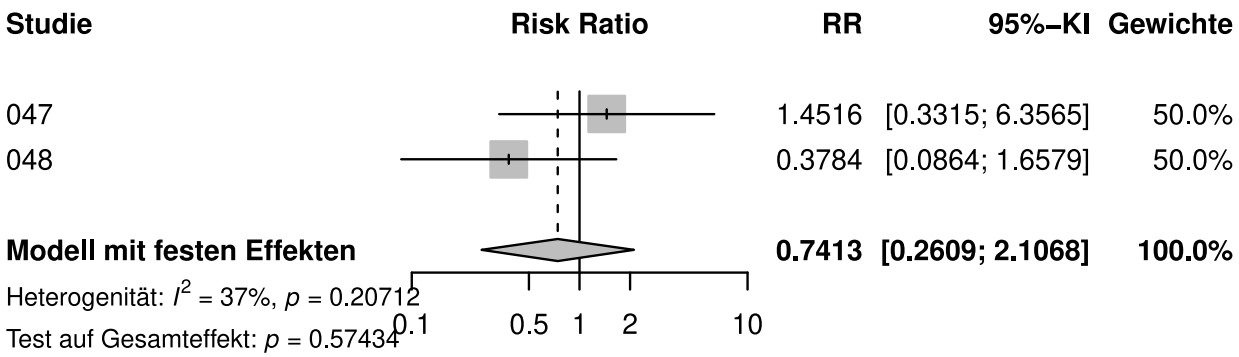
Safety_binary_047_Prior Splenectomy Yes.csv Severe AEs 12



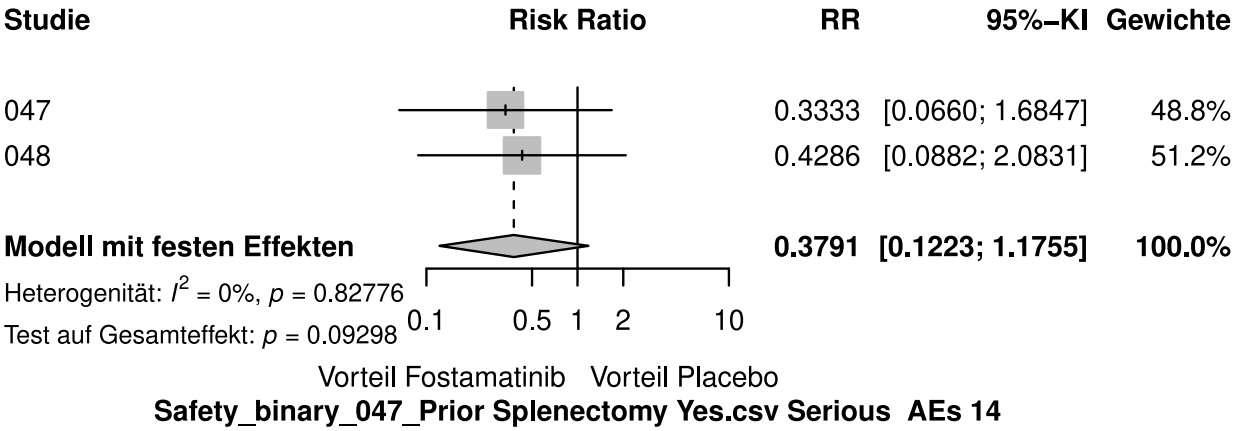
Safety_binary_047_Prior Splenectomy No.csv Serious AEs 13



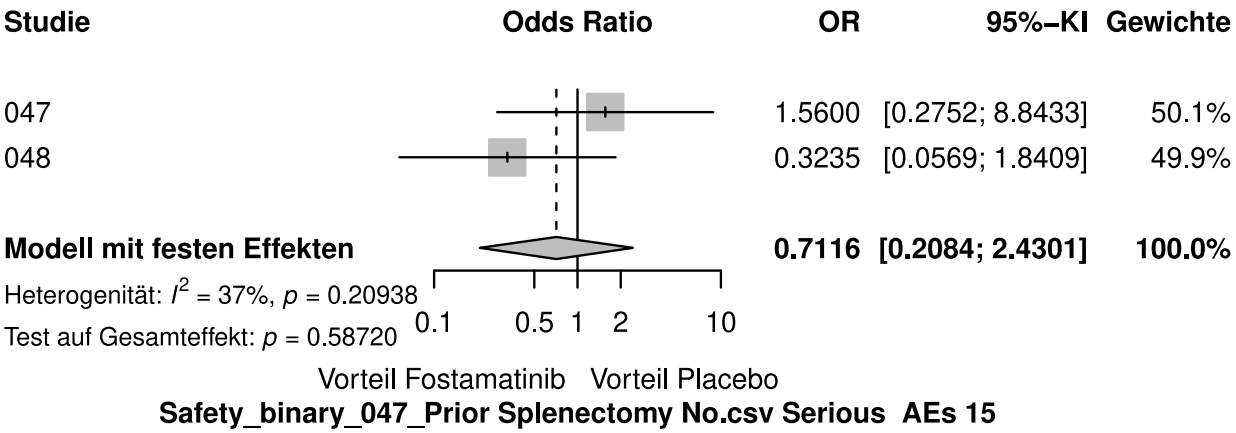
Safety_binary_047_Prior Splenectomy Yes.csv Serious AEs 13



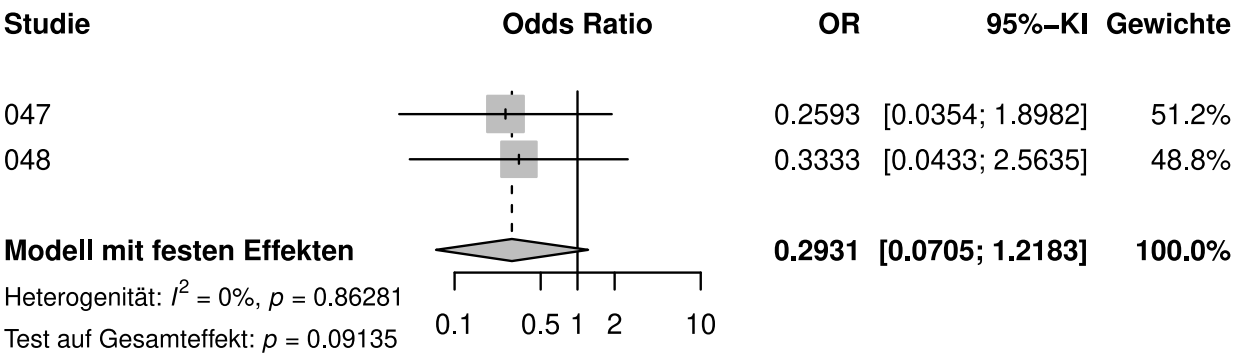
Safety_binary_047_Prior Splenectomy No.csv Serious AEs 14



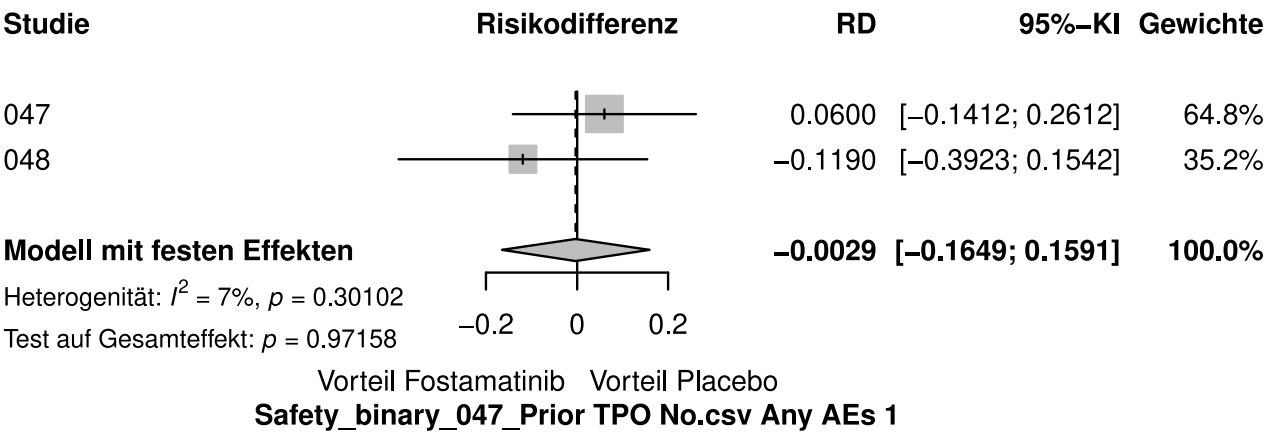
Safety_binary_047_Prior Splenectomy Yes.csv Serious AEs 14



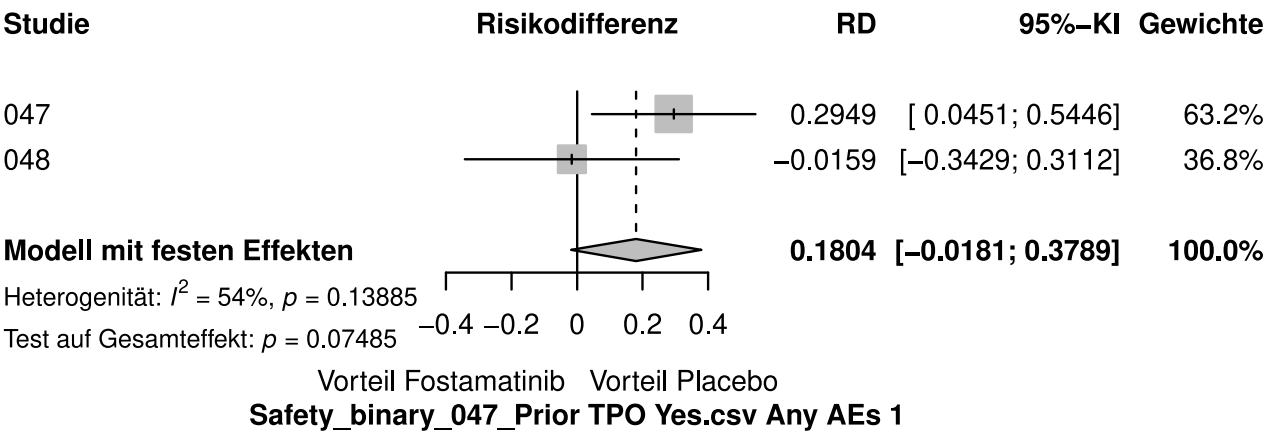
Safety_binary_047_Prior Splenectomy No.csv Serious AEs 15



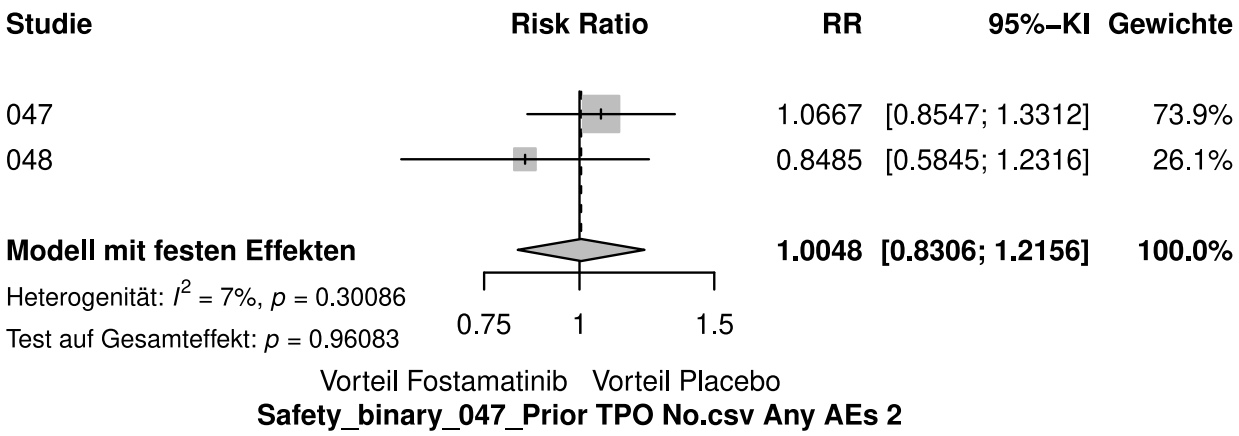
Safety_binary_047_Prior Splenectomy Yes.csv Serious AEs 15



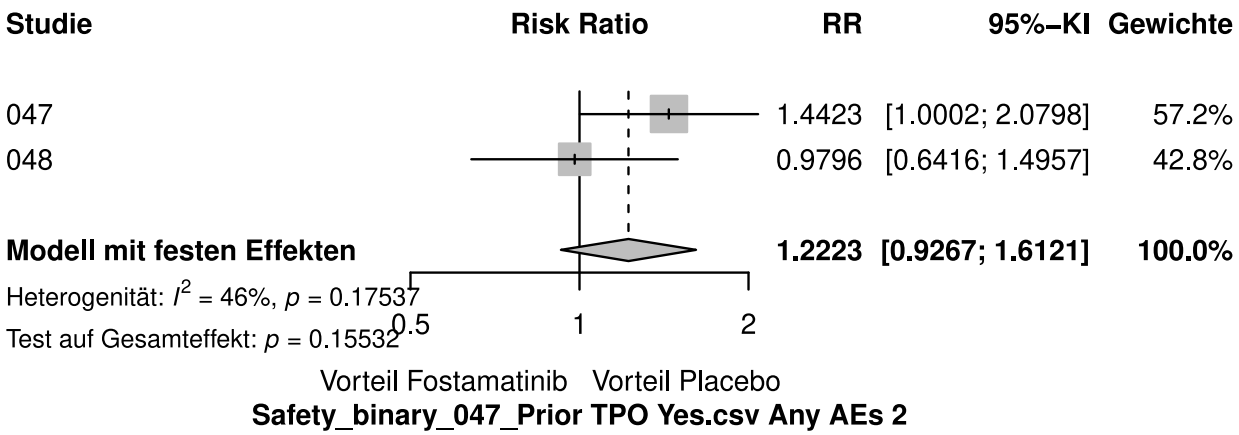
Safety_binary_047_Prior TPO No.csv Any AEs 1



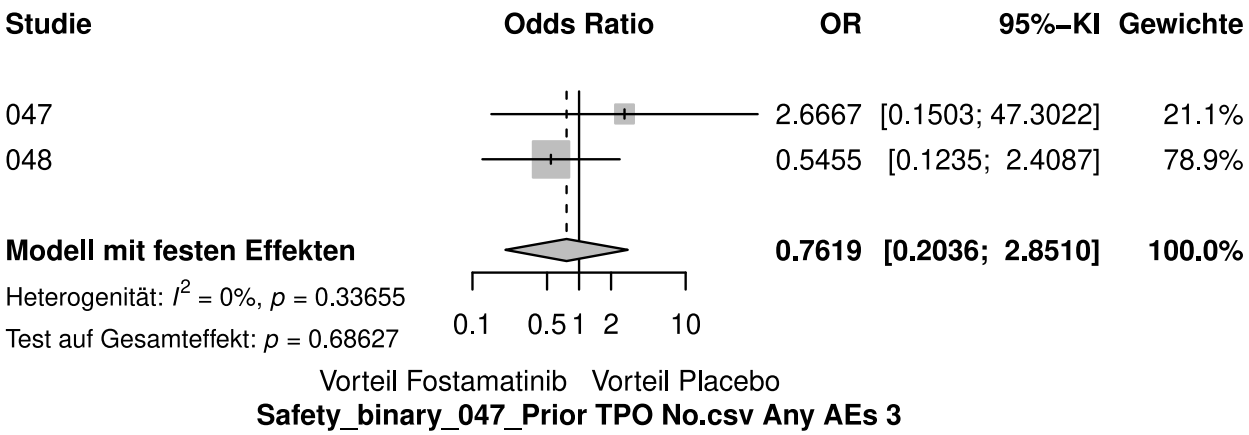
Safety_binary_047_Prior TPO Yes.csv Any AEs 1



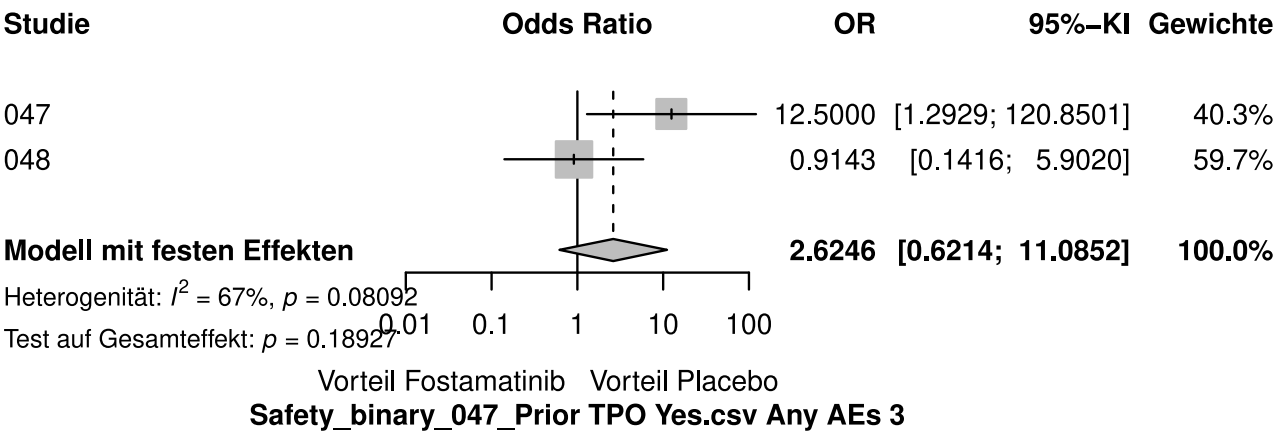
Safety_binary_047_Prior TPO No.csv Any AEs 2



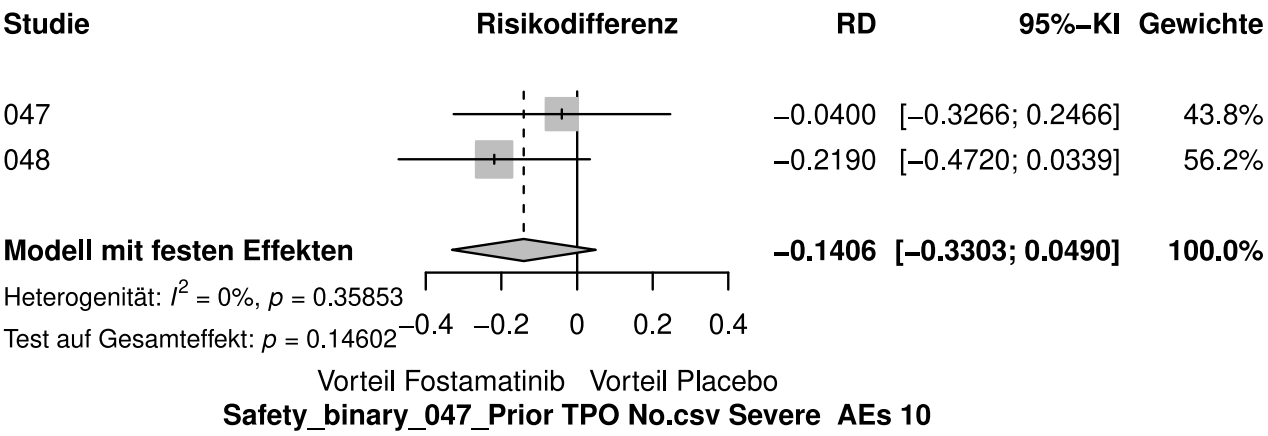
Safety_binary_047_Prior TPO Yes.csv Any AEs 2



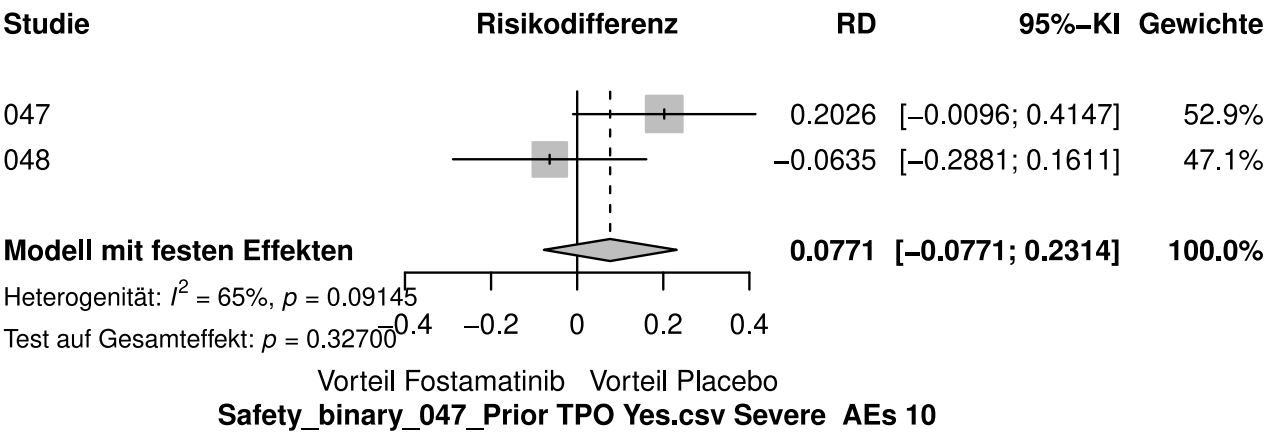
Safety_binary_047_Prior TPO No.csv Any AEs 3



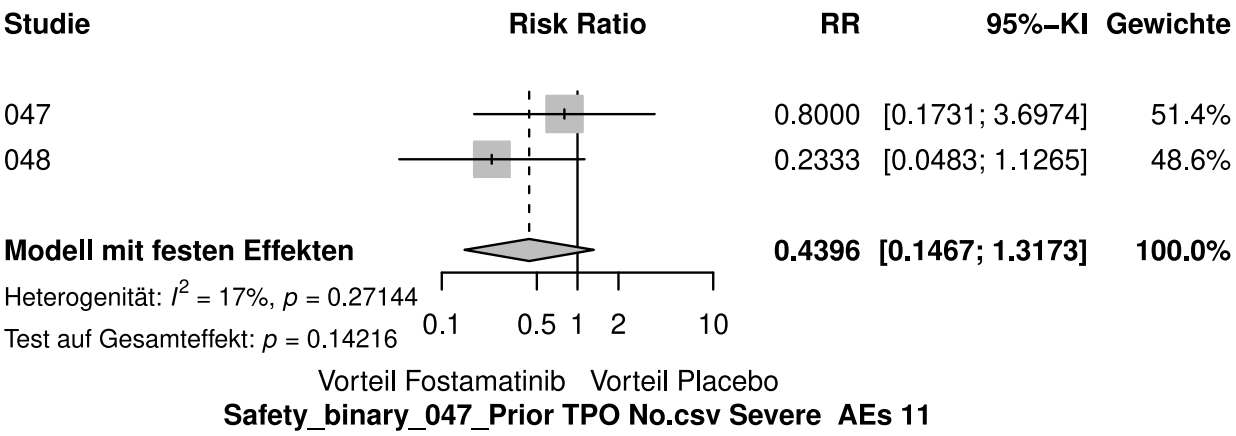
Safety_binary_047_Prior TPO Yes.csv Any AEs 3



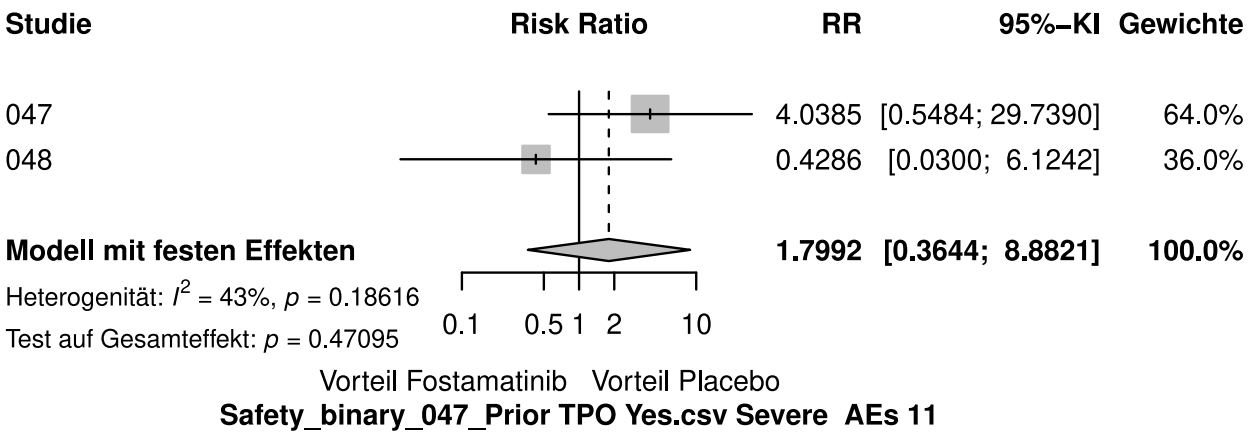
Safety_binary_047_Prior TPO No.csv Severe AEs 10



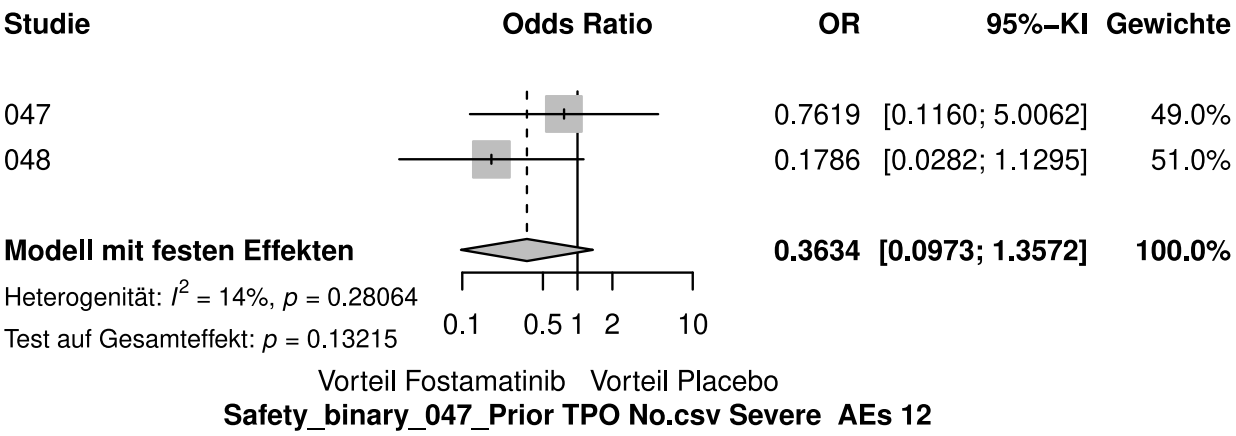
Safety_binary_047_Prior TPO Yes.csv Severe AEs 10



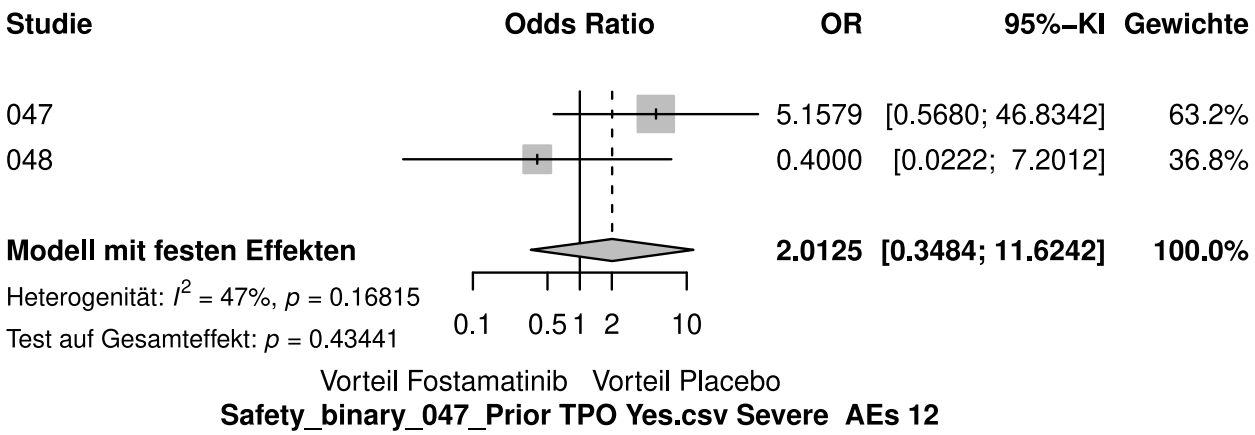
Safety_binary_047_Prior TPO No.csv Severe AEs 11



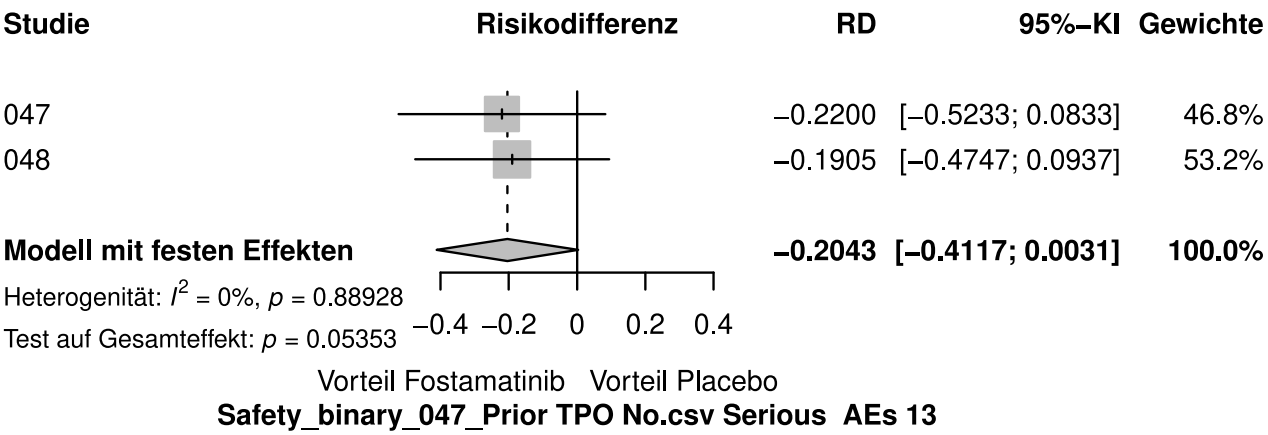
Safety_binary_047_Prior TPO Yes.csv Severe AEs 11



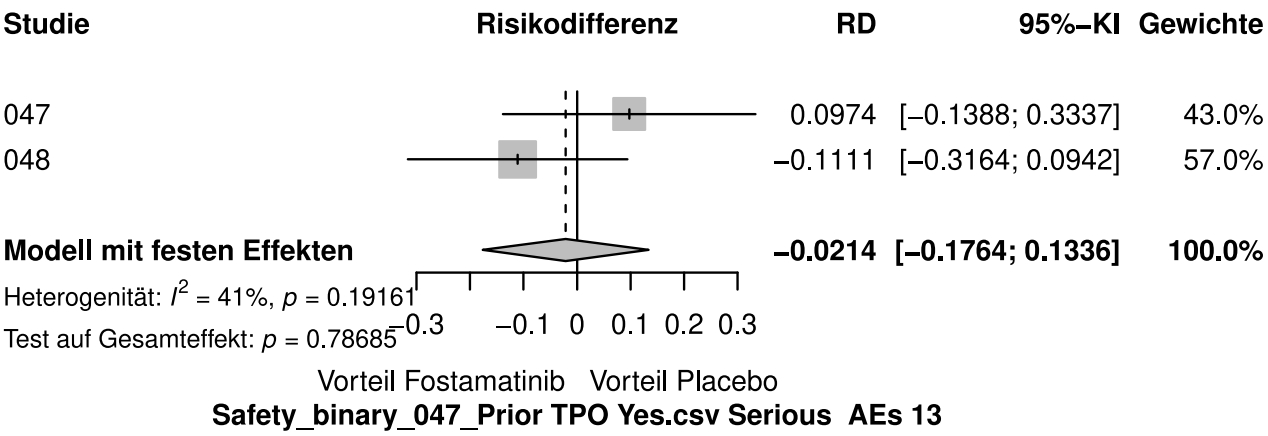
Safety_binary_047_Prior TPO No.csv Severe AEs 12



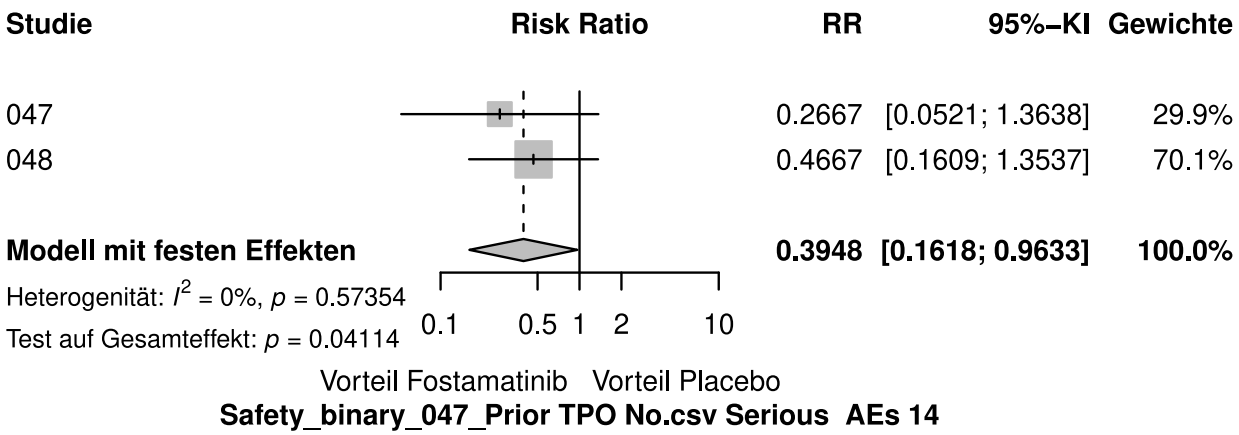
Safety_binary_047_Prior TPO Yes.csv Severe AEs 12



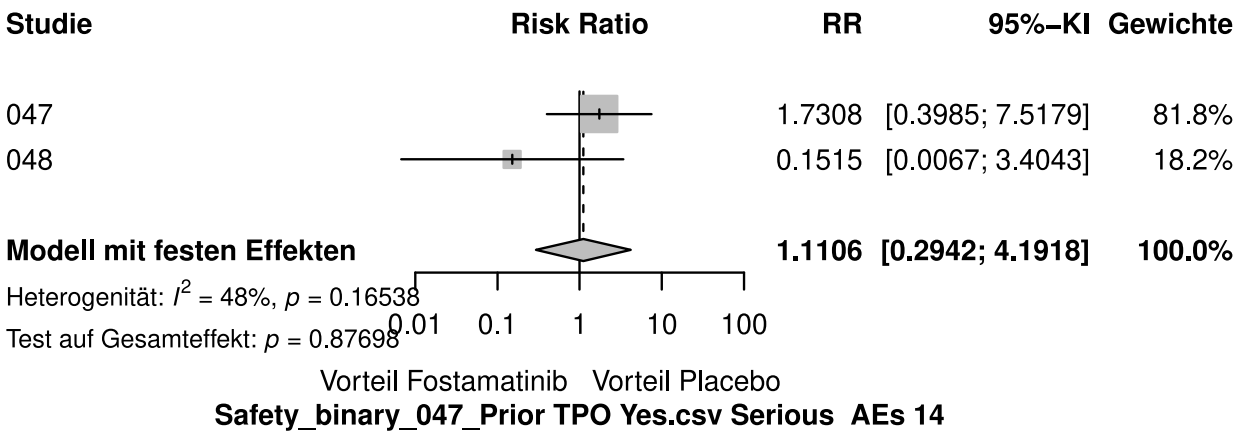
Safety_binary_047_Prior TPO No.csv Serious AEs 13



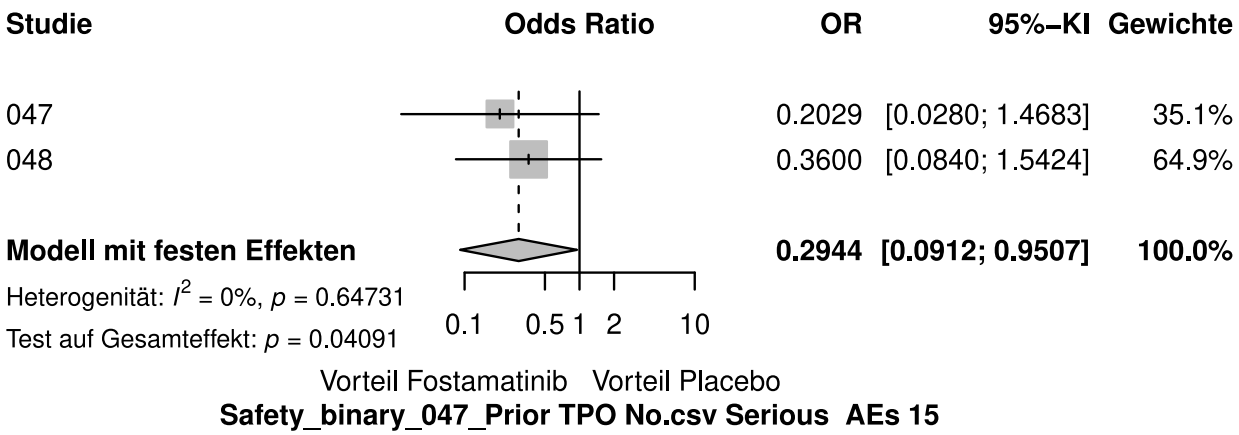
Safety_binary_047_Prior TPO Yes.csv Serious AEs 13



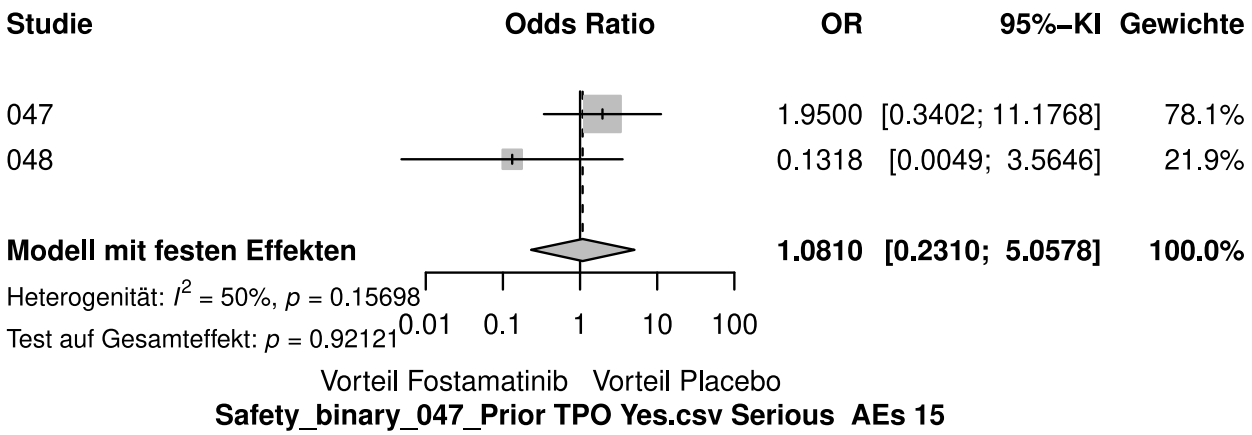
Safety_binary_047_Prior TPO No.csv Serious AEs 14



Safety_binary_047_Prior TPO Yes.csv Serious AEs 14



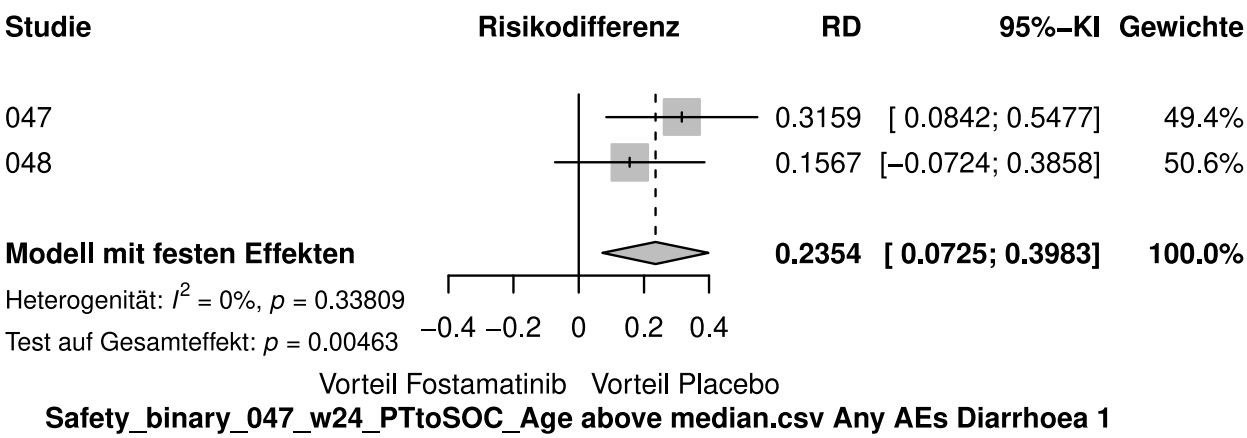
Safety_binary_047_Prior TPO No.csv Serious AEs 15



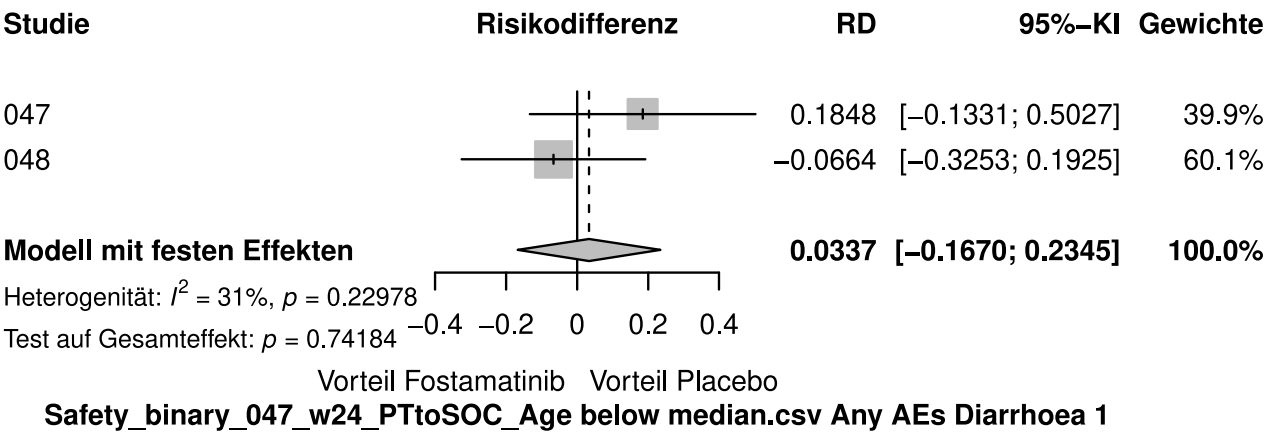
Safety_binary_047_Prior TPO Yes.csv Serious AEs 15

Subgruppenergebnisse zu Sicherheitsendpunkten

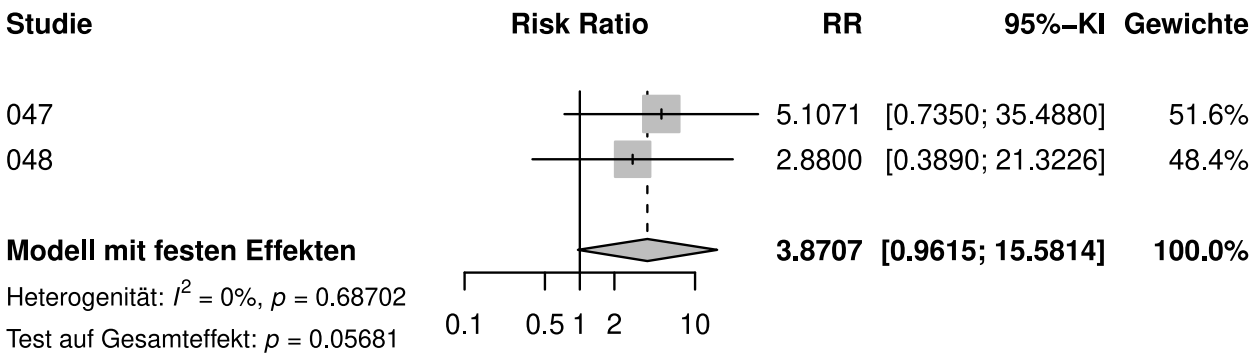
Nach SOC/PT



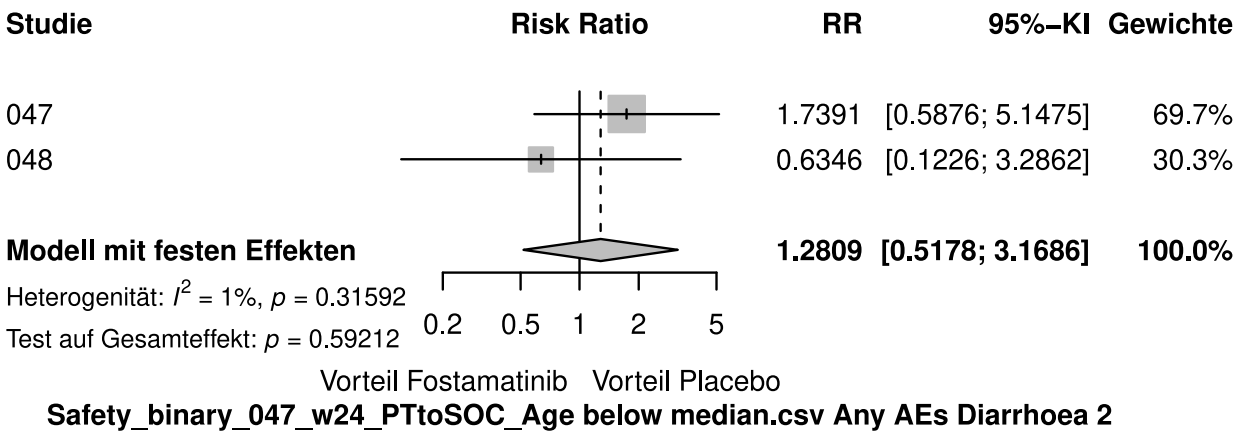
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age above median.csv Any AEs Diarrhoea 1



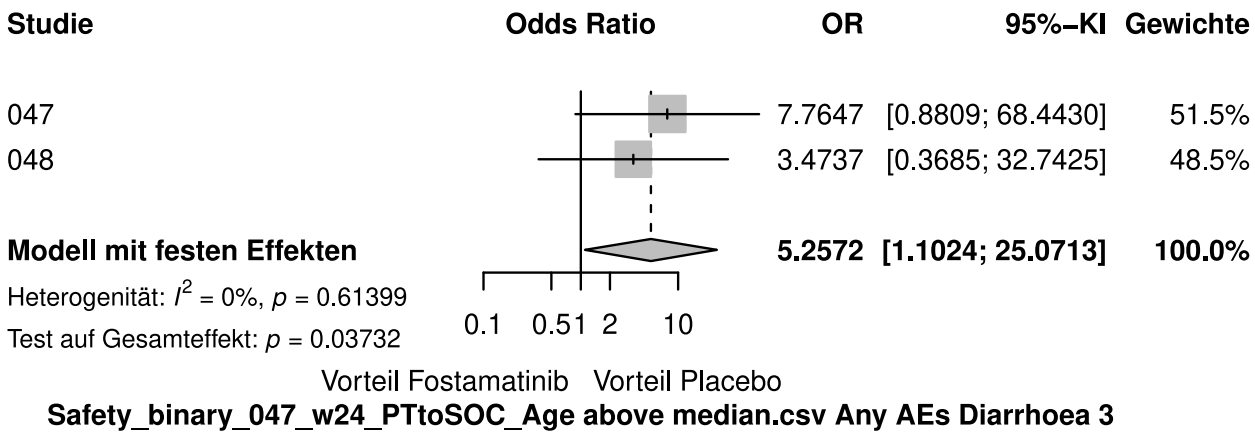
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age below median.csv Any AEs Diarrhoea 1



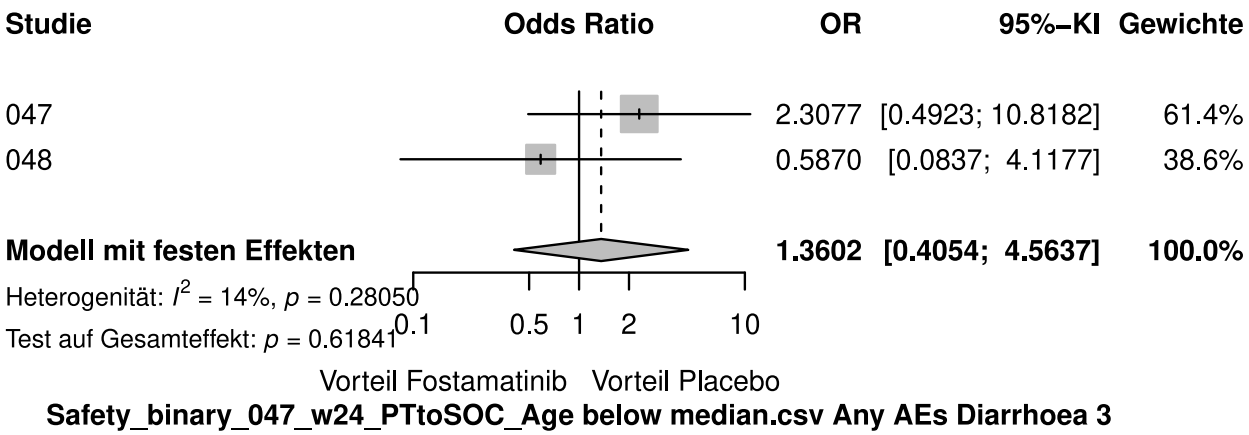
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age above median.csv Any AEs Diarrhoea 2



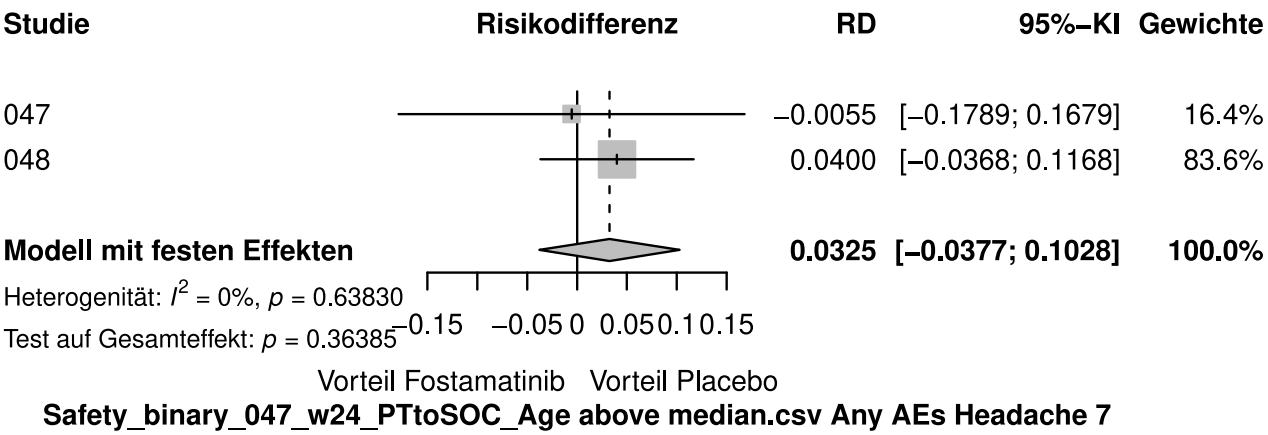
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age below median.csv Any AEs Diarrhoea 2



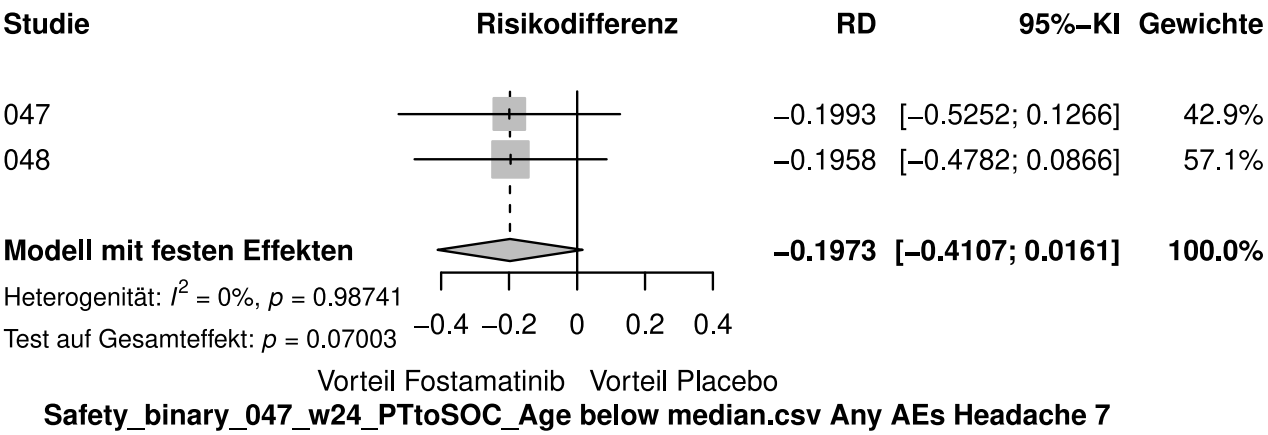
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age above median.csv Any AEs Diarrhoea 3



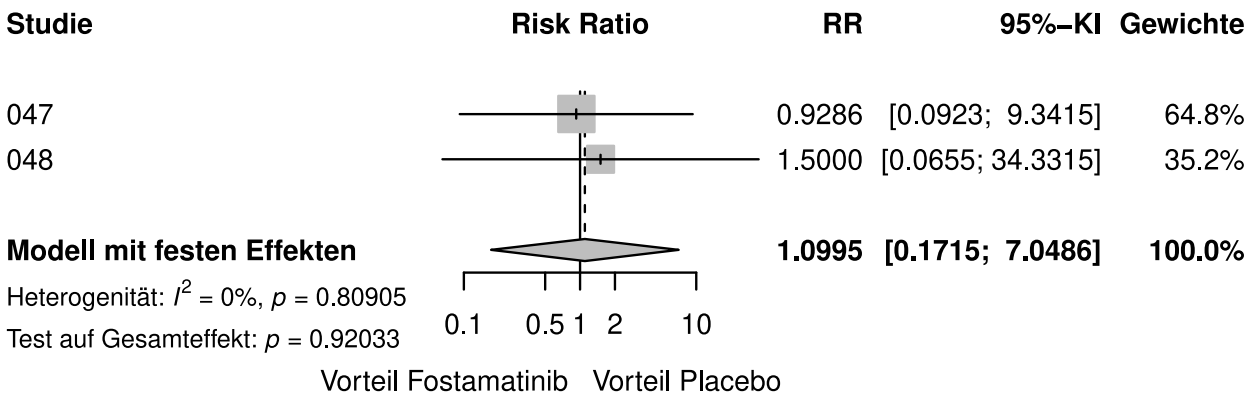
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age below median.csv Any AEs Diarrhoea 3



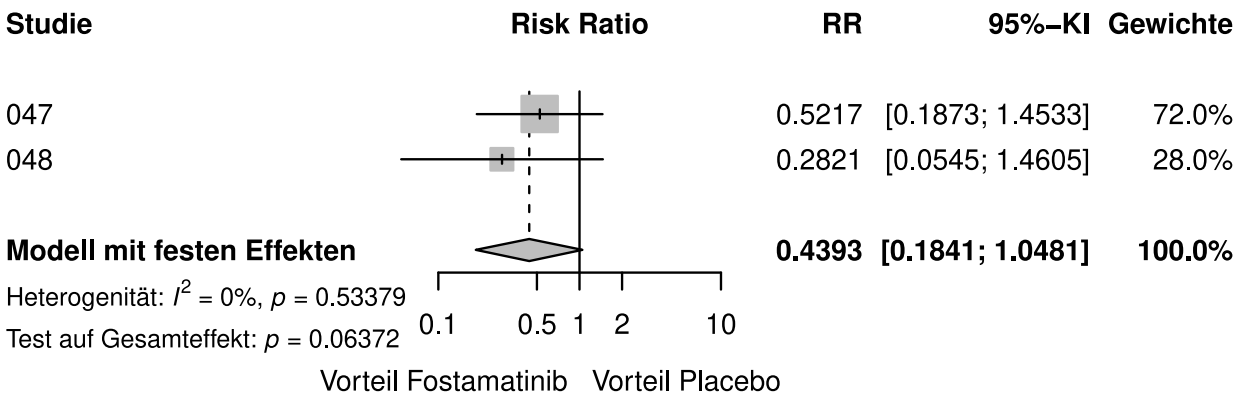
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age above median.csv Any AEs Headache 7



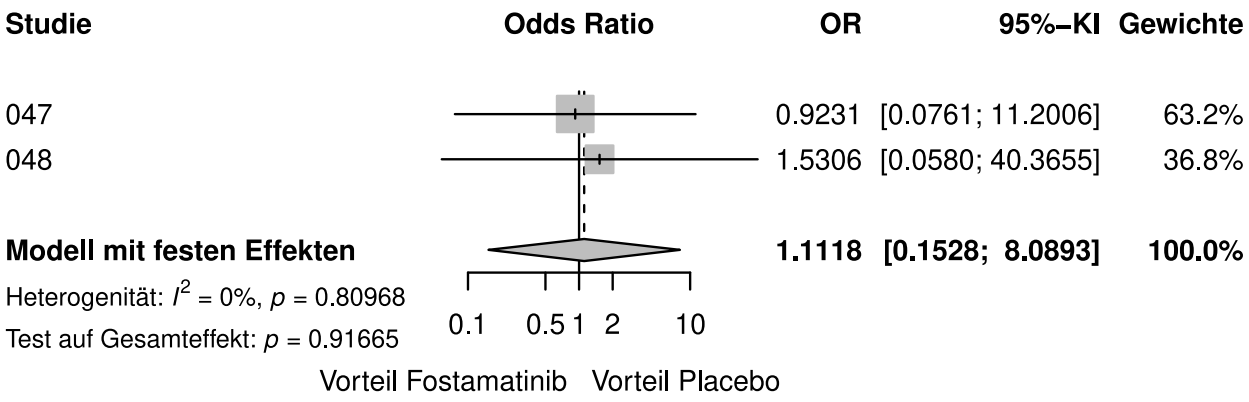
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age below median.csv Any AEs Headache 7



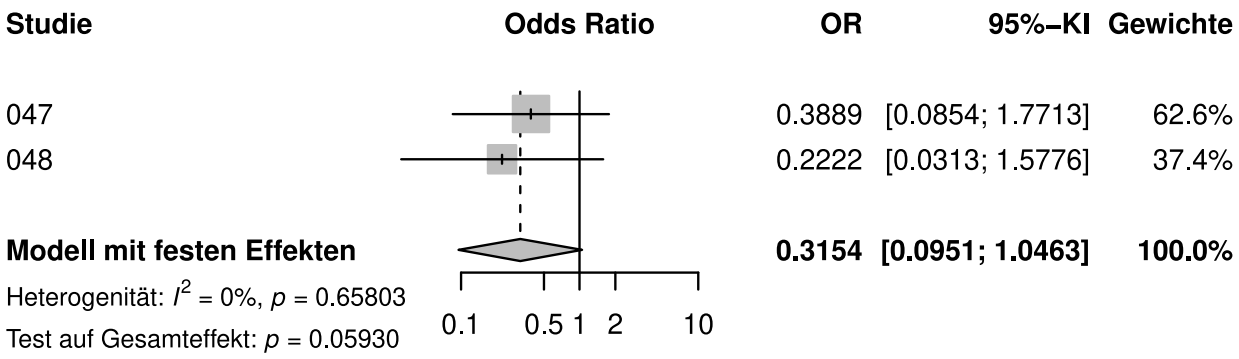
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age above median.csv Any AEs Headache 8



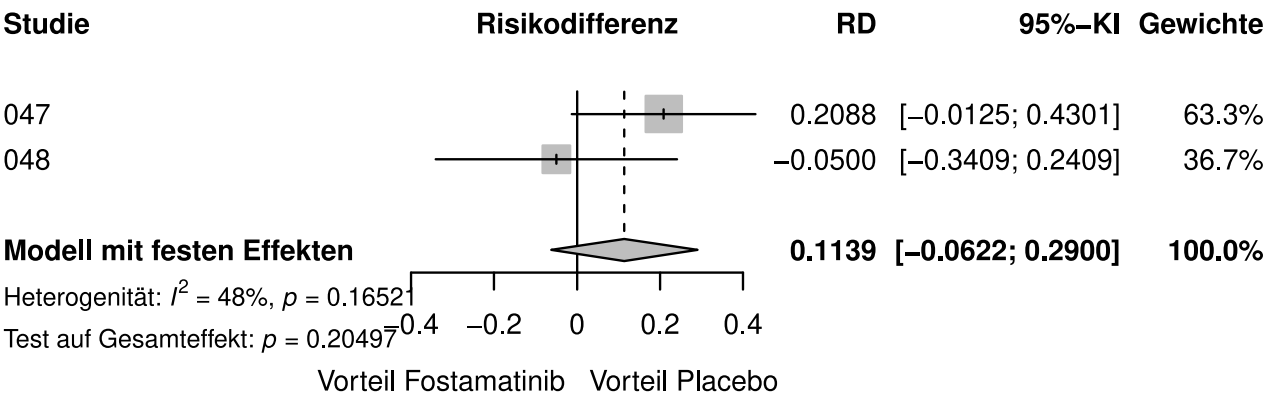
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age below median.csv Any AEs Headache 8



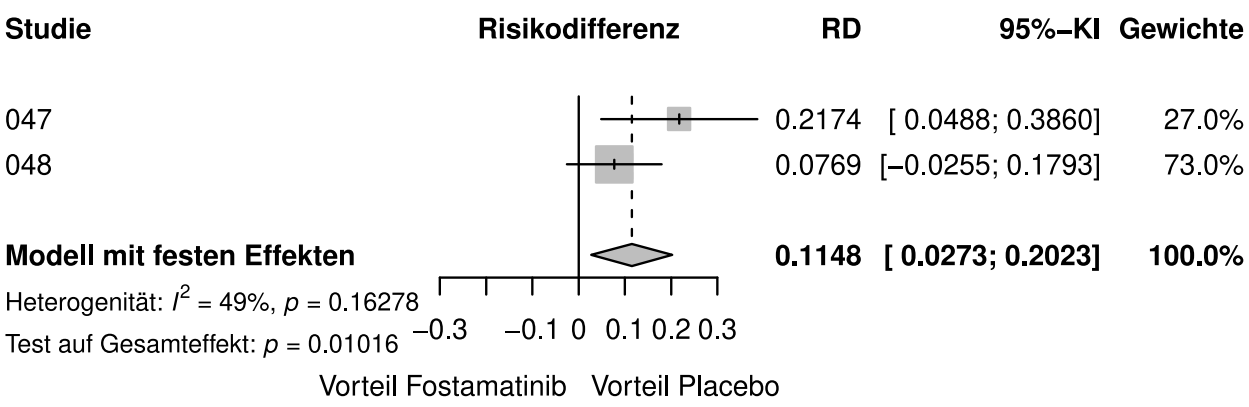
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age above median.csv Any AEs Headache 9



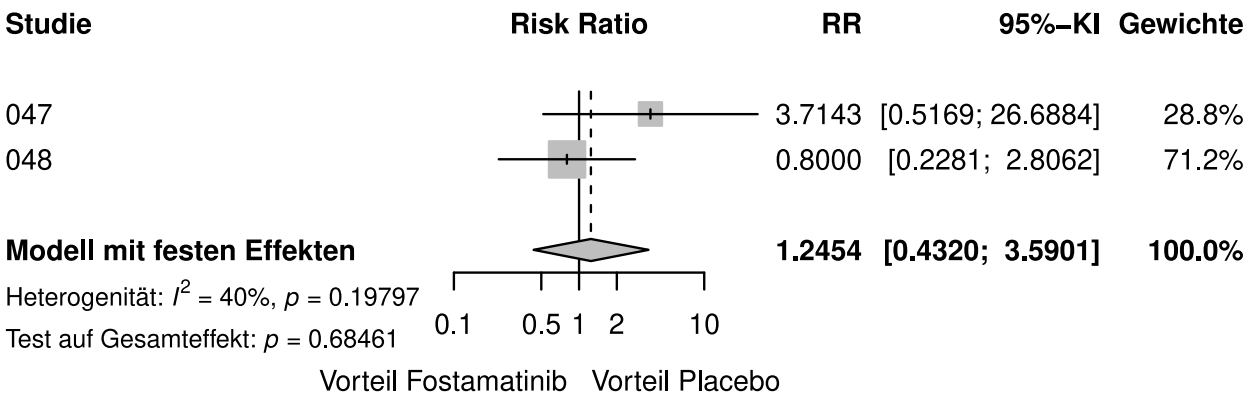
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age below median.csv Any AEs Headache 9



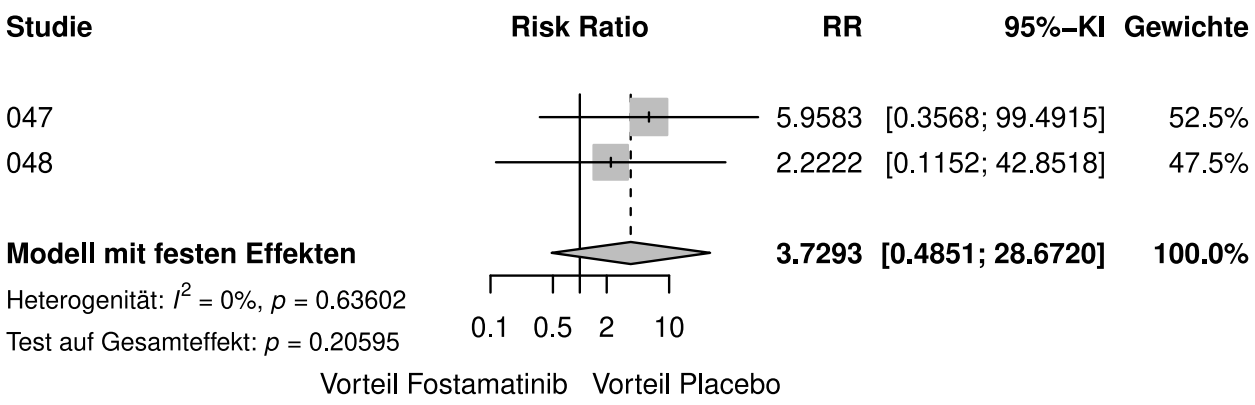
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age above median.csv Any AEs Hypertension 13



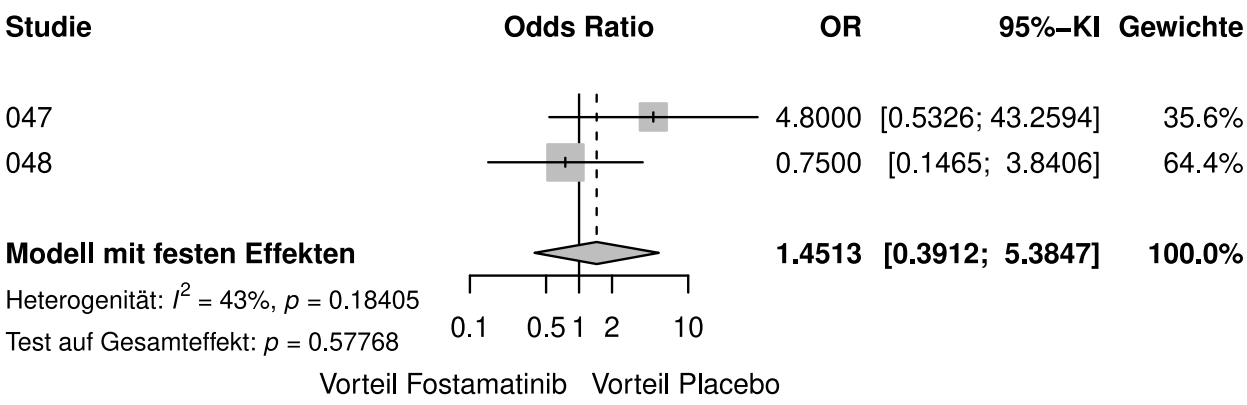
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age below median.csv Any AEs Hypertension 13



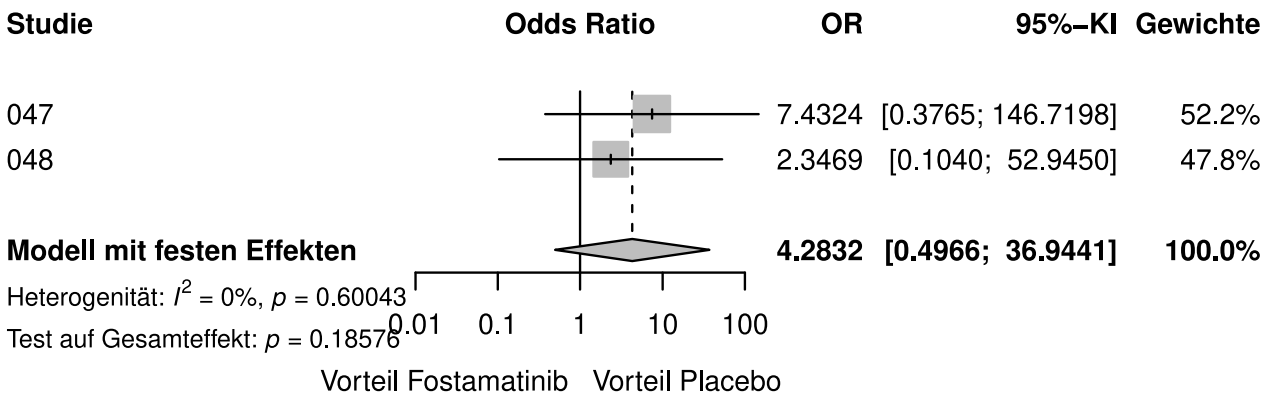
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age above median.csv Any AEs Hypertension 14



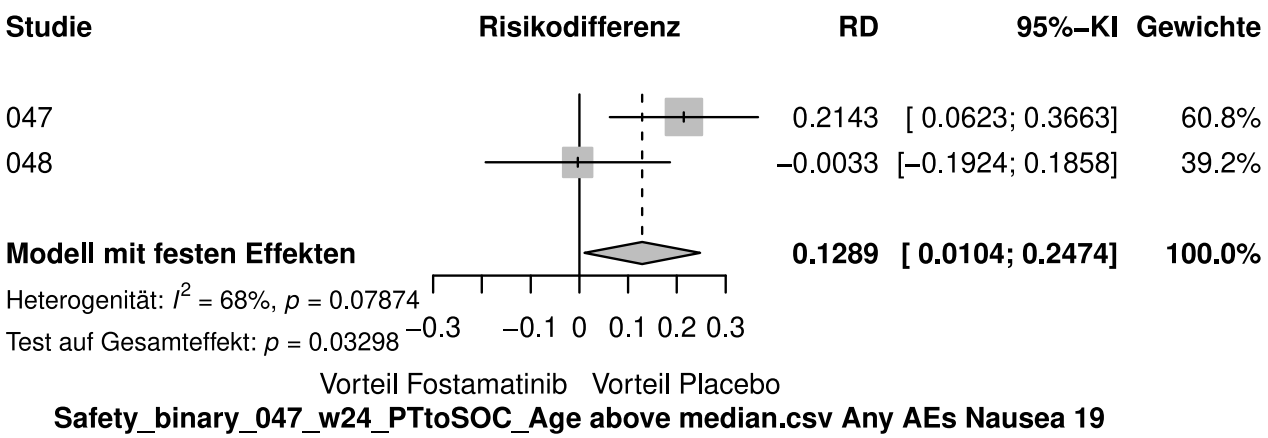
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age below median.csv Any AEs Hypertension 14



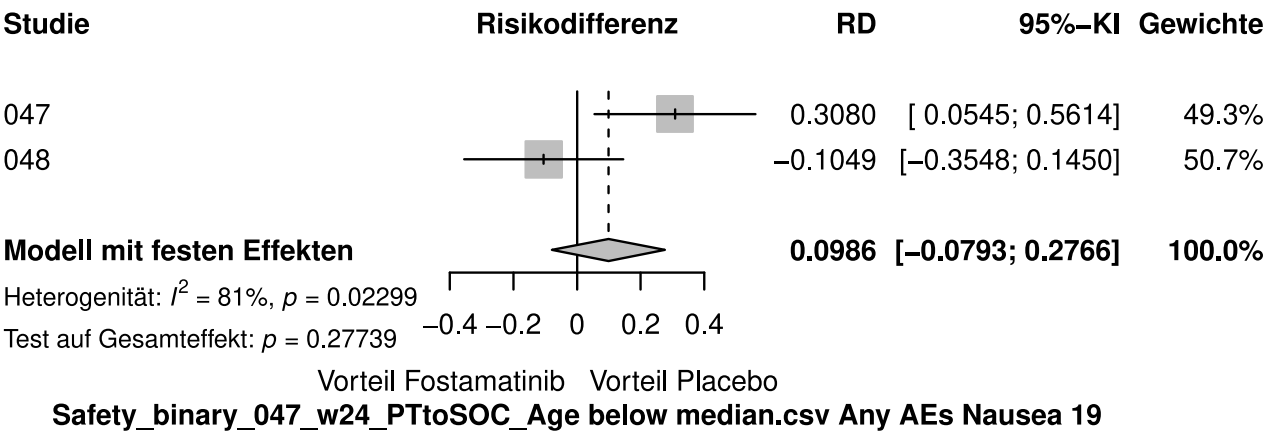
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age above median.csv Any AEs Hypertension 15



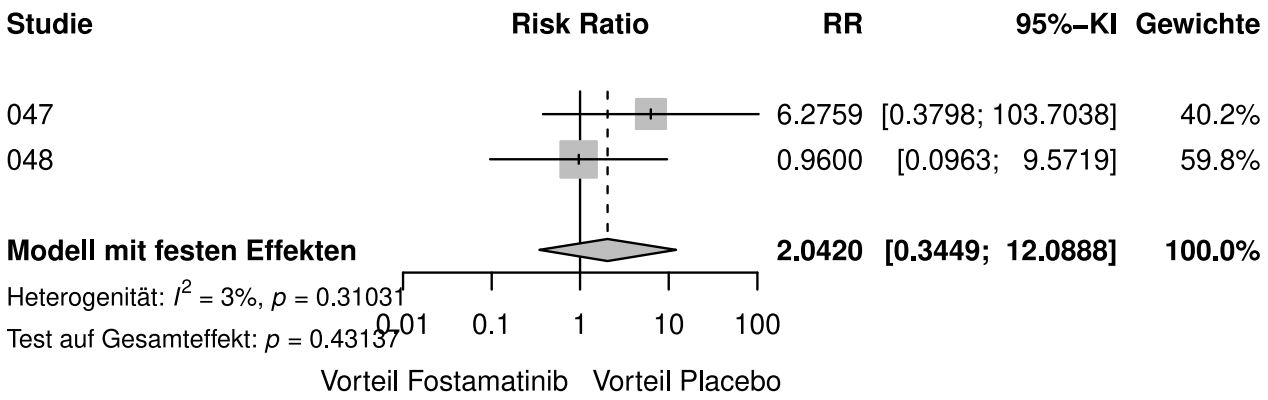
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age below median.csv Any AEs Hypertension 15



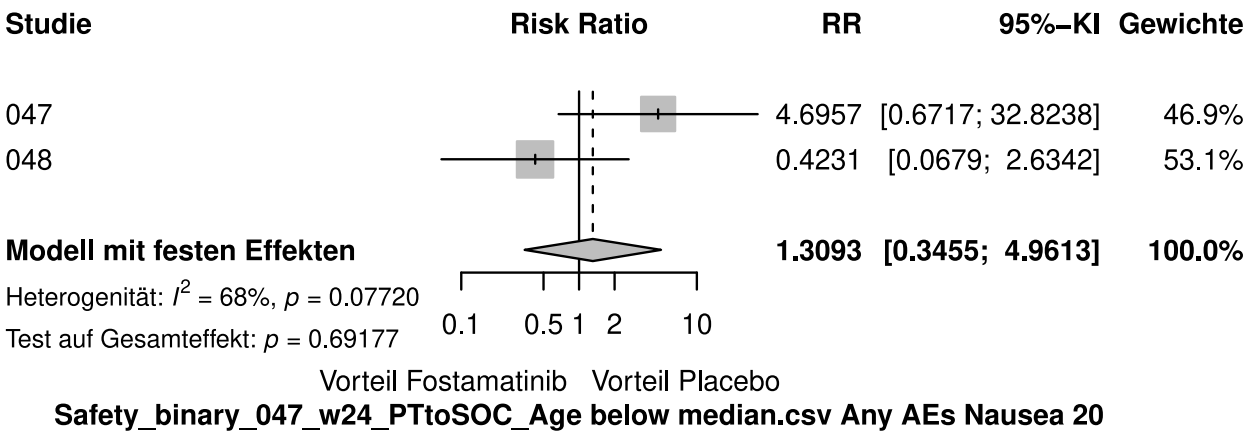
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age above median.csv Any AEs Nausea 19



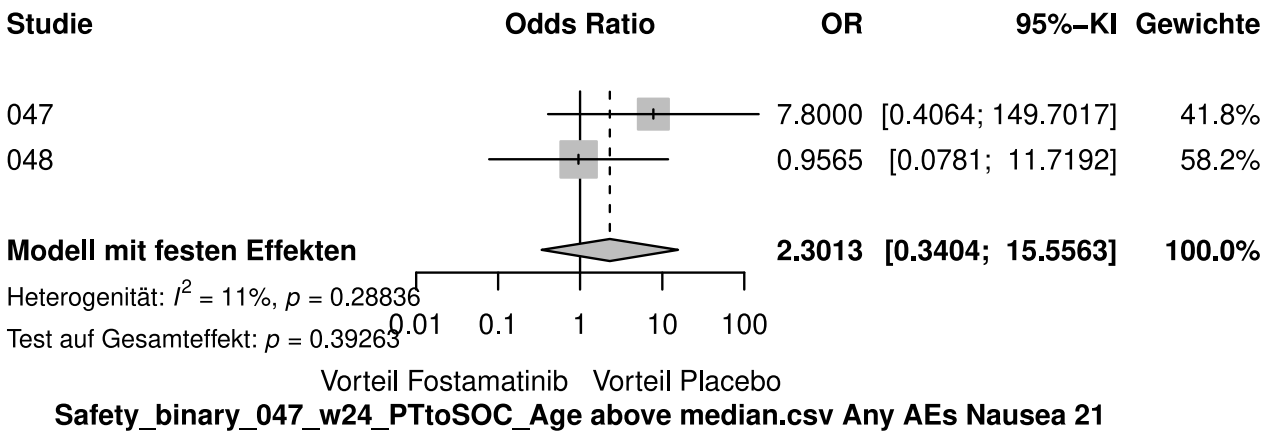
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age below median.csv Any AEs Nausea 19



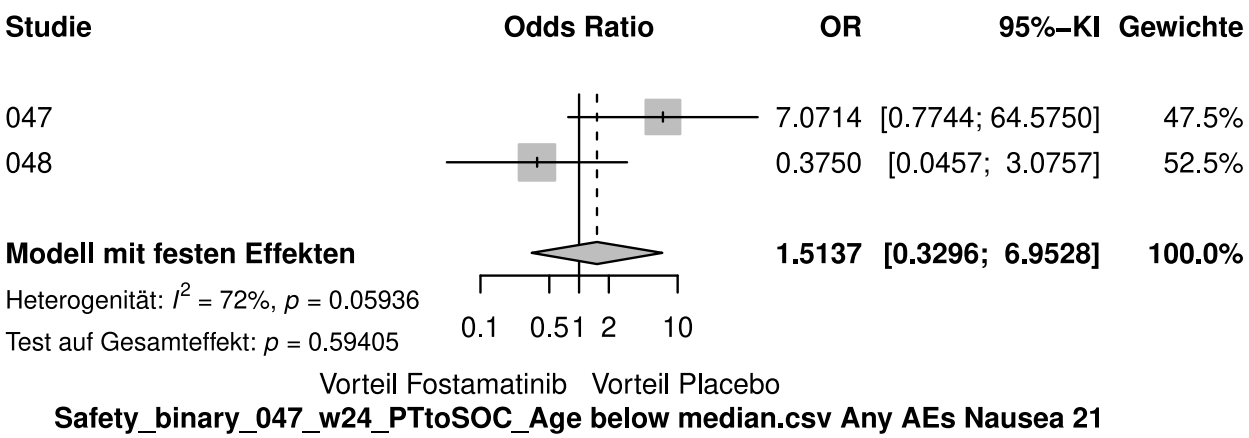
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age above median.csv Any AEs Nausea 20



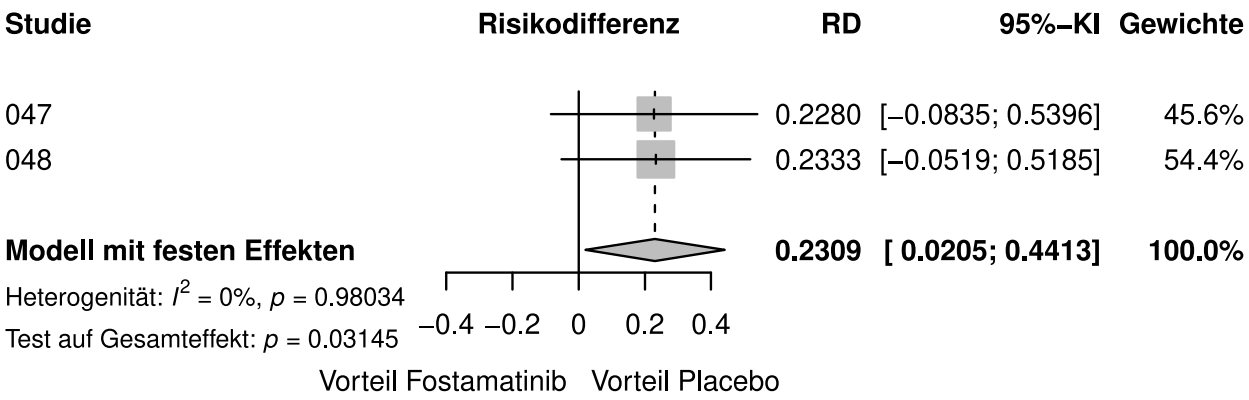
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age below median.csv Any AEs Nausea 20



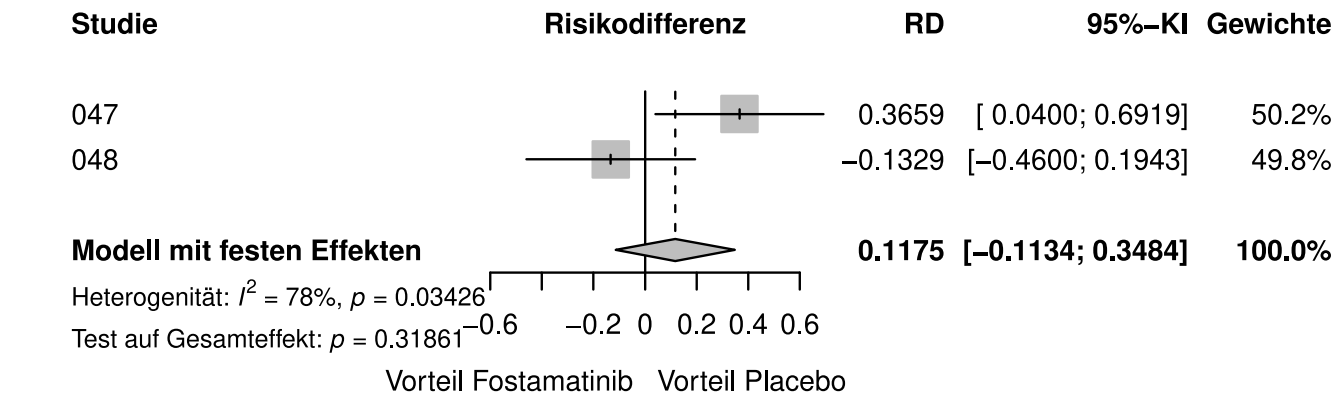
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age above median.csv Any AEs Nausea 21



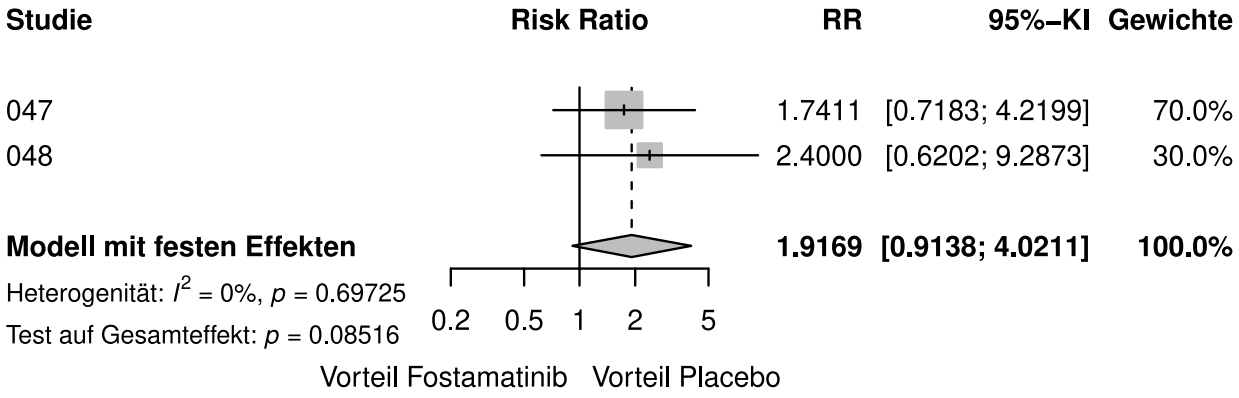
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Age below median.csv Any AEs Nausea 21



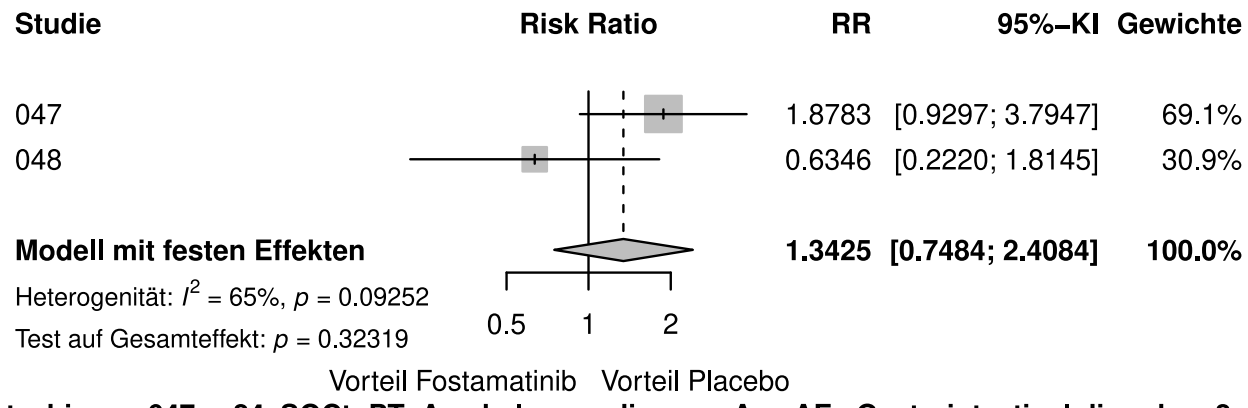
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Age above median.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 1



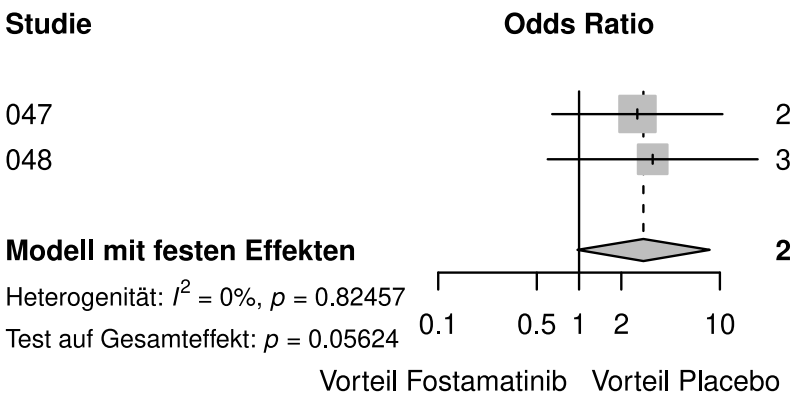
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Age below median.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 1



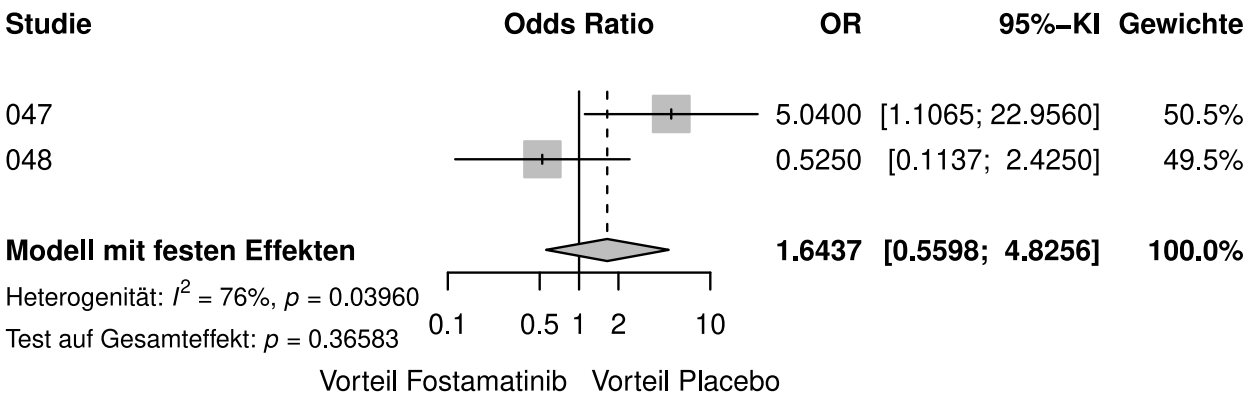
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Age above median.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 2



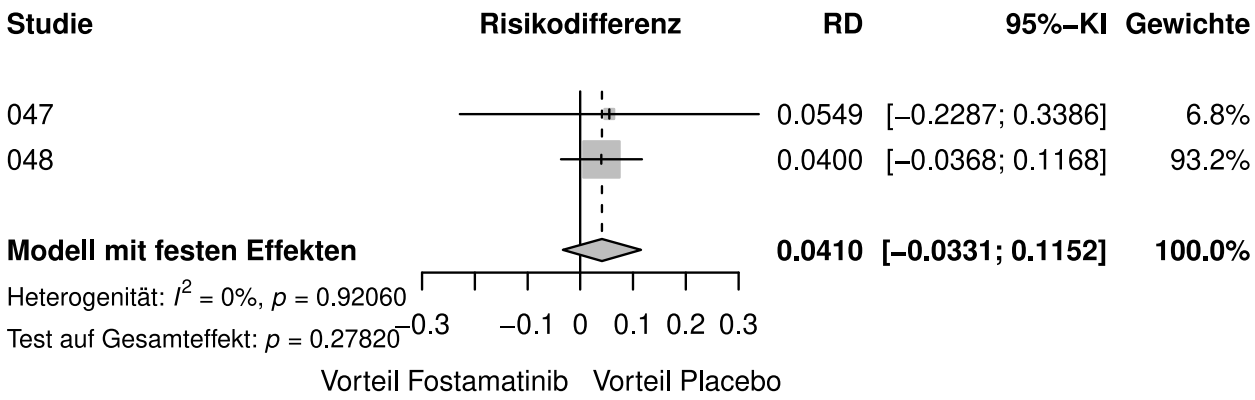
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Age below median.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 2



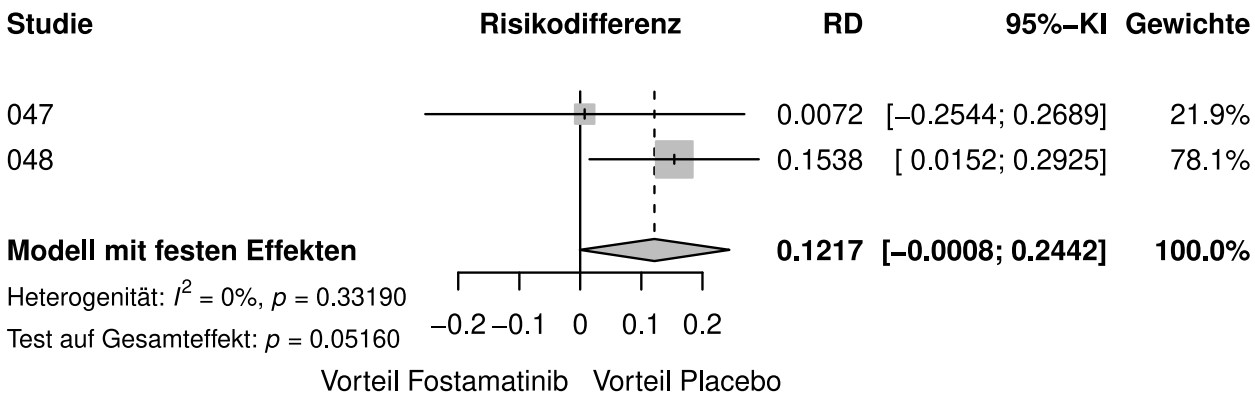
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Age above median.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 3



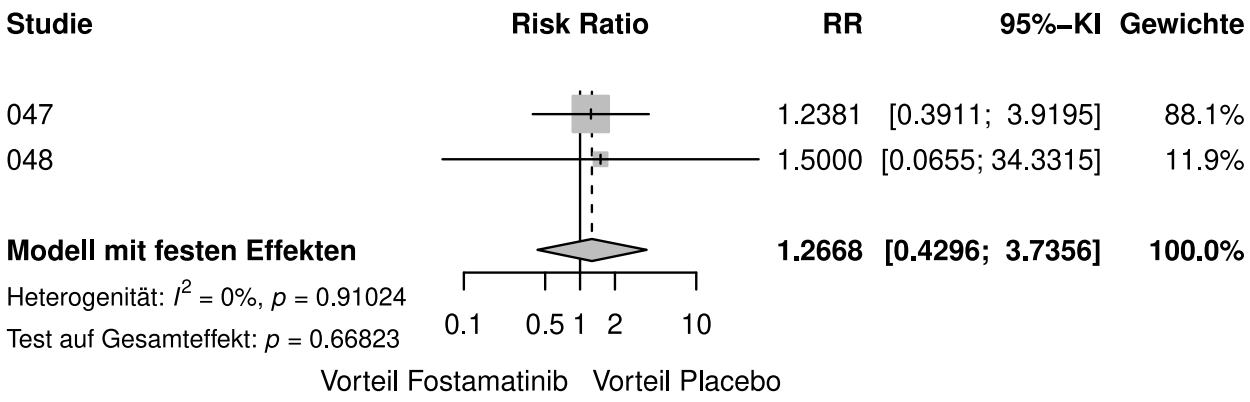
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Age below median.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 3



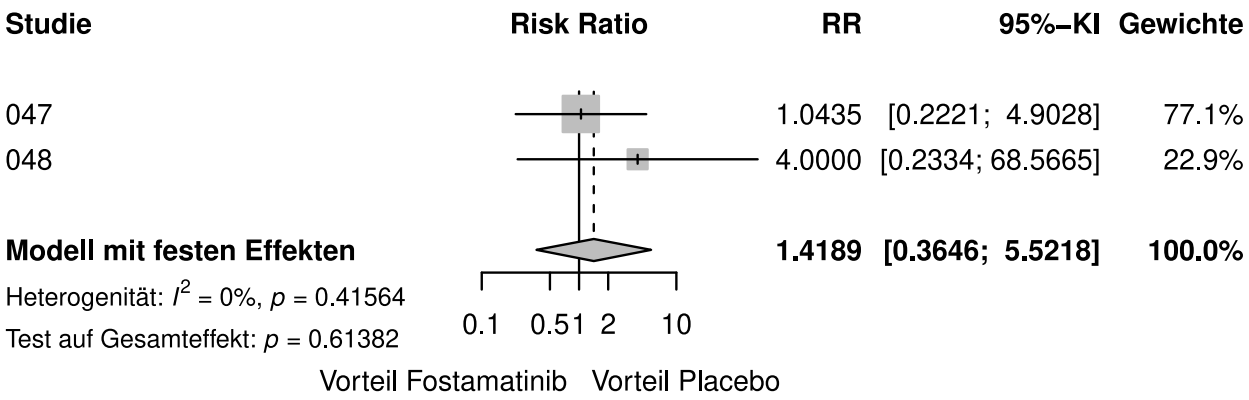
y_binary_047_w24_SOCtoPT_Age above median.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 7



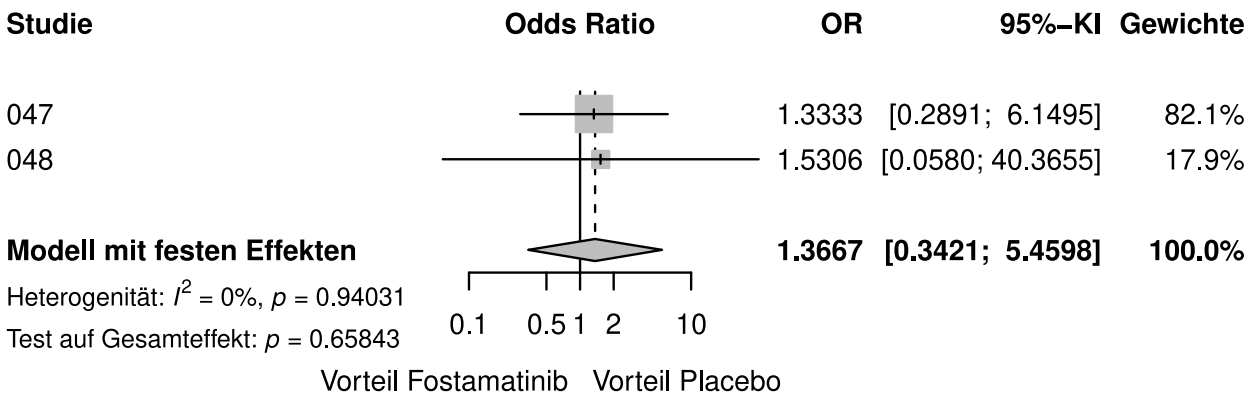
y_binary_047_w24_SOCtoPT_Age below median.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 7



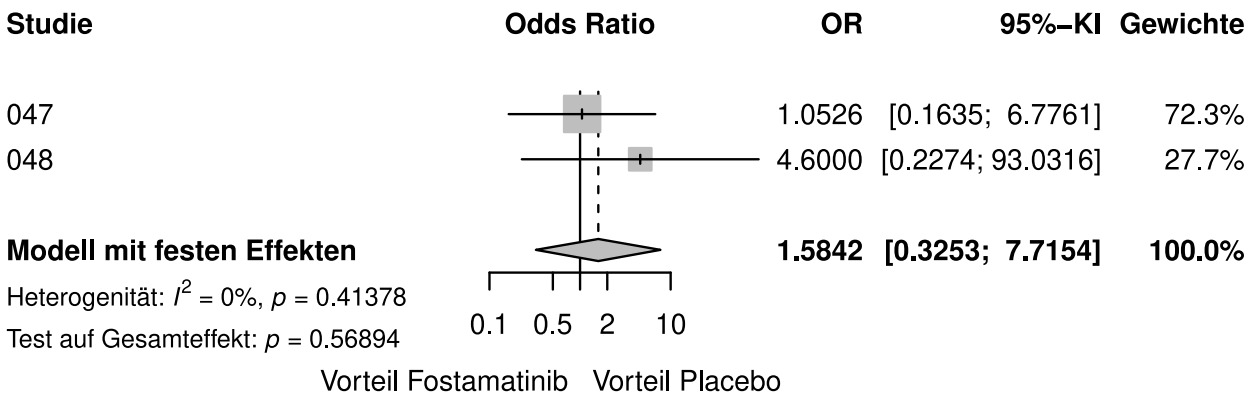
y_binary_047_w24_SOCtoPT_Age above median.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 8



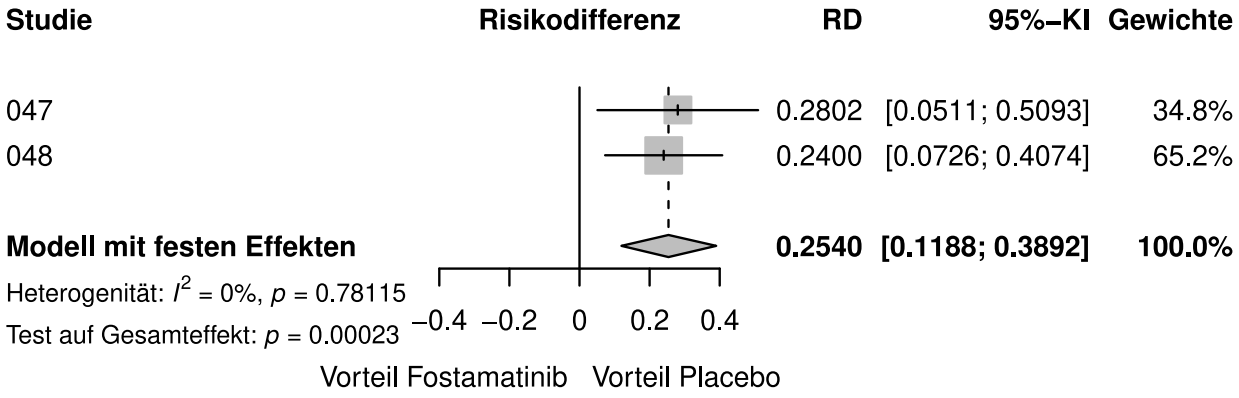
y_binary_047_w24_SOCtoPT_Age below median.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 8



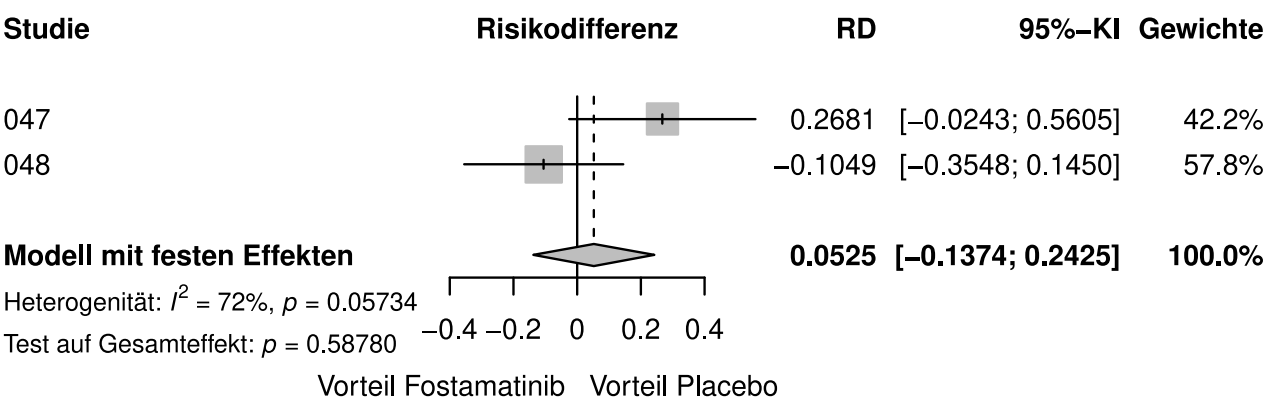
y_binary_047_w24_SOCtoPT_Age above median.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 9



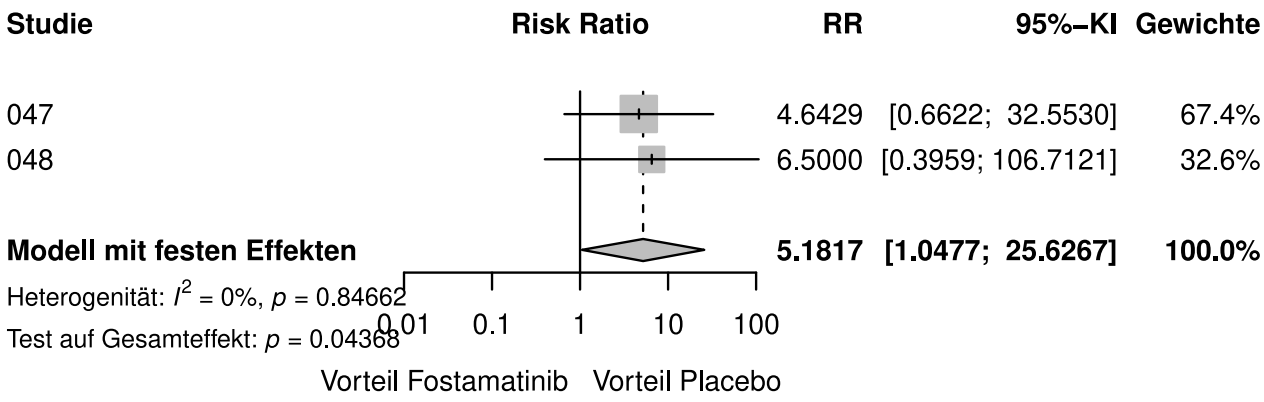
y_binary_047_w24_SOCtoPT_Age below median.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 9



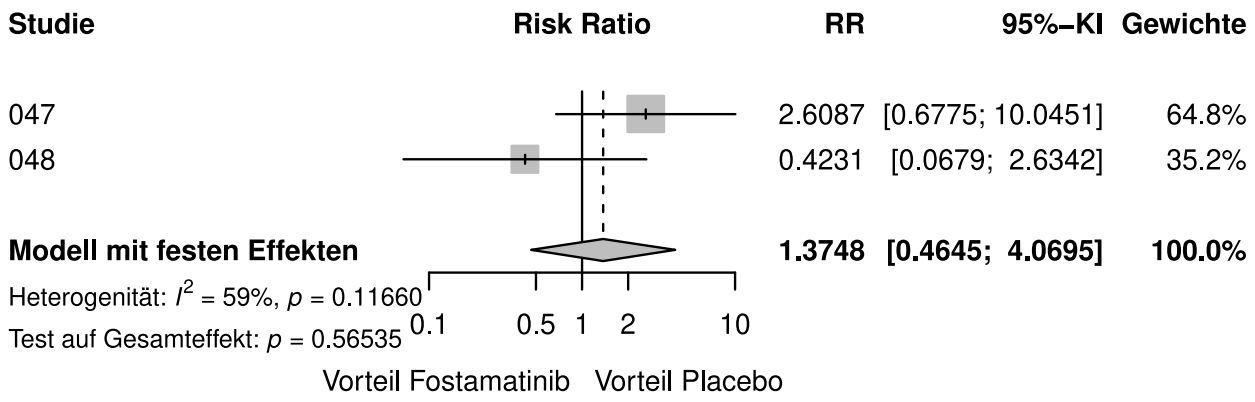
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Age above median.csv Any AEs Investigations 10



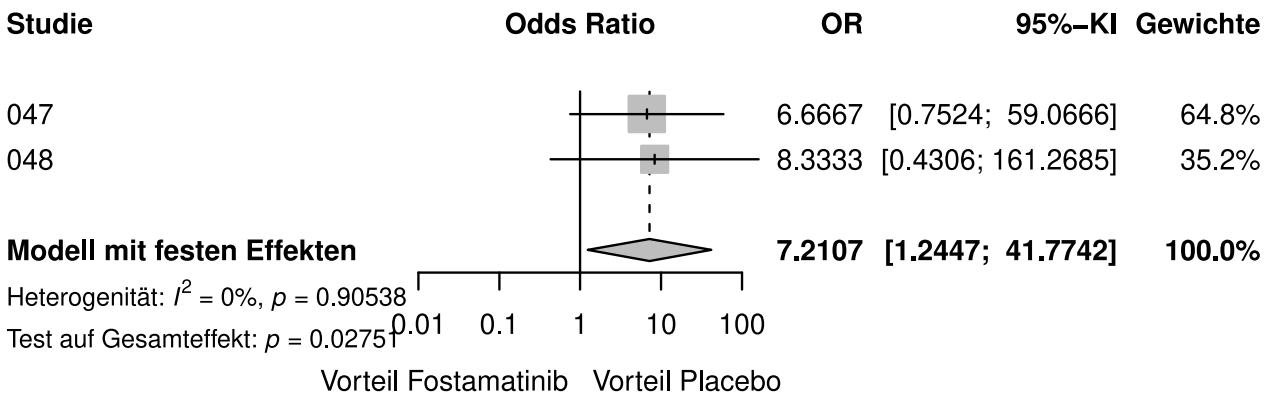
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Age below median.csv Any AEs Investigations 10



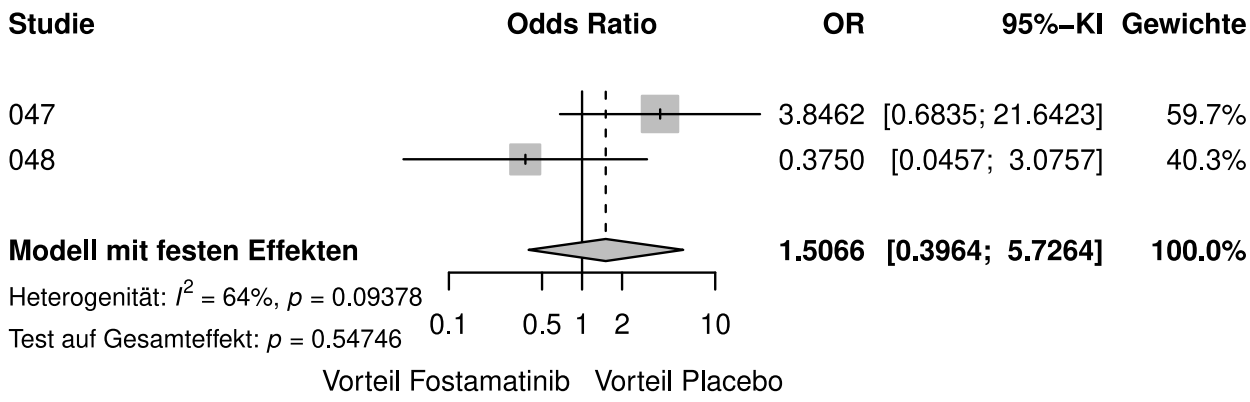
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Age above median.csv Any AEs Investigations 11



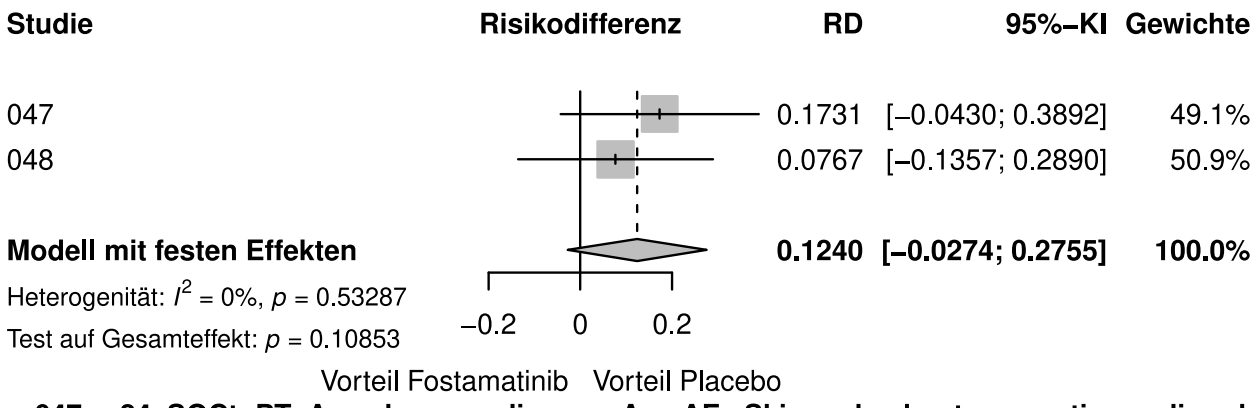
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Age below median.csv Any AEs Investigations 11



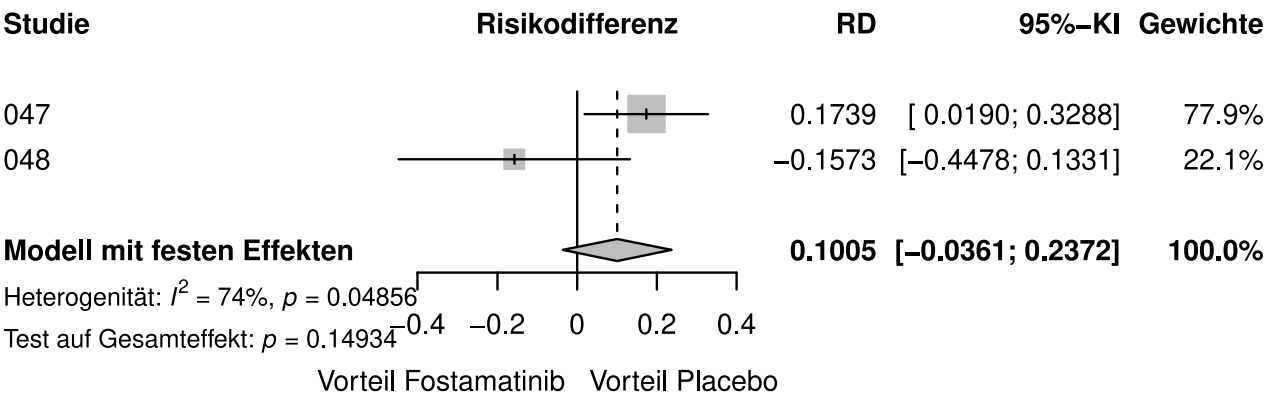
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Age above median.csv Any AEs Investigations 12



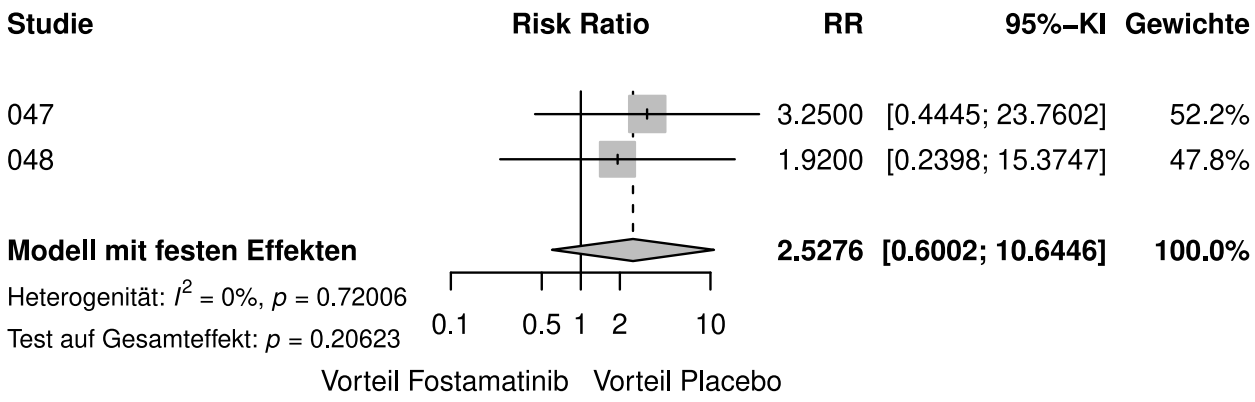
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Age below median.csv Any AEs Investigations 12



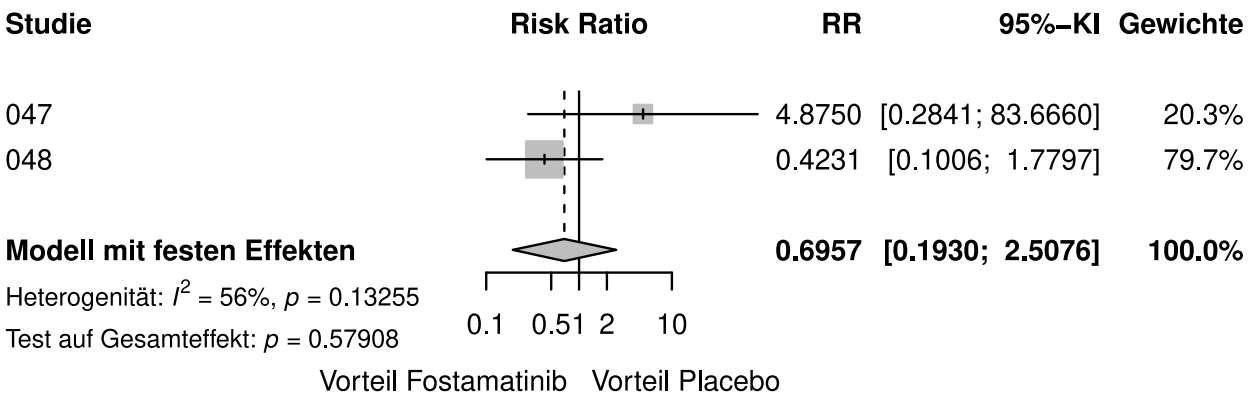
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Age above median.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 16



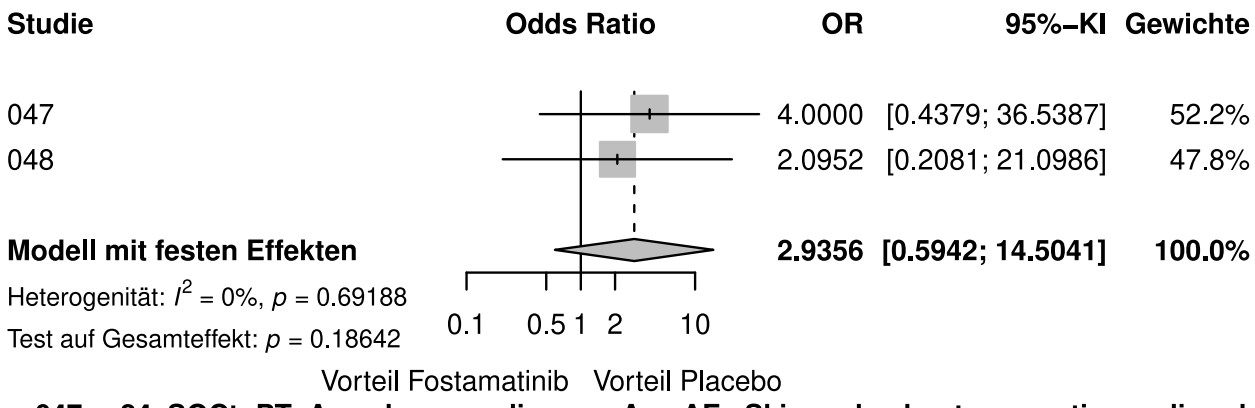
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Age below median.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 16



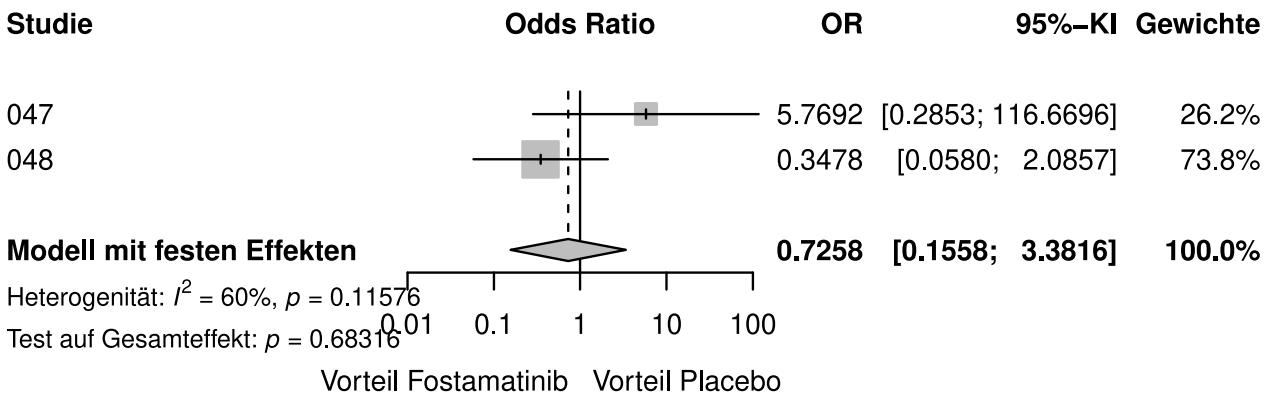
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Age above median.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 17



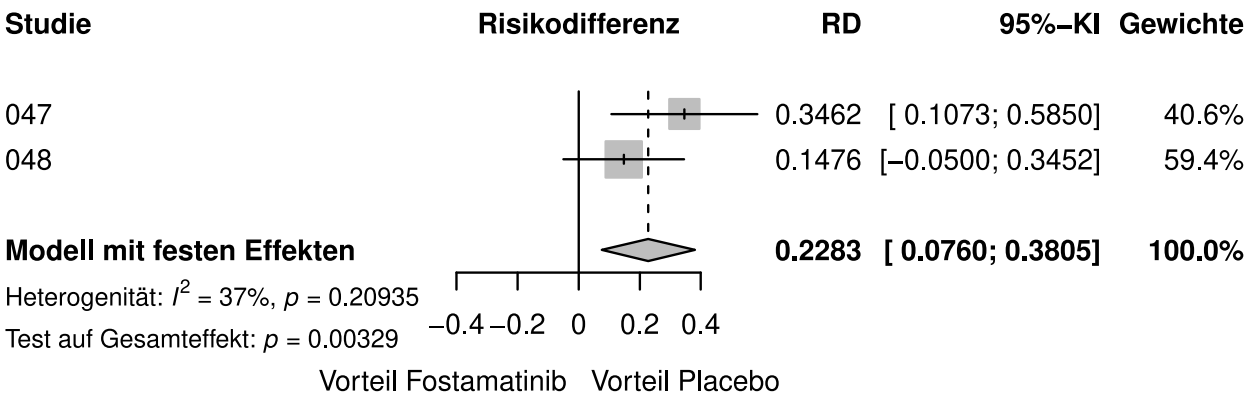
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Age below median.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 17



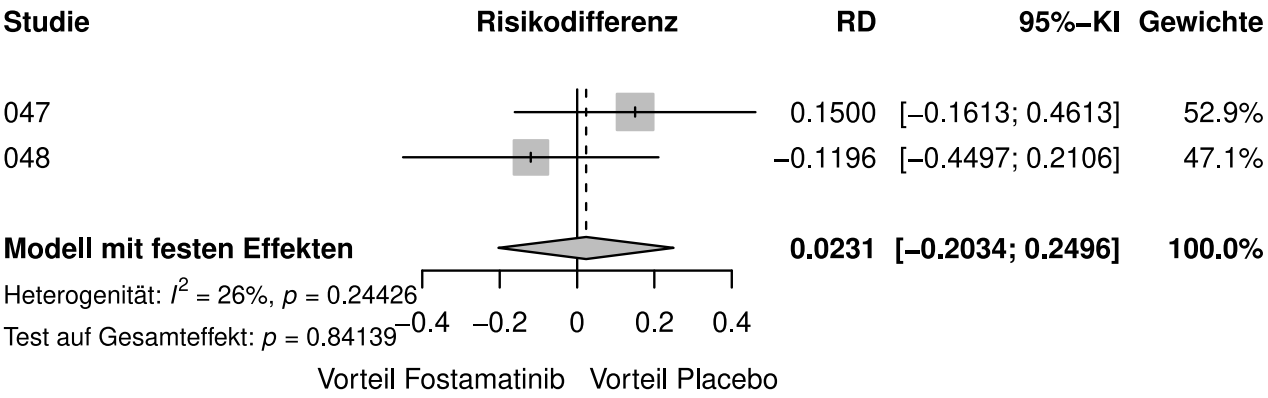
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Age above median.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 18



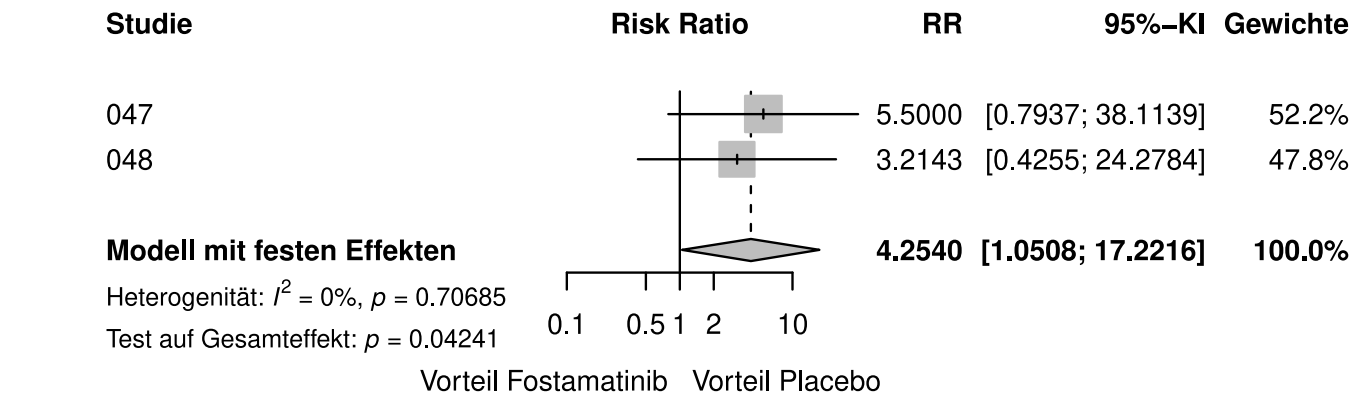
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Age below median.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 18



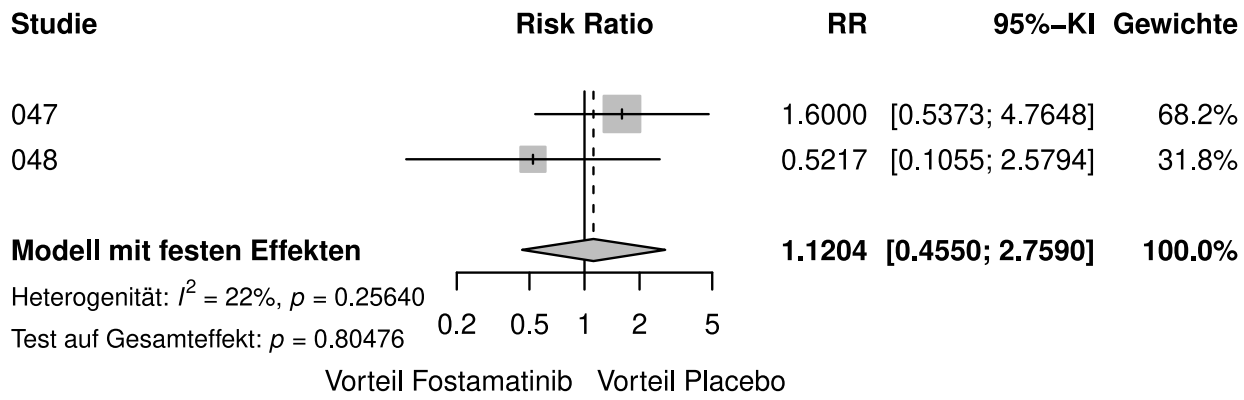
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Diarrhoea 1



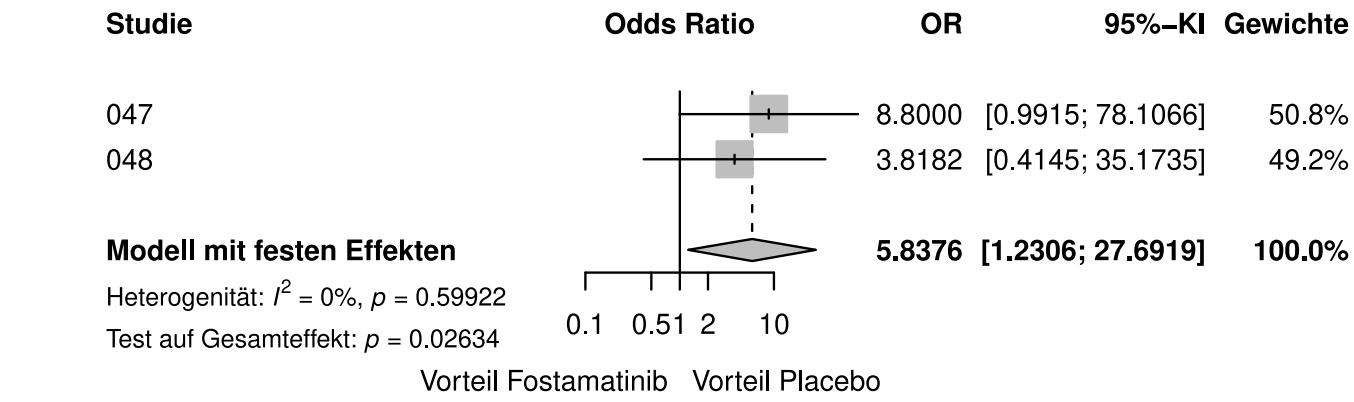
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Diarrhoea 1



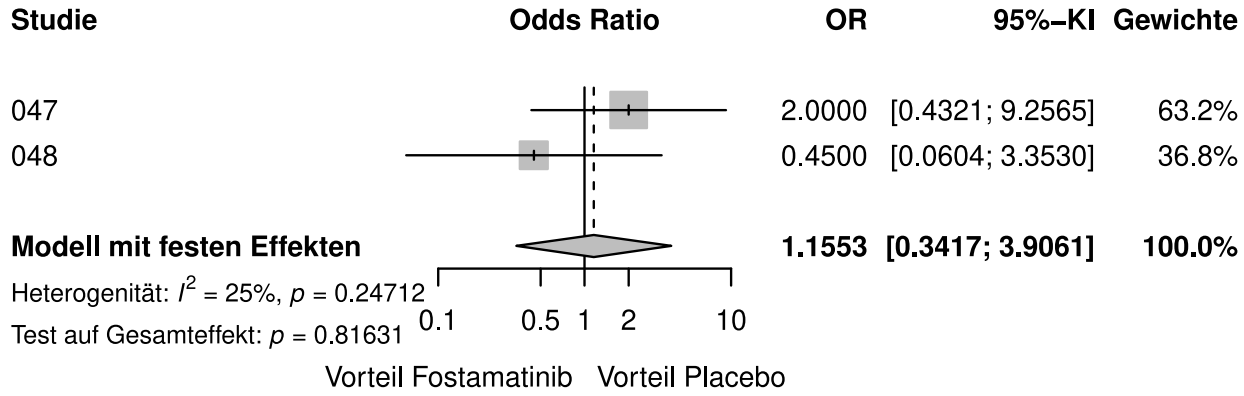
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Diarrhoea 2



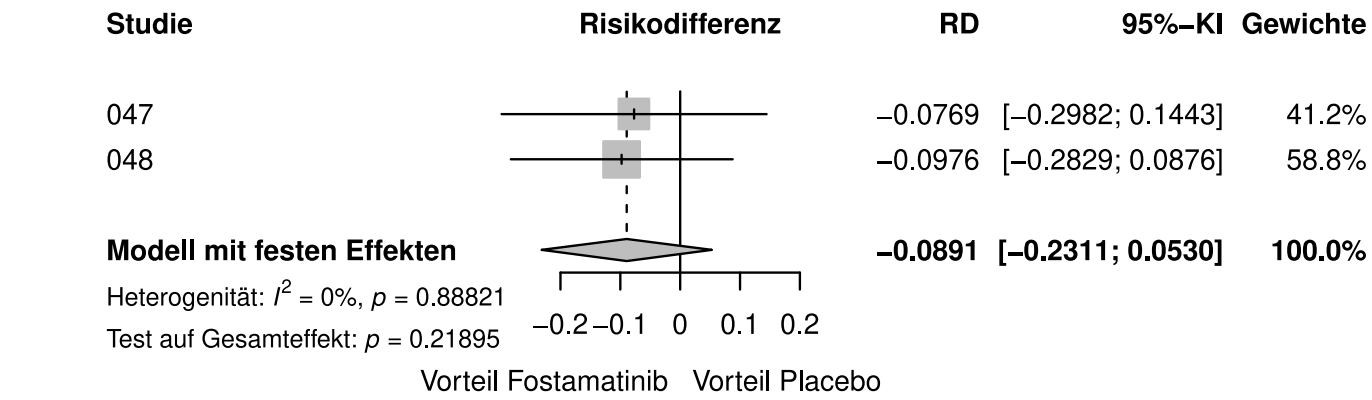
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Diarrhoea 2



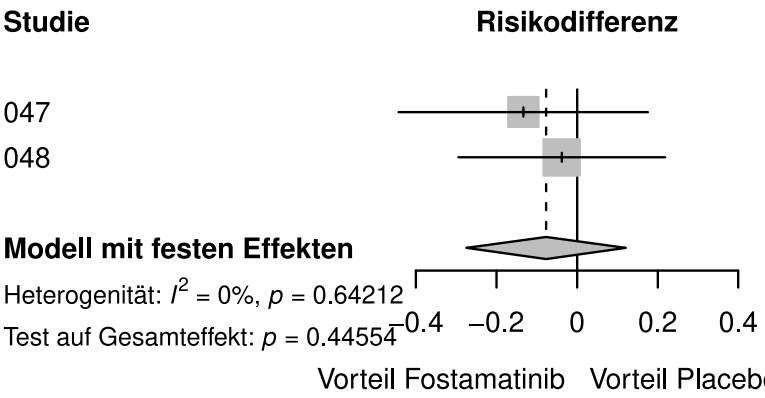
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Diarrhoea 3



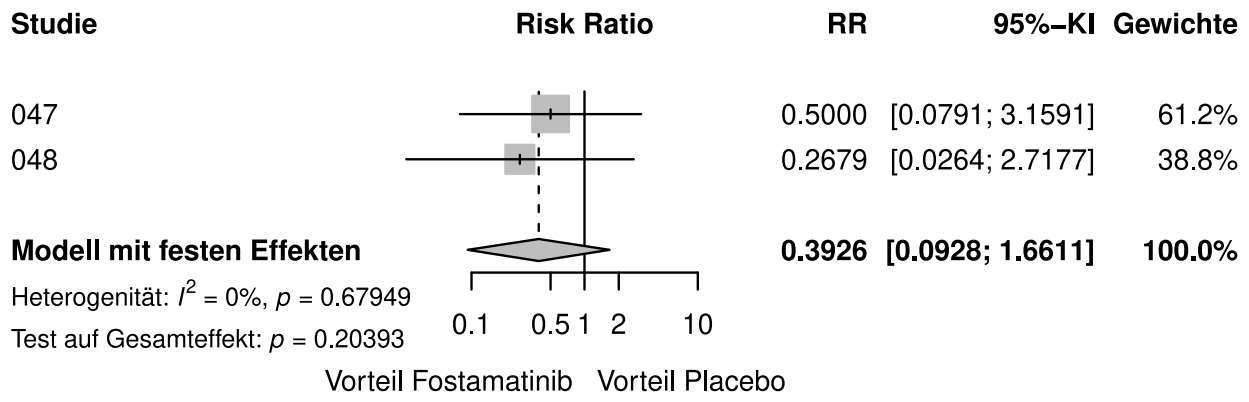
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Diarrhoea 3



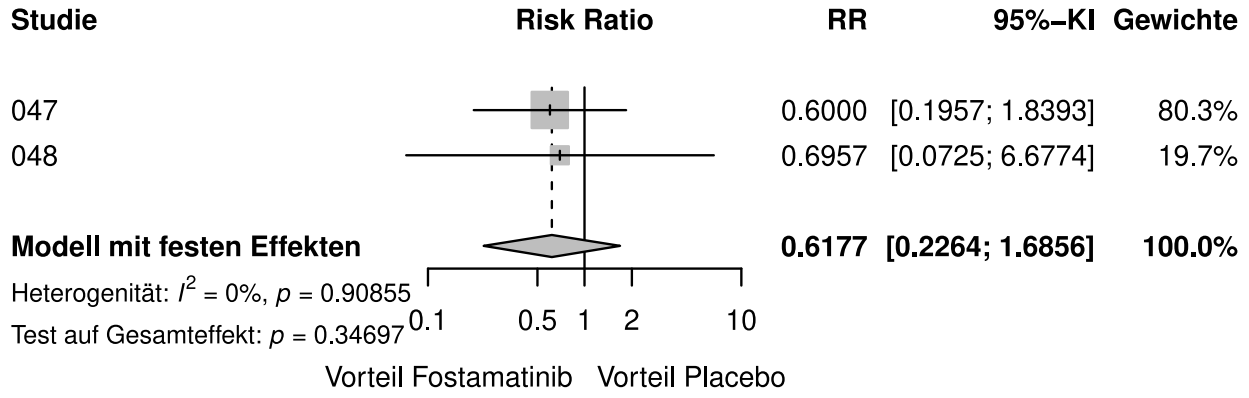
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Headache 7



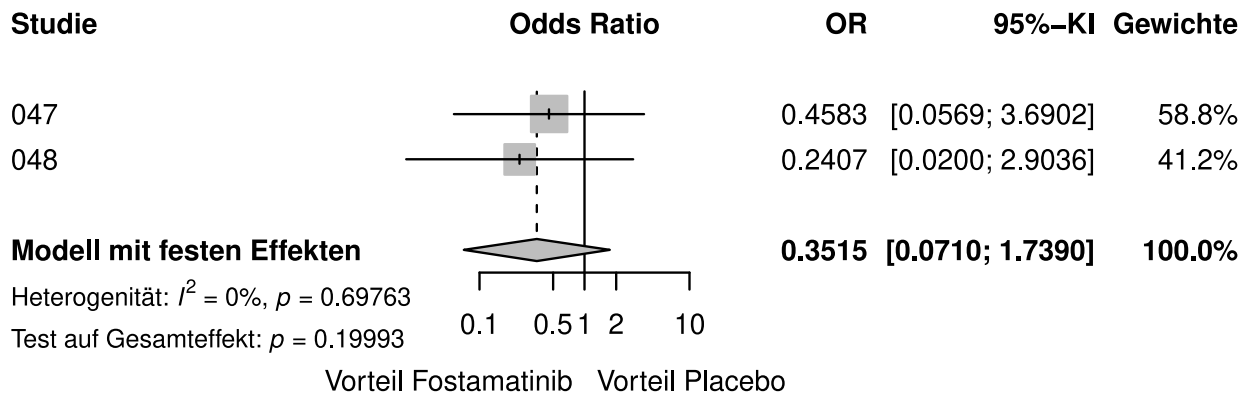
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Headache 7



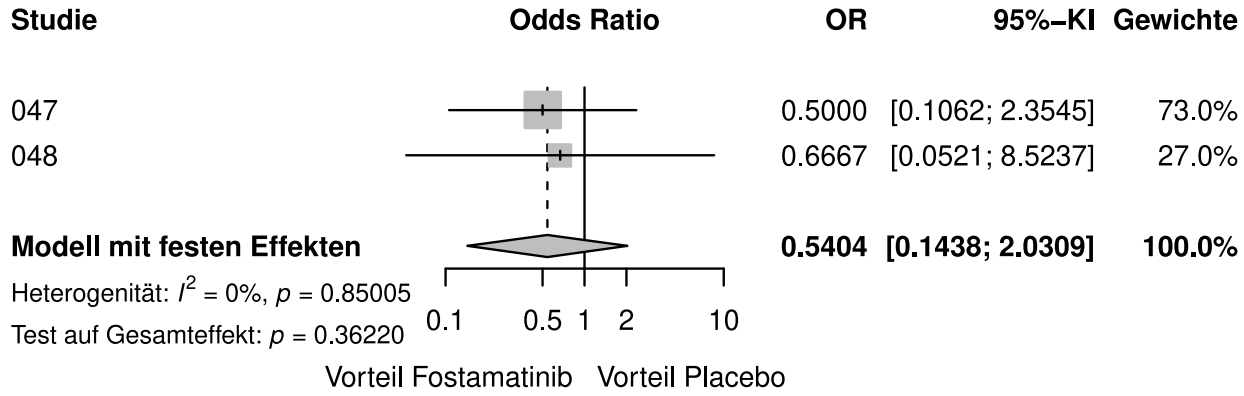
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Headache 8



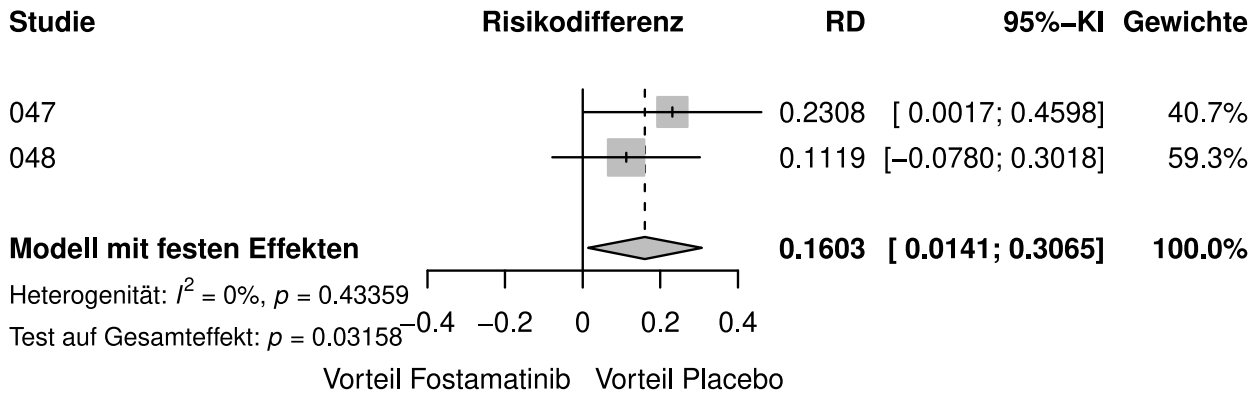
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Headache 8



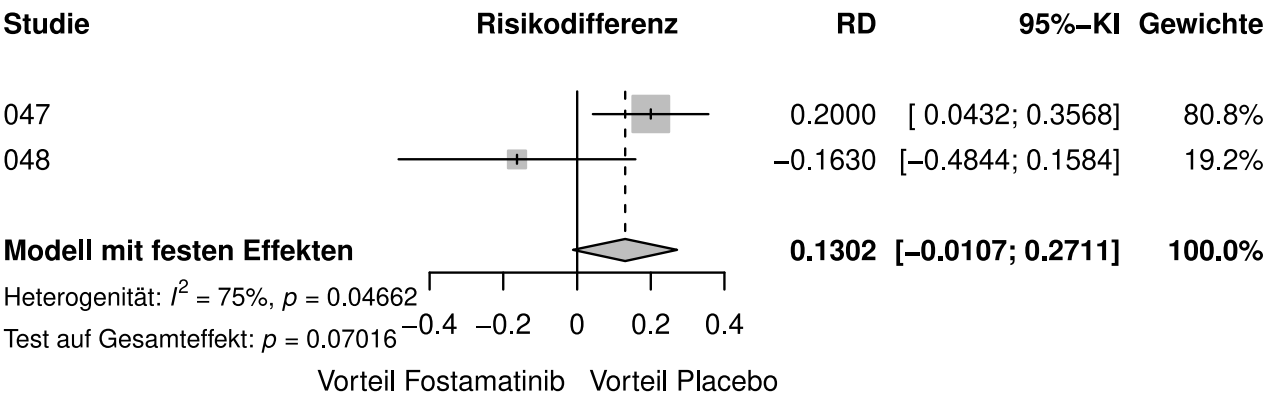
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Headache 9



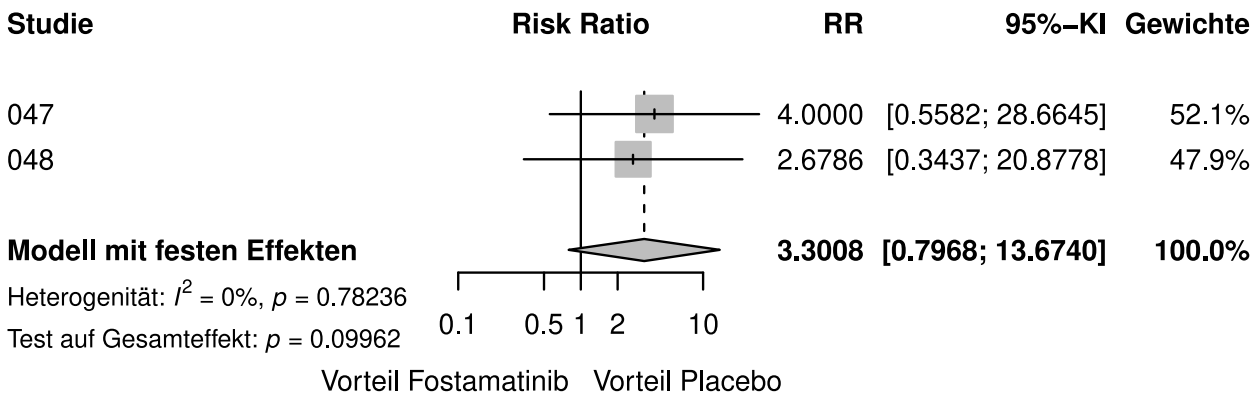
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Headache 9



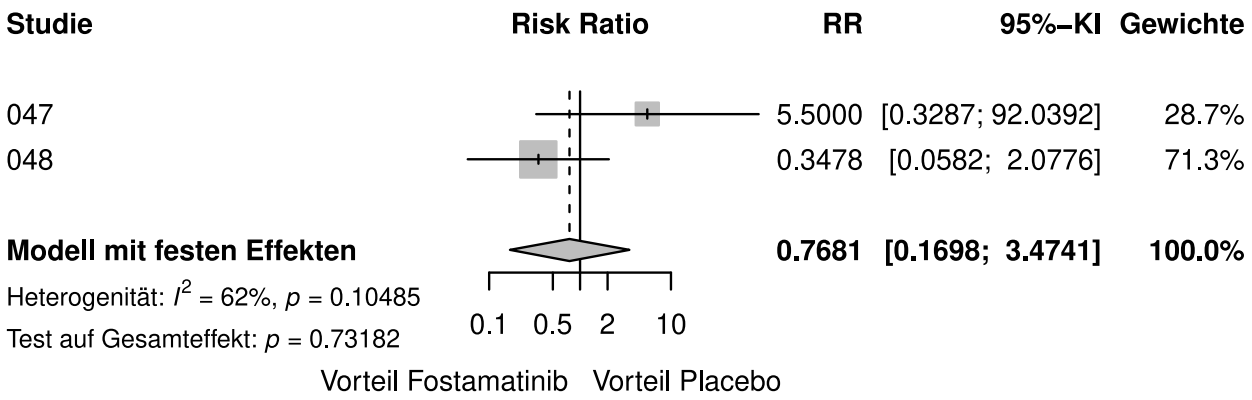
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Hypertension 13



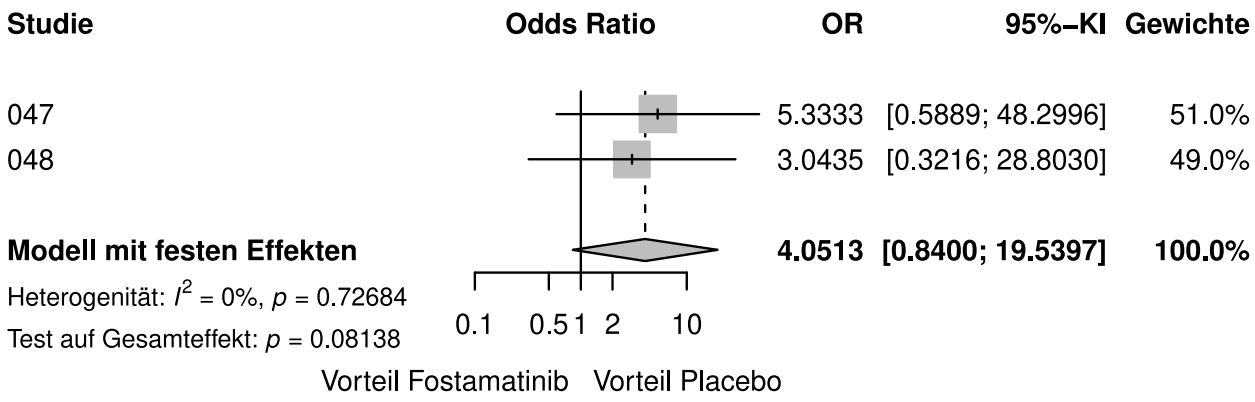
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Hypertension 13



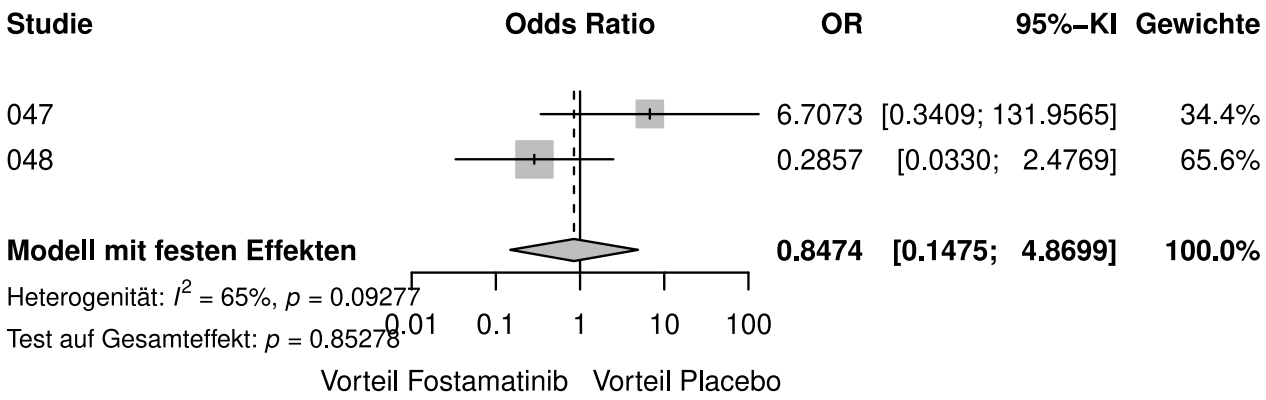
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Hypertension 14



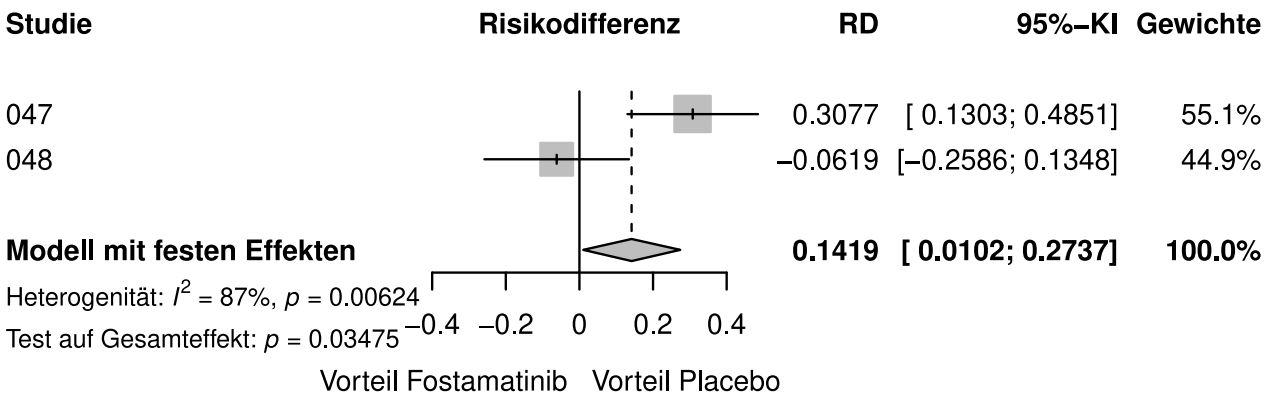
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Hypertension 14



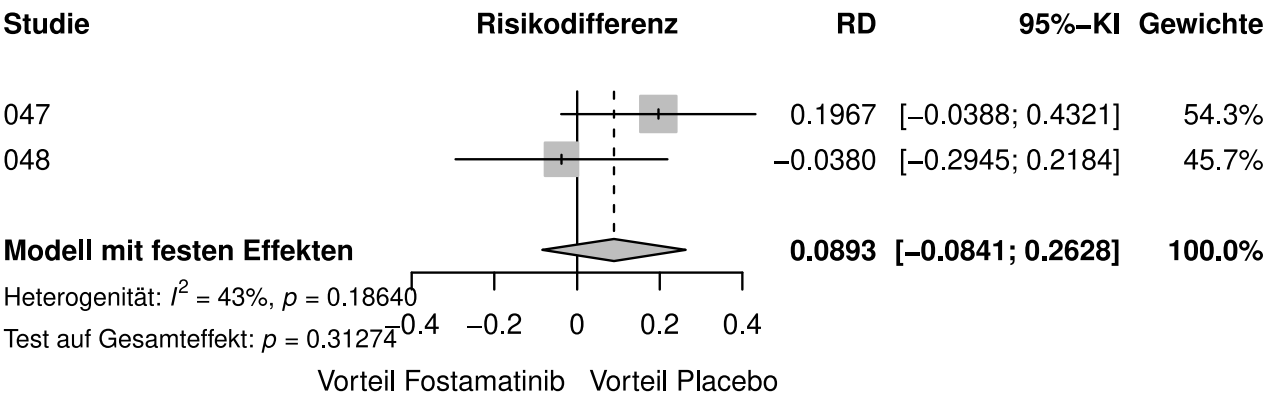
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Hypertension 15



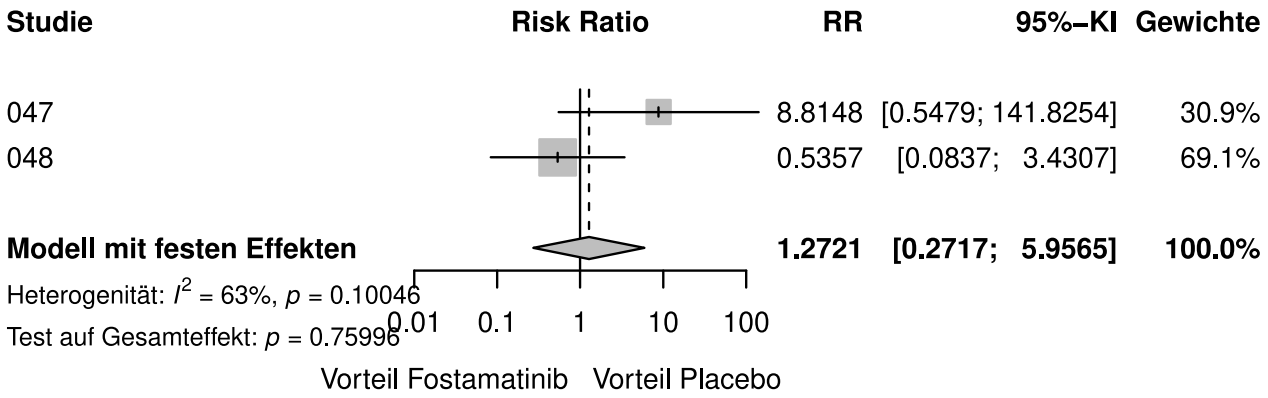
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Hypertension 15



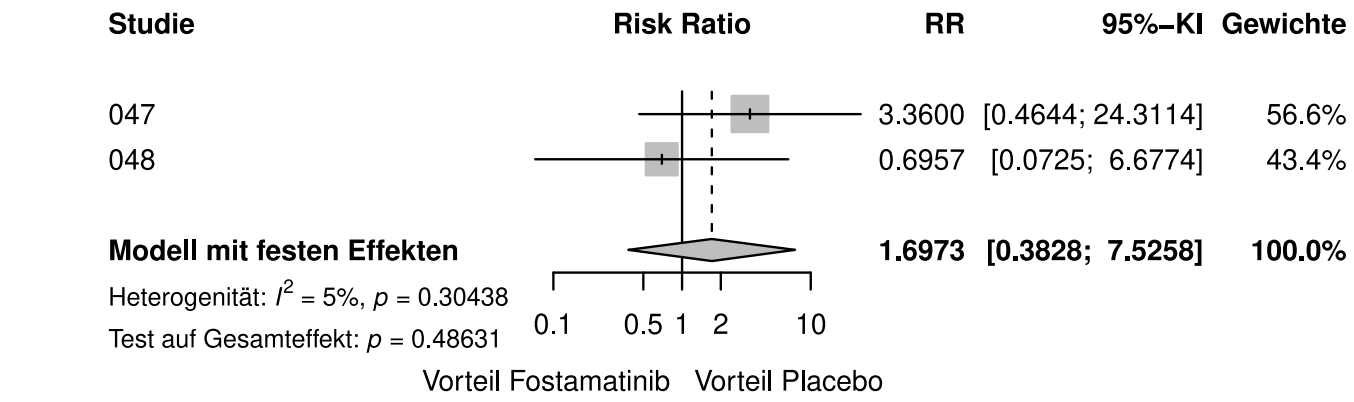
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Nausea 19



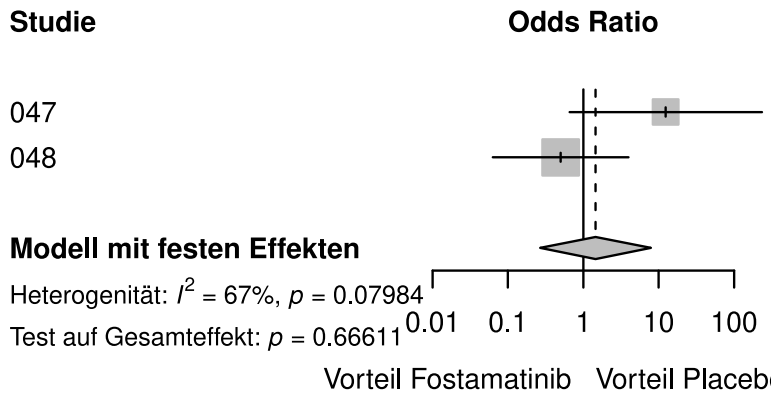
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Nausea 19



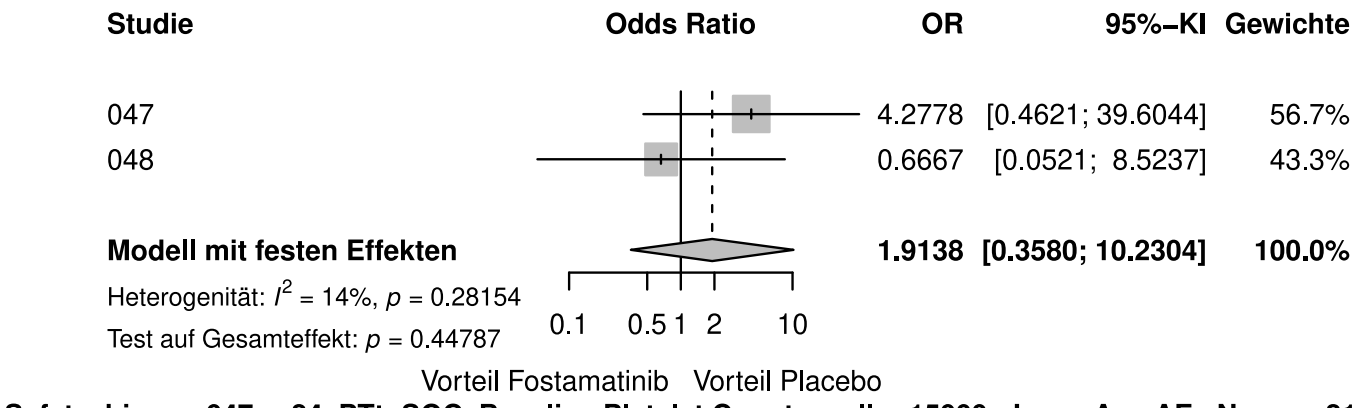
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Nausea 20



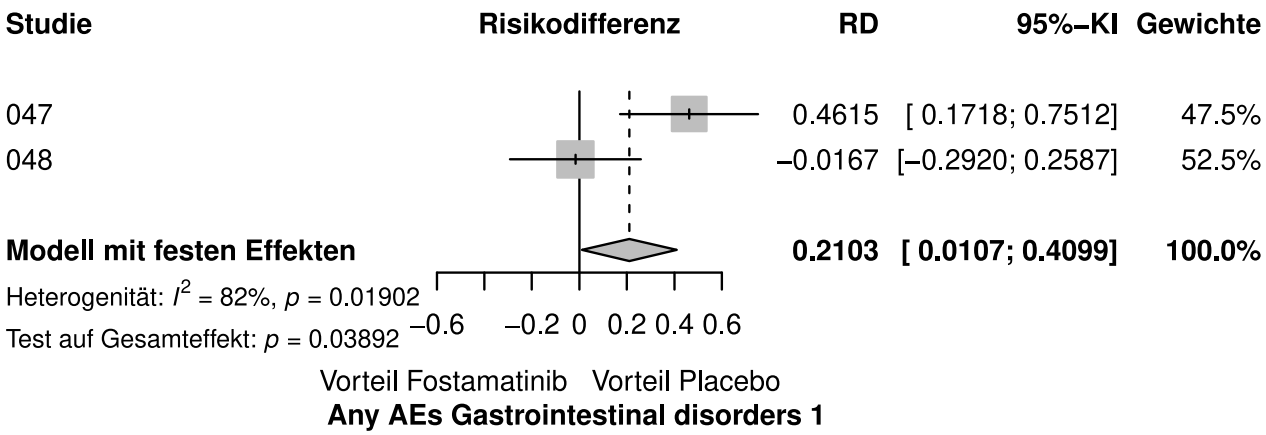
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Nausea 20



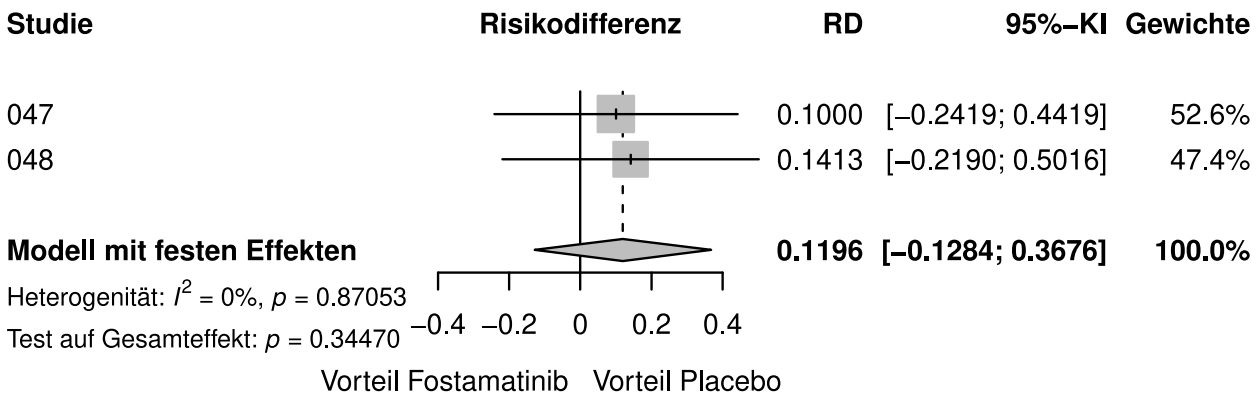
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Nausea 21



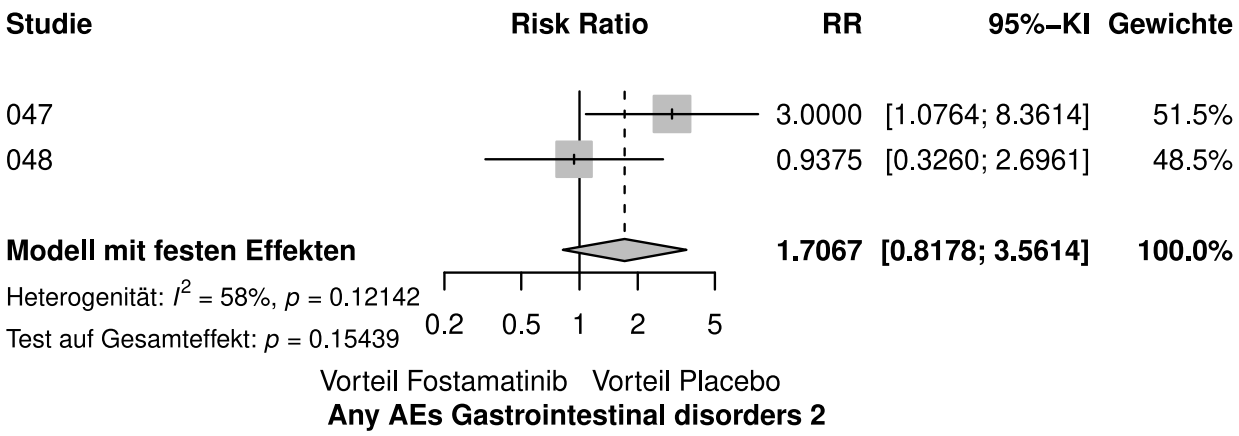
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Nausea 21



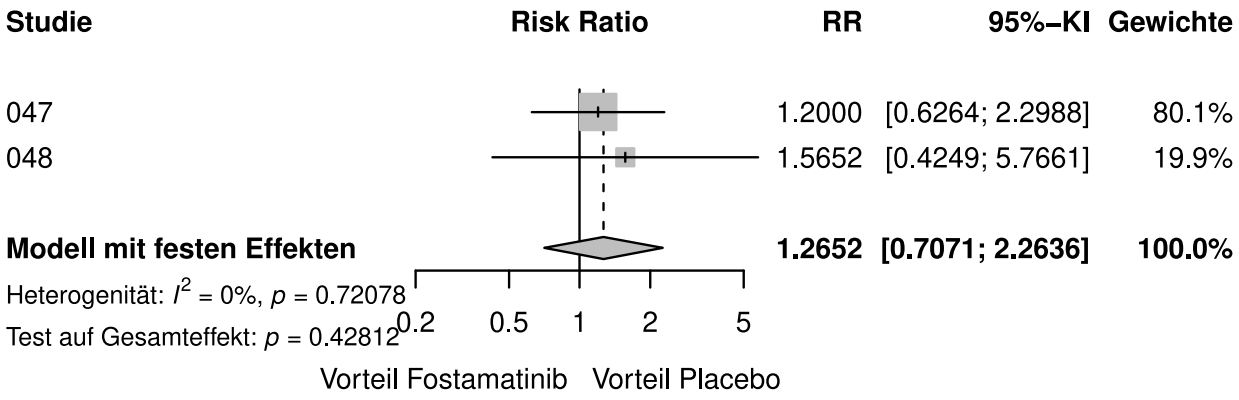
Any AEs Gastrointestinal disorders 1



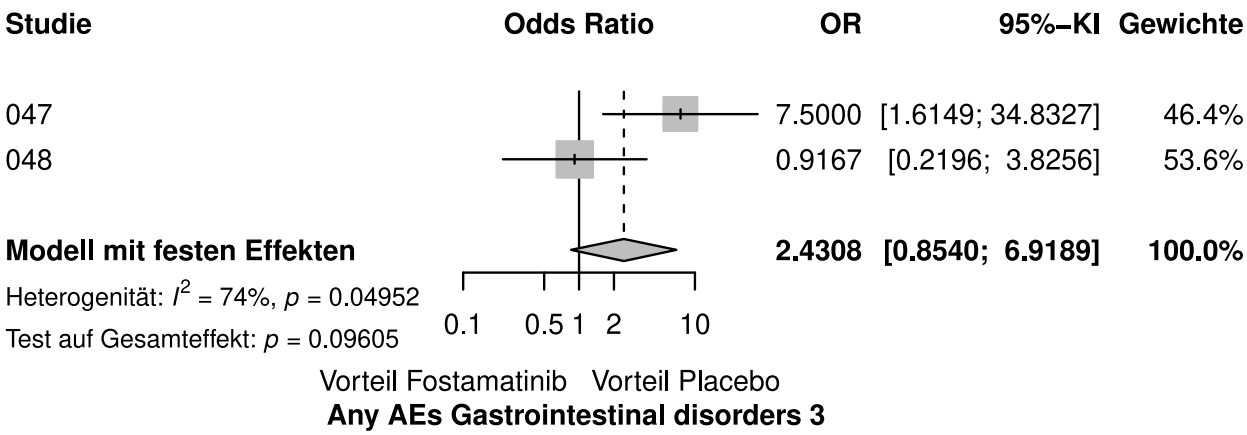
ety_binary_047_w24_SOCtoPT_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 1



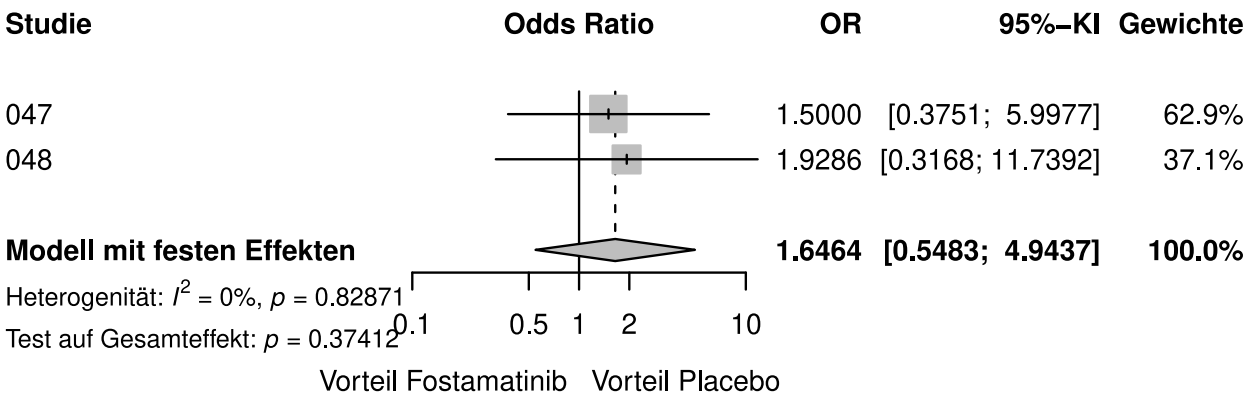
Any AEs Gastrointestinal disorders 2



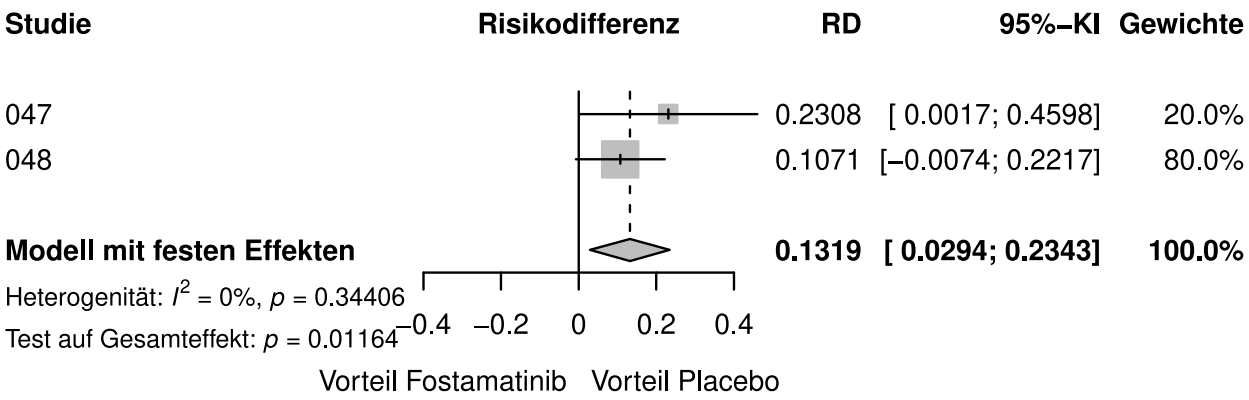
fety_binary_047_w24_SOCtoPT_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 2



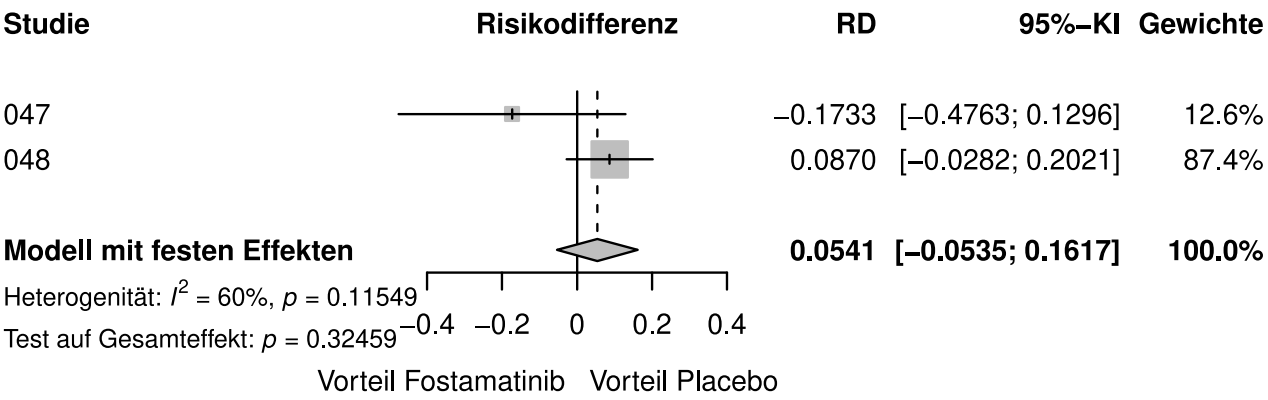
Any AEs Gastrointestinal disorders 3



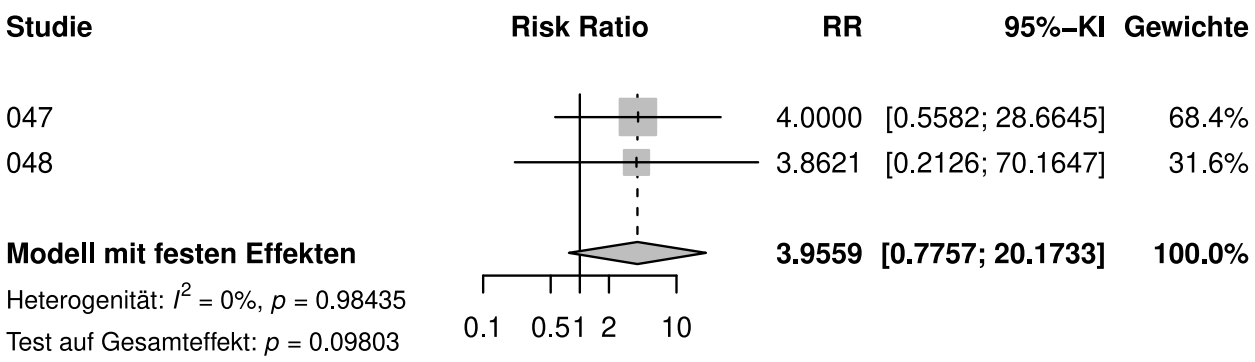
ety_binary_047_w24_SOCtoPT_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 3



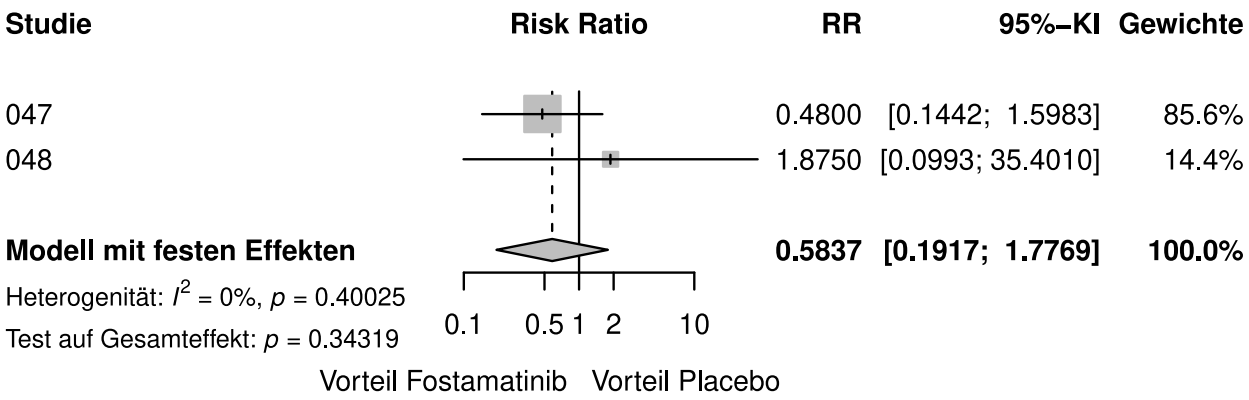
Any AEs General disorders and administration site conditions 7



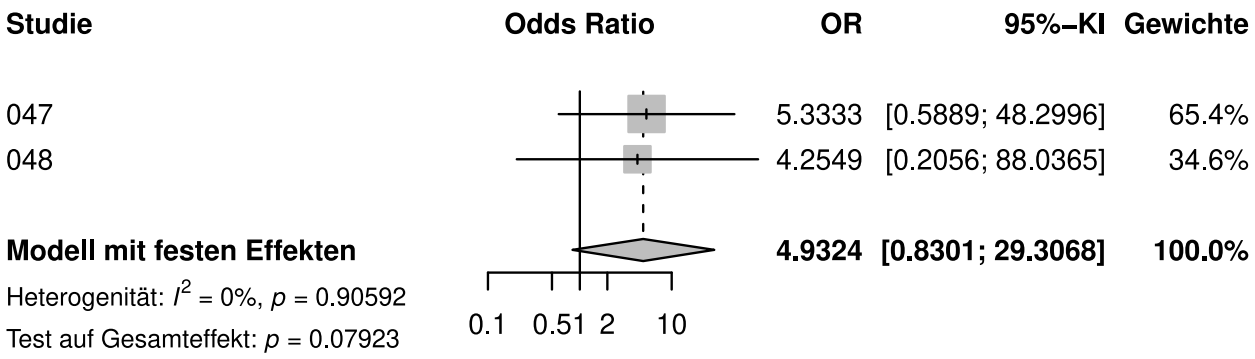
7_w24_SOCtoPT_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs General disorders and administration site con



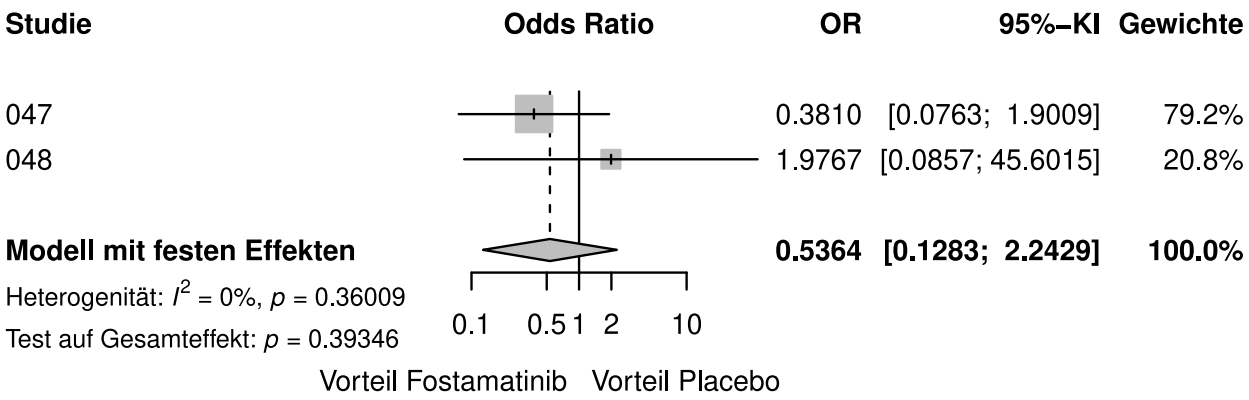
Any AEs General disorders and administration site conditions 8



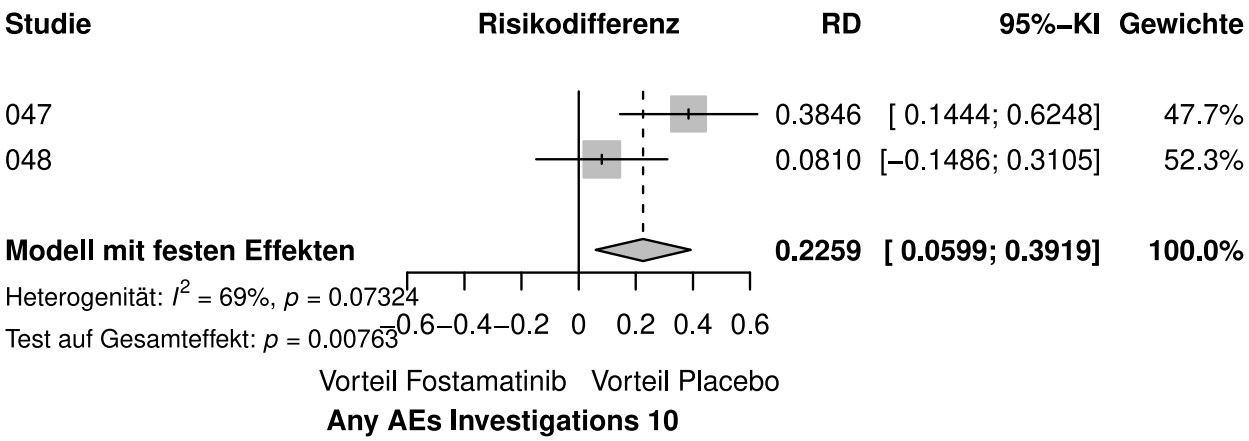
47_w24_SOCtoPT_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs General disorders and administration site co



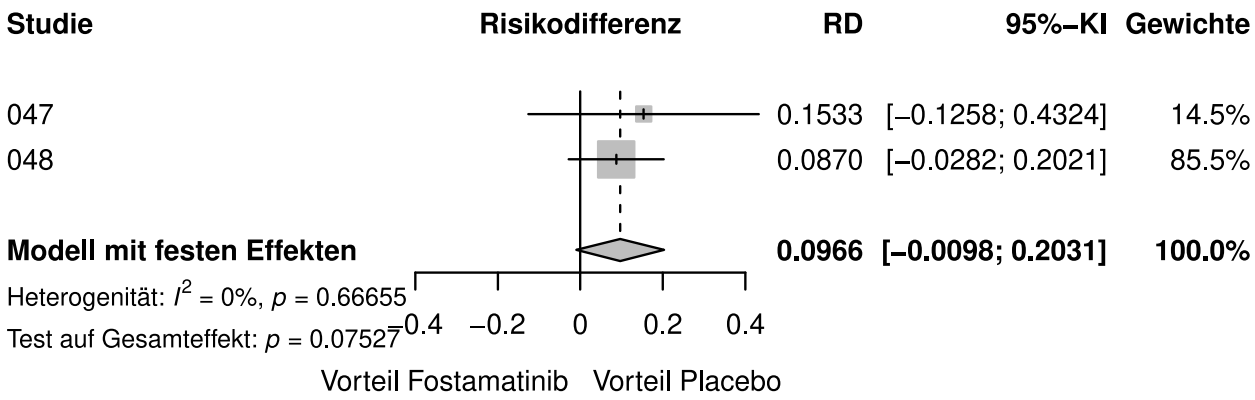
Any AEs General disorders and administration site conditions 9



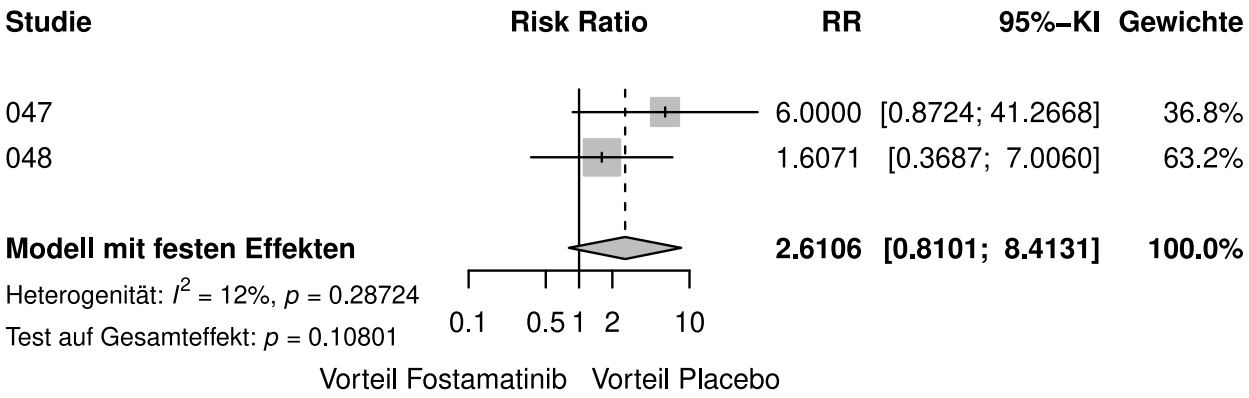
47_w24_SOCtoPT_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs General disorders and administration site co



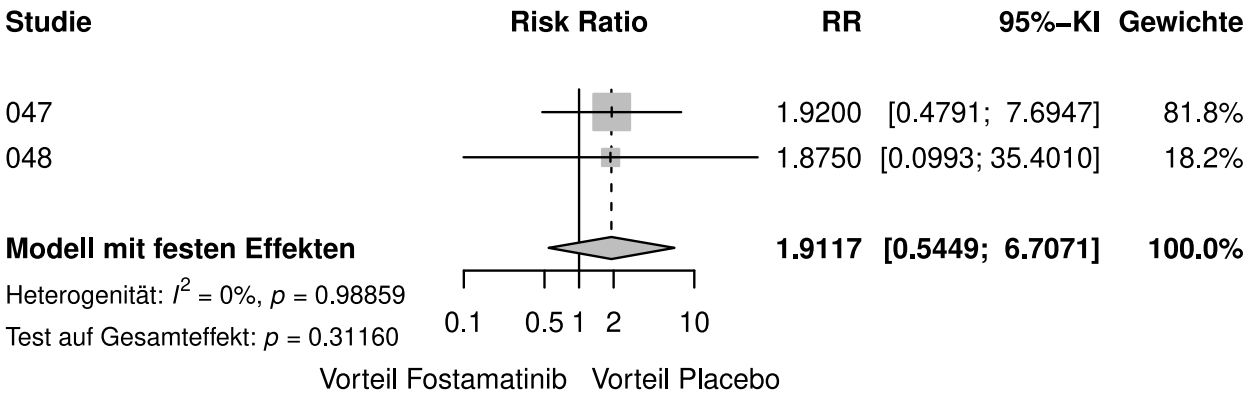
Any AEs Investigations 10



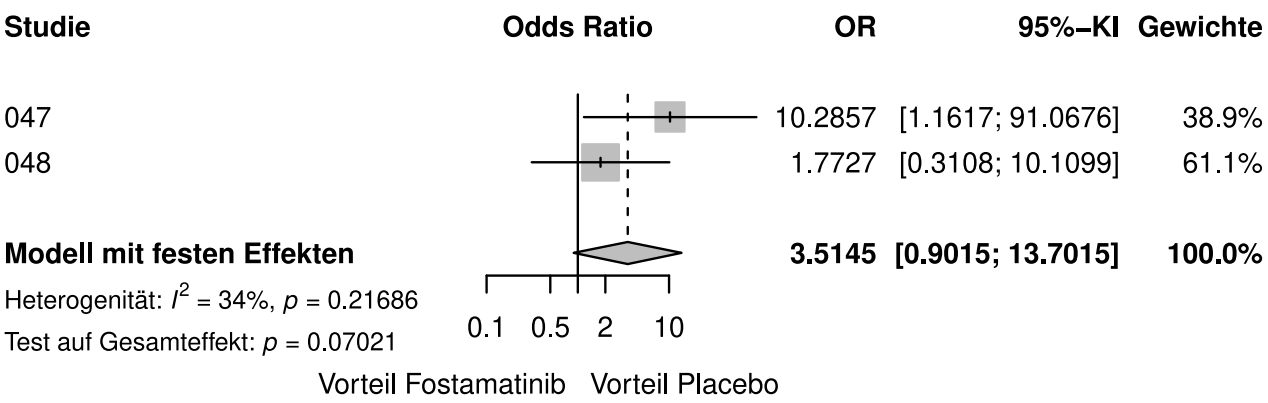
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Investigations 10



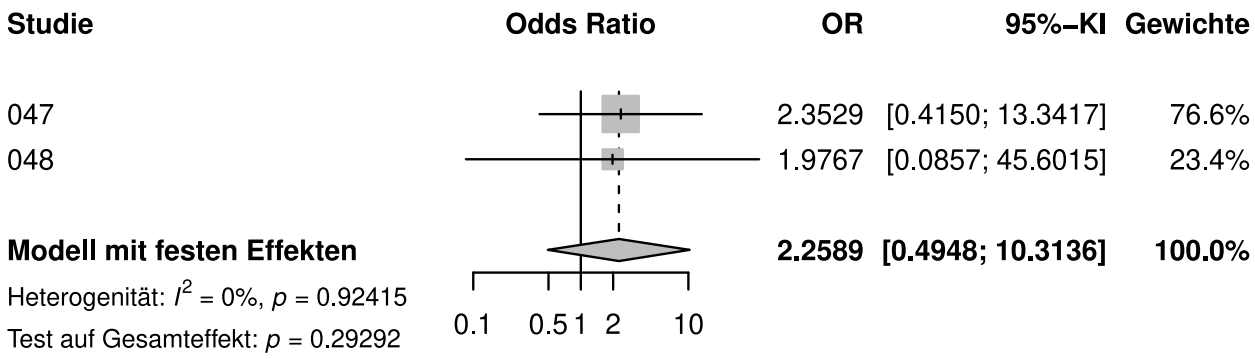
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Investigations 11



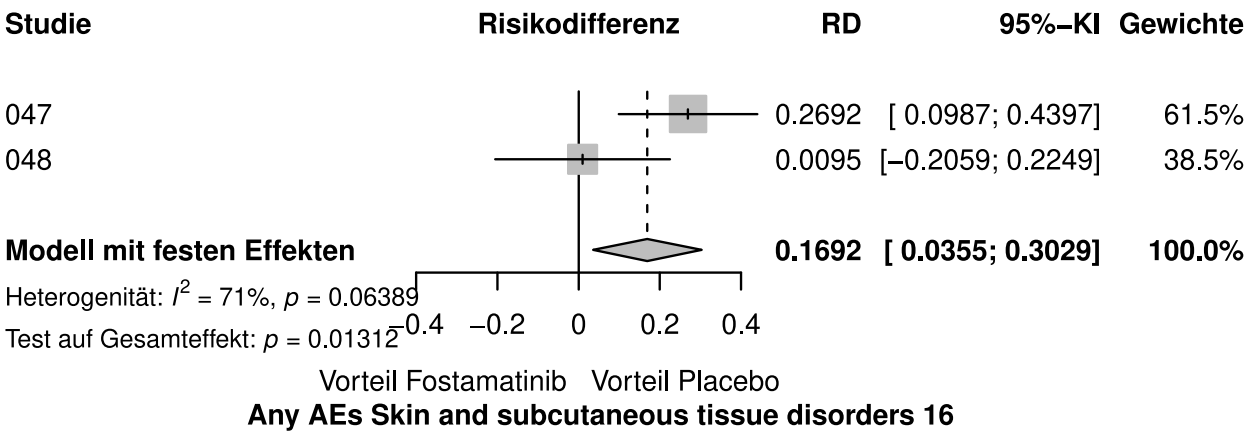
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Investigations 11



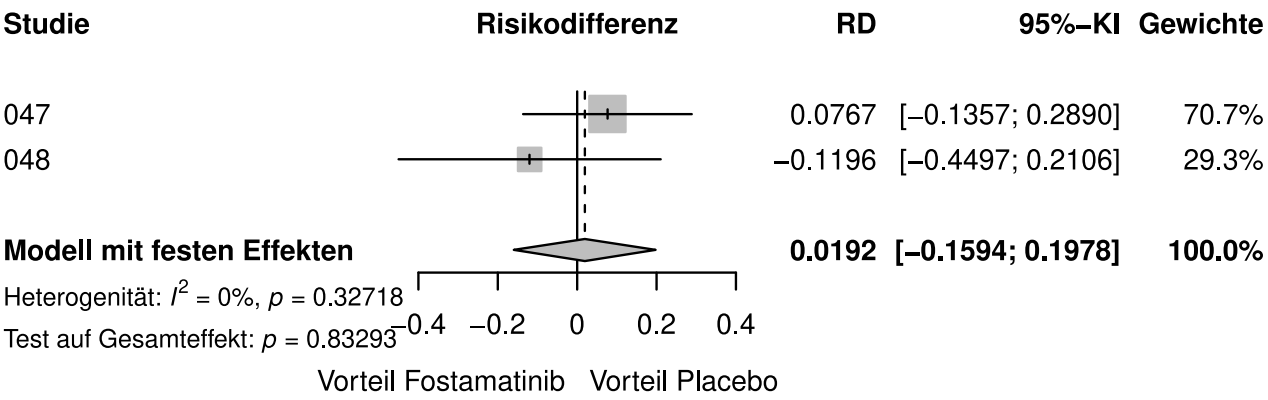
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Investigations 12



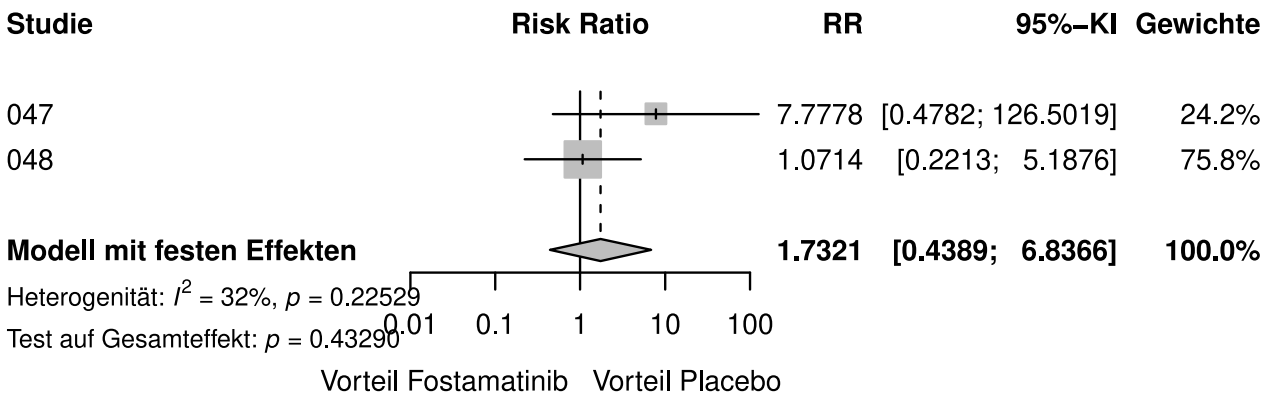
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Investigations 12



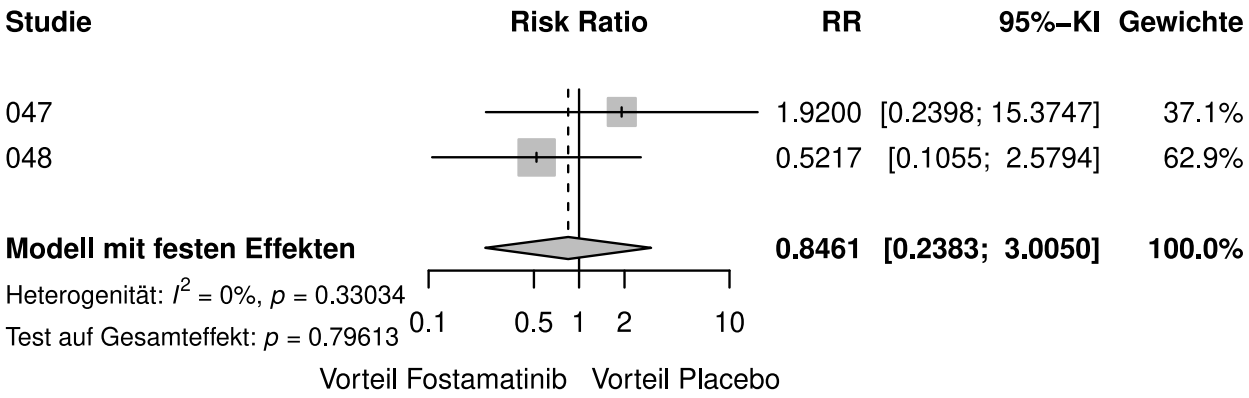
Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 16



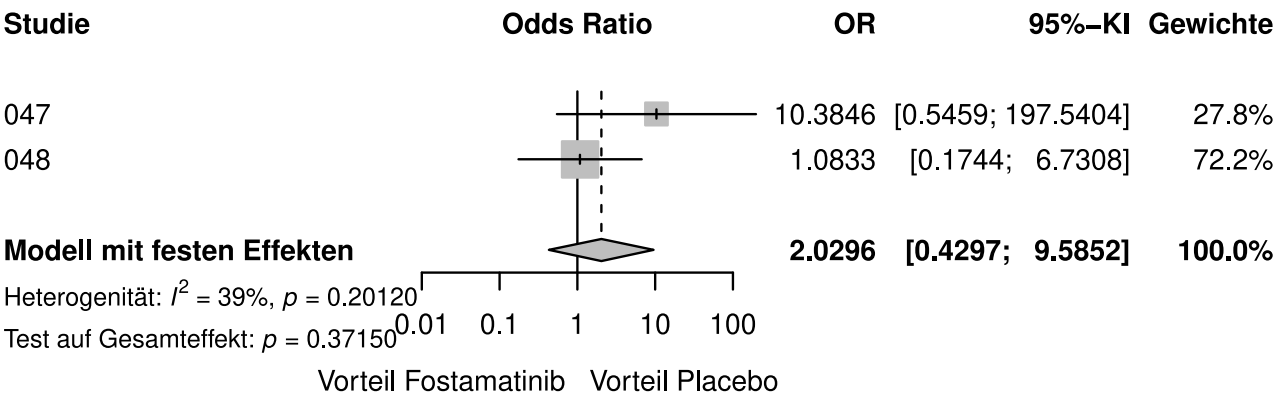
ry_047_w24_SOCtoPT_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders



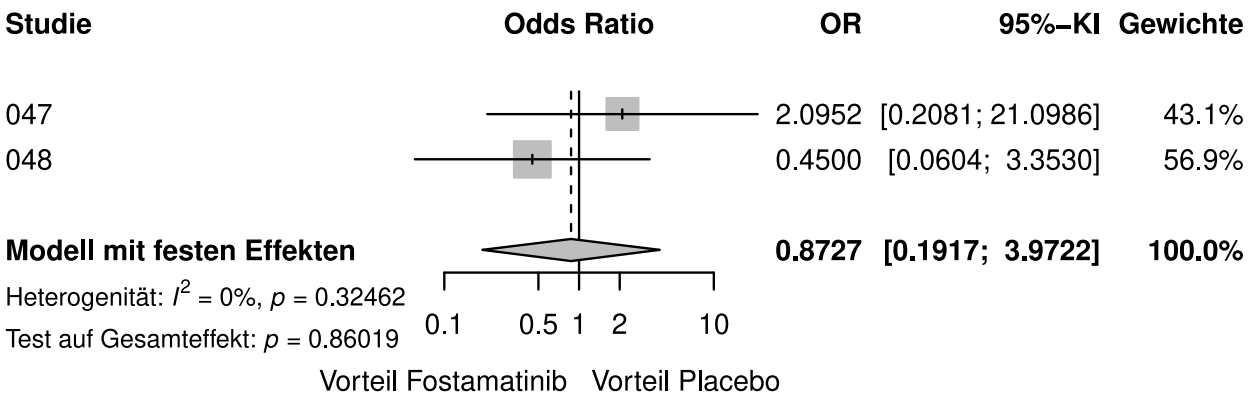
Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 17



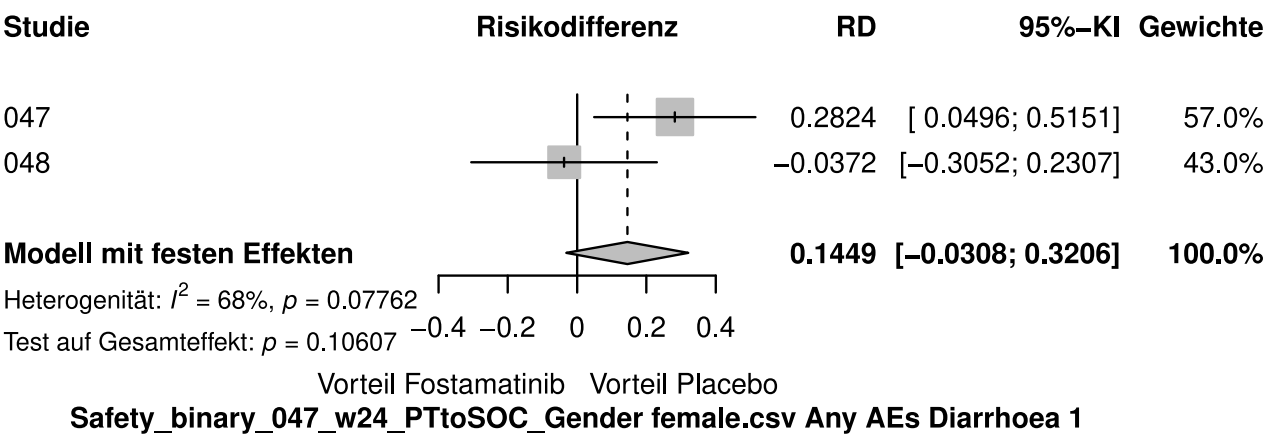
ary_047_w24_SOCtoPT_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorder



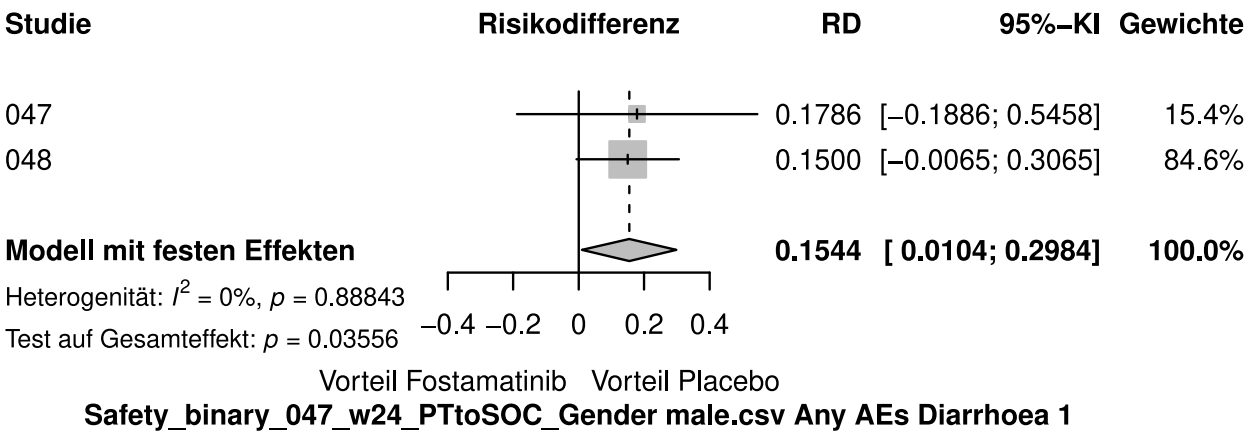
Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 18



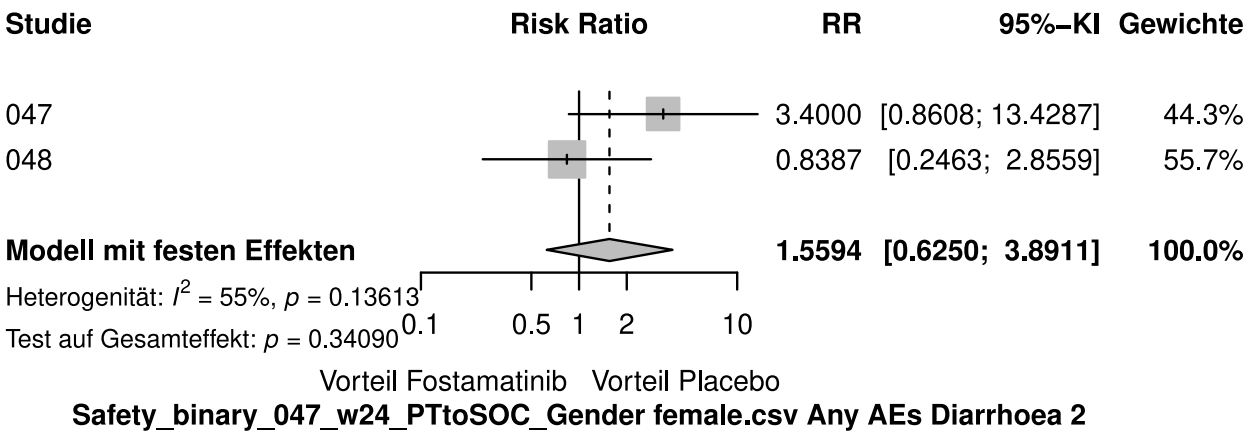
ary_047_w24_SOCtoPT_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorder



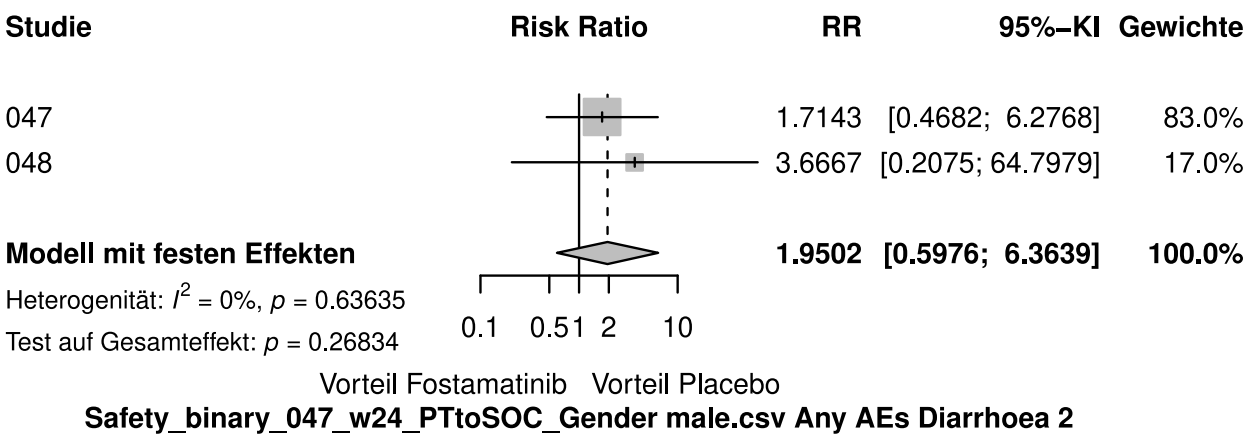
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender female.csv Any AEs Diarrhoea 1



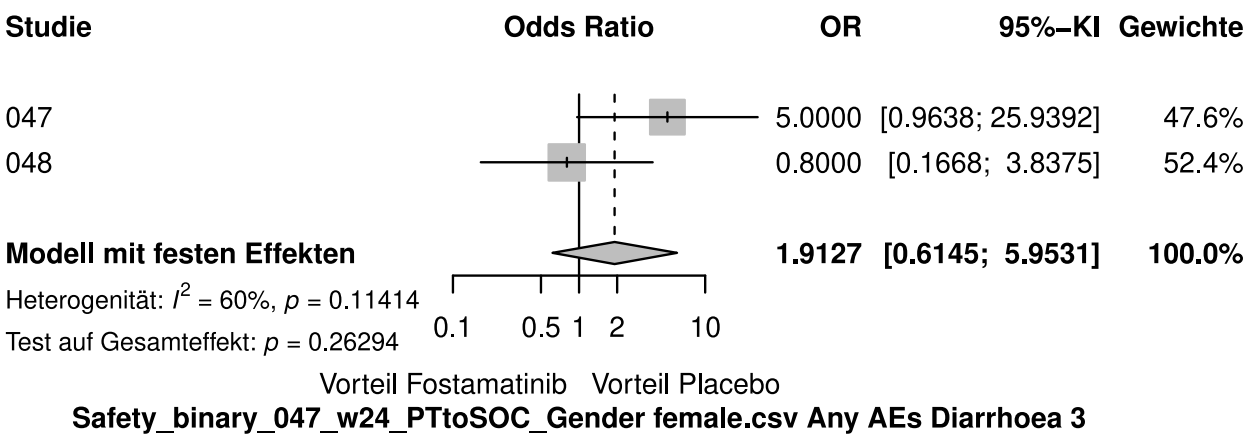
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender male.csv Any AEs Diarrhoea 1



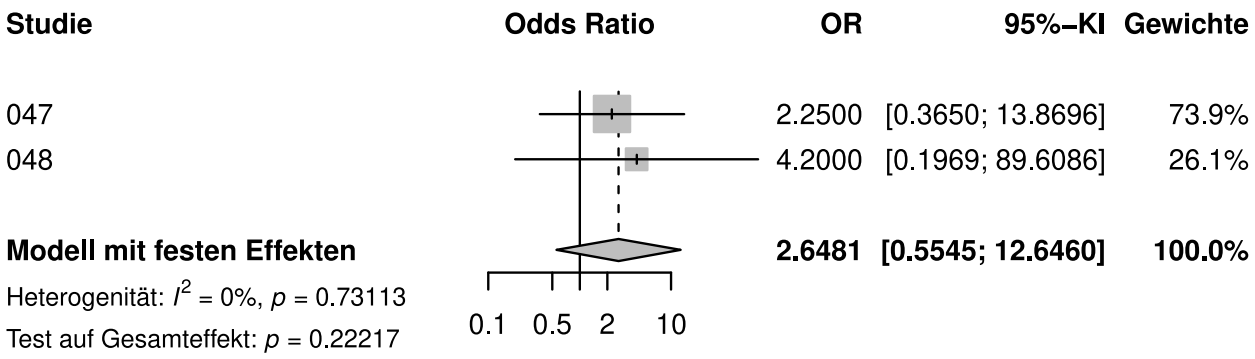
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender female.csv Any AEs Diarrhoea 2



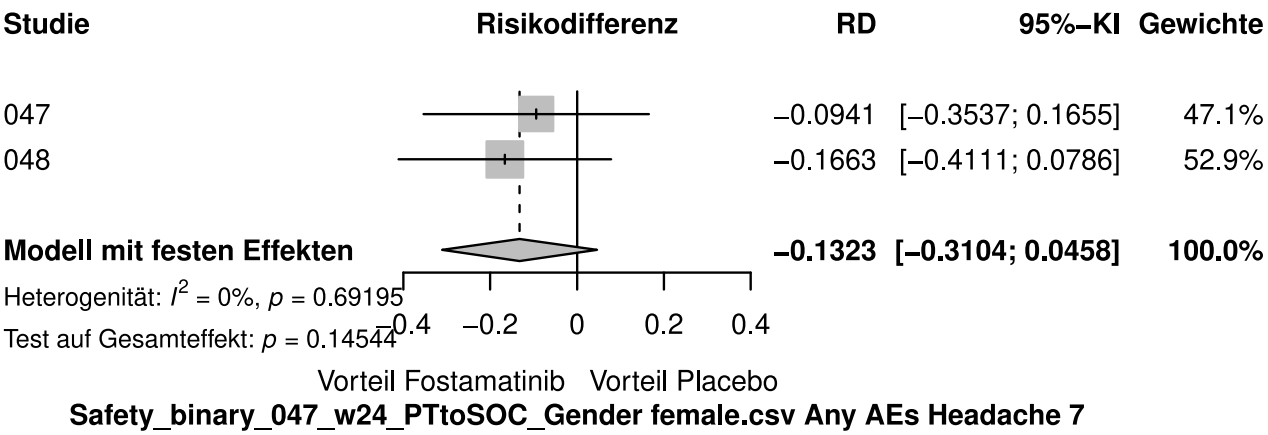
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender male.csv Any AEs Diarrhoea 2



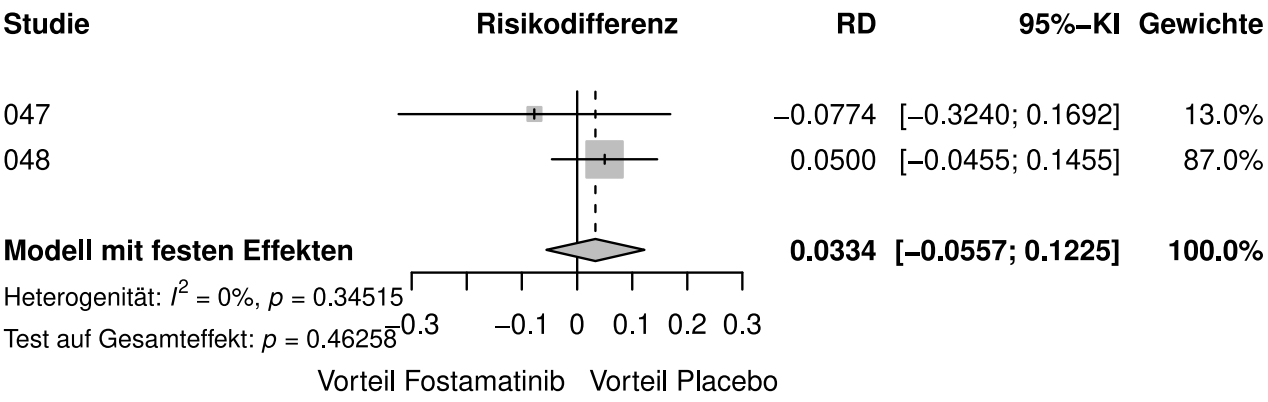
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender female.csv Any AEs Diarrhoea 3



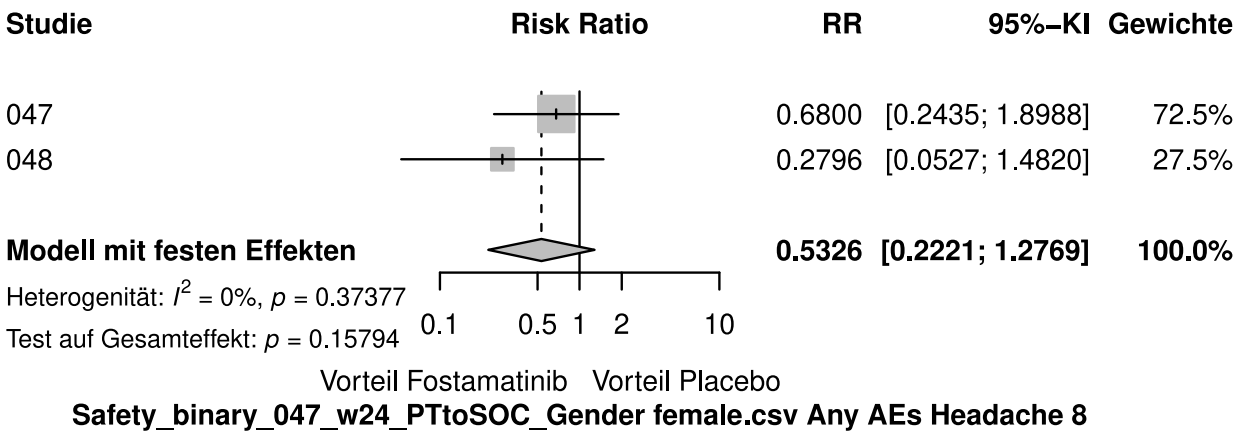
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender male.csv Any AEs Diarrhoea 3



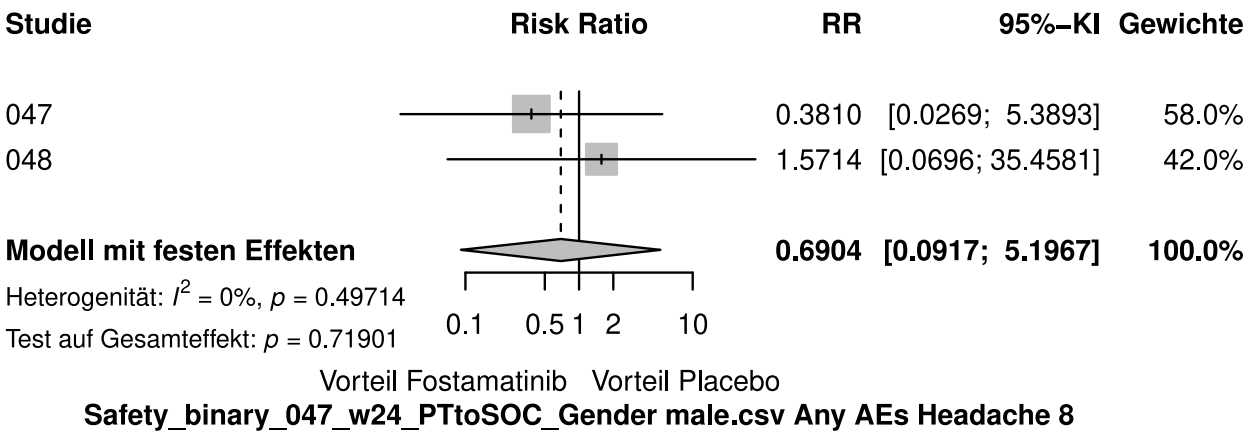
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender female.csv Any AEs Headache 7



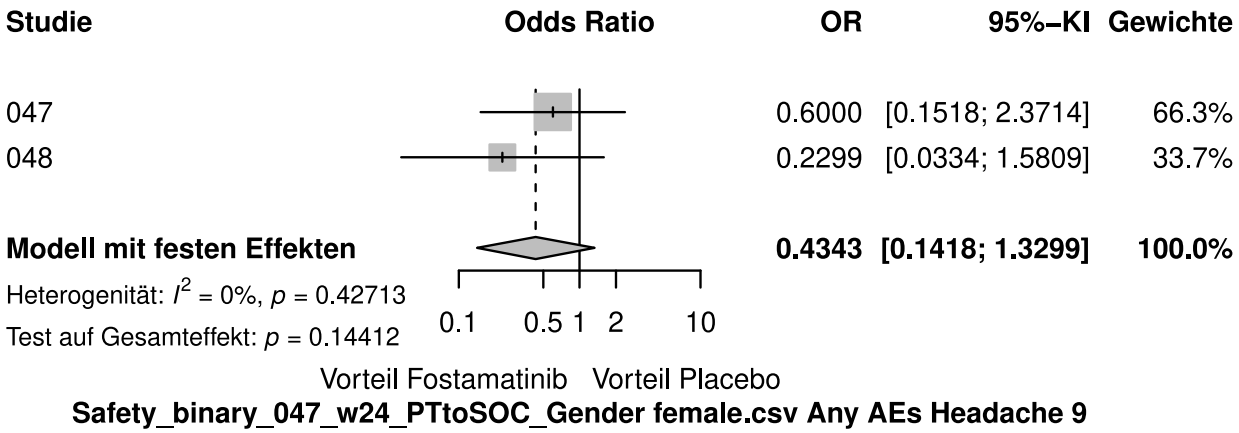
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender male.csv Any AEs Headache 7



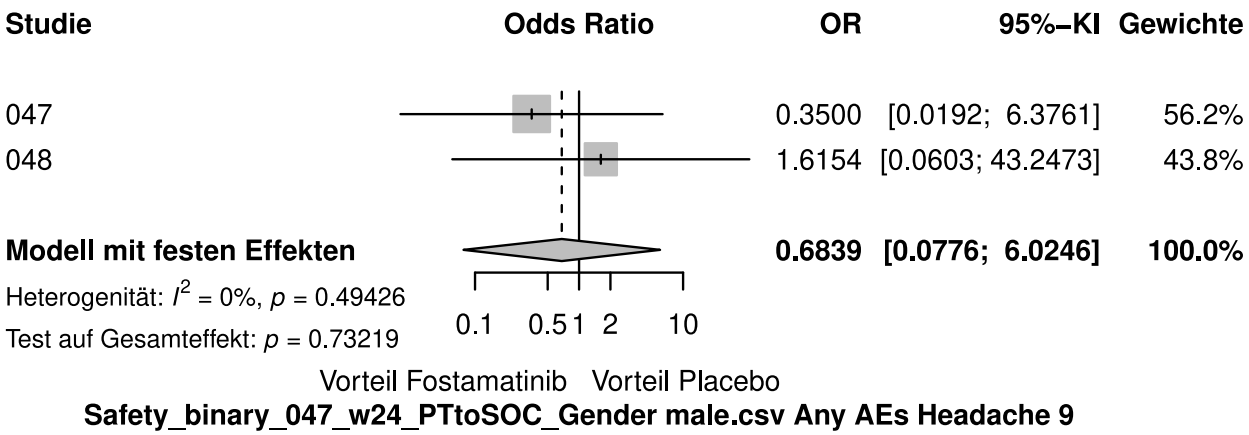
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender female.csv Any AEs Headache 8



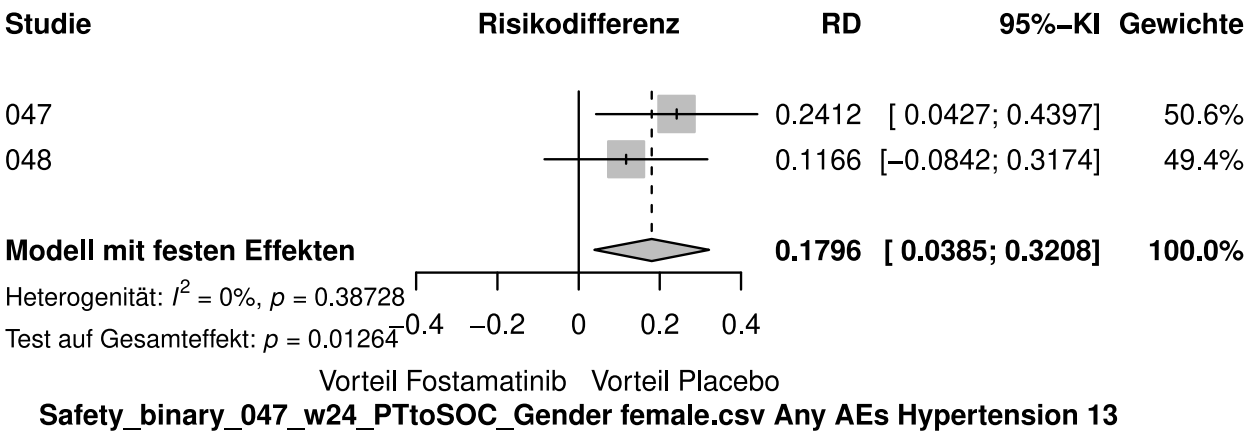
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender male.csv Any AEs Headache 8



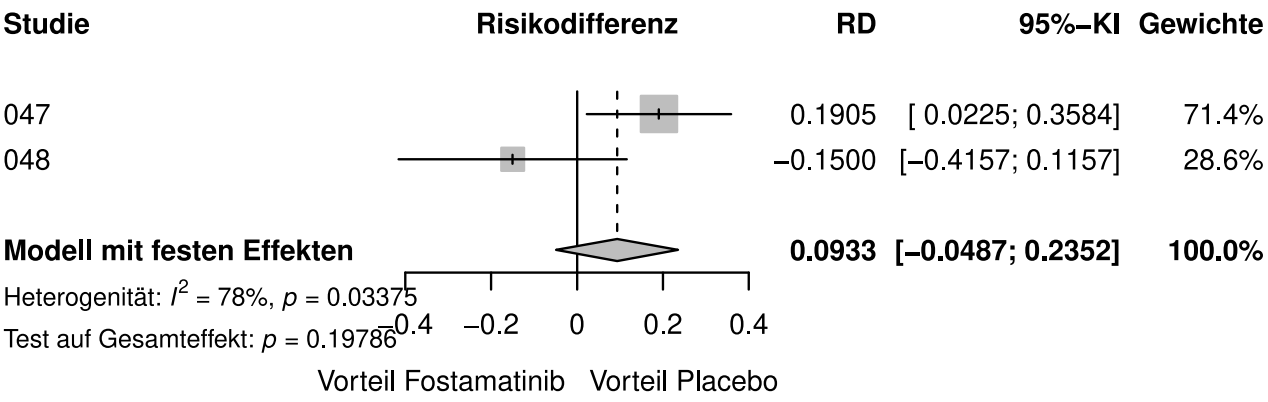
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender female.csv Any AEs Headache 9



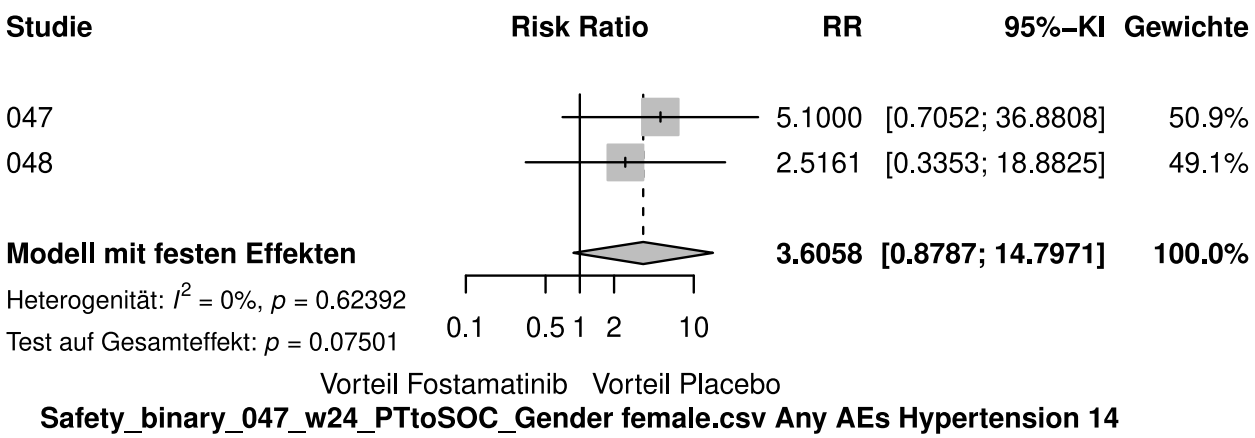
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender male.csv Any AEs Headache 9



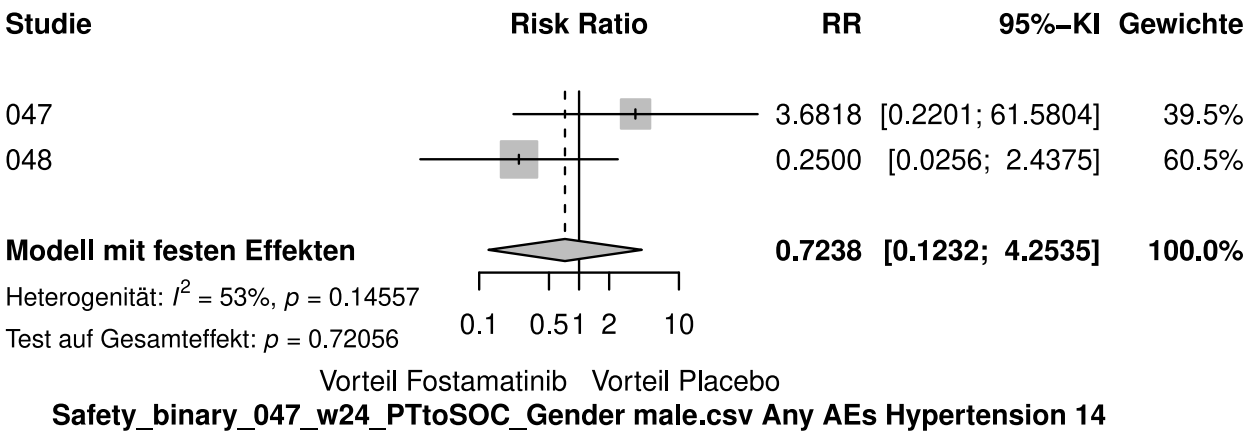
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender female.csv Any AEs Hypertension 13



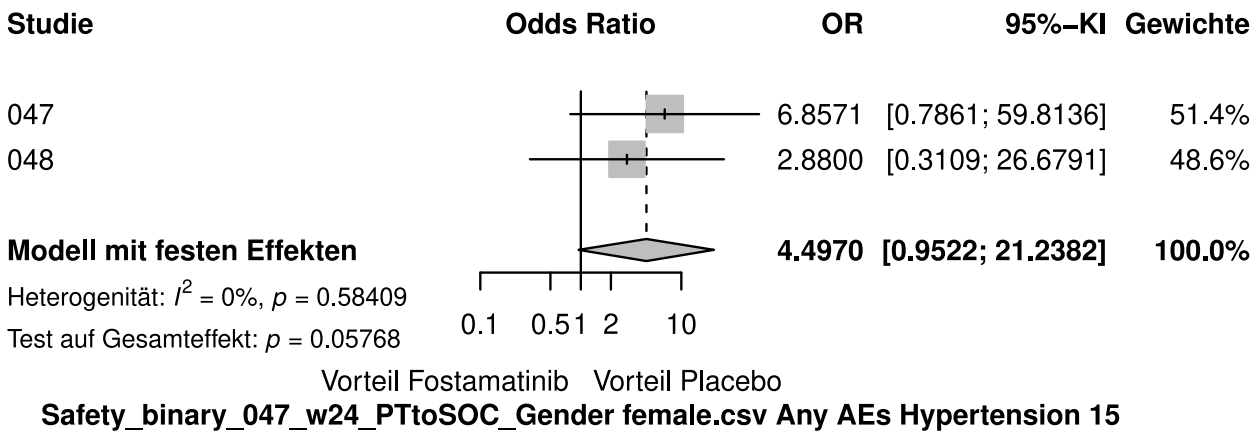
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender male.csv Any AEs Hypertension 13



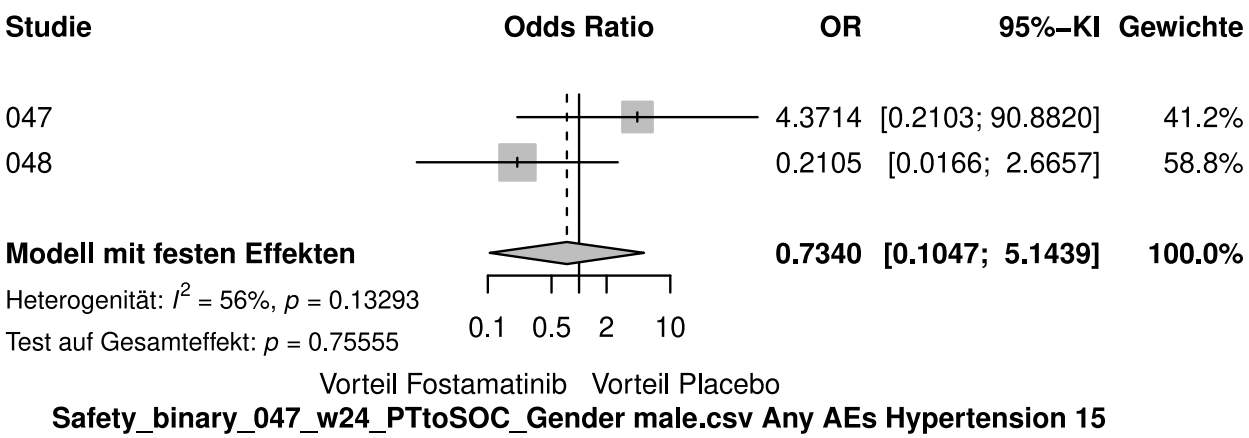
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender female.csv Any AEs Hypertension 14



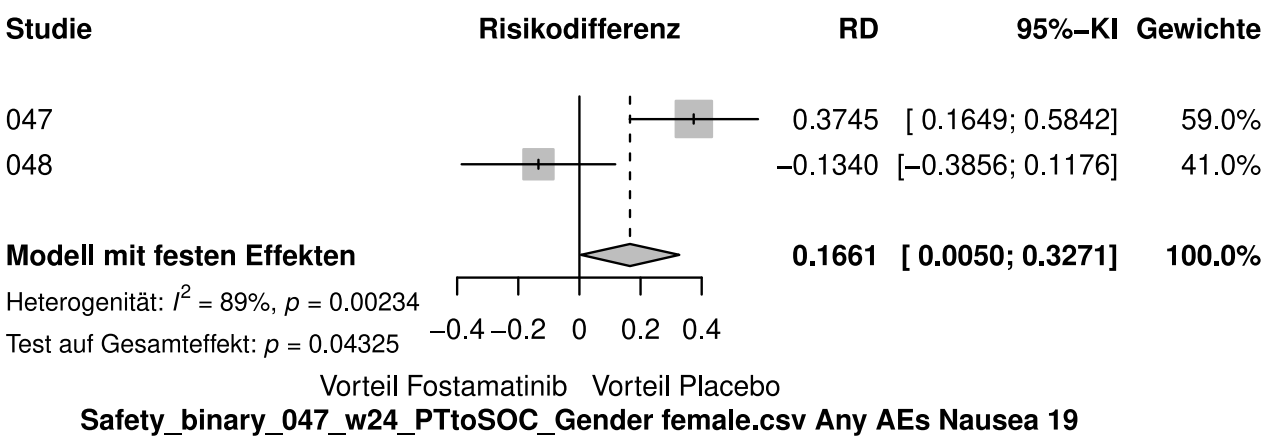
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender male.csv Any AEs Hypertension 14



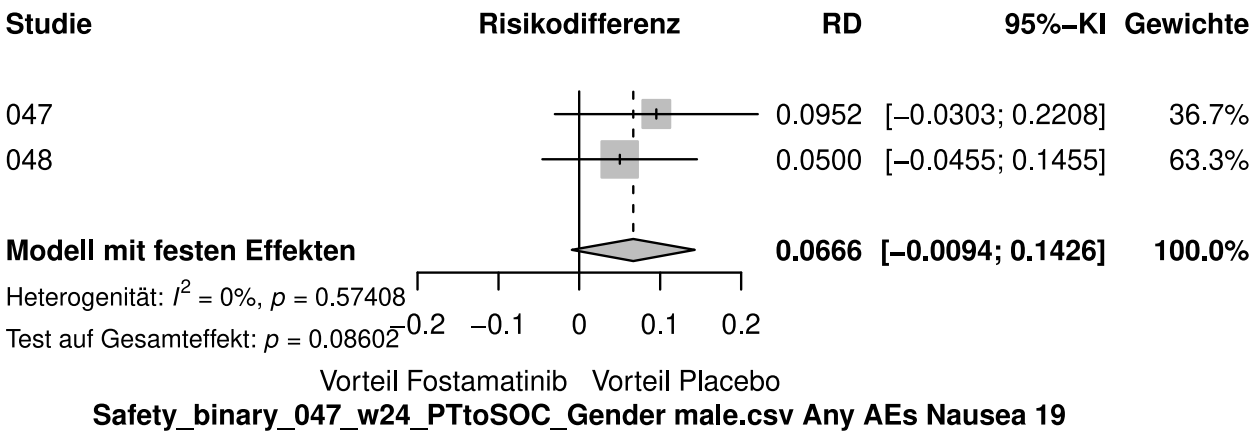
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender female.csv Any AEs Hypertension 15



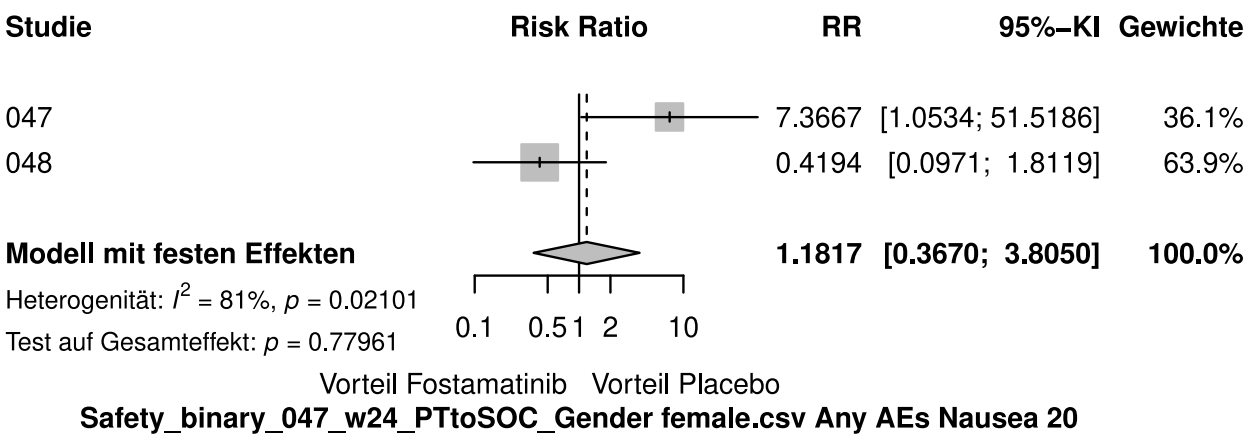
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender male.csv Any AEs Hypertension 15



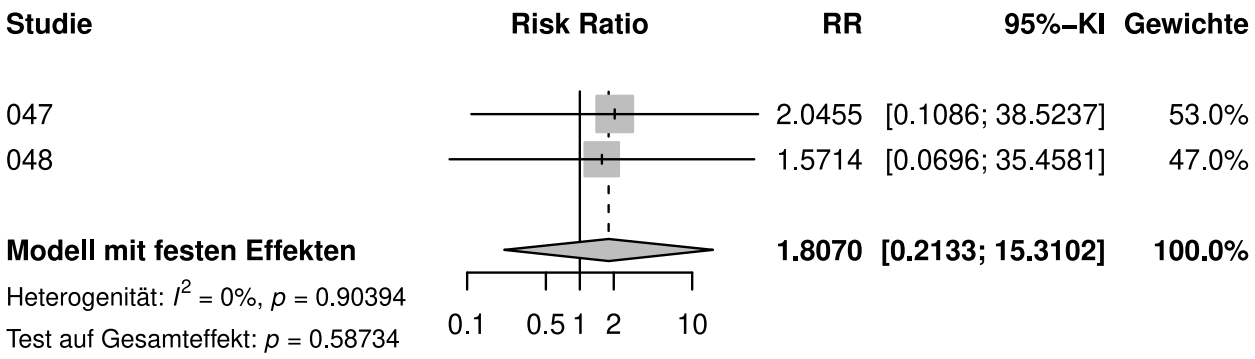
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender female.csv Any AEs Nausea 19



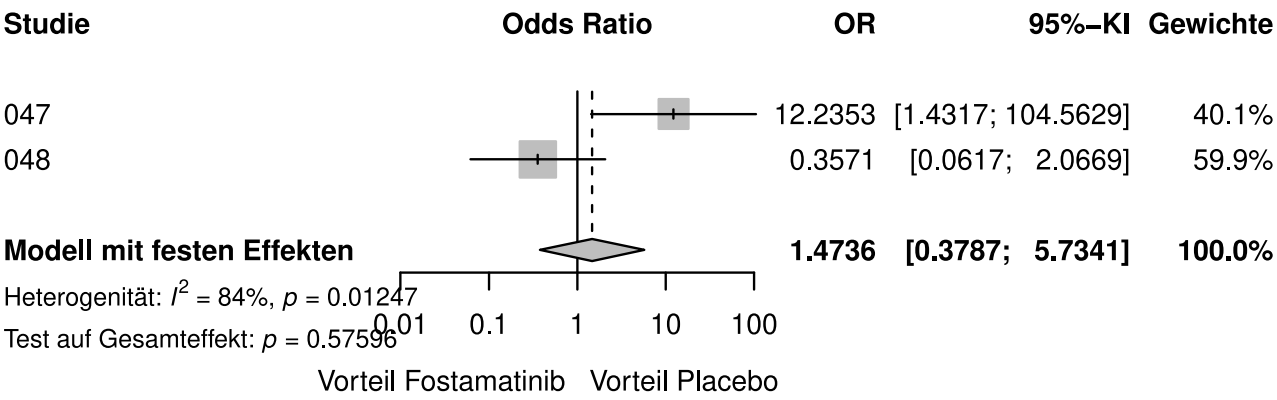
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender male.csv Any AEs Nausea 19



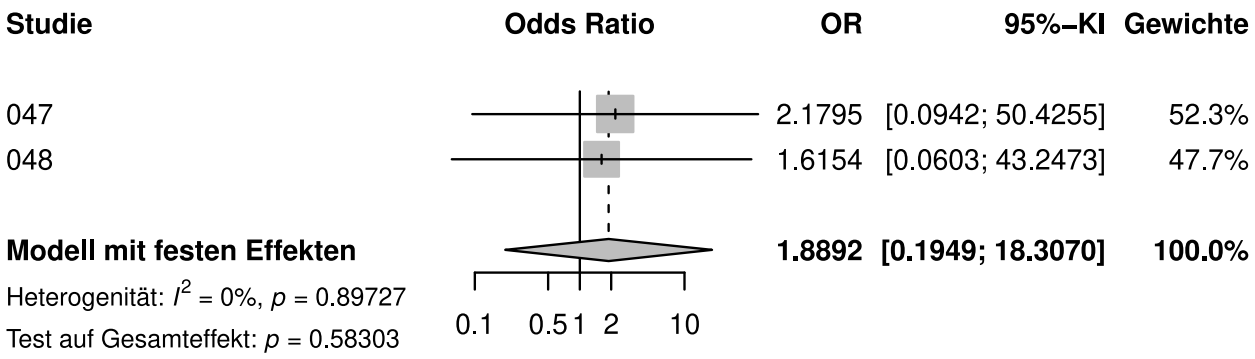
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender female.csv Any AEs Nausea 20



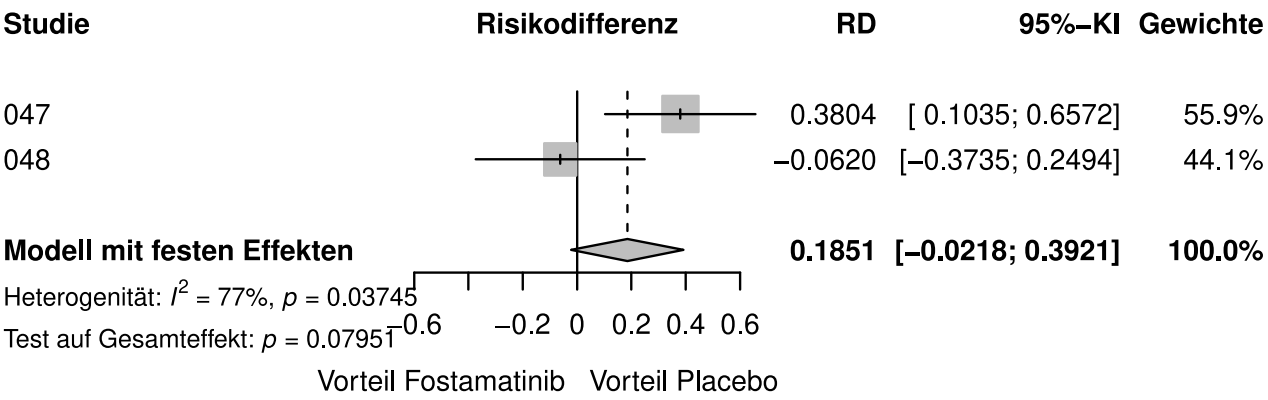
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender male.csv Any AEs Nausea 20



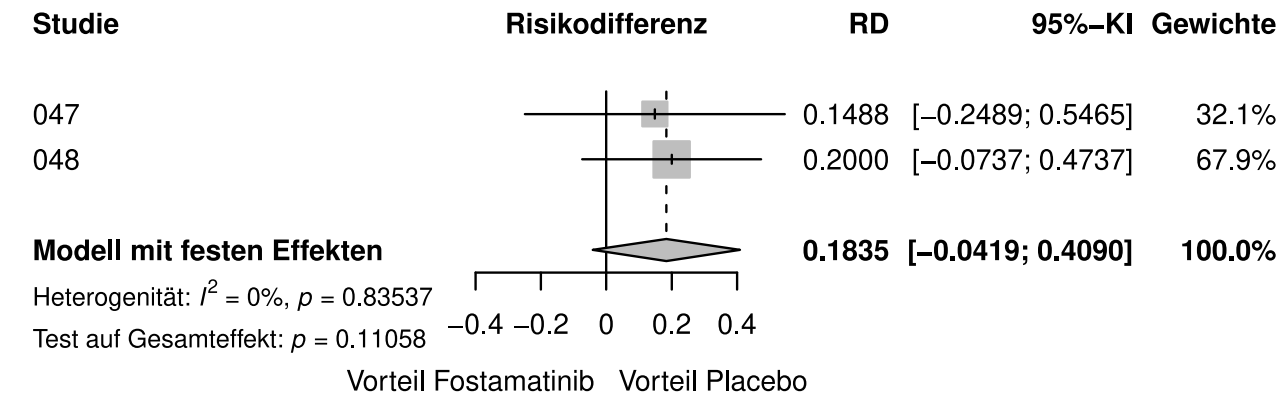
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender female.csv Any AEs Nausea 21



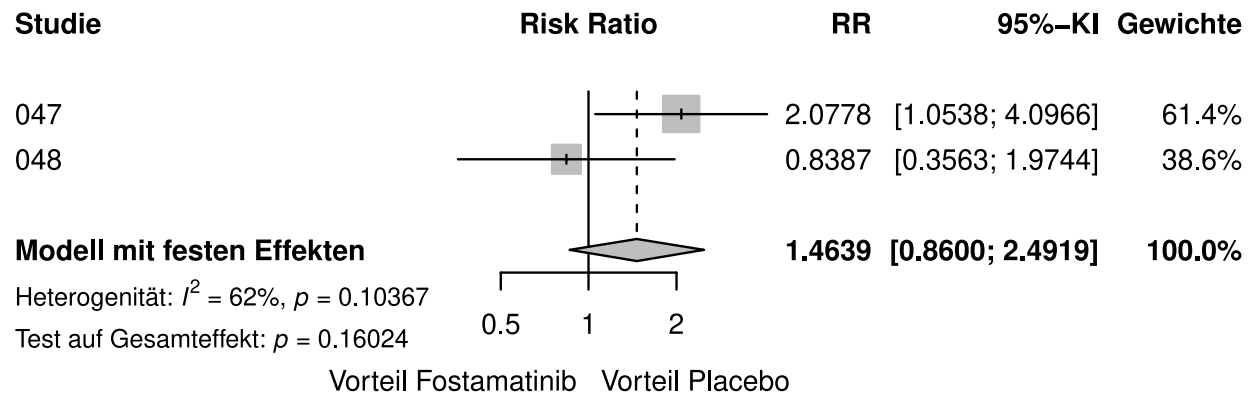
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Gender male.csv Any AEs Nausea 21



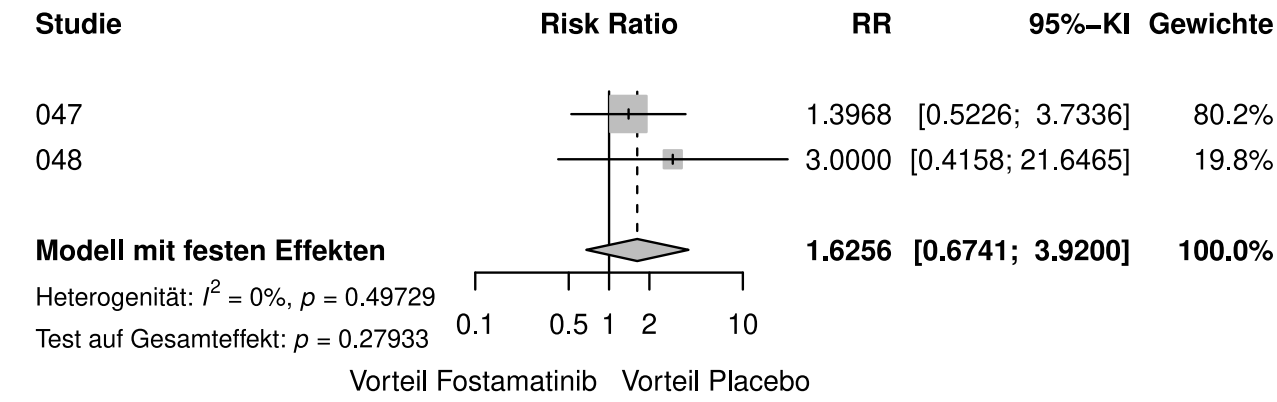
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender female.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 1



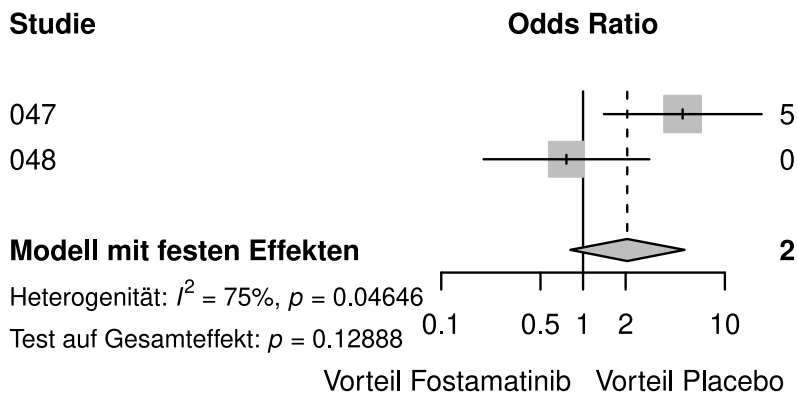
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender male.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 1



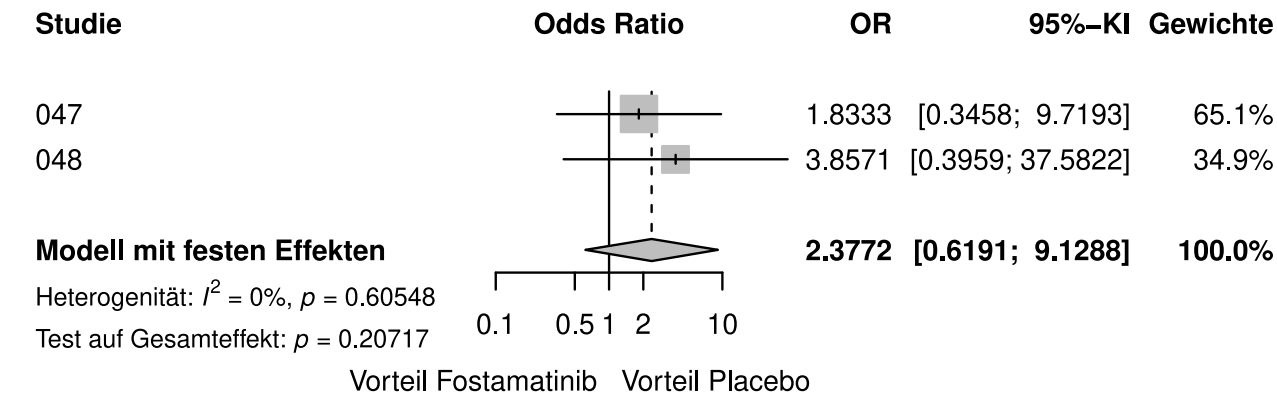
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender female.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 2



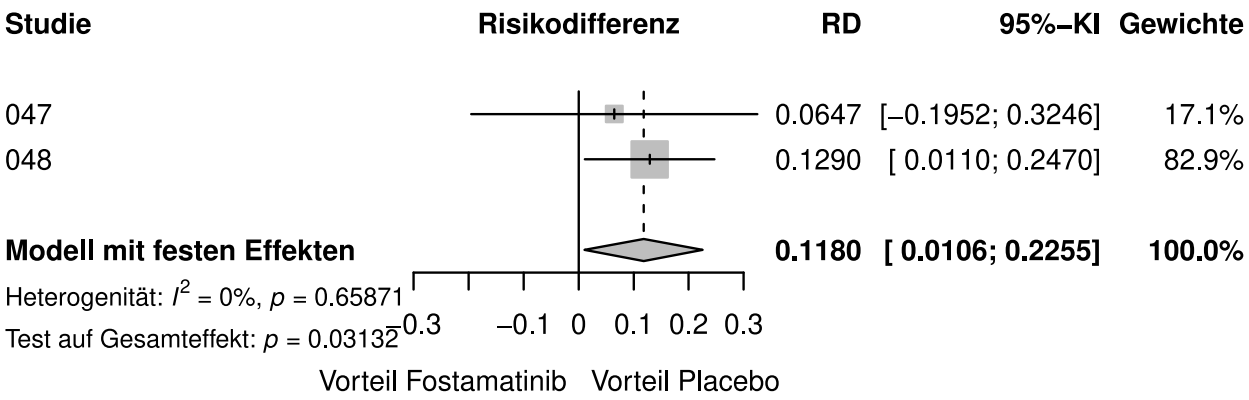
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender male.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 2



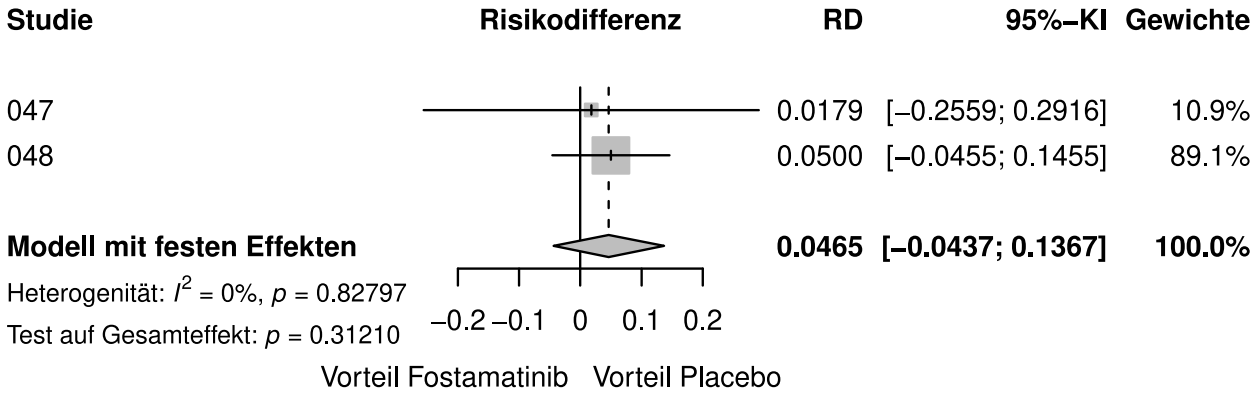
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender female.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 3



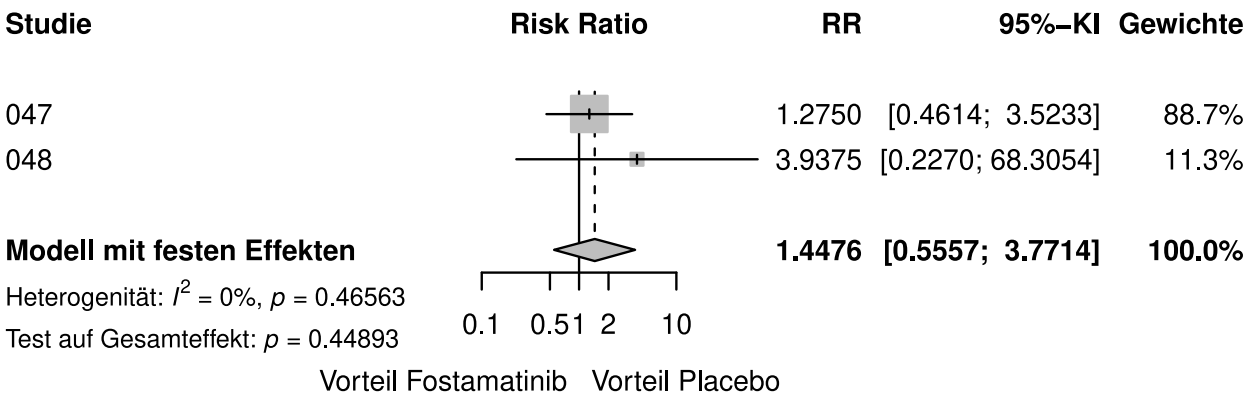
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender male.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 3



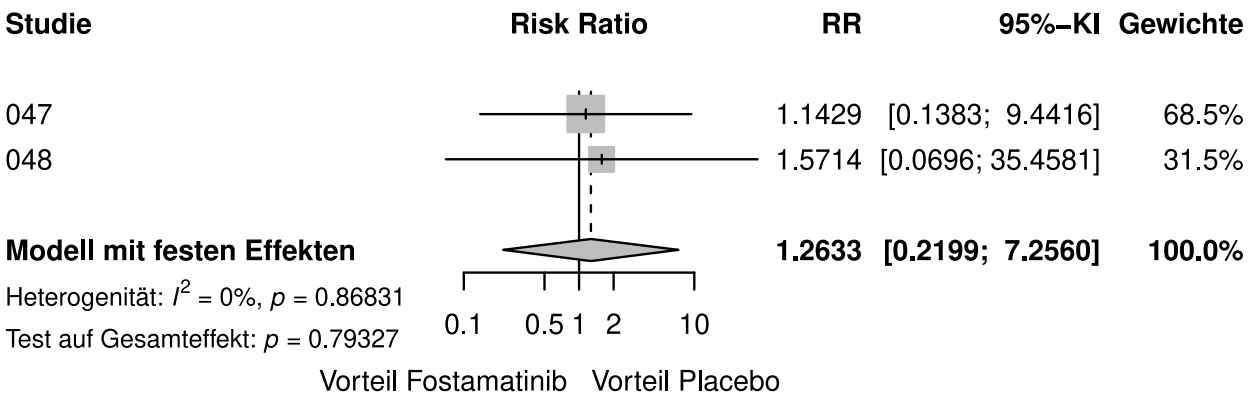
ety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender female.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 7



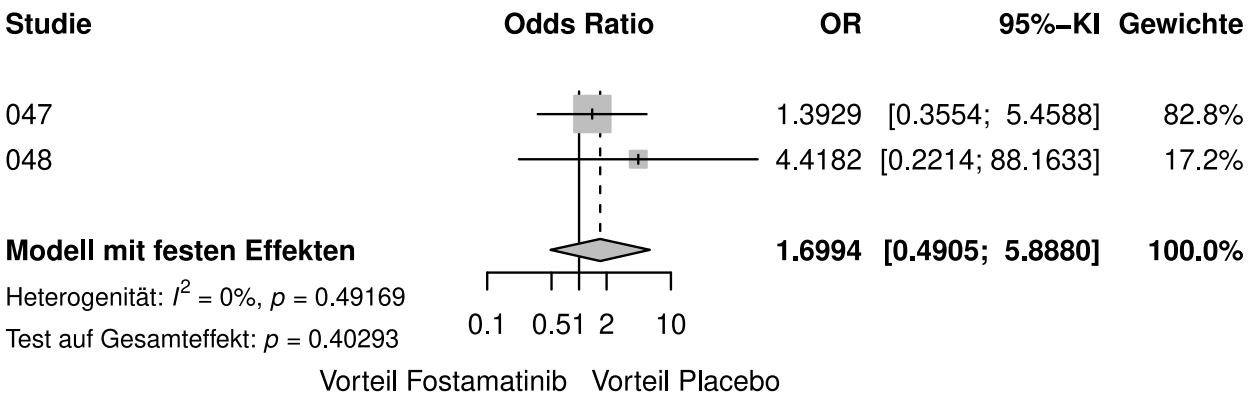
fety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender male.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 7



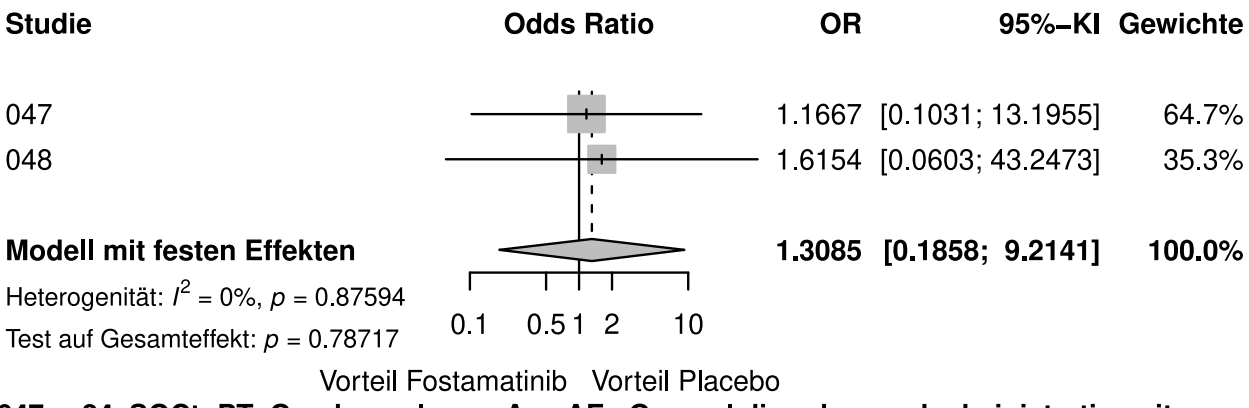
ety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender female.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 8



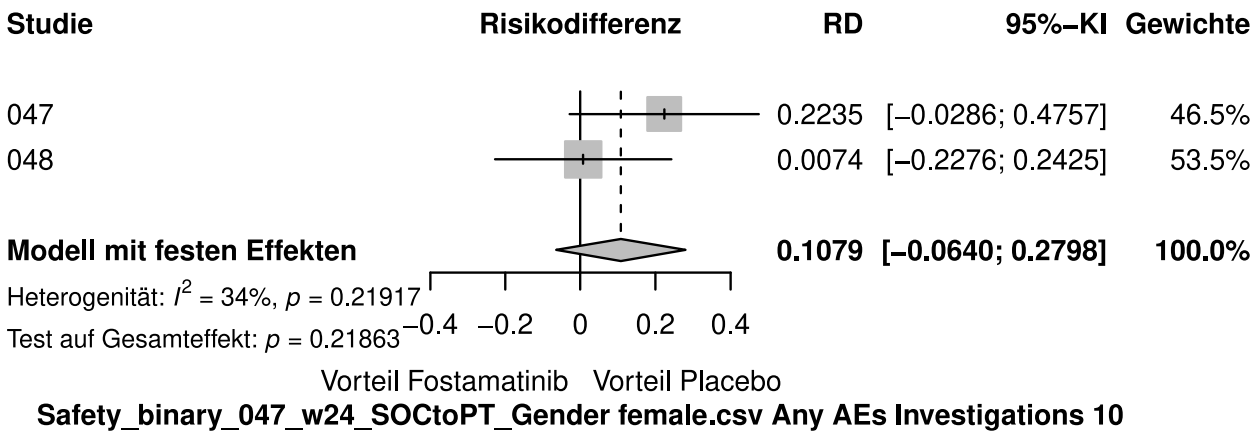
fety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender male.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 8



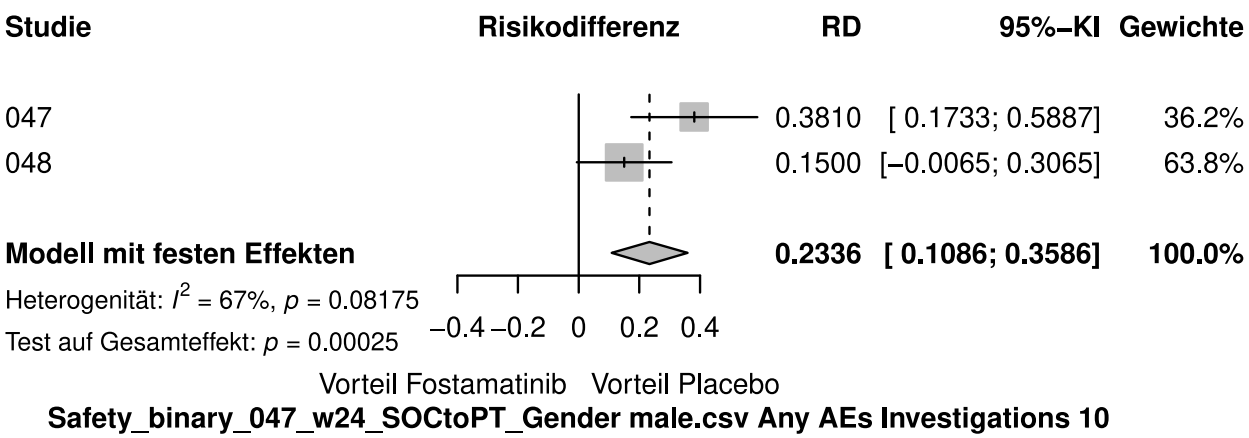
ety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender female.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 9



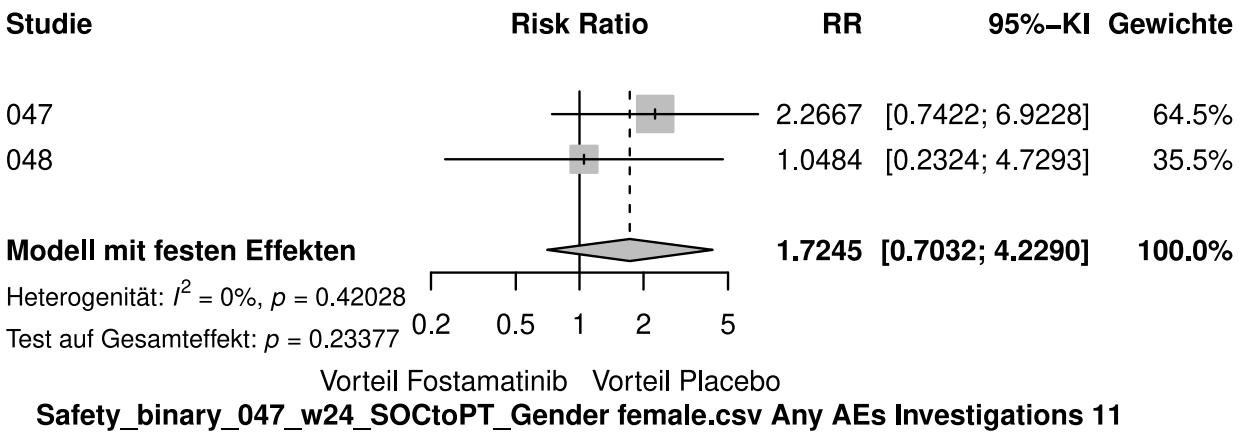
fety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender male.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 9



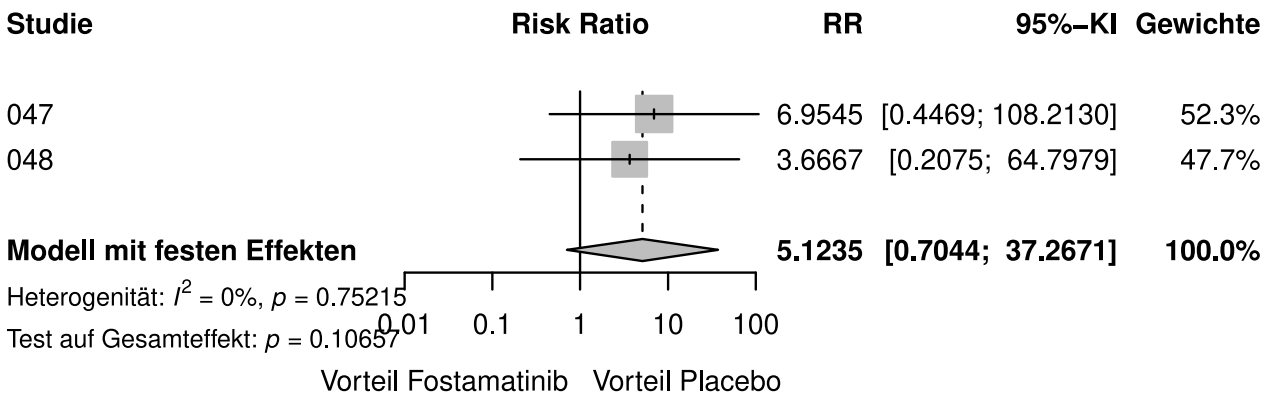
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender female.csv Any AEs Investigations 10



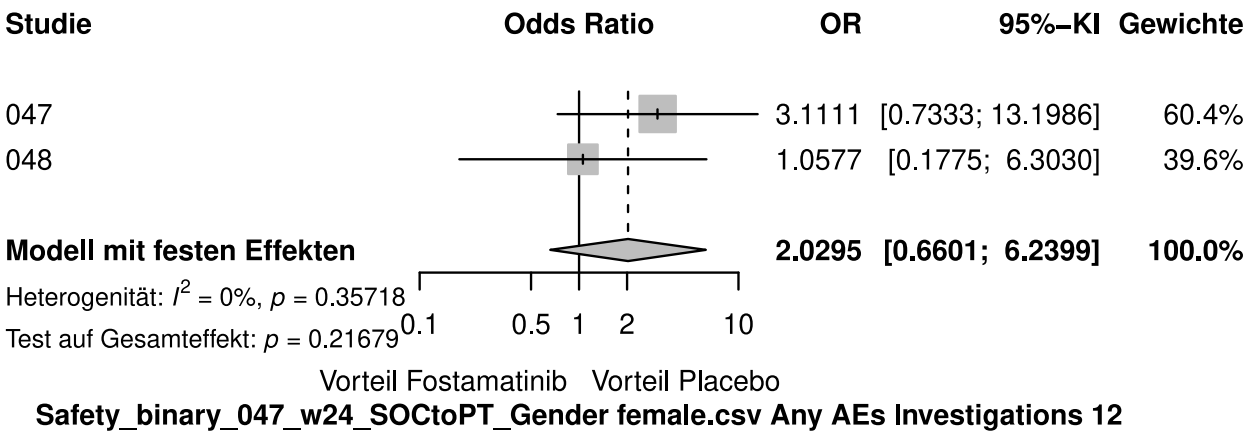
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender male.csv Any AEs Investigations 10



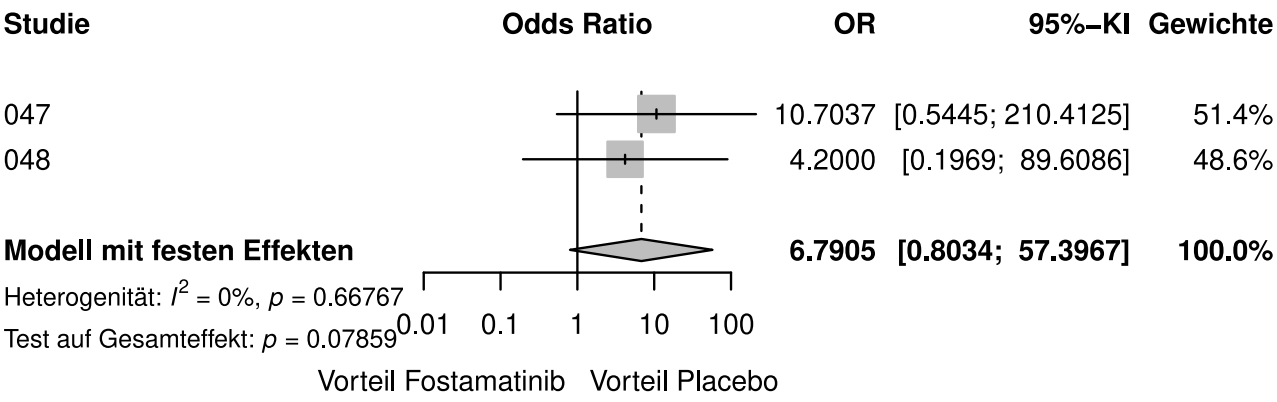
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender female.csv Any AEs Investigations 11



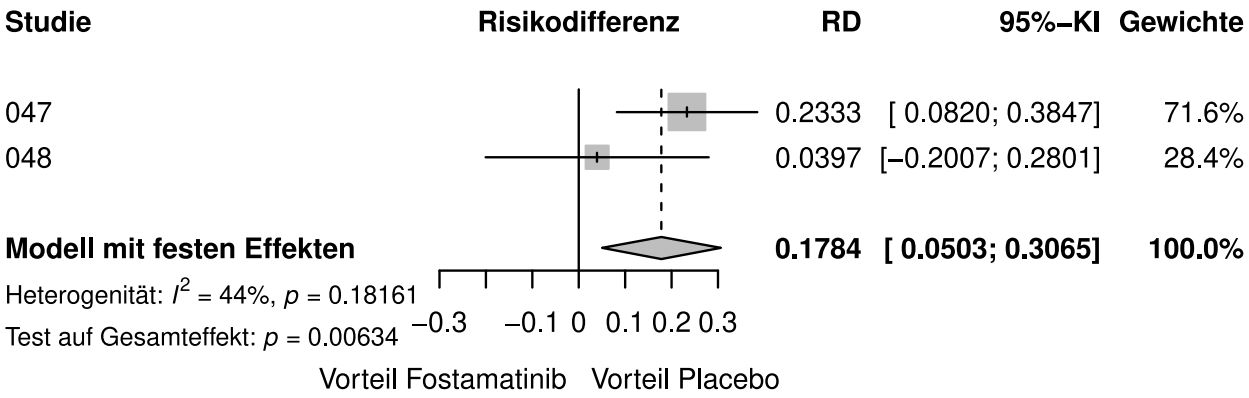
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender male.csv Any AEs Investigations 11



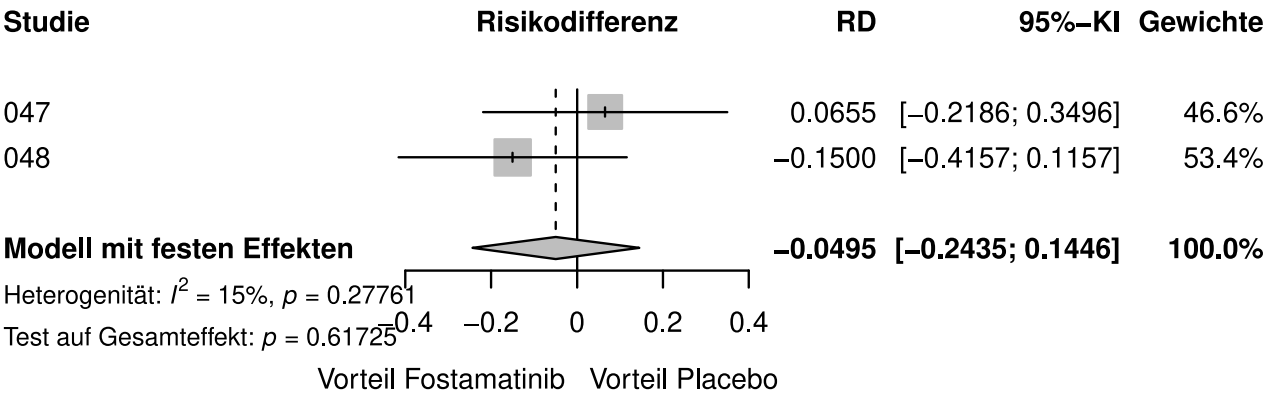
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender female.csv Any AEs Investigations 12



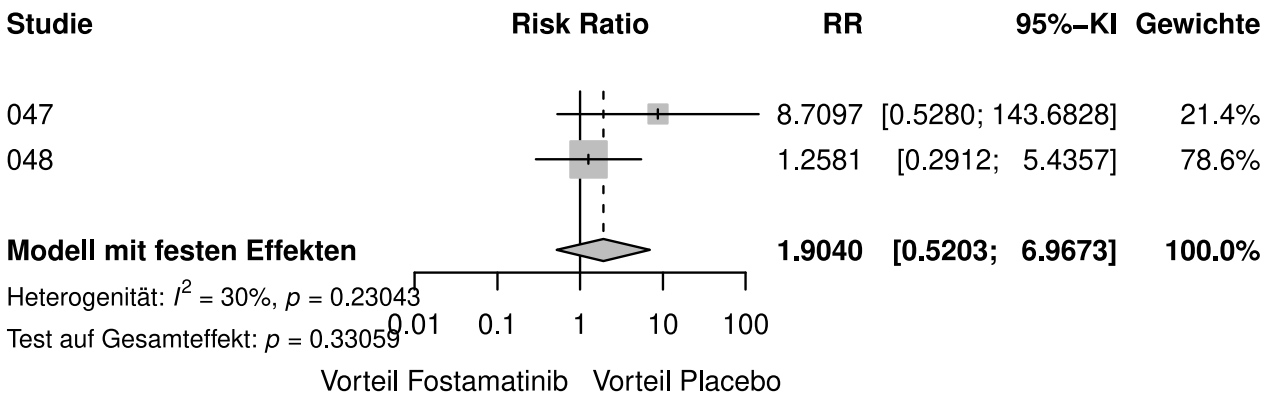
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender male.csv Any AEs Investigations 12



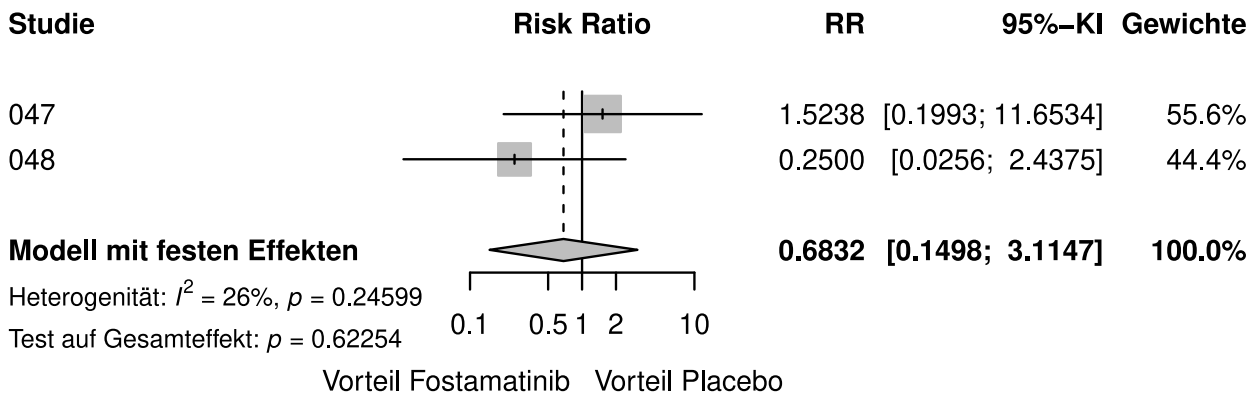
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender female.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 16



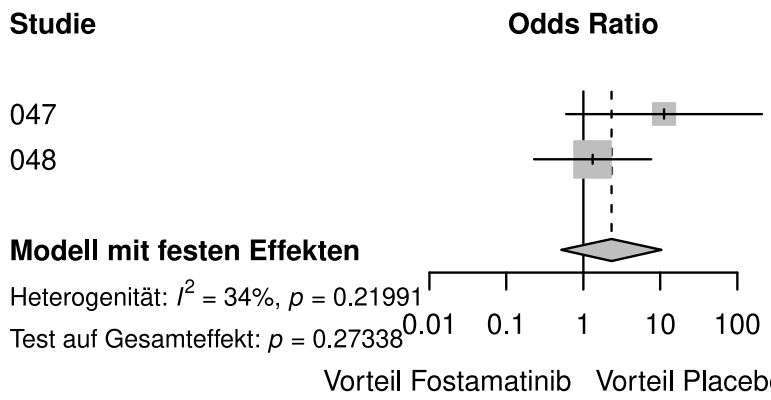
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender male.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 16



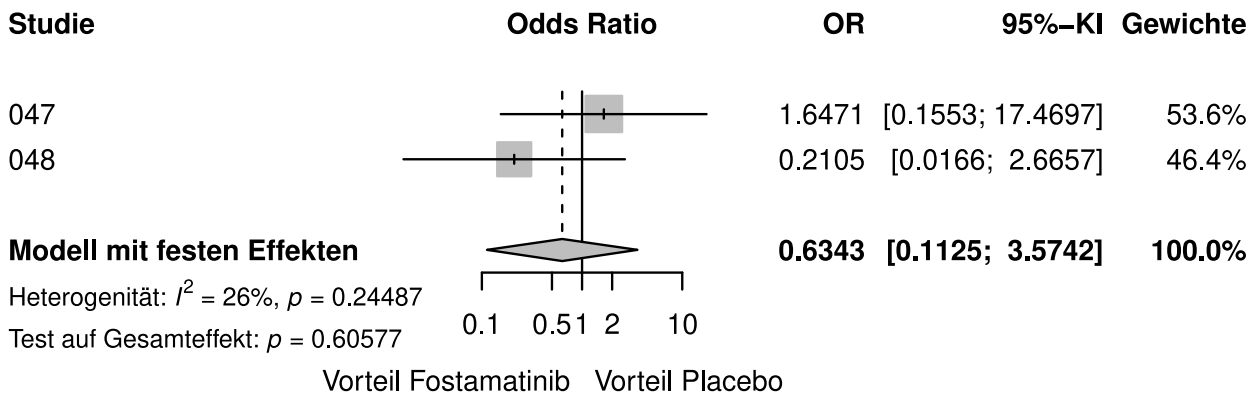
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender female.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 17



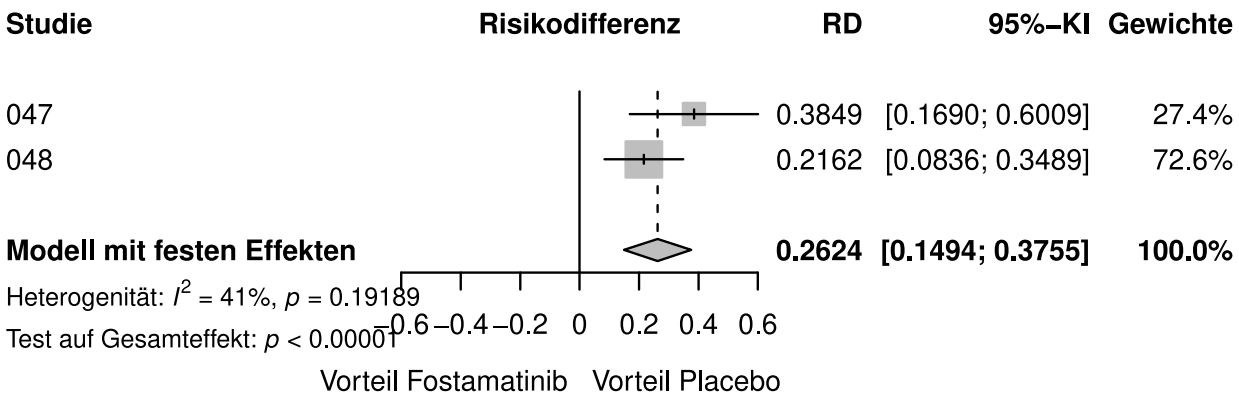
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender male.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 17



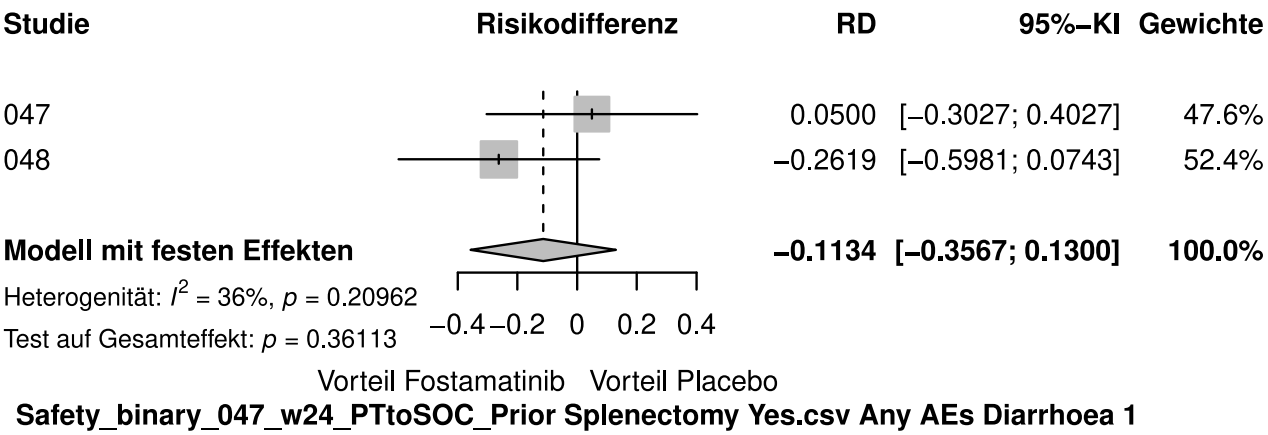
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender female.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 18



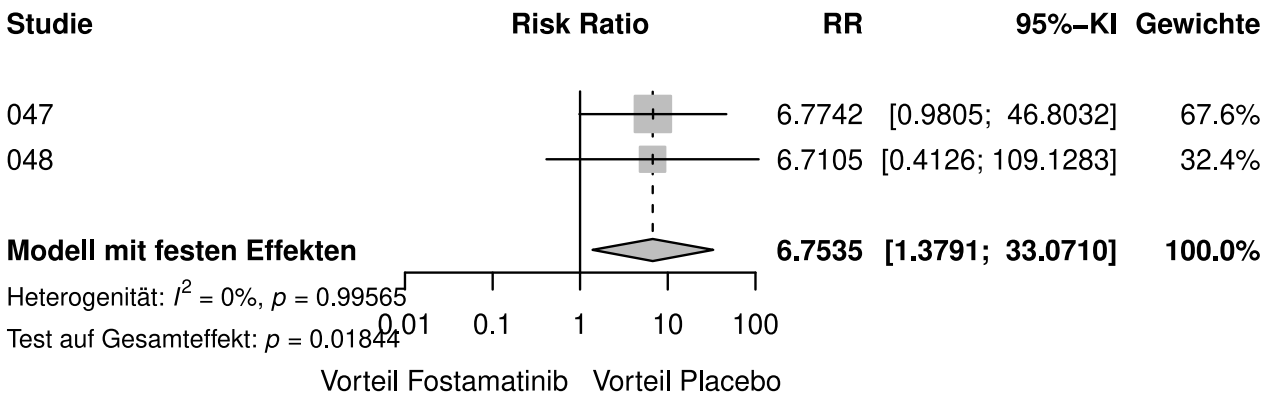
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Gender male.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 18



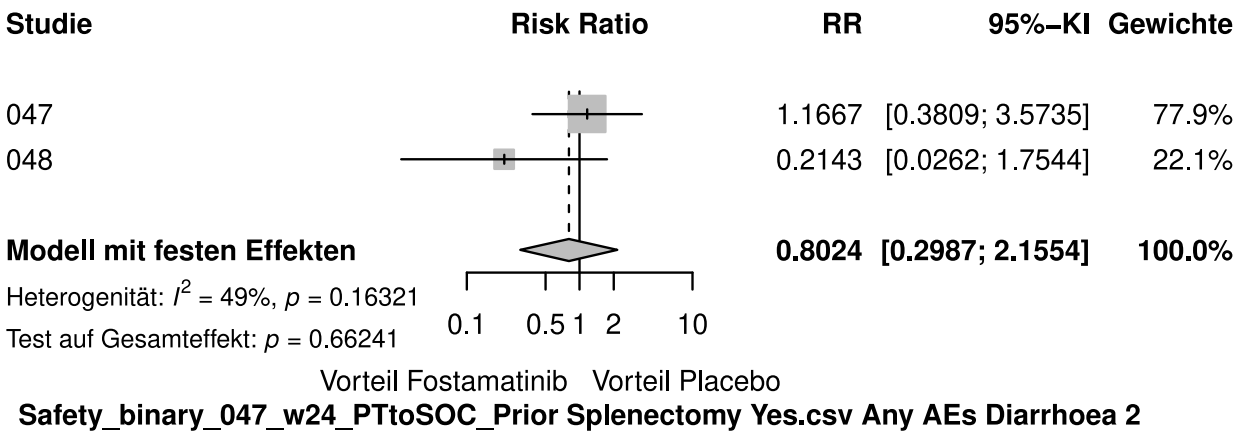
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Diarrhoea 1



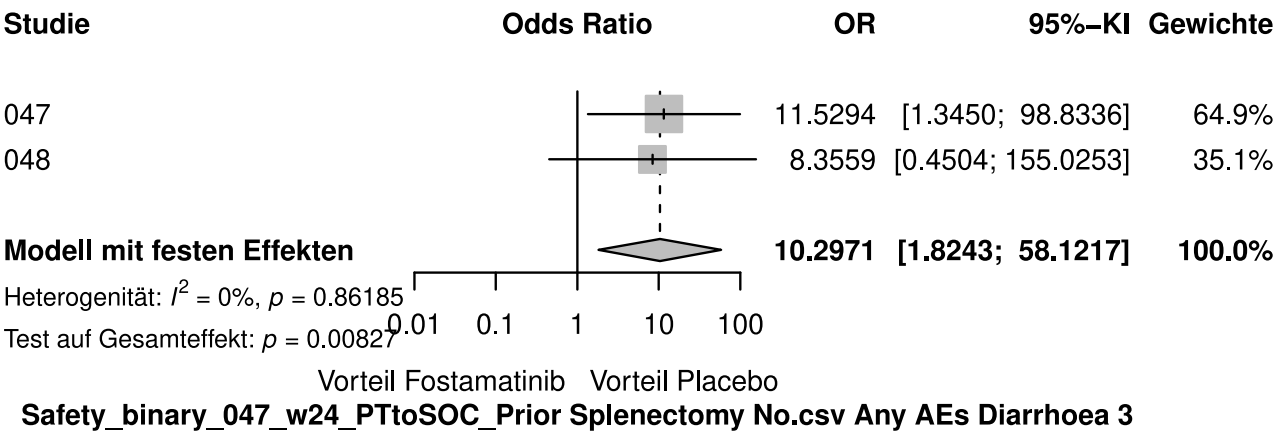
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Diarrhoea 1



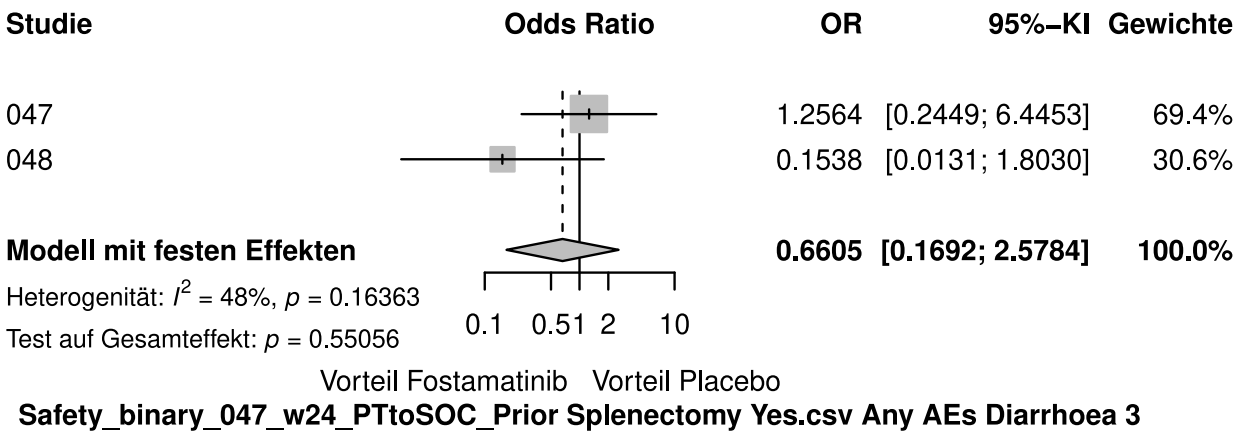
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Diarrhoea 2



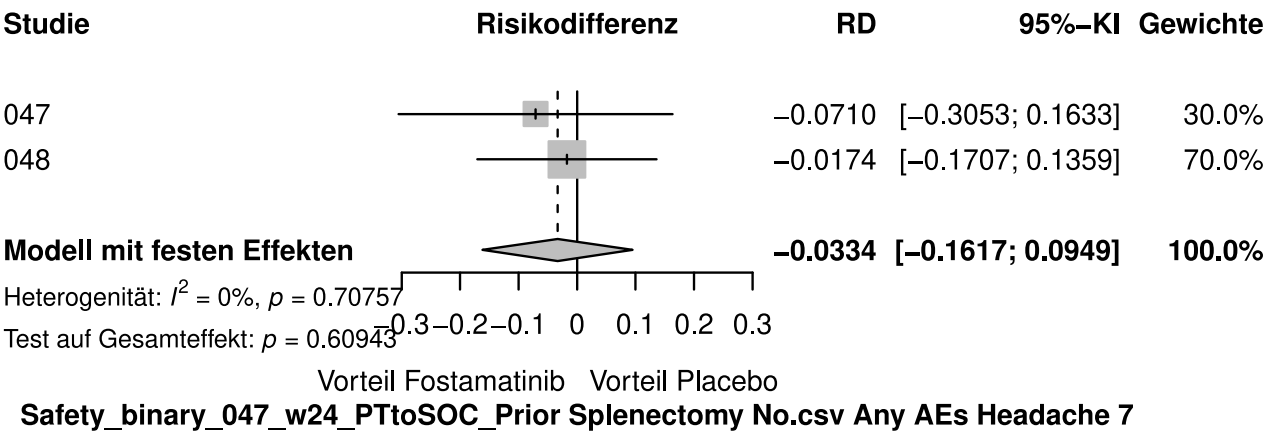
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Diarrhoea 2



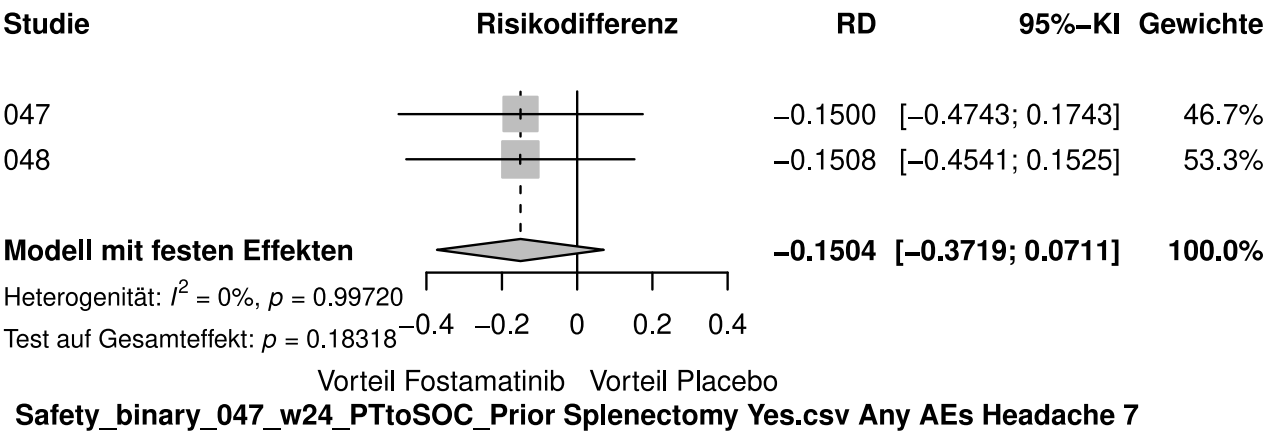
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Diarrhoea 3



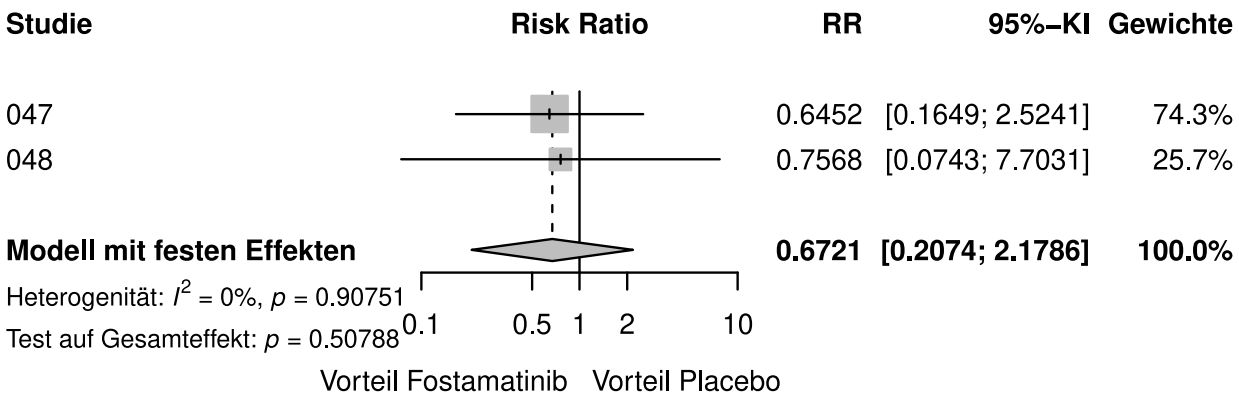
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Diarrhoea 3



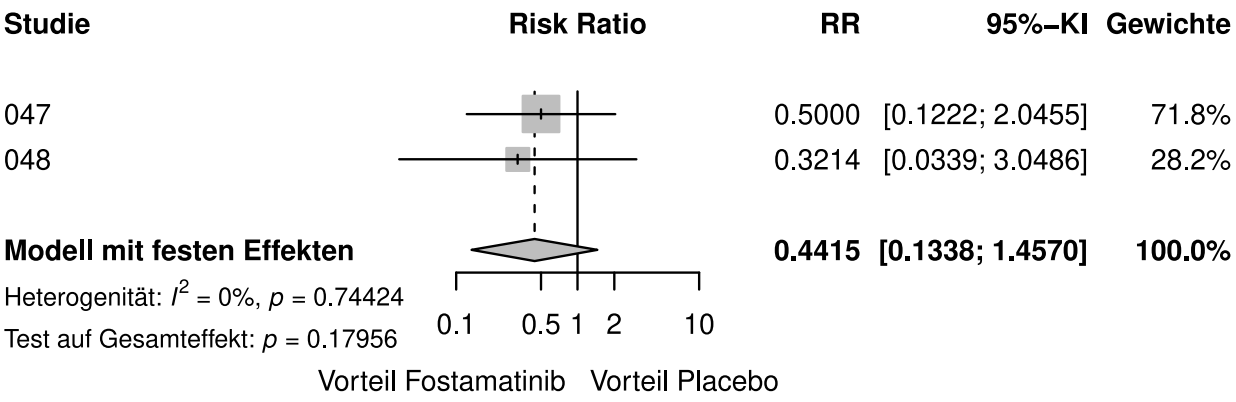
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Headache 7



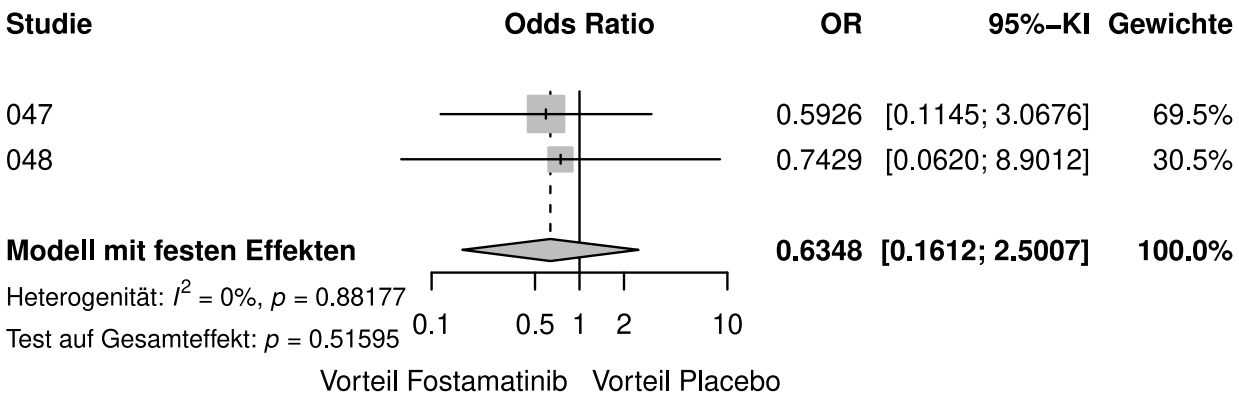
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Headache 7



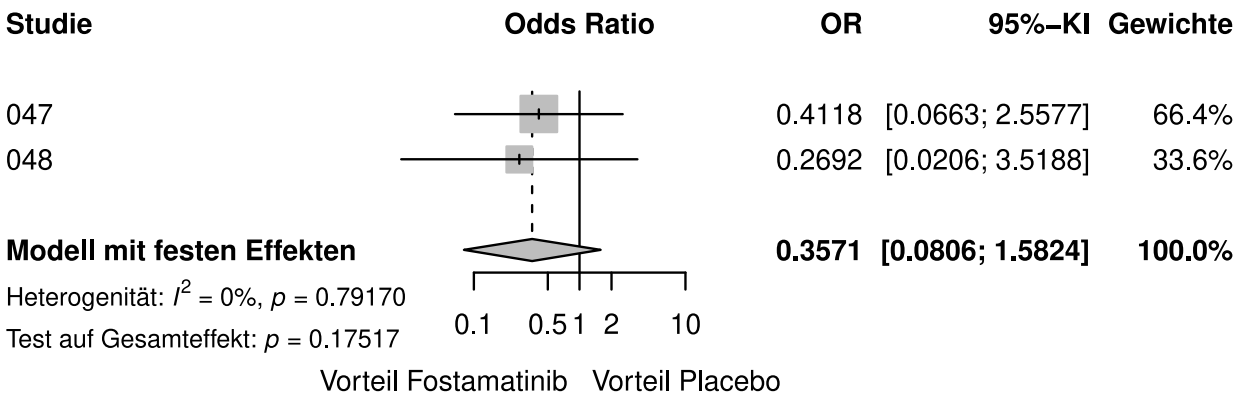
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Headache 8



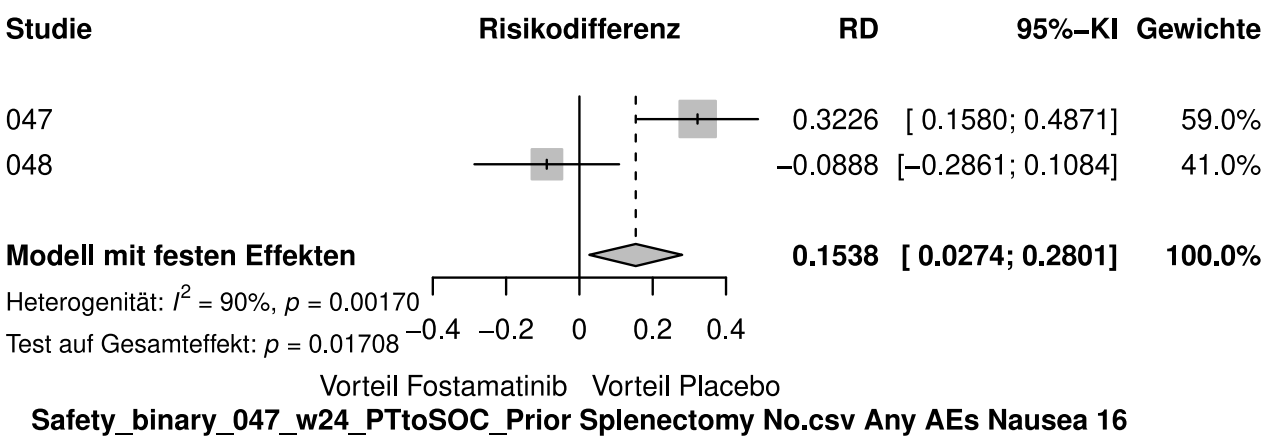
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Headache 8



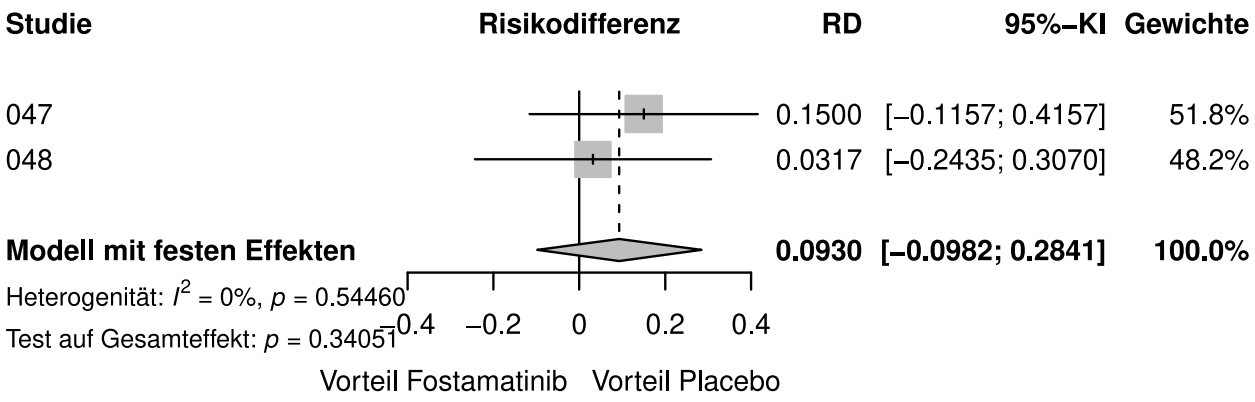
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Headache 9



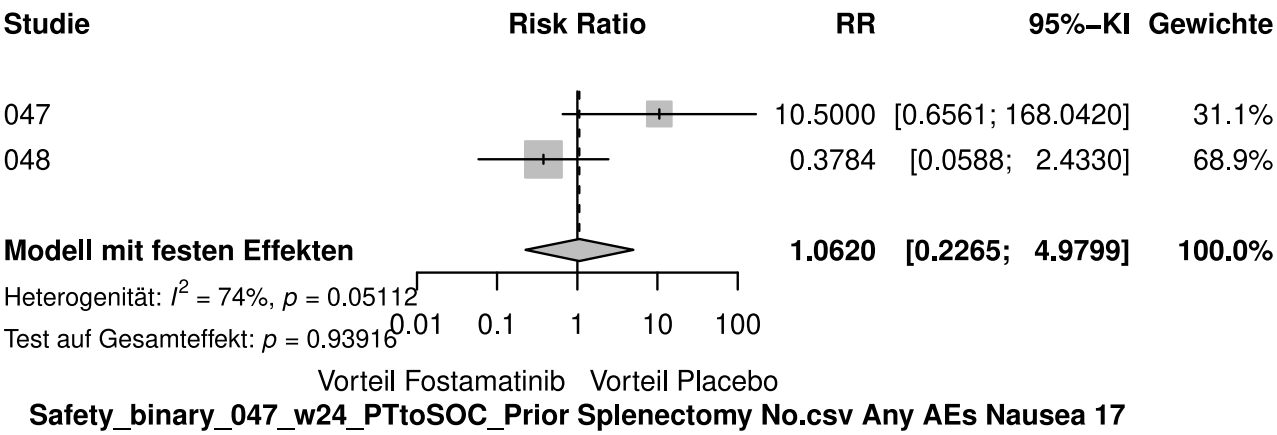
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Headache 9



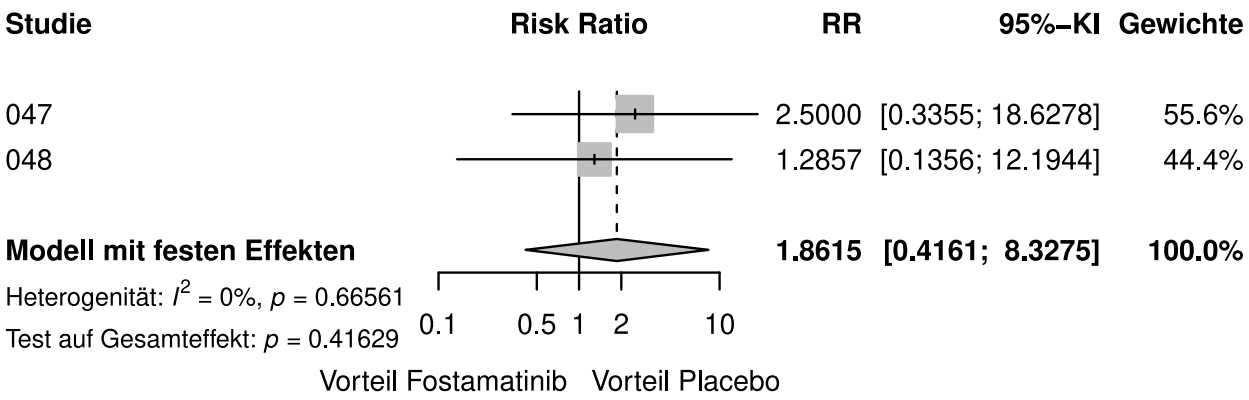
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Nausea 16



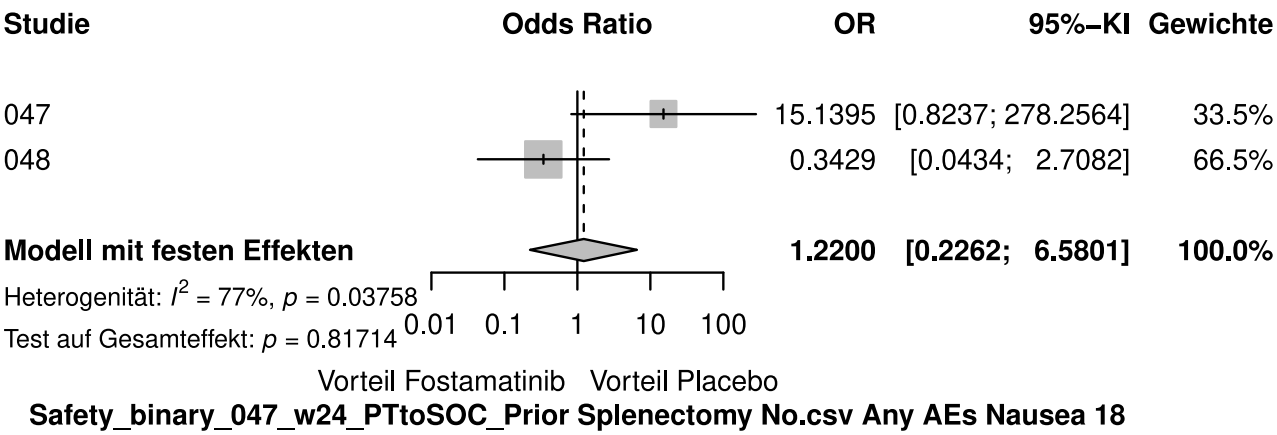
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Nausea 16



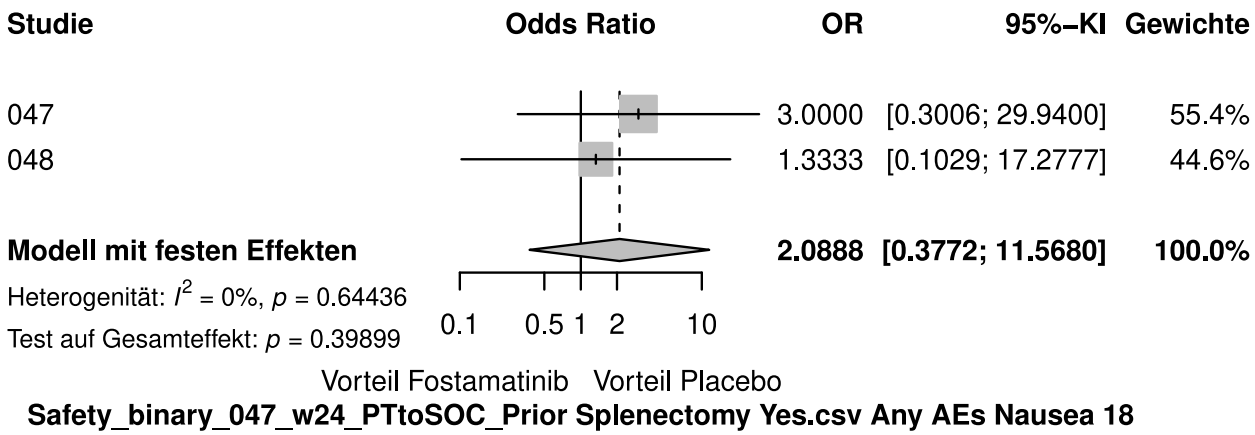
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Nausea 17



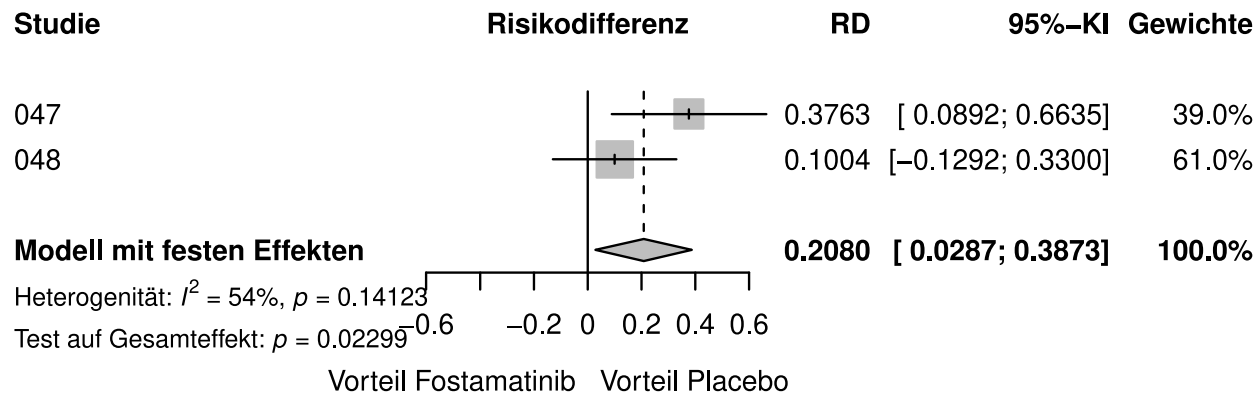
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Nausea 17



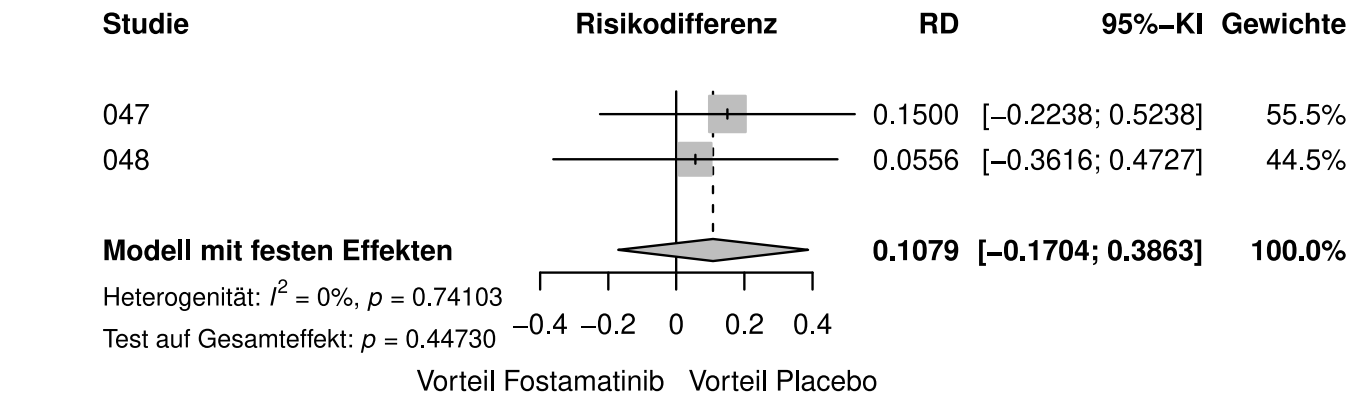
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Nausea 18



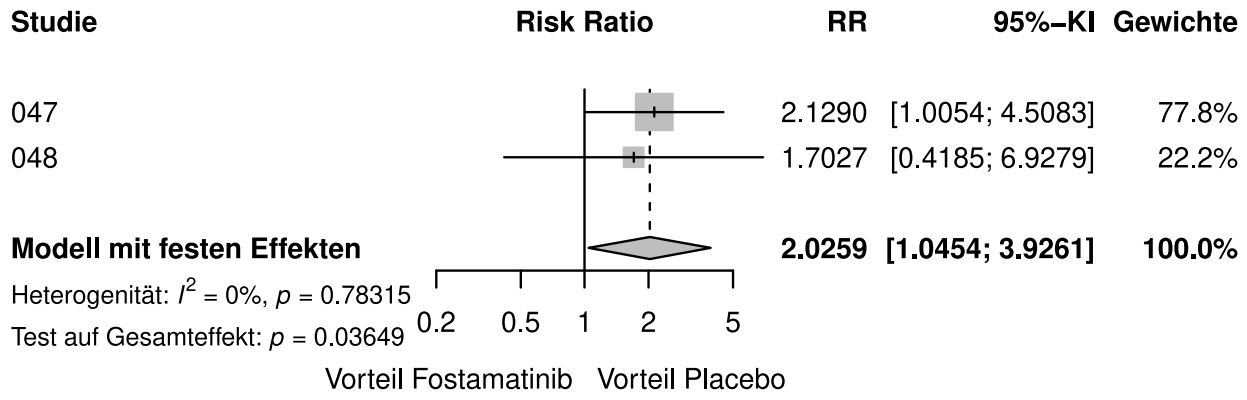
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Nausea 18



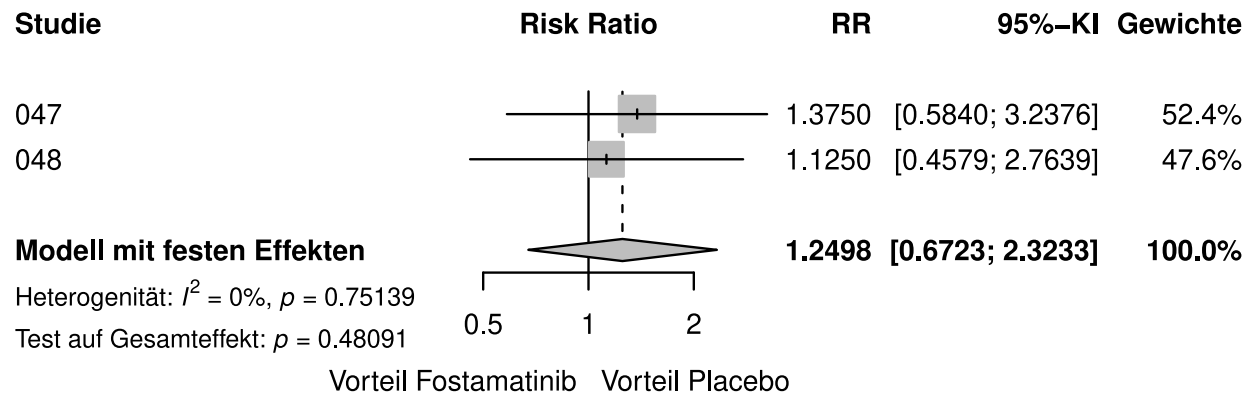
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 1



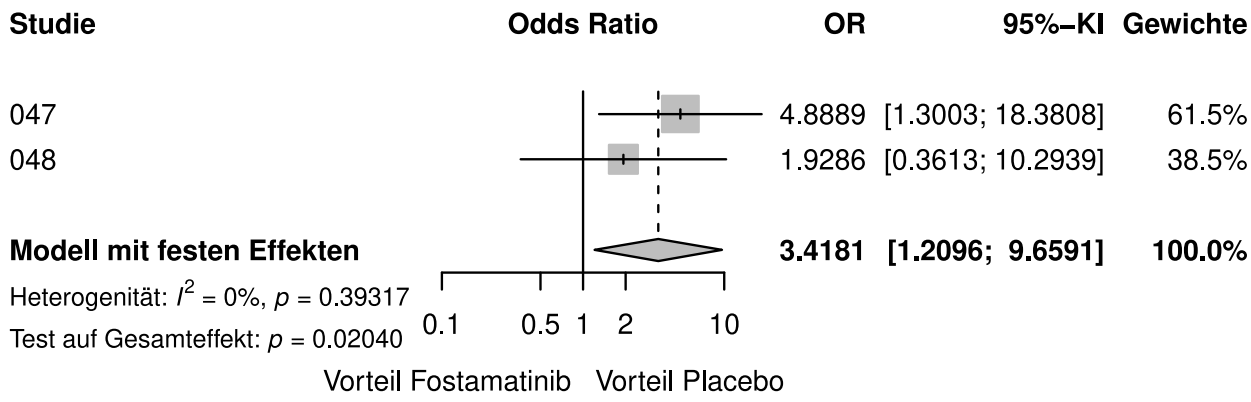
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 1



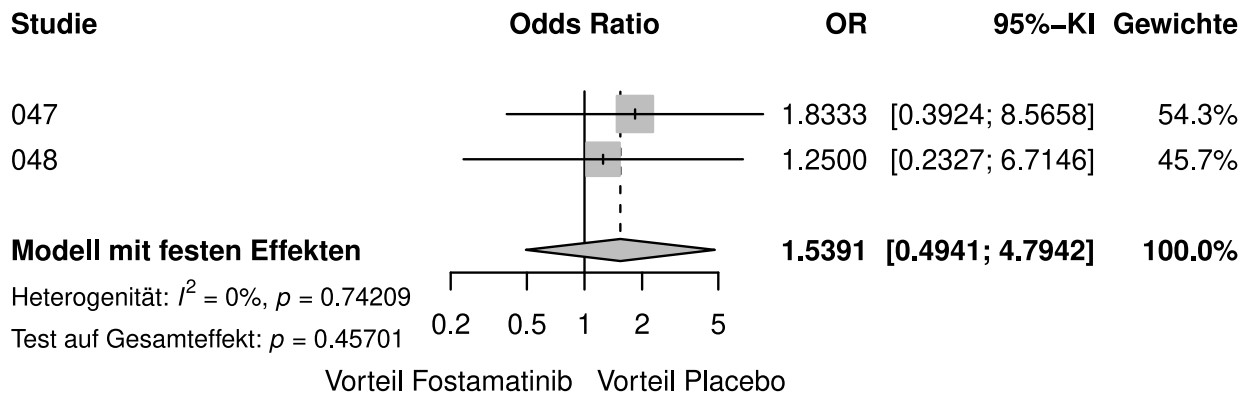
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 2



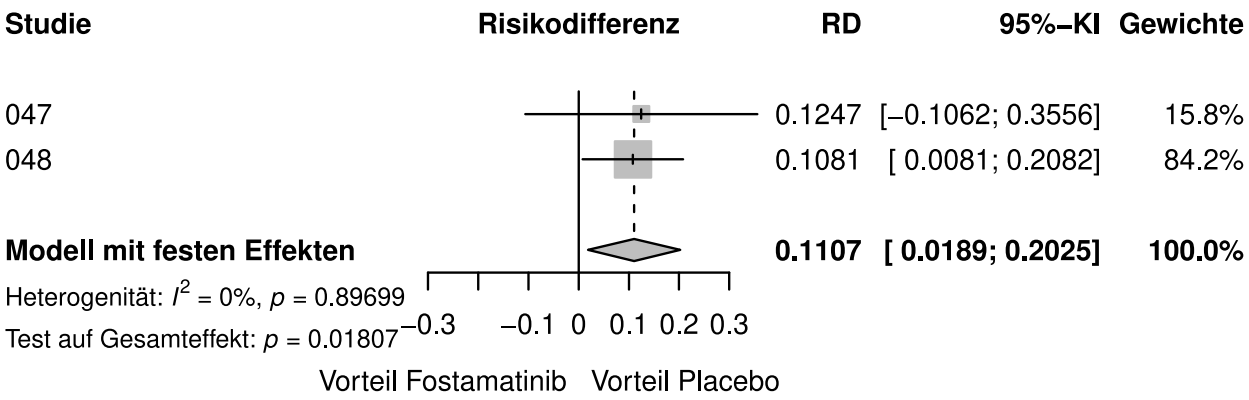
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 2



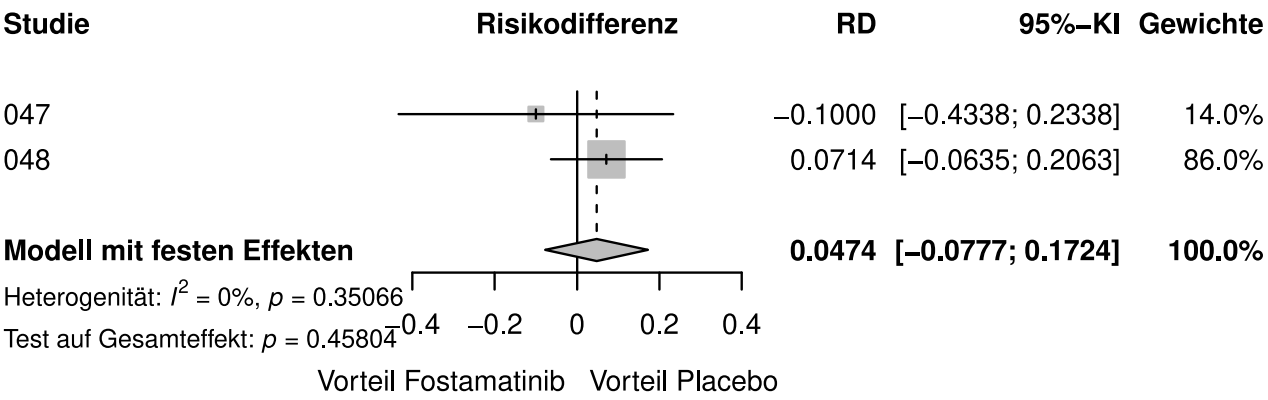
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 3



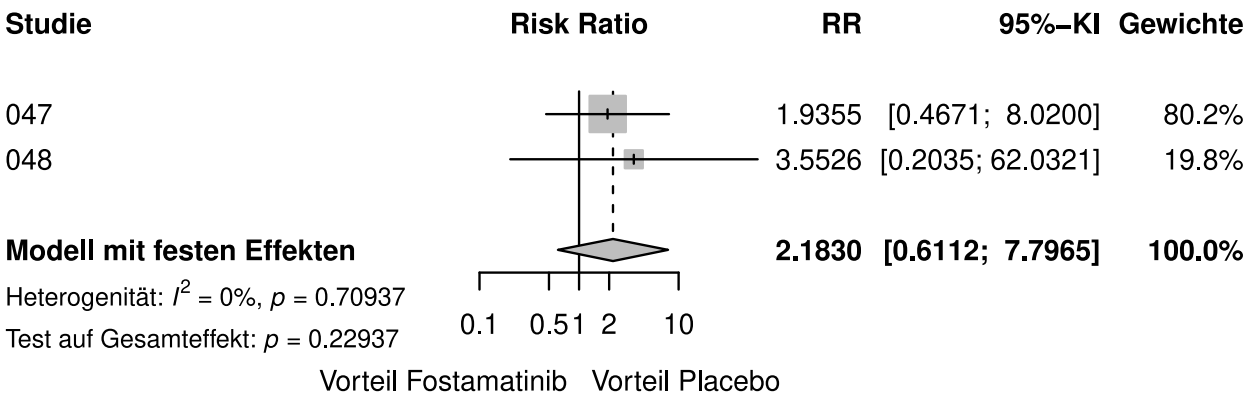
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 3



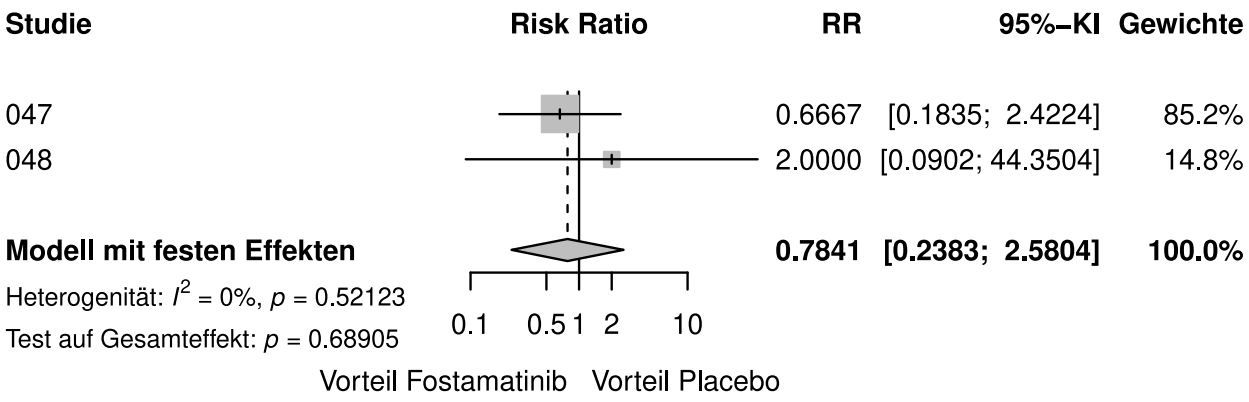
_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy No.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 7



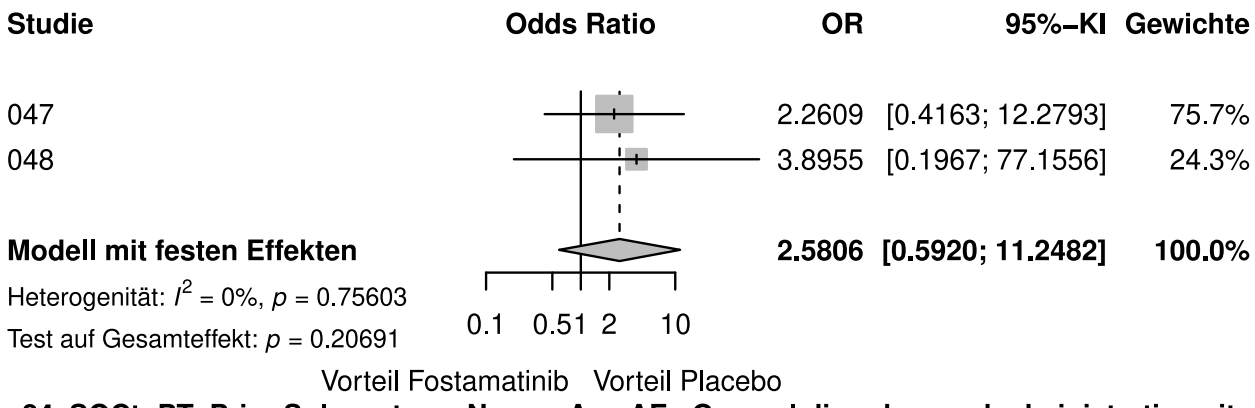
inary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 7



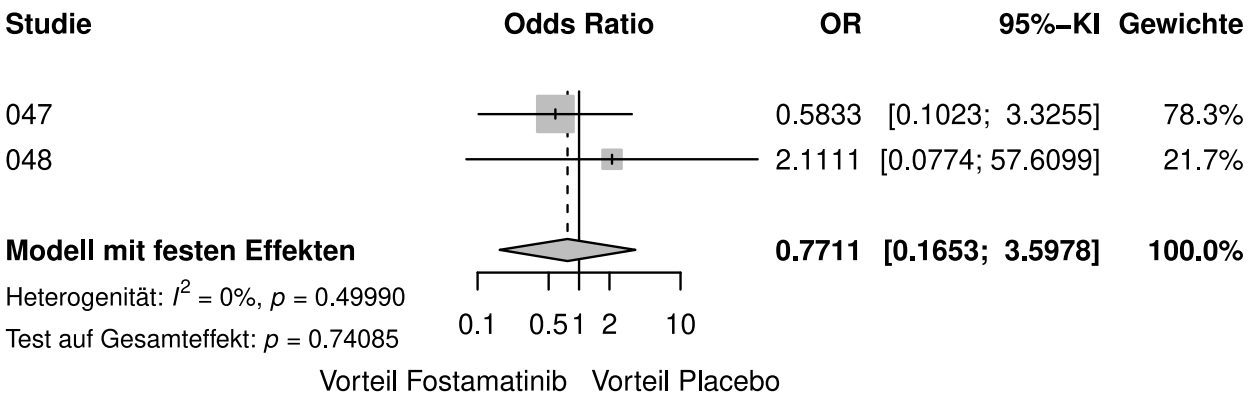
_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy No.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 8



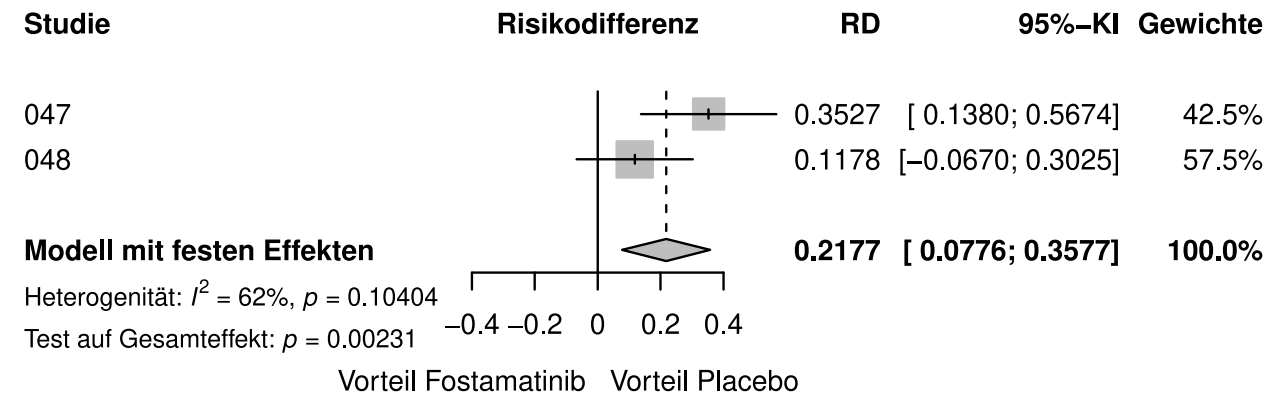
binary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 8



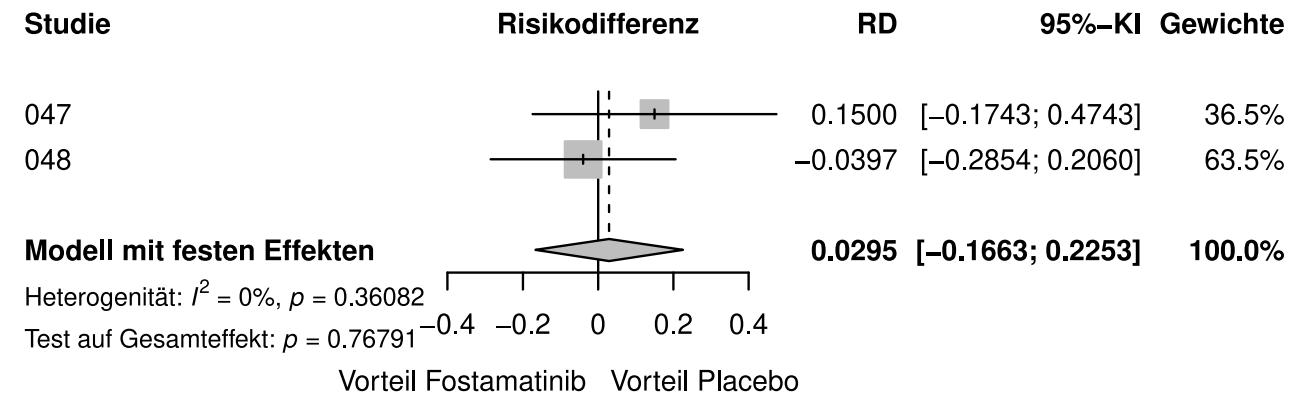
binary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy No.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 9



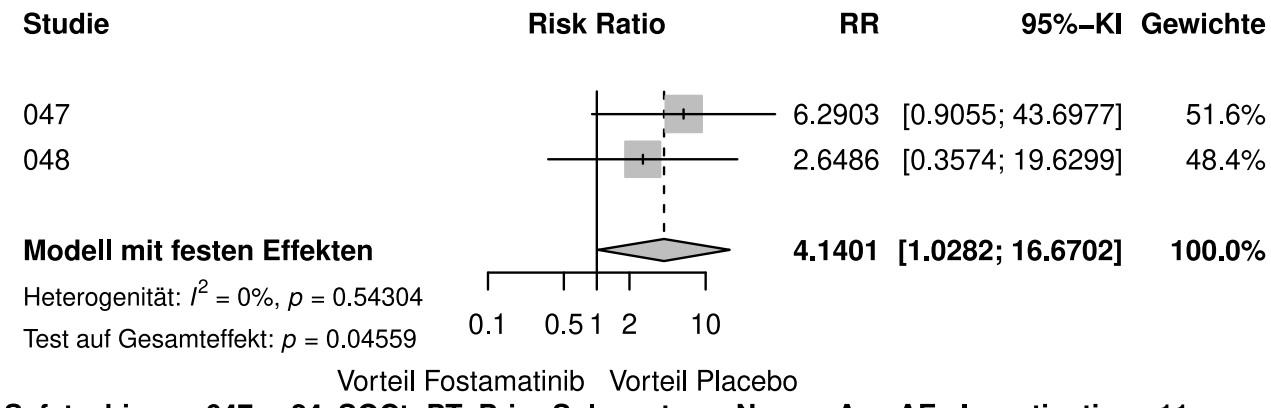
binary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs General disorders and administration site conditions



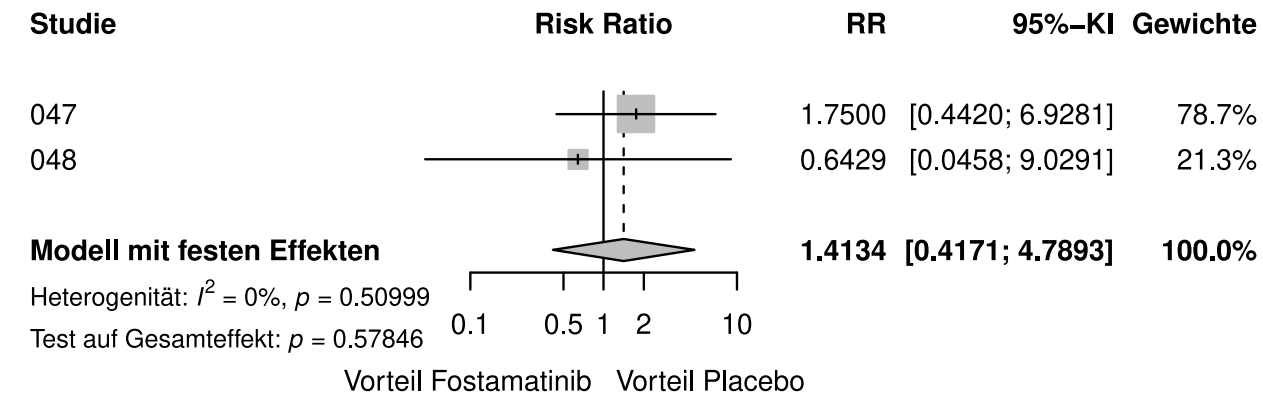
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Investigations 10



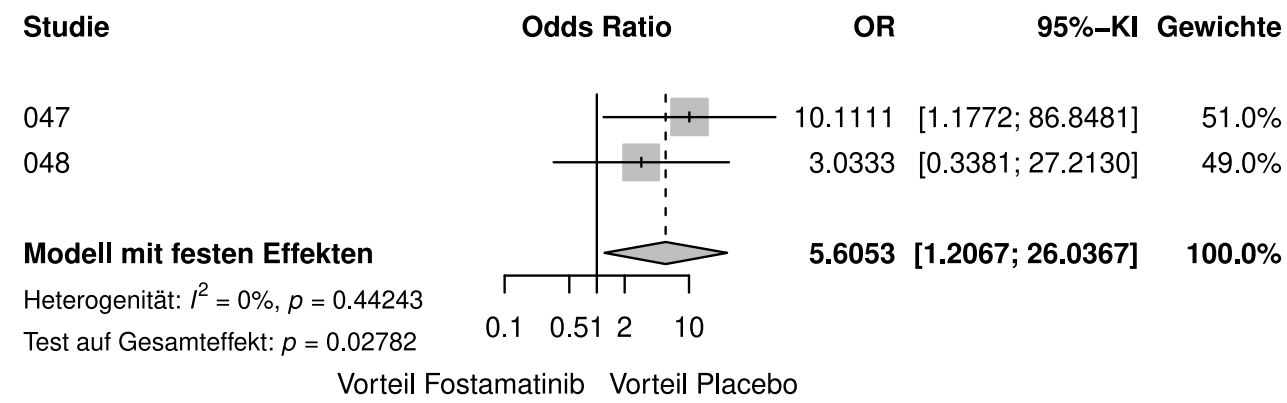
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Investigations 10



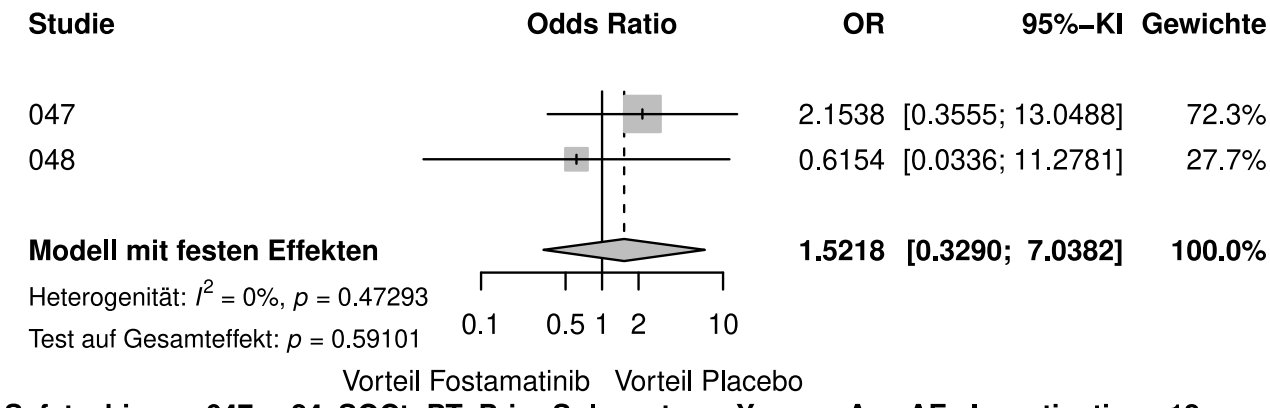
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Investigations 11



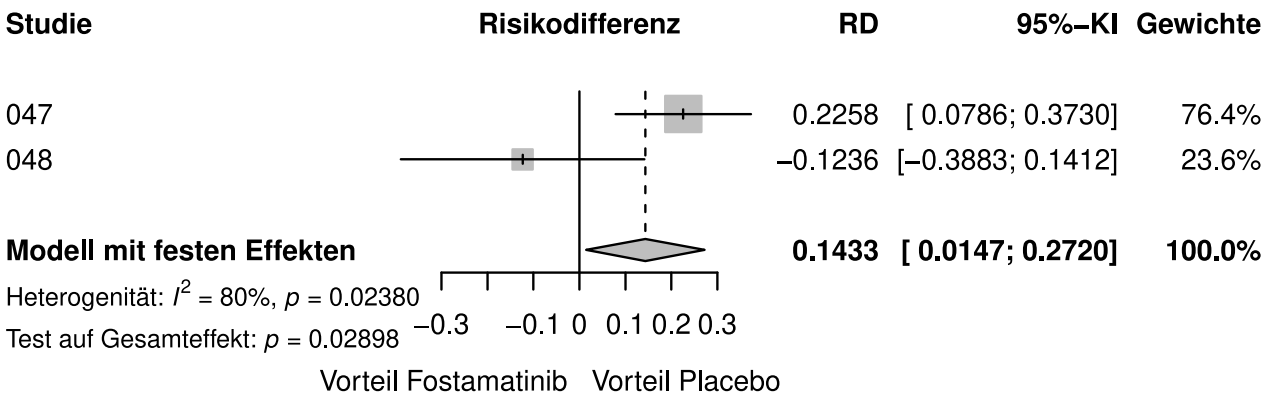
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Investigations 11



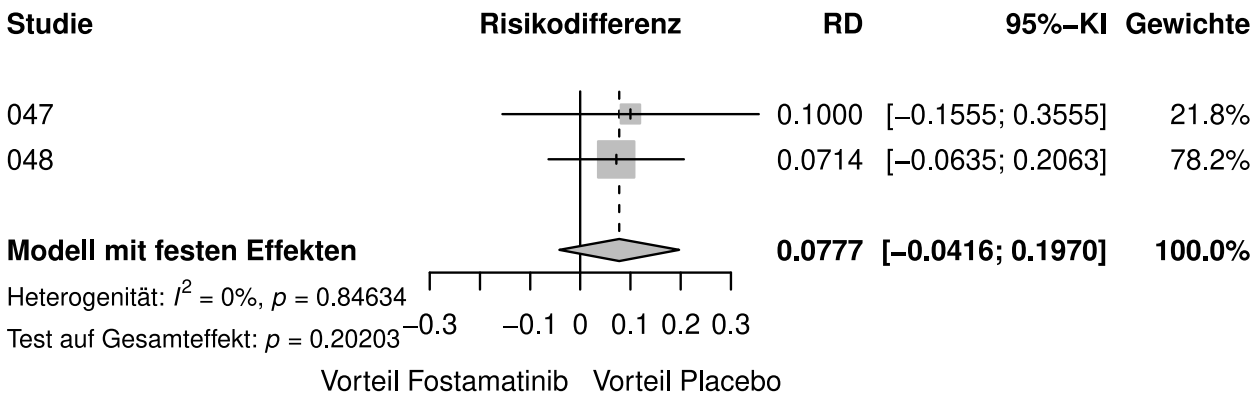
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Investigations 12



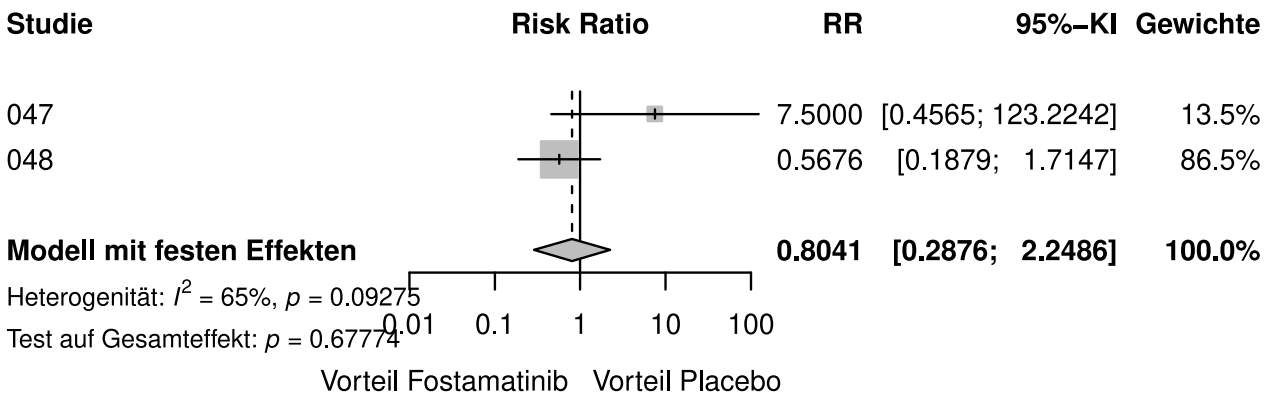
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Investigations 12



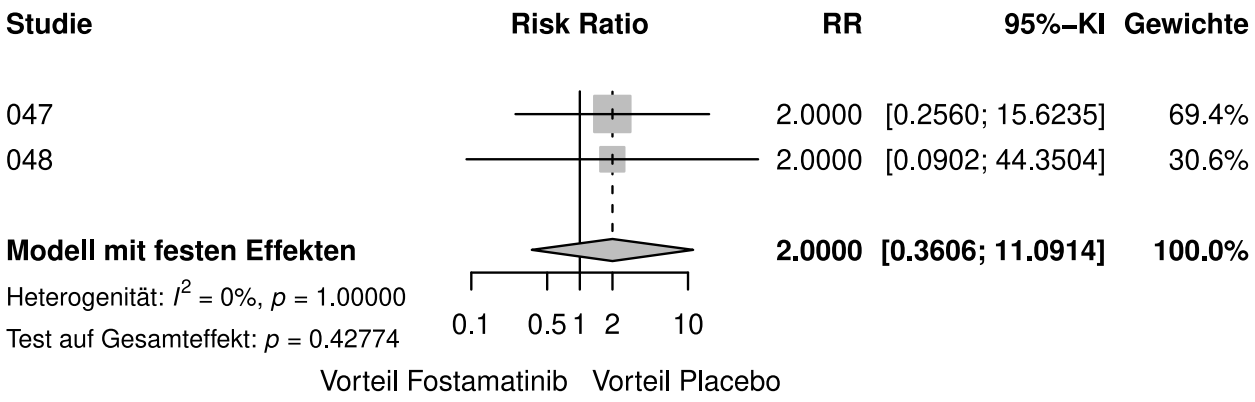
afety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 16



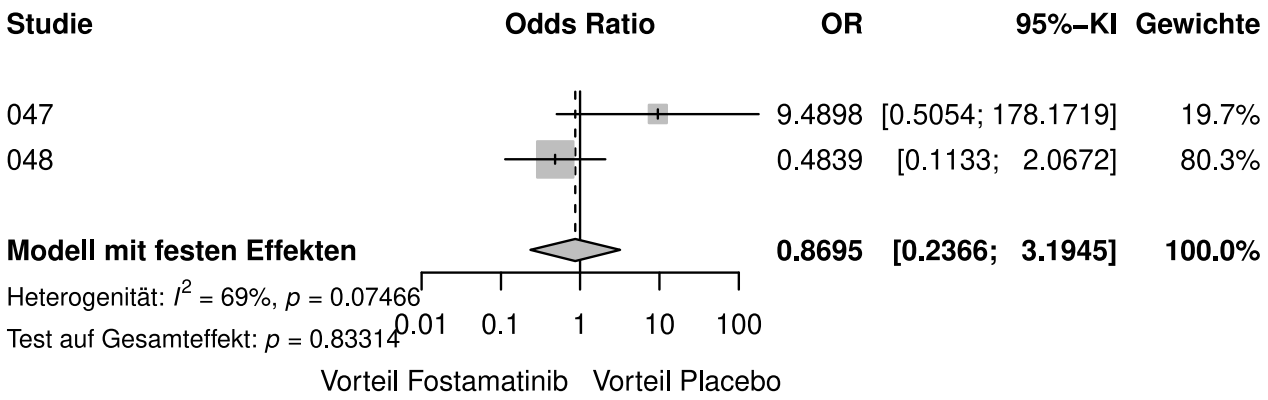
afety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 16



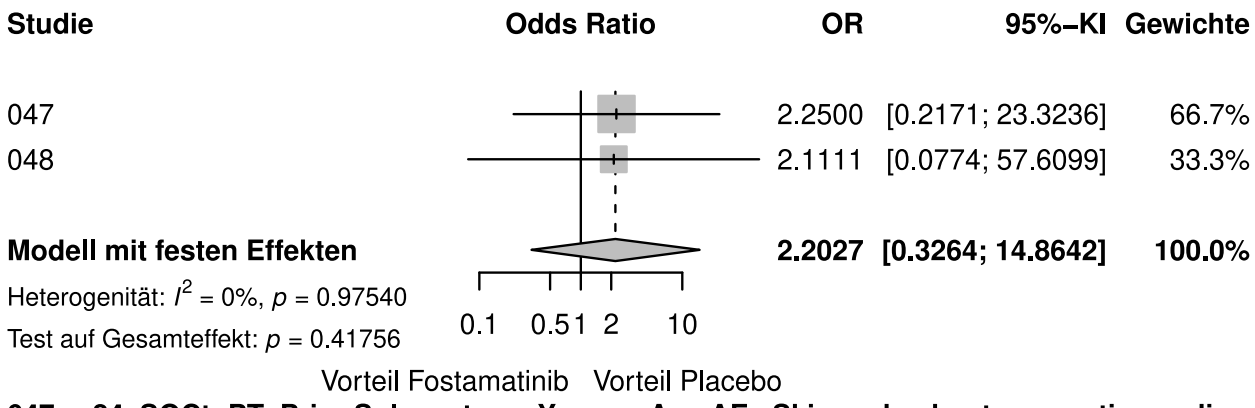
afety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 17



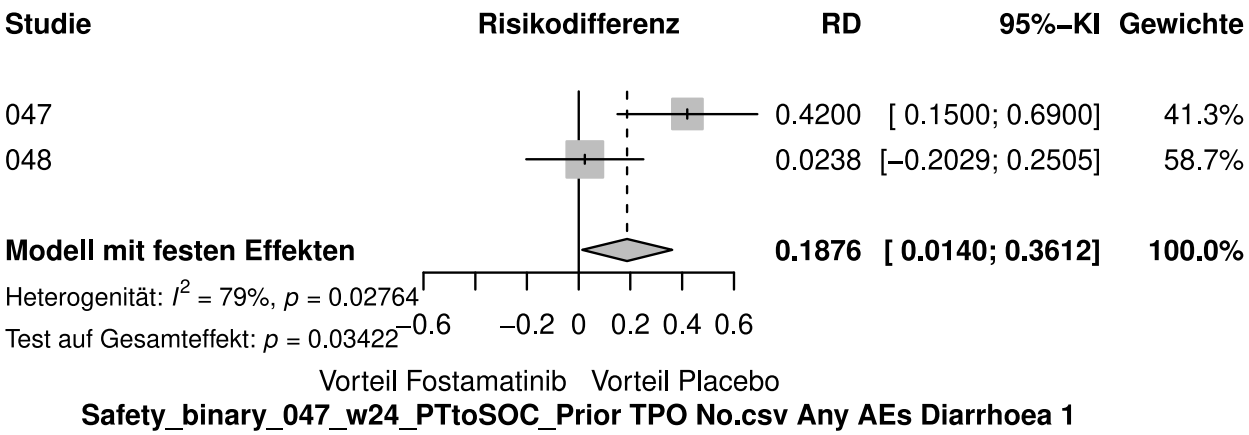
afety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 17



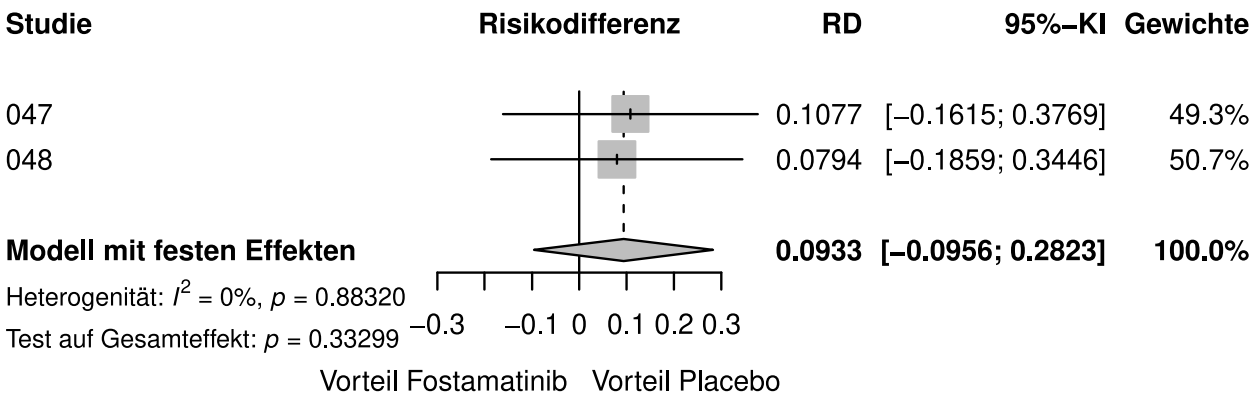
afety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 18



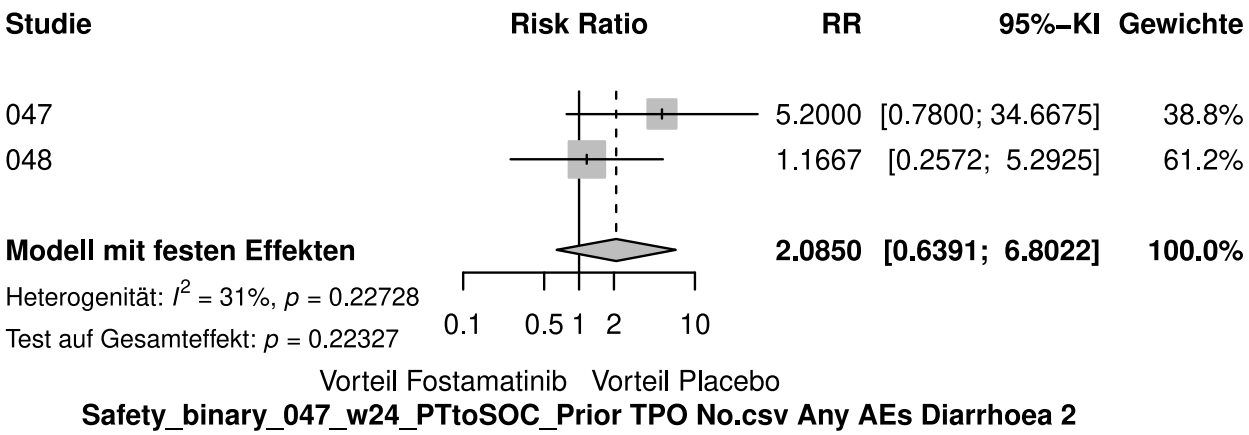
afety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 18



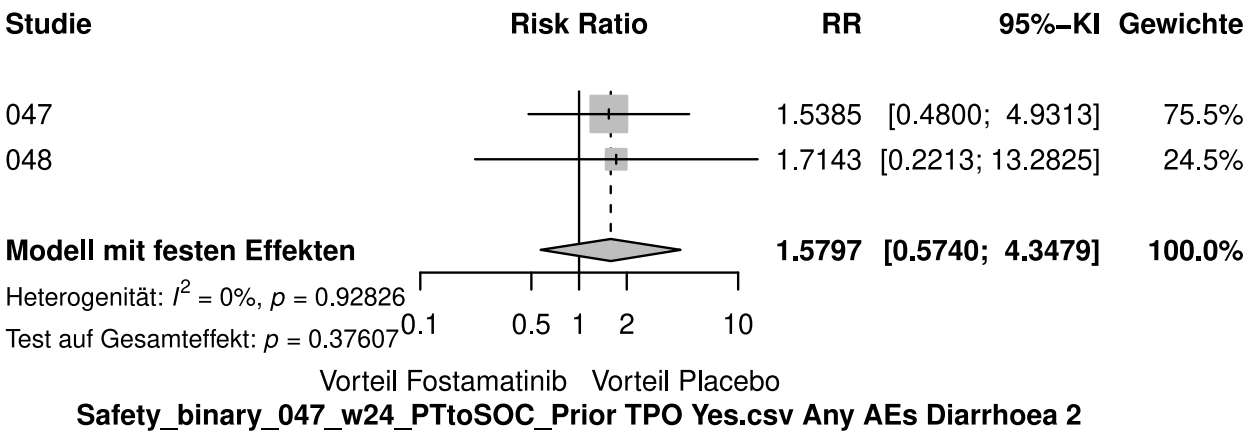
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO No.csv Any AEs Diarrhoea 1



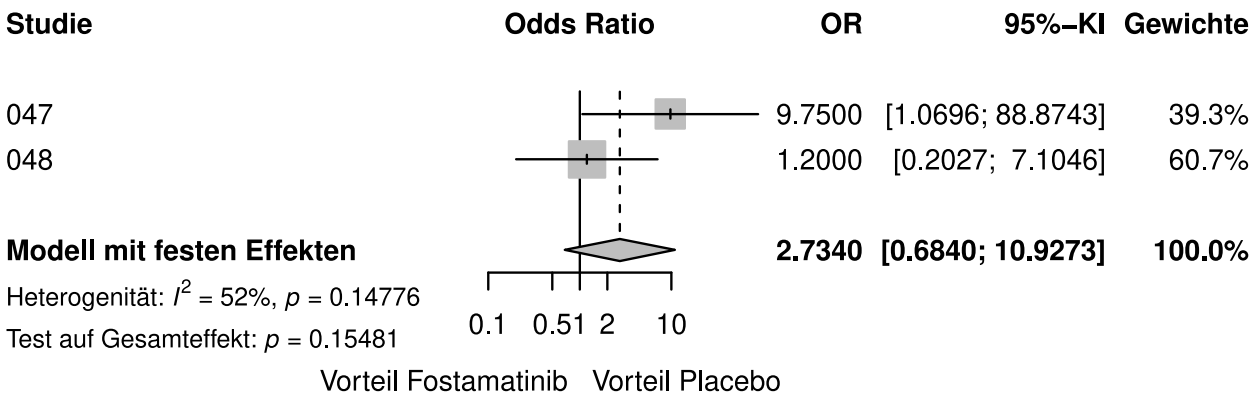
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO Yes.csv Any AEs Diarrhoea 1



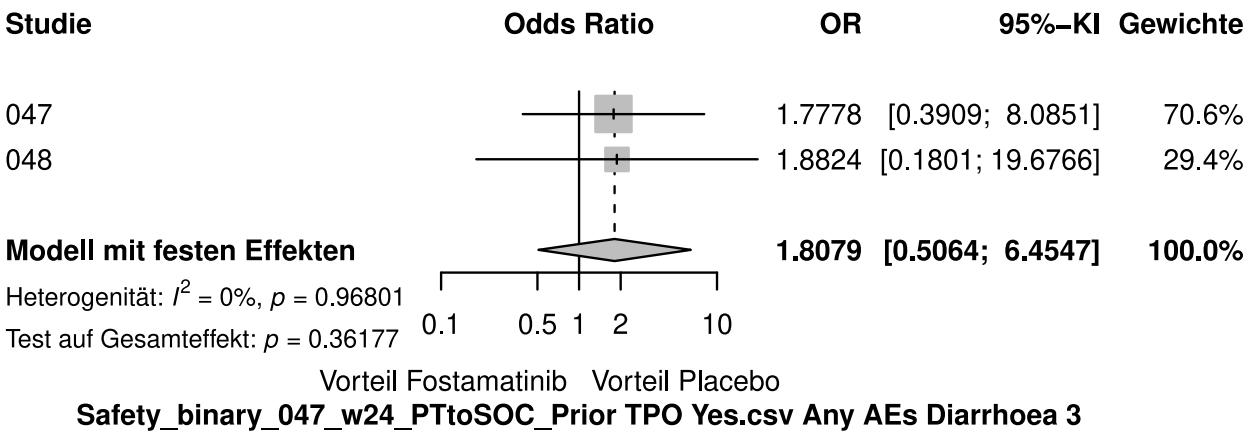
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO No.csv Any AEs Diarrhoea 2



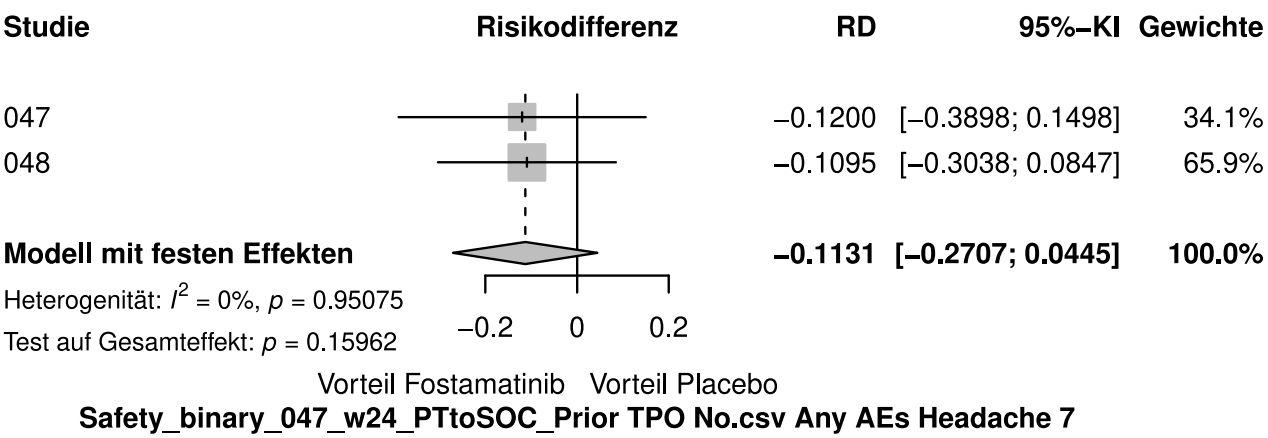
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO Yes.csv Any AEs Diarrhoea 2



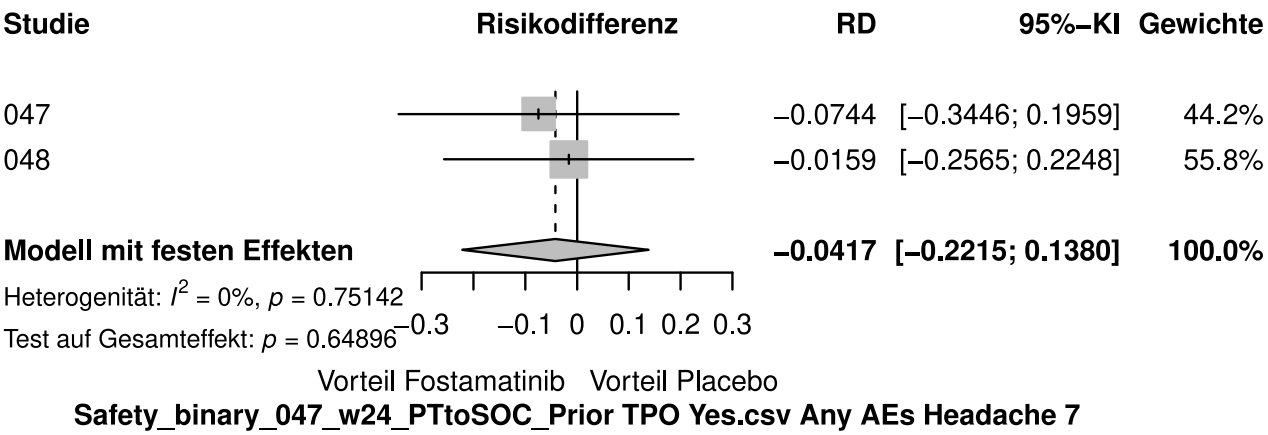
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO No.csv Any AEs Diarrhoea 3



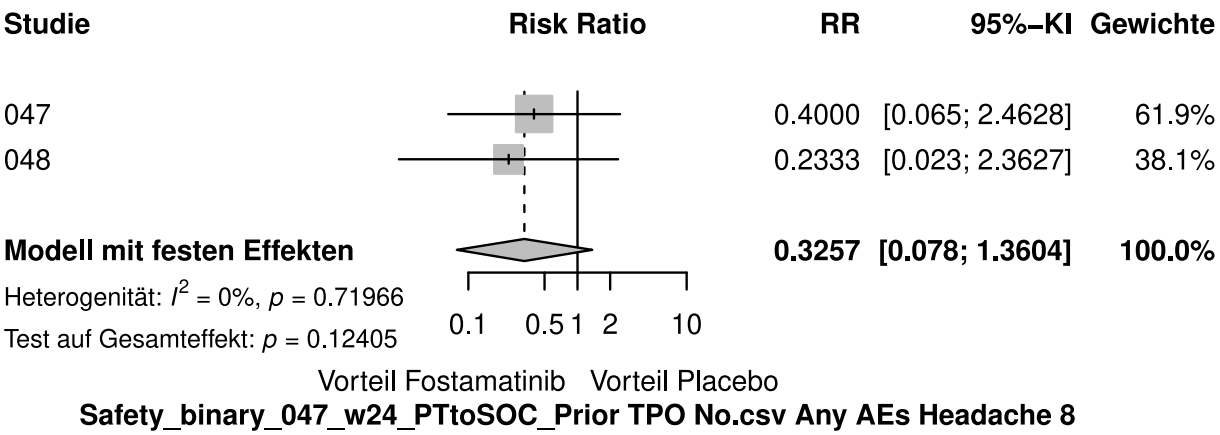
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO Yes.csv Any AEs Diarrhoea 3



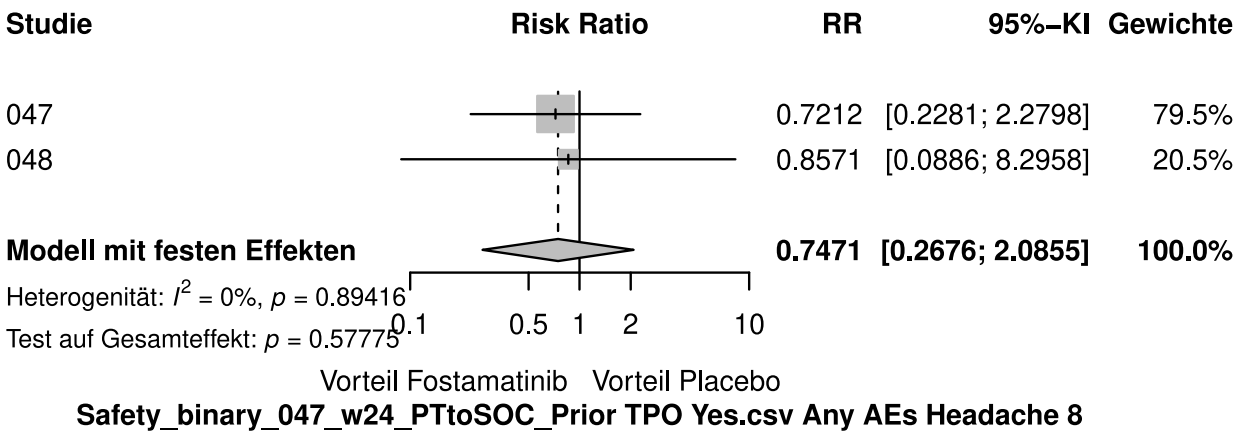
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO No.csv Any AEs Headache 7



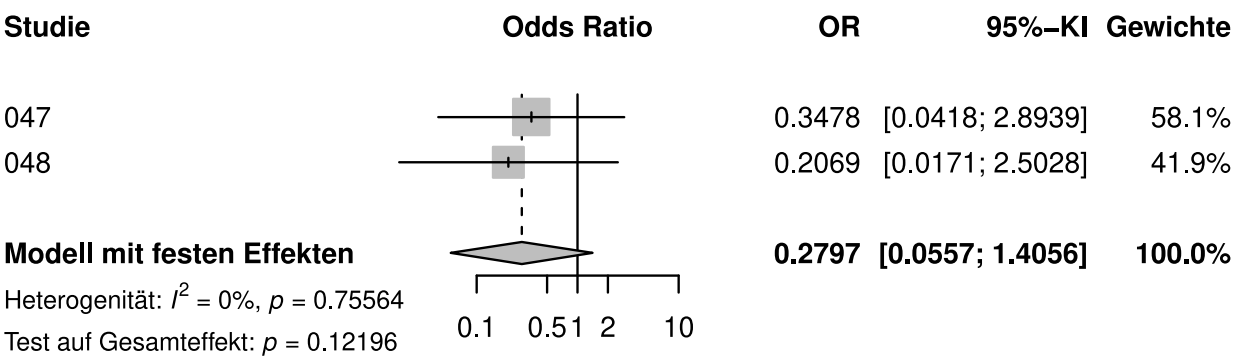
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO Yes.csv Any AEs Headache 7



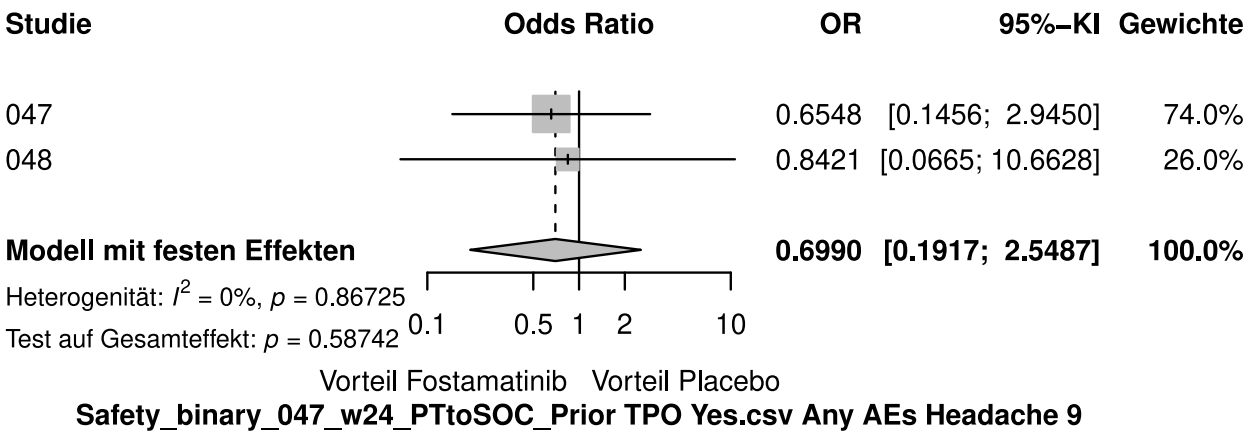
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO No.csv Any AEs Headache 8



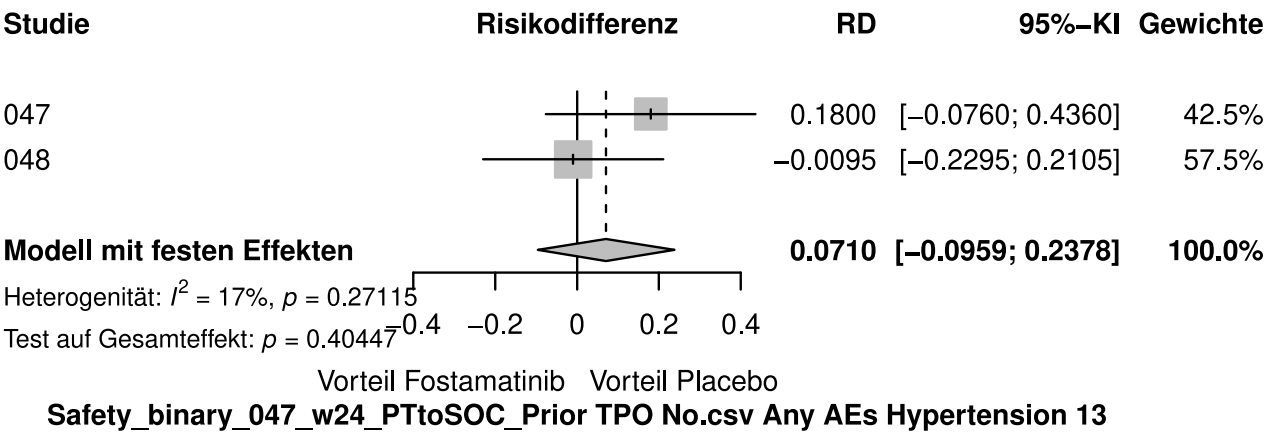
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO Yes.csv Any AEs Headache 8



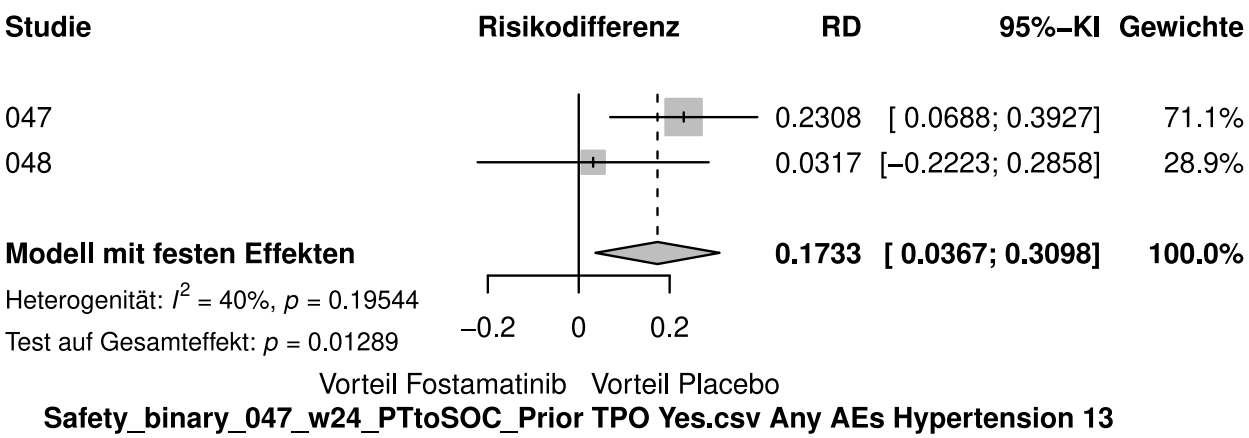
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO No.csv Any AEs Headache 9



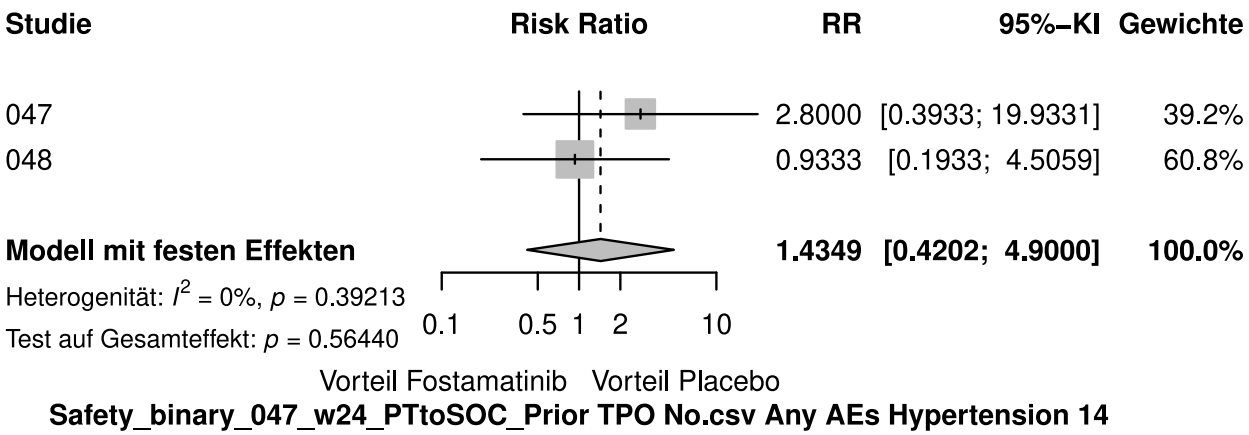
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO Yes.csv Any AEs Headache 9



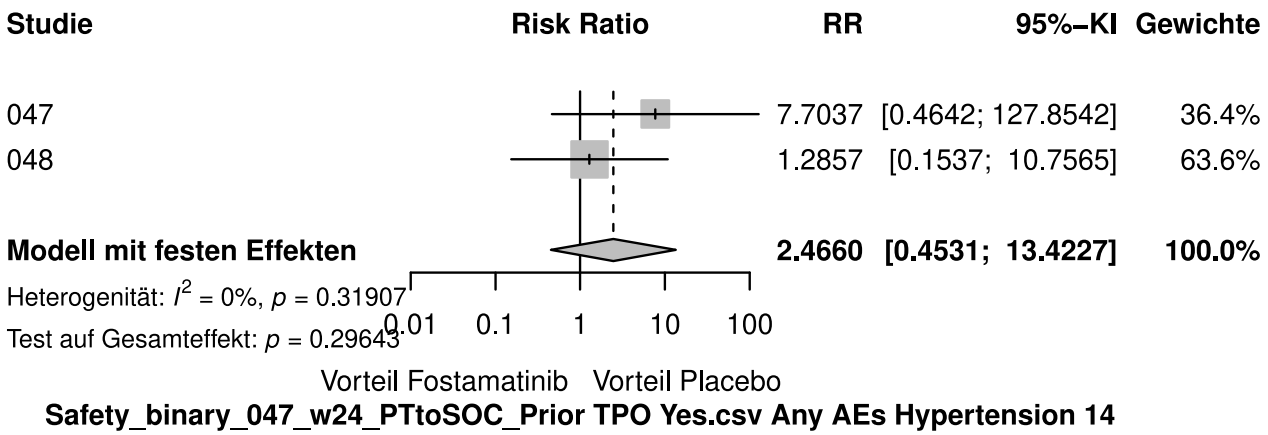
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO No.csv Any AEs Hypertension 13



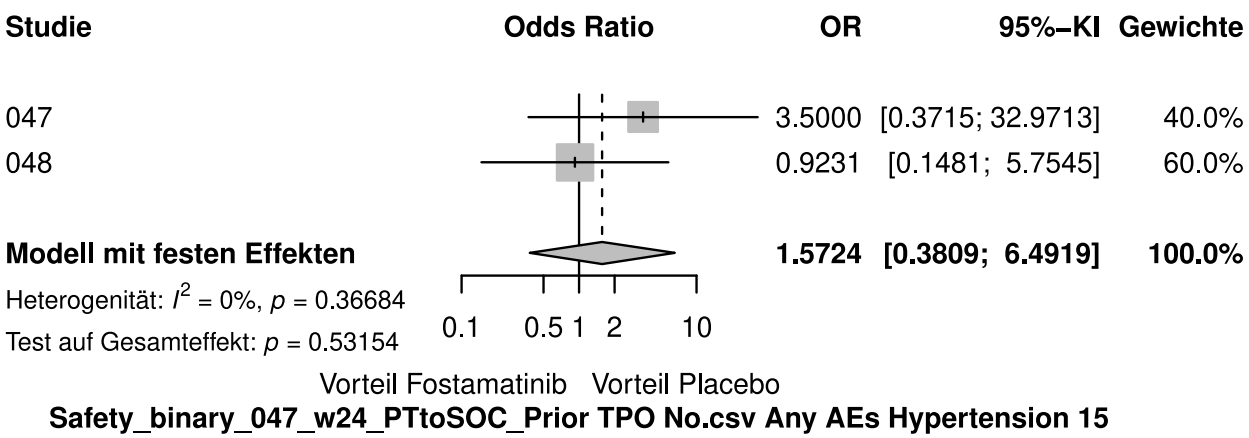
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO Yes.csv Any AEs Hypertension 13



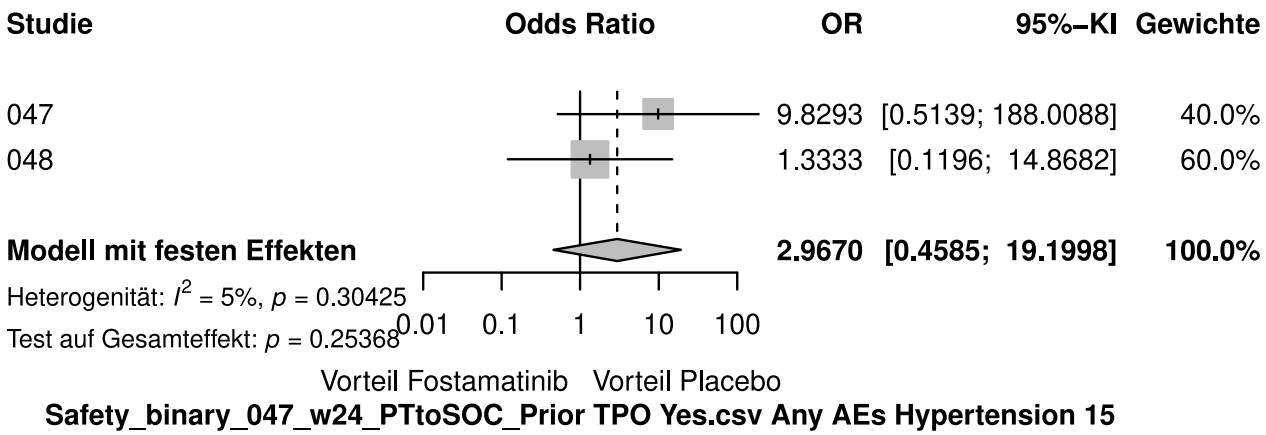
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO No.csv Any AEs Hypertension 14



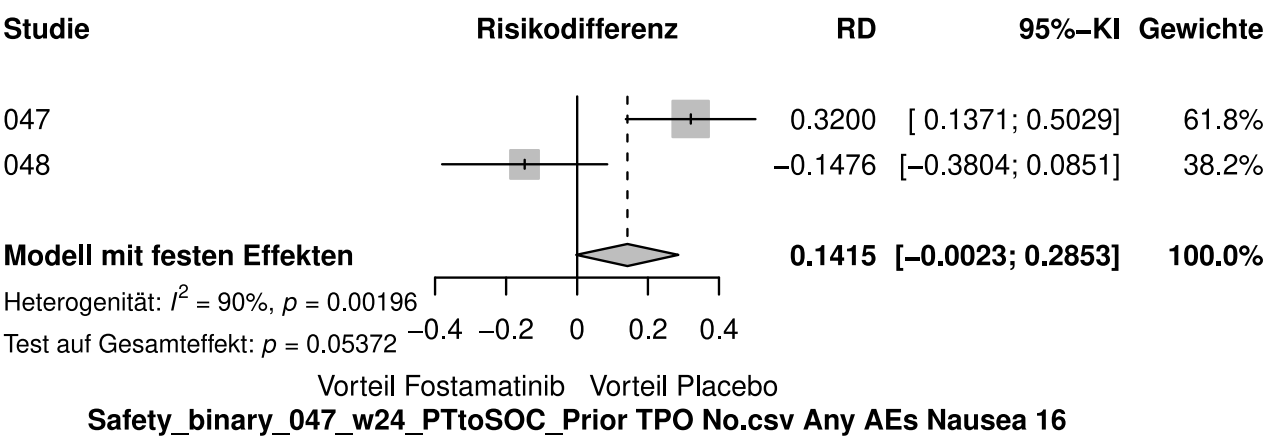
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO Yes.csv Any AEs Hypertension 14



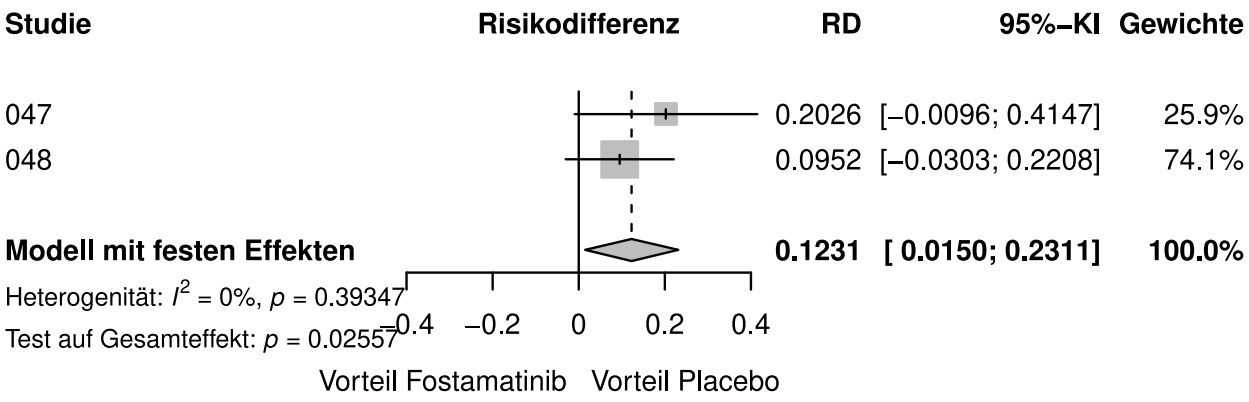
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO No.csv Any AEs Hypertension 15



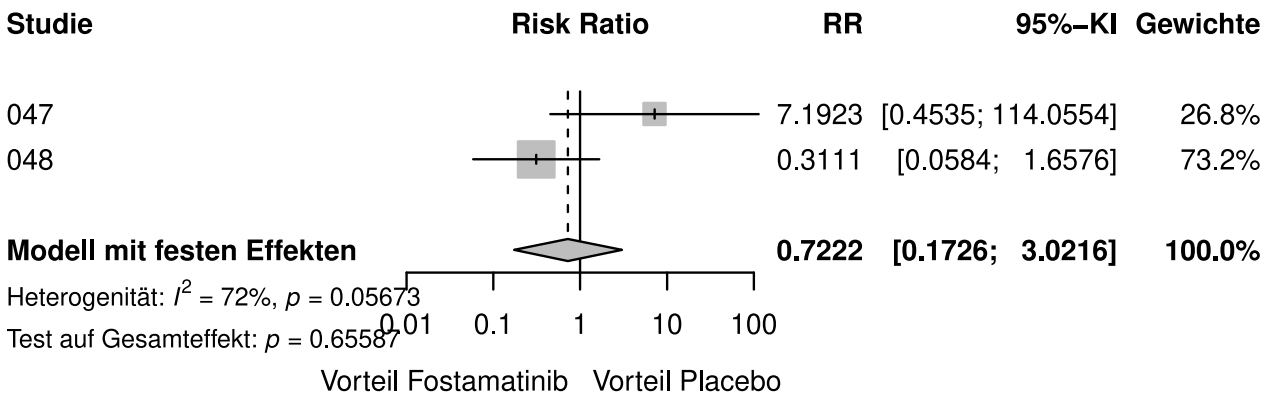
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO Yes.csv Any AEs Hypertension 15



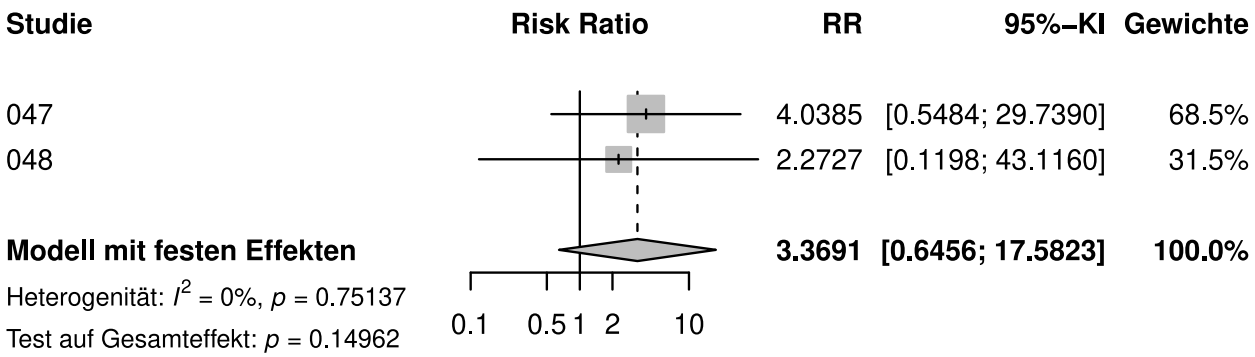
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO No.csv Any AEs Nausea 16



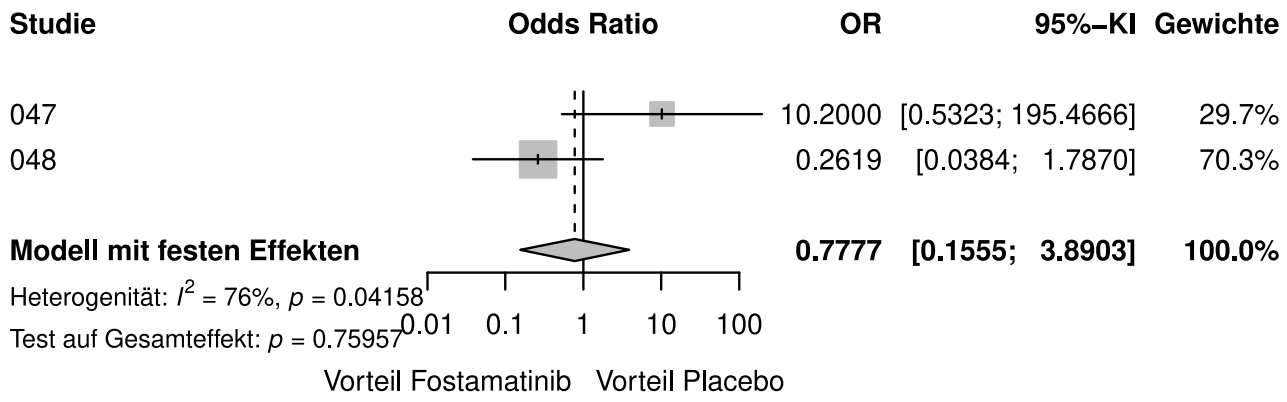
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO Yes.csv Any AEs Nausea 16



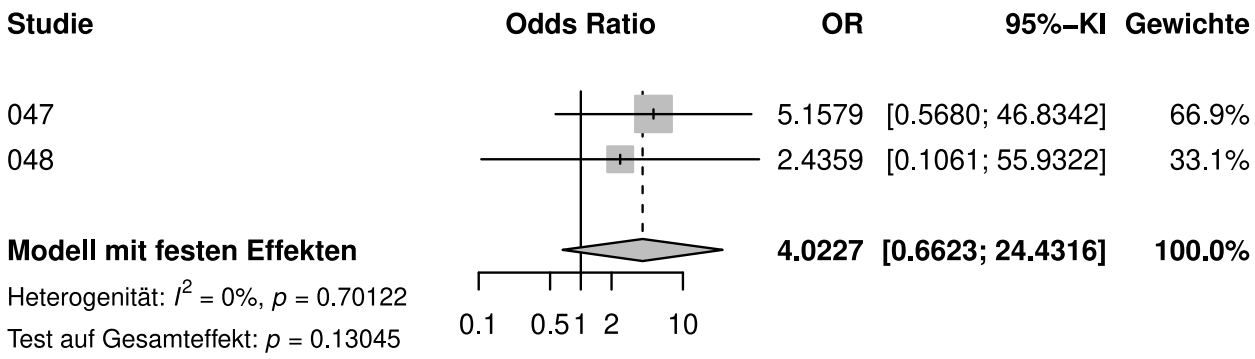
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO No.csv Any AEs Nausea 17



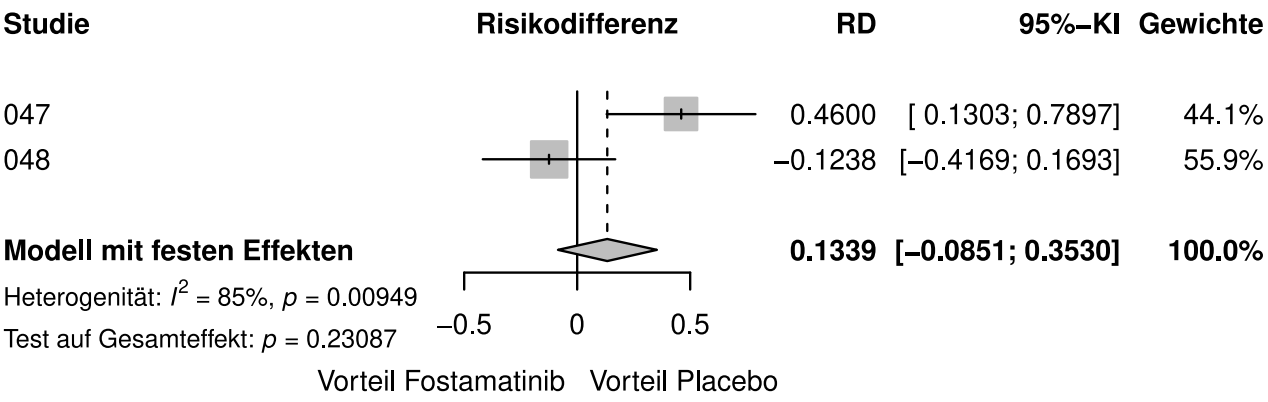
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO Yes.csv Any AEs Nausea 17



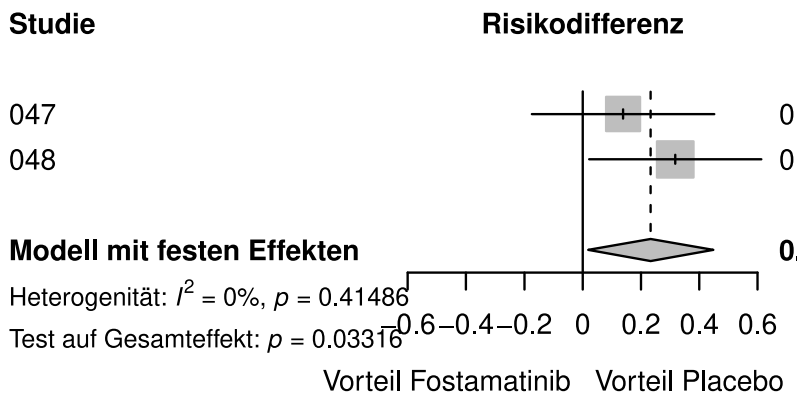
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO No.csv Any AEs Nausea 18



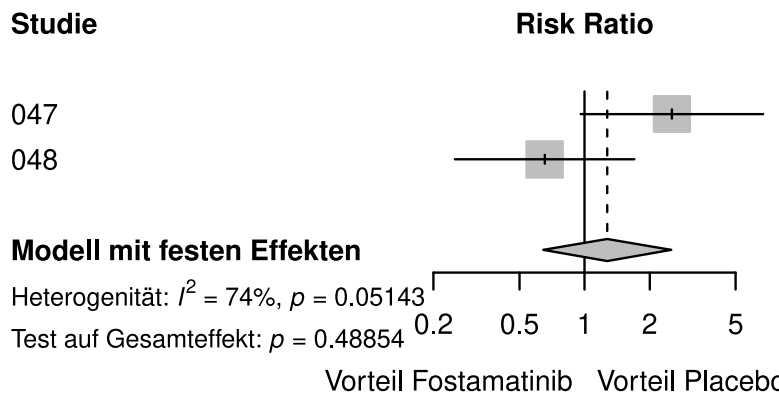
Safety_binary_047_w24_PTtoSOC_Prior TPO Yes.csv Any AEs Nausea 18



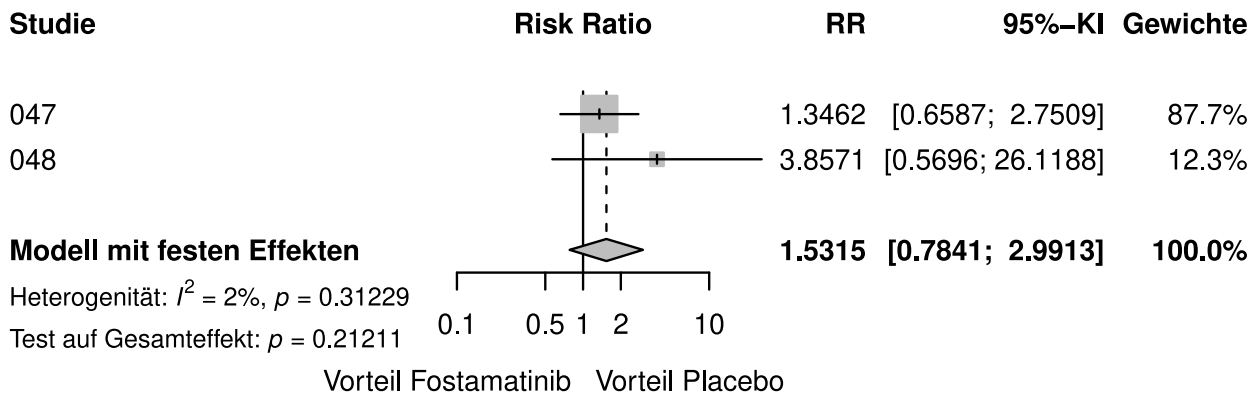
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO No.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 1



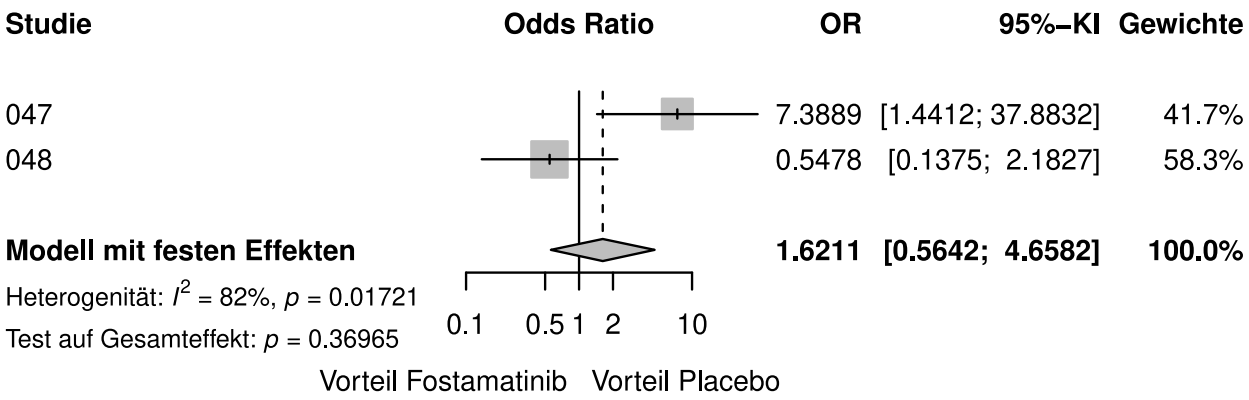
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO Yes.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 1



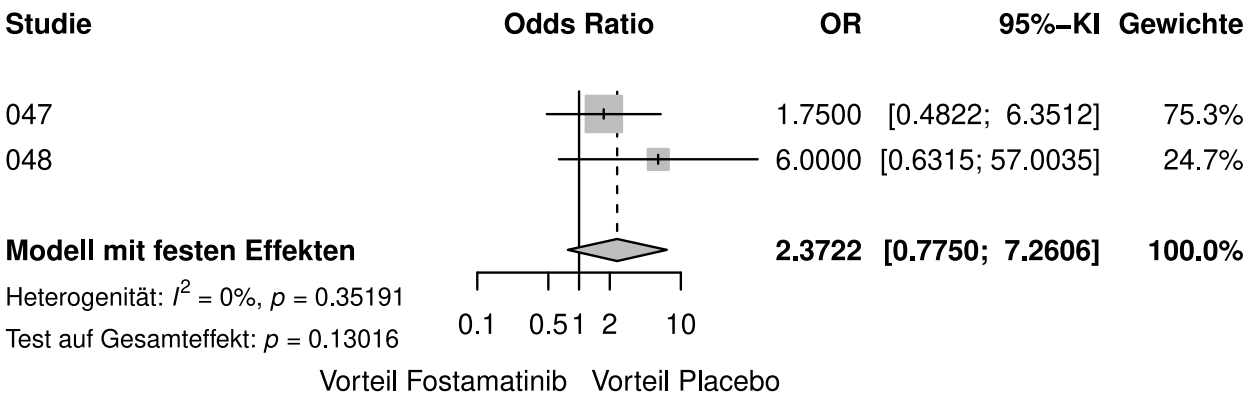
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO No.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 2



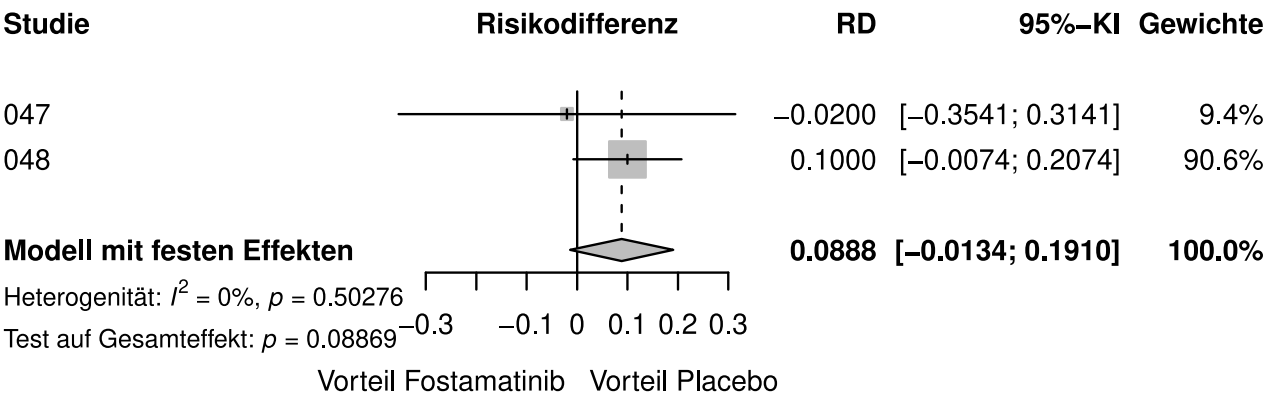
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO Yes.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 2



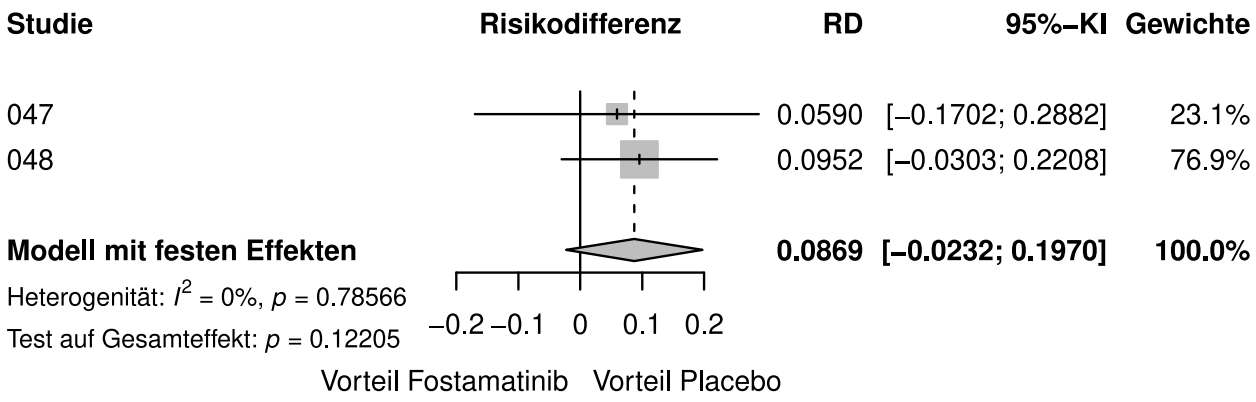
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO No.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 3



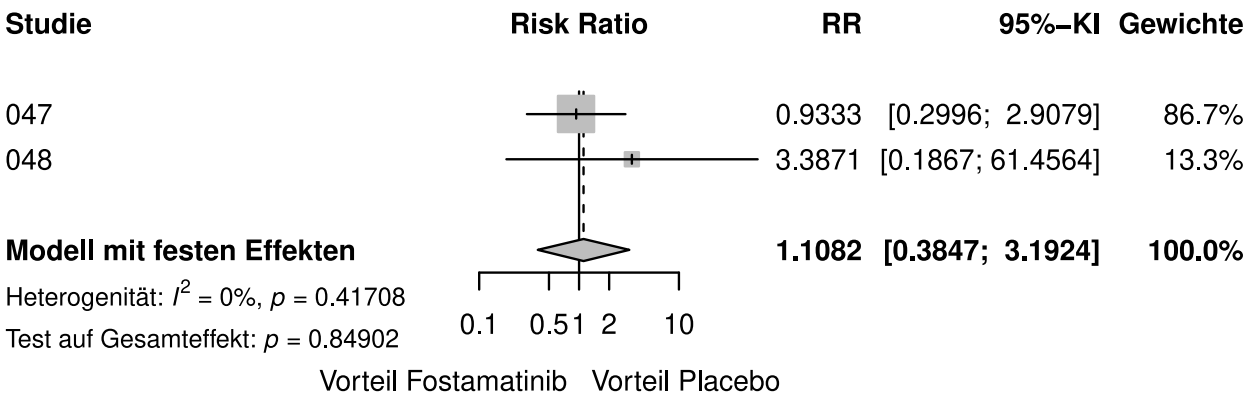
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO Yes.csv Any AEs Gastrointestinal disorders 3



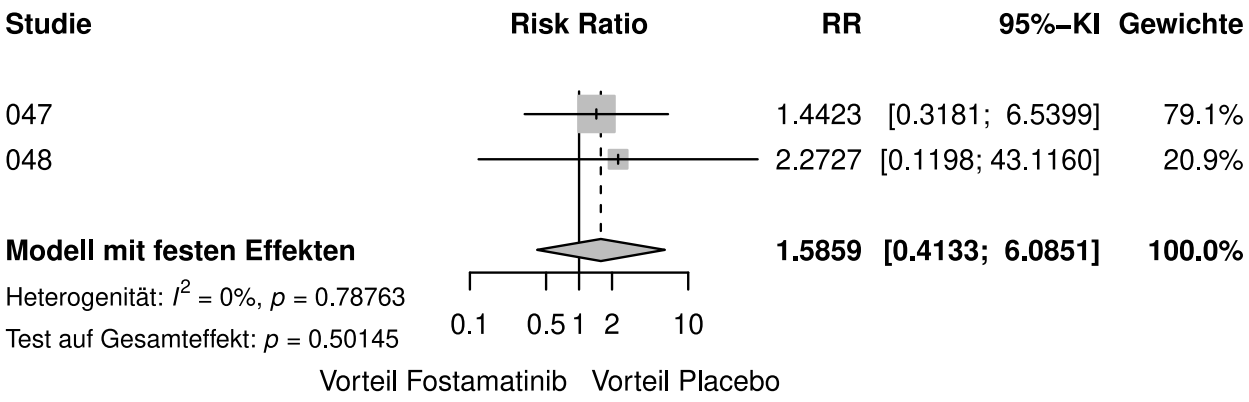
ety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO No.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 7



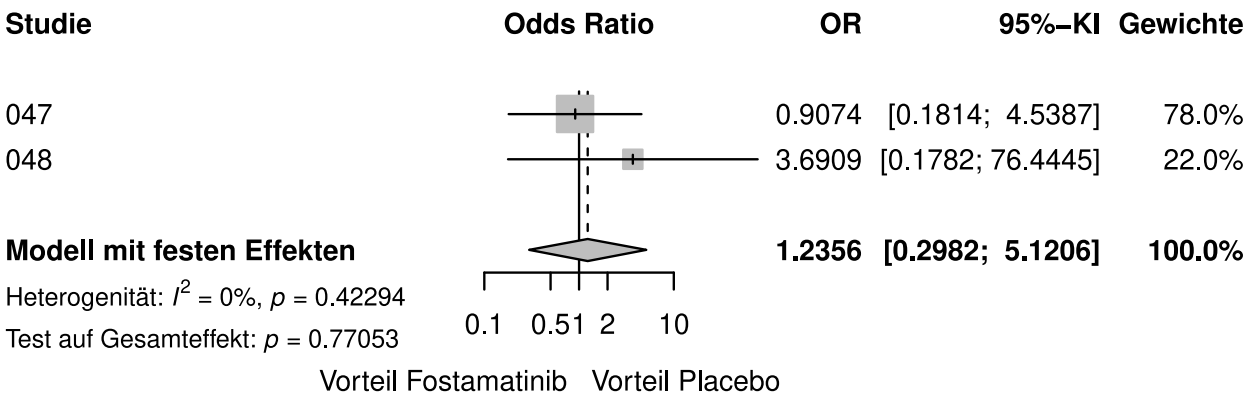
ety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO Yes.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 7



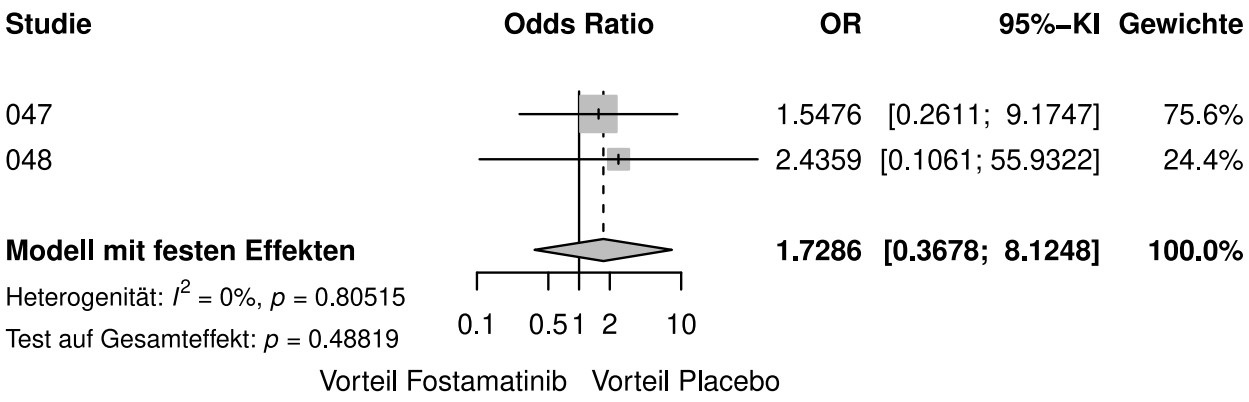
fety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO No.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 8



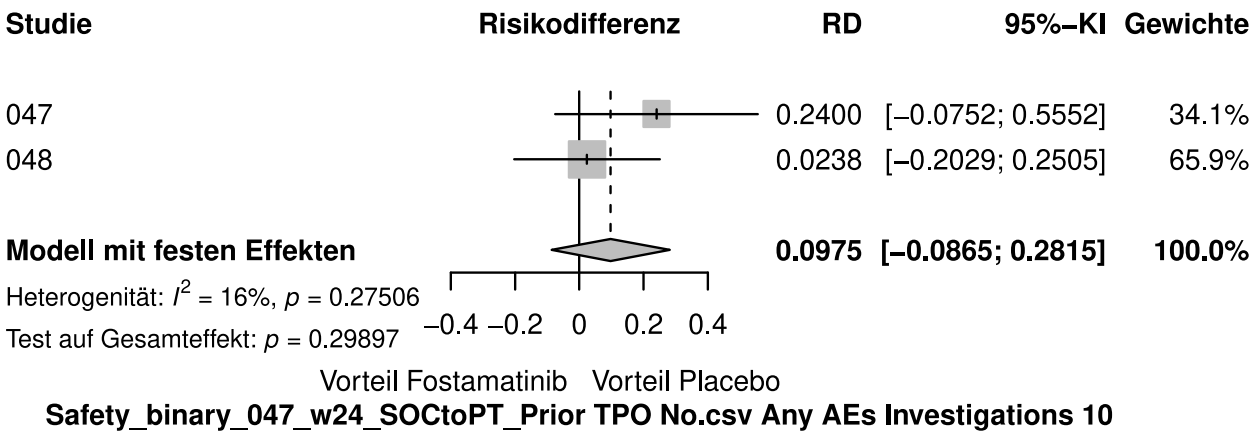
ety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO Yes.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 8



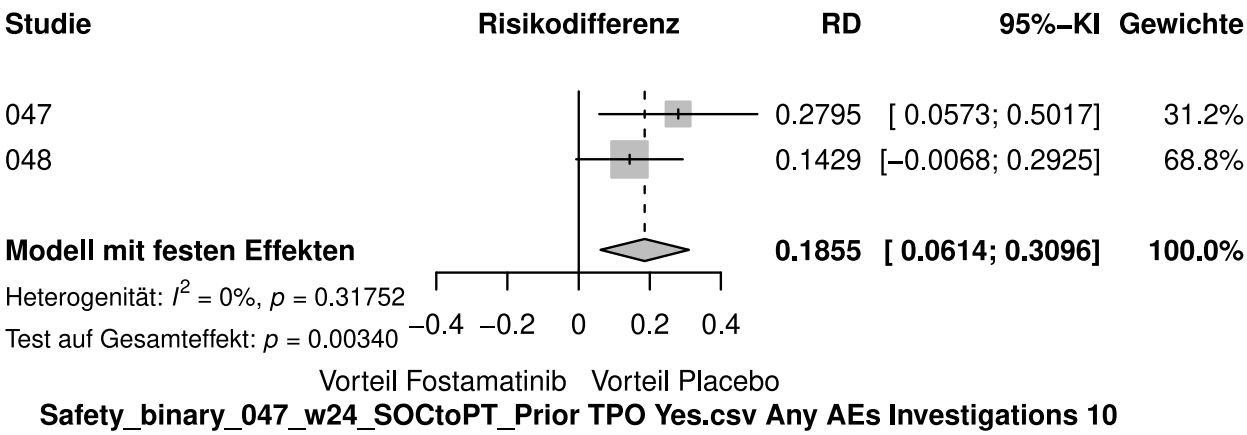
fety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO No.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 9



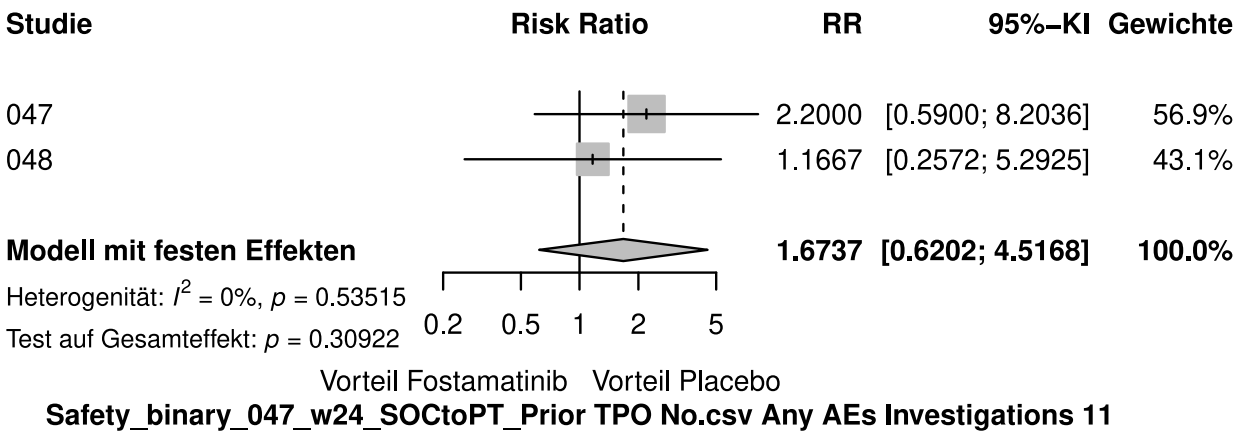
ety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO Yes.csv Any AEs General disorders and administration site conditions 9



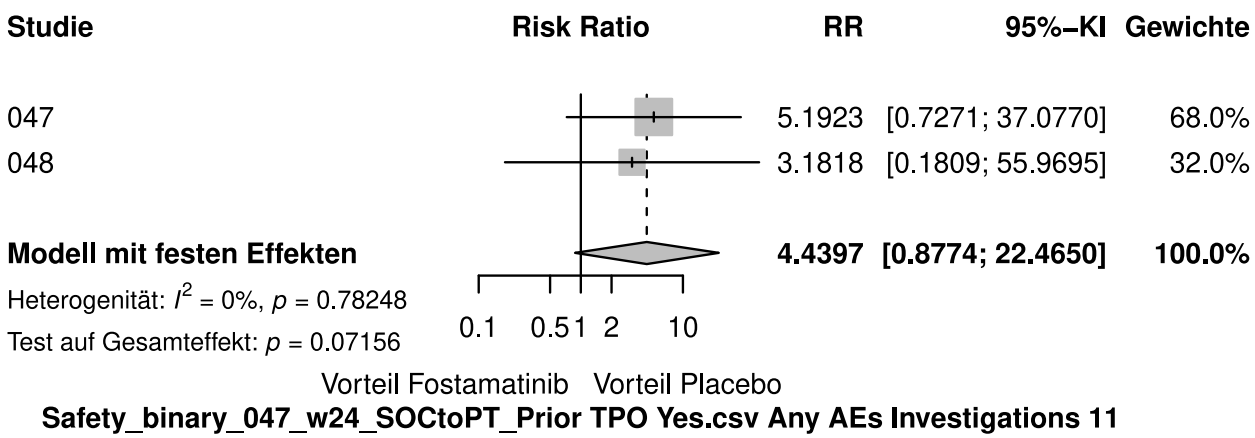
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO No.csv Any AEs Investigations 10



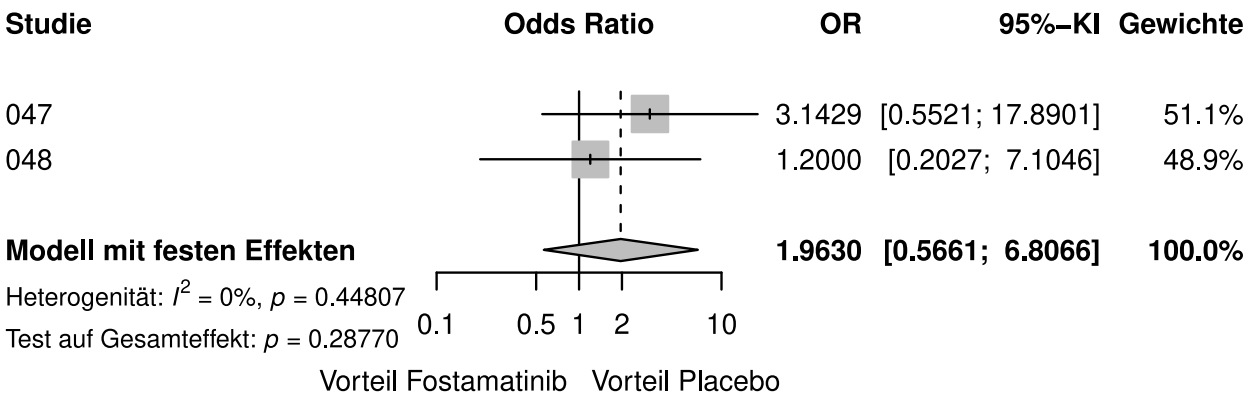
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO Yes.csv Any AEs Investigations 10



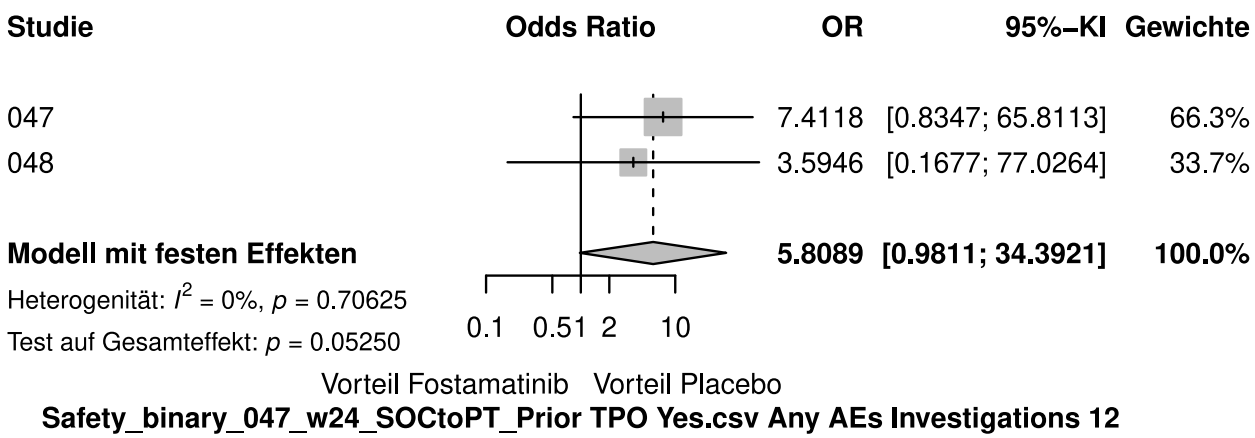
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO No.csv Any AEs Investigations 11



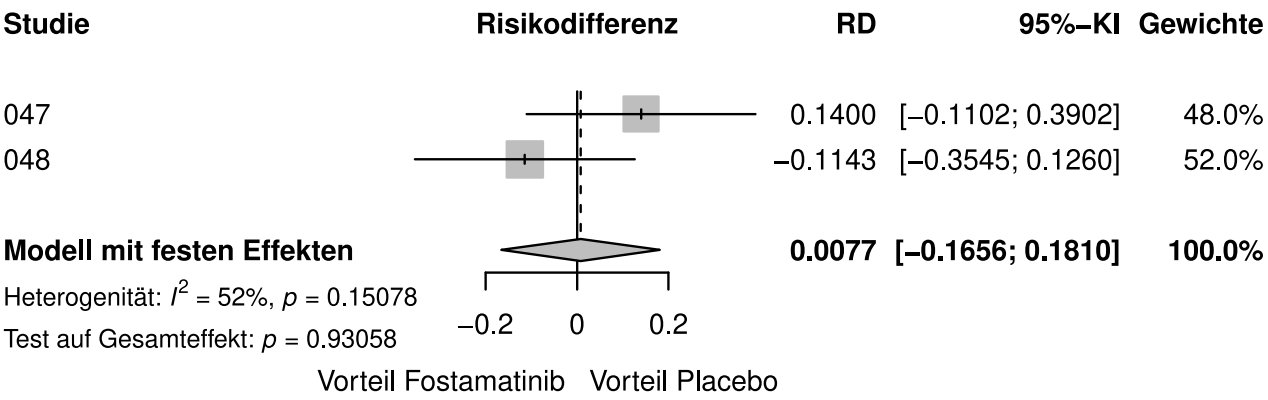
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO Yes.csv Any AEs Investigations 11



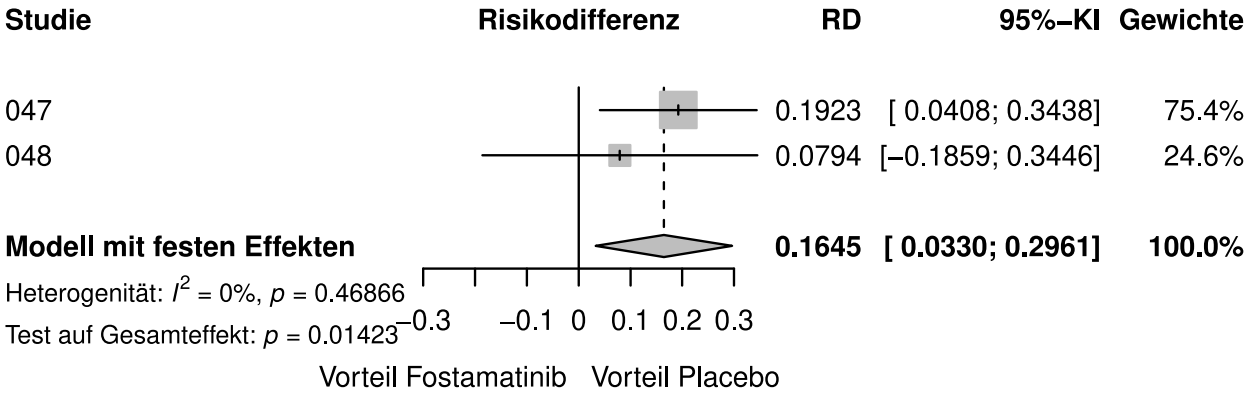
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO No.csv Any AEs Investigations 12



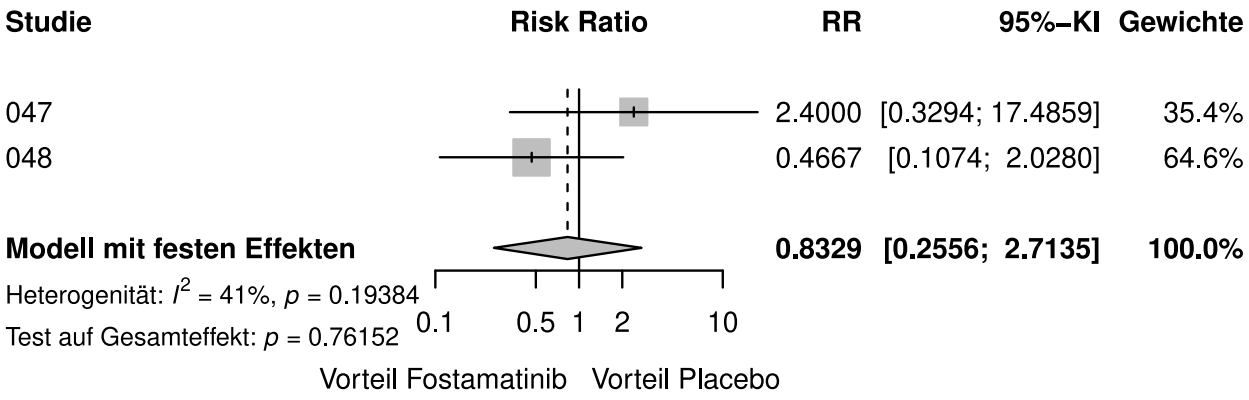
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO Yes.csv Any AEs Investigations 12



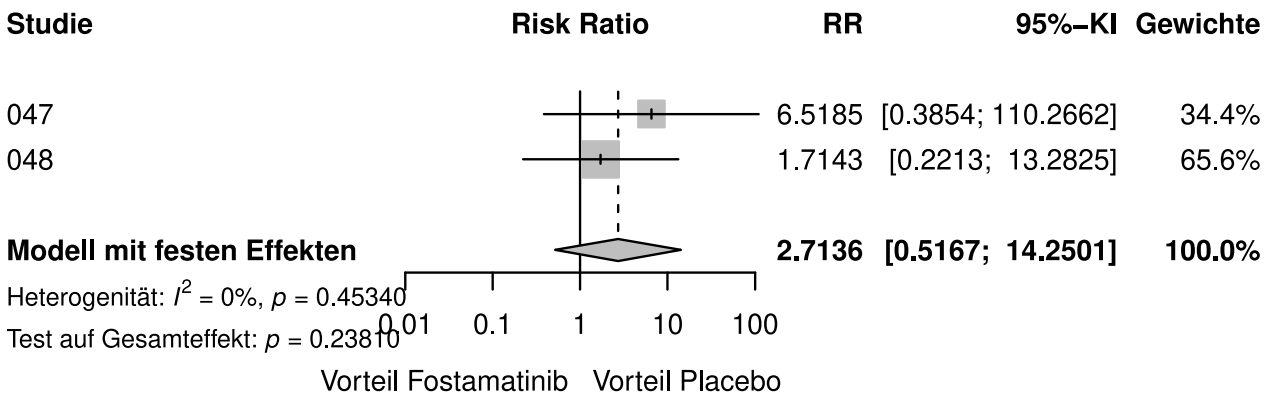
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO No.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 16



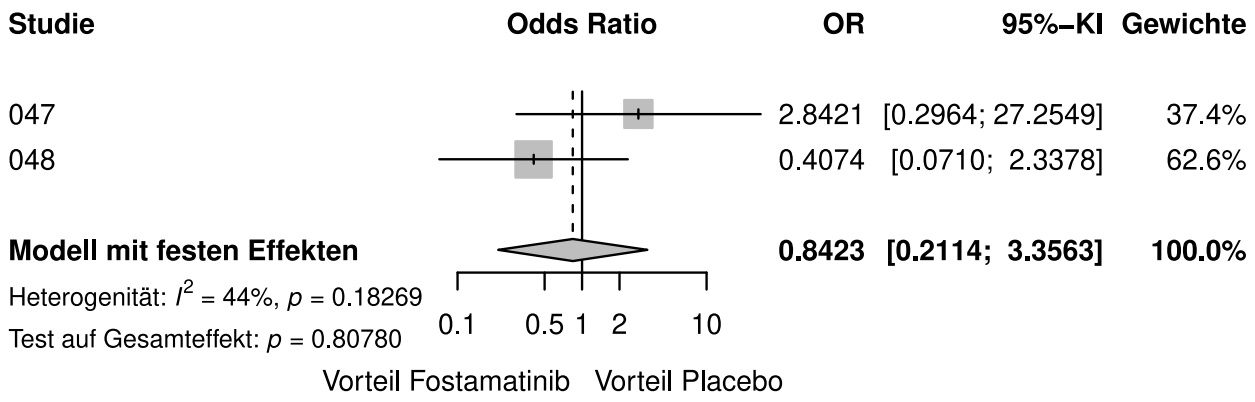
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO Yes.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 16



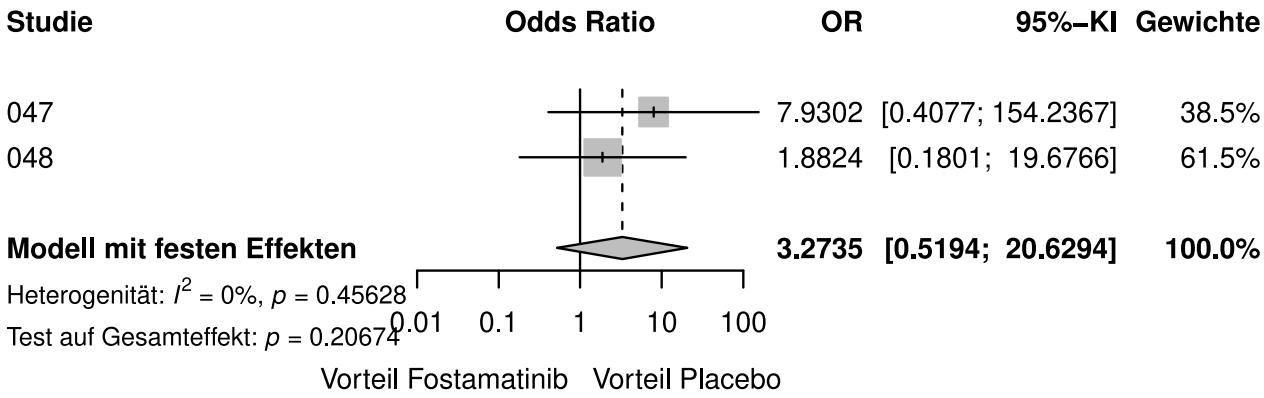
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO No.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 17



Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO Yes.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 17



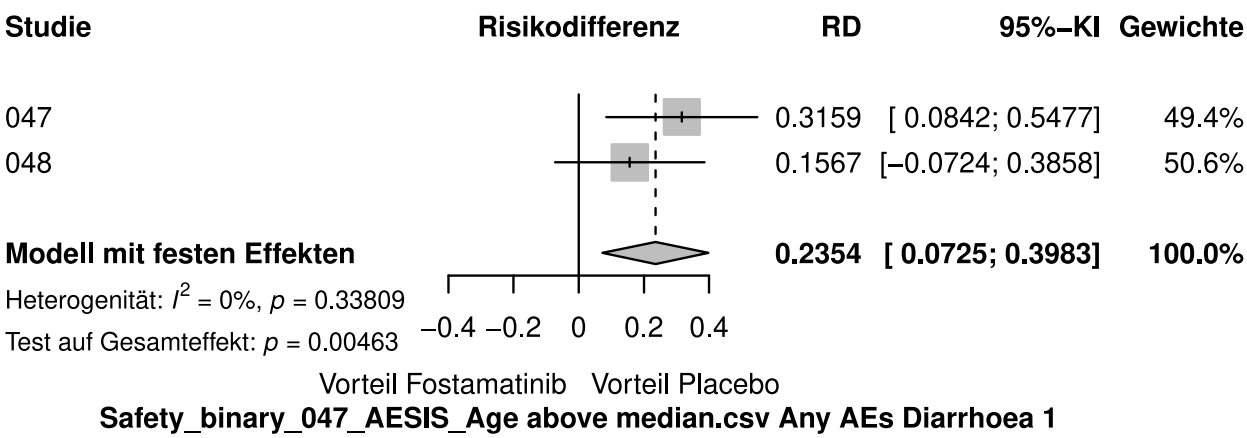
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO No.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 18



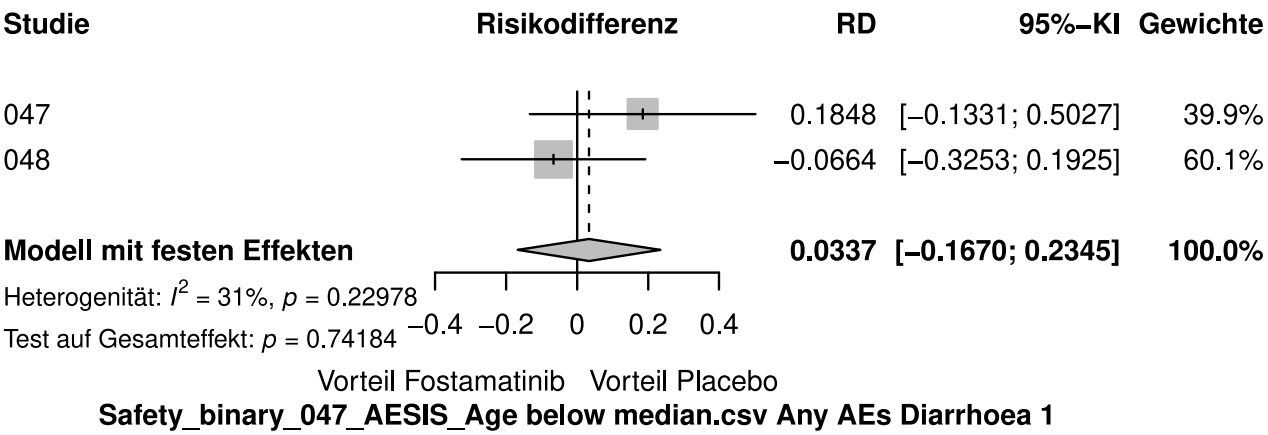
Safety_binary_047_w24_SOCtoPT_Prior TPO Yes.csv Any AEs Skin and subcutaneous tissue disorders 18

Subgruppenergebnisse zu Sicherheitsendpunkten

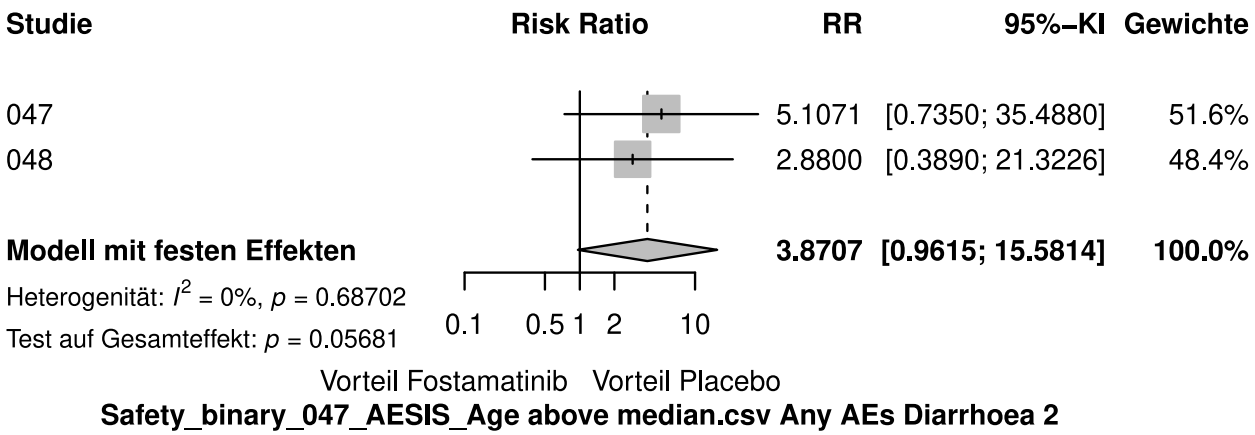
UE von speziellem Interesse



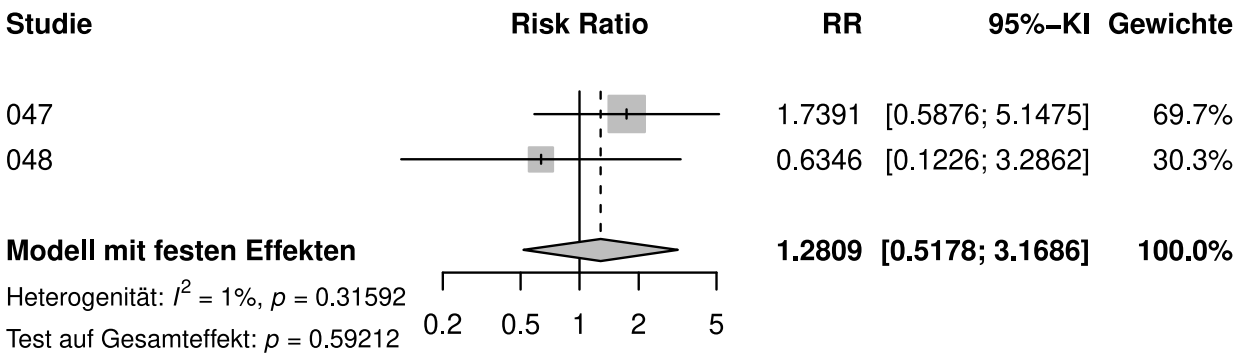
Safety_binary_047_AESIS_Age above median.csv Any AEs Diarrhoea 1



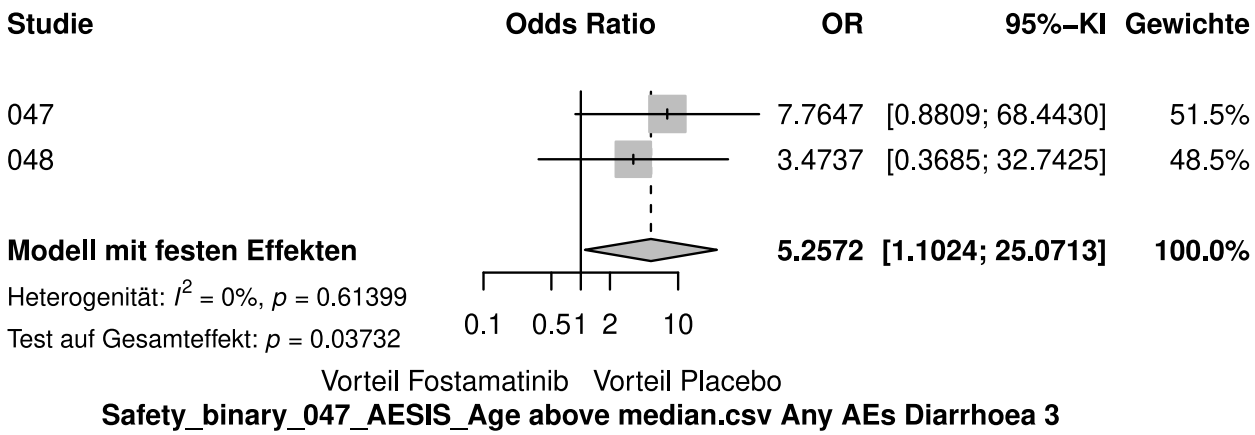
Safety_binary_047_AESIS_Age below median.csv Any AEs Diarrhoea 1



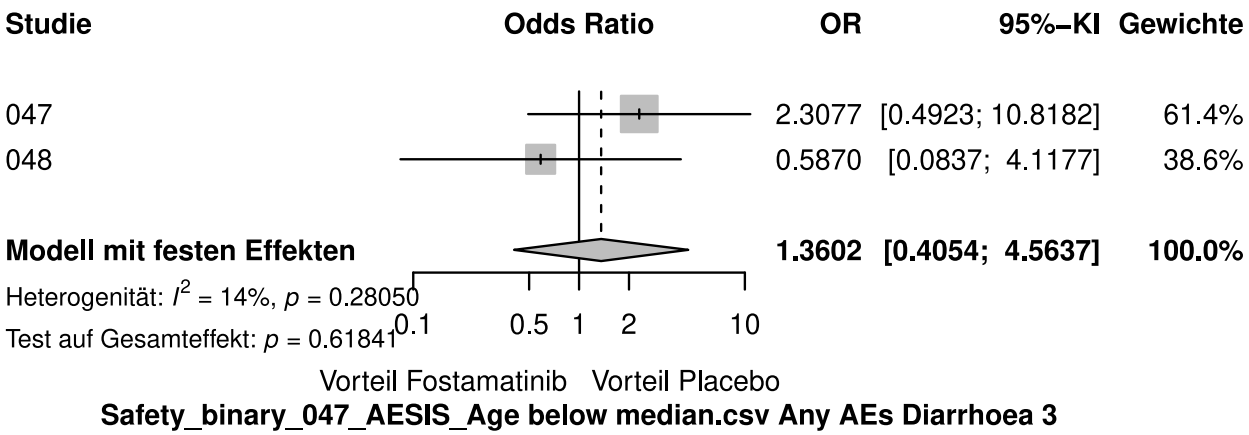
Safety_binary_047_AESIS_Age above median.csv Any AEs Diarrhoea 2



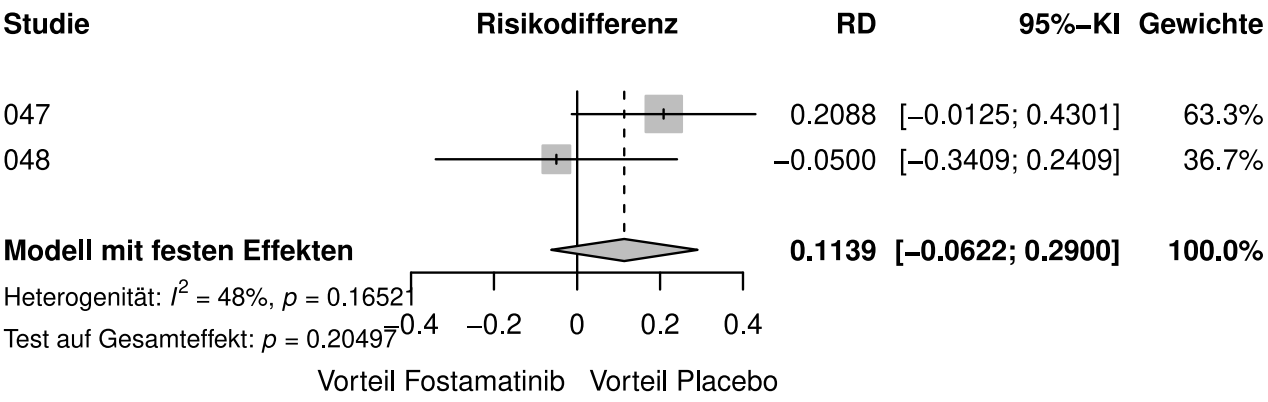
Safety_binary_047_AESIS_Age below median.csv Any AEs Diarrhoea 2



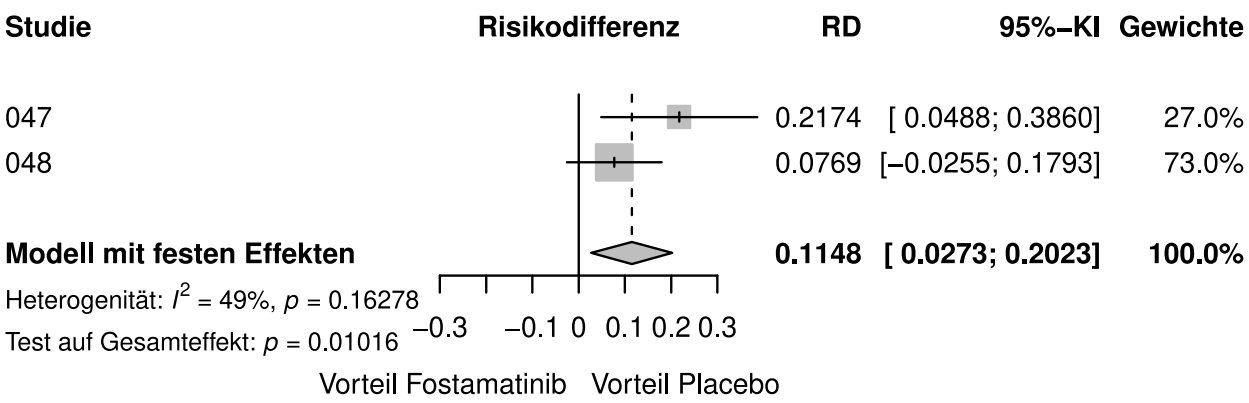
Safety_binary_047_AESIS_Age above median.csv Any AEs Diarrhoea 3



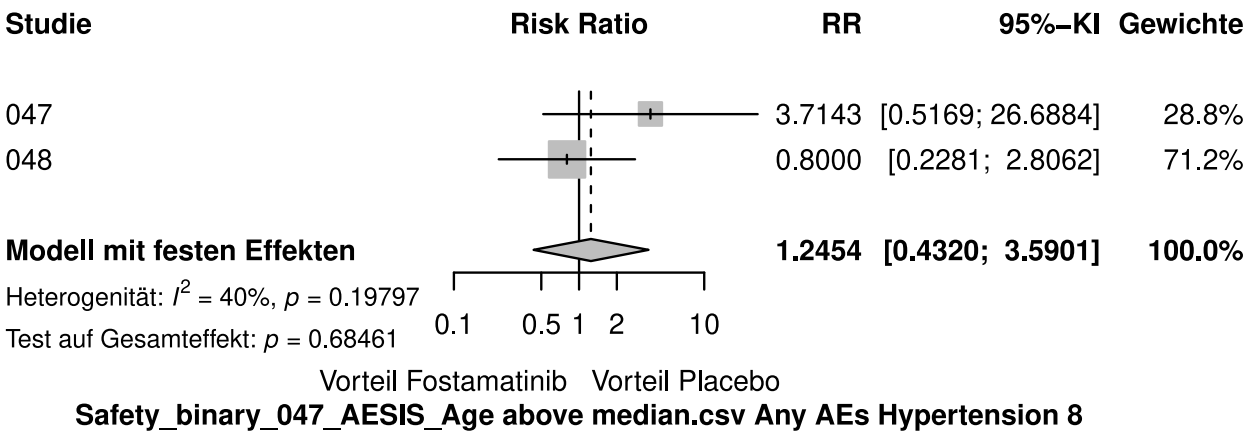
Safety_binary_047_AESIS_Age below median.csv Any AEs Diarrhoea 3



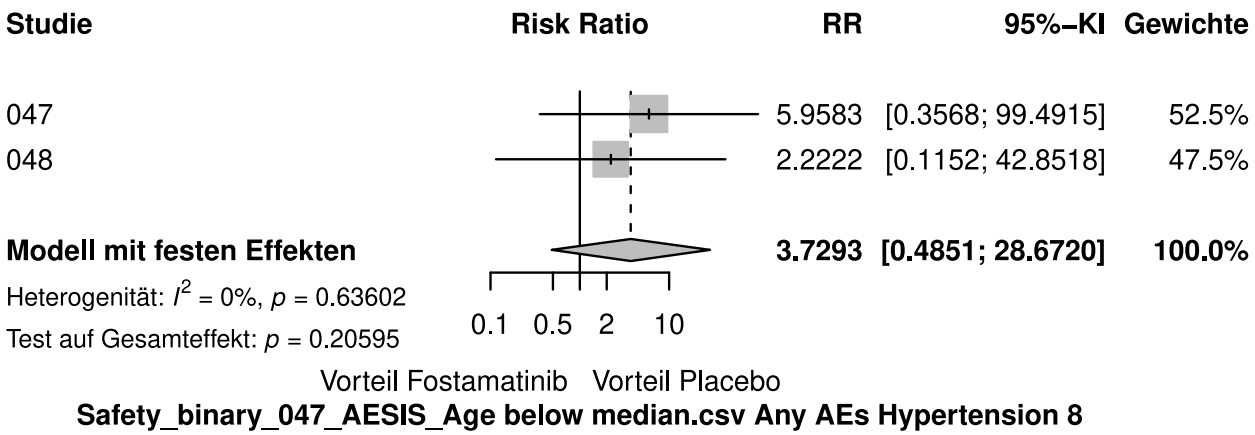
Safety_binary_047_AESIS_Age above median.csv Any AEs Hypertension 7



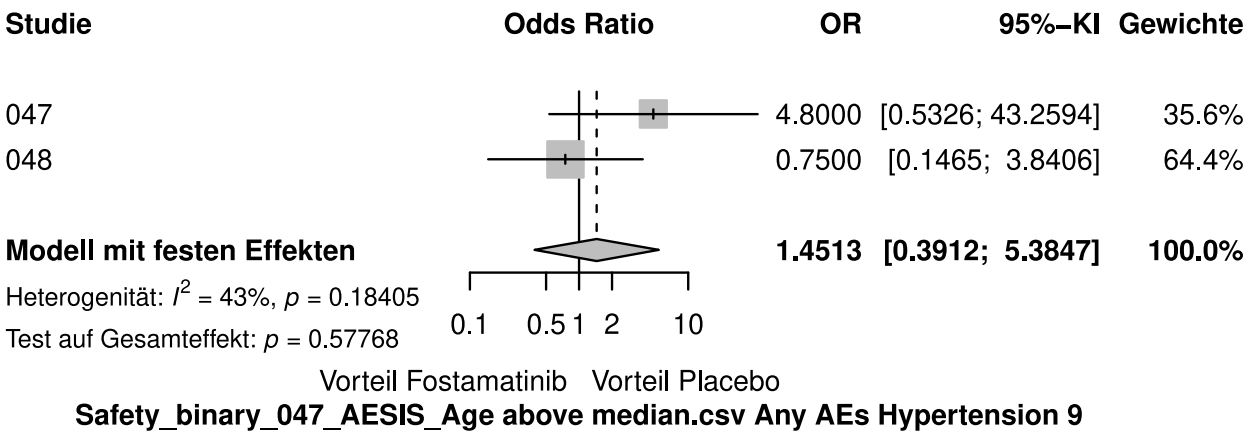
Safety_binary_047_AESIS_Age below median.csv Any AEs Hypertension 7



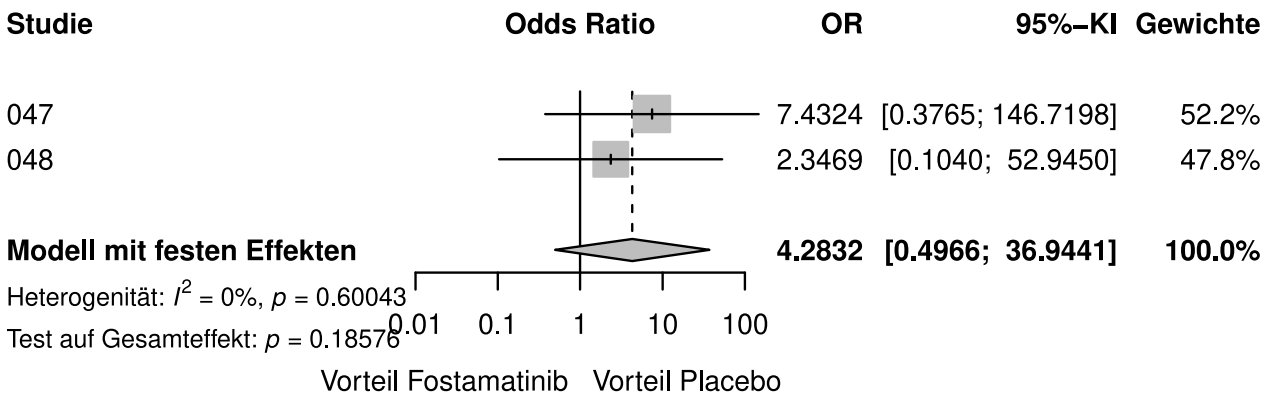
Safety_binary_047_AESIS_Age above median.csv Any AEs Hypertension 8



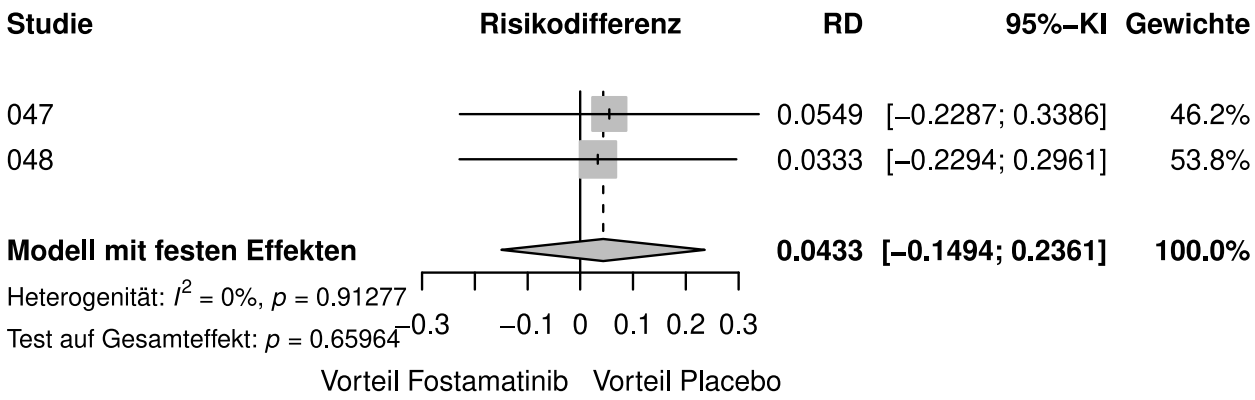
Safety_binary_047_AESIS_Age below median.csv Any AEs Hypertension 8



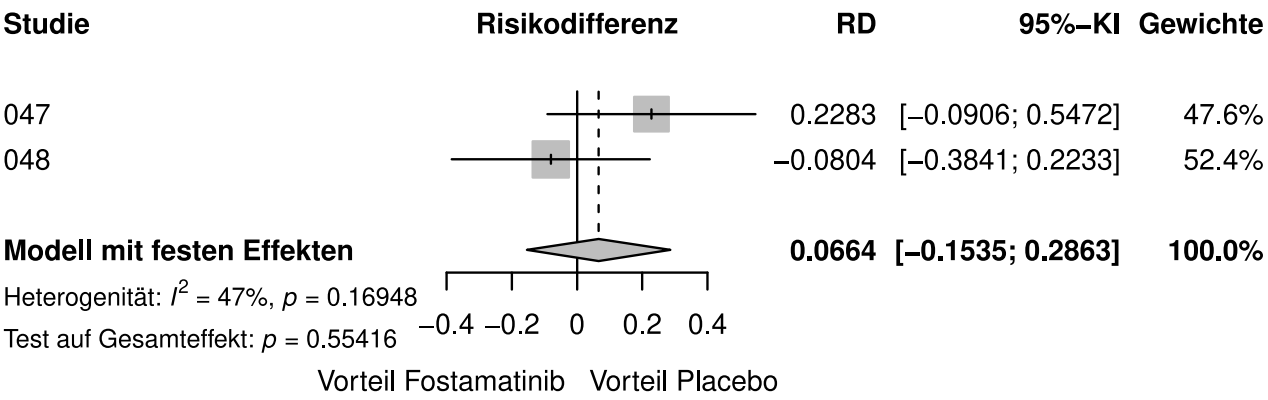
Safety_binary_047_AESIS_Age above median.csv Any AEs Hypertension 9



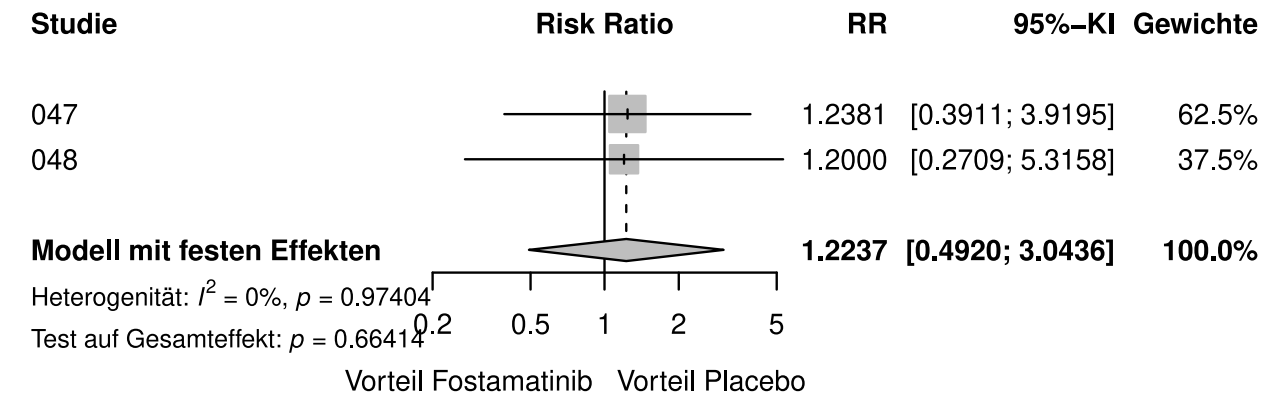
Safety_binary_047_AESIS_Age below median.csv Any AEs Hypertension 9



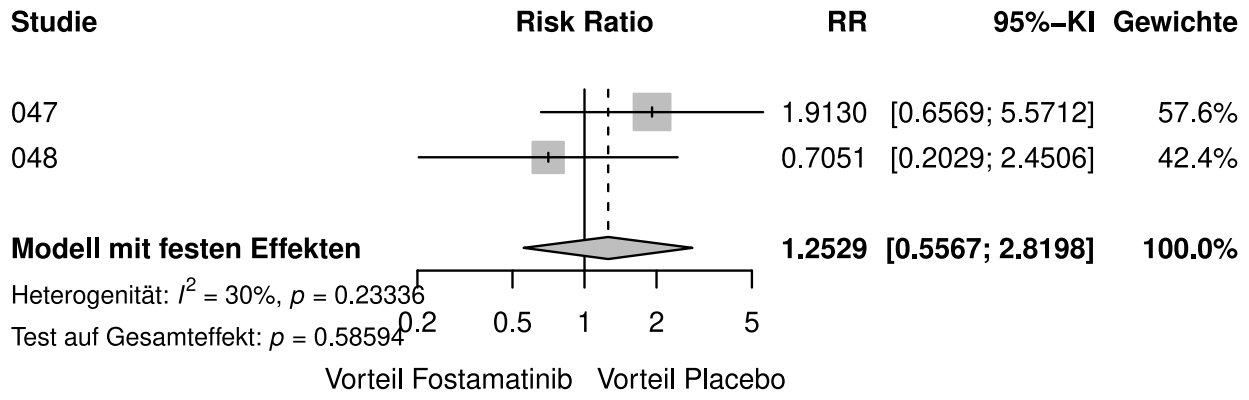
Safety_binary_047_AESIS_Age above median.csv Any AEs Infections and Infestations 13



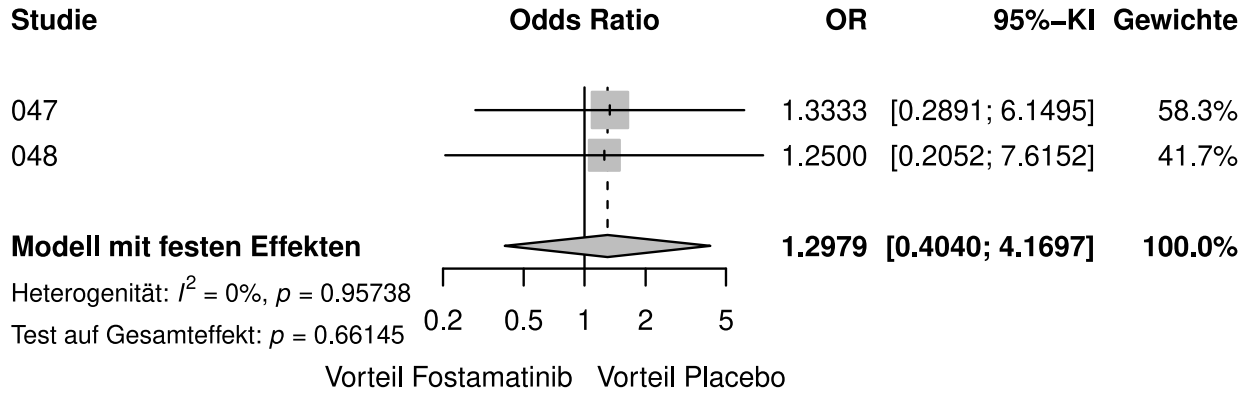
Safety_binary_047_AESIS_Age below median.csv Any AEs Infections and Infestations 13



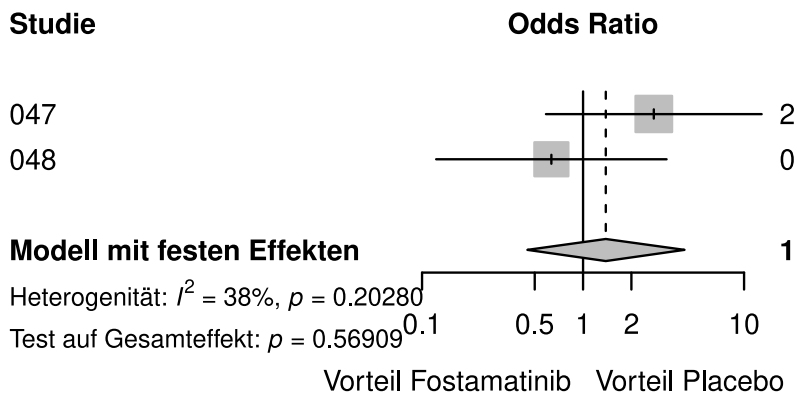
Safety_binary_047_AESIS_Age above median.csv Any AEs Infections and Infestations 14



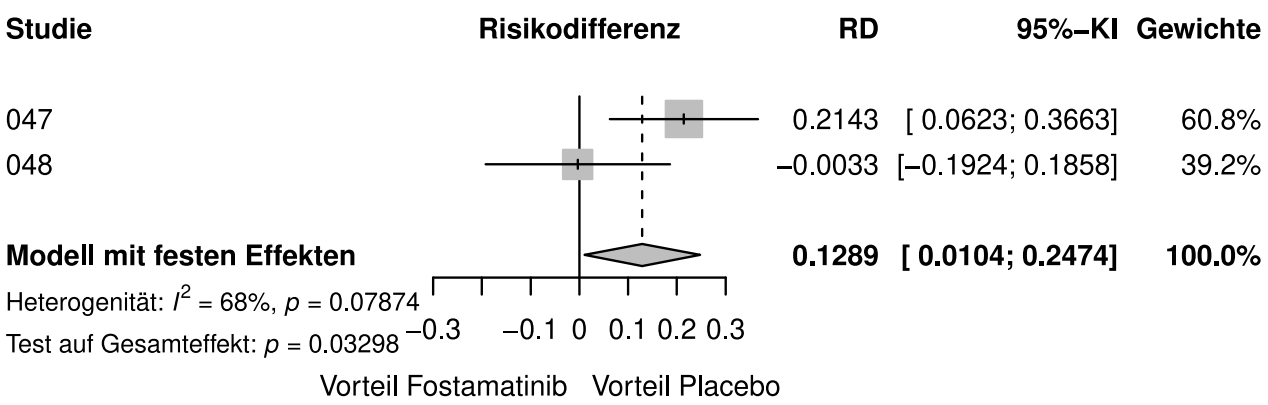
Safety_binary_047_AESIS_Age below median.csv Any AEs Infections and Infestations 14



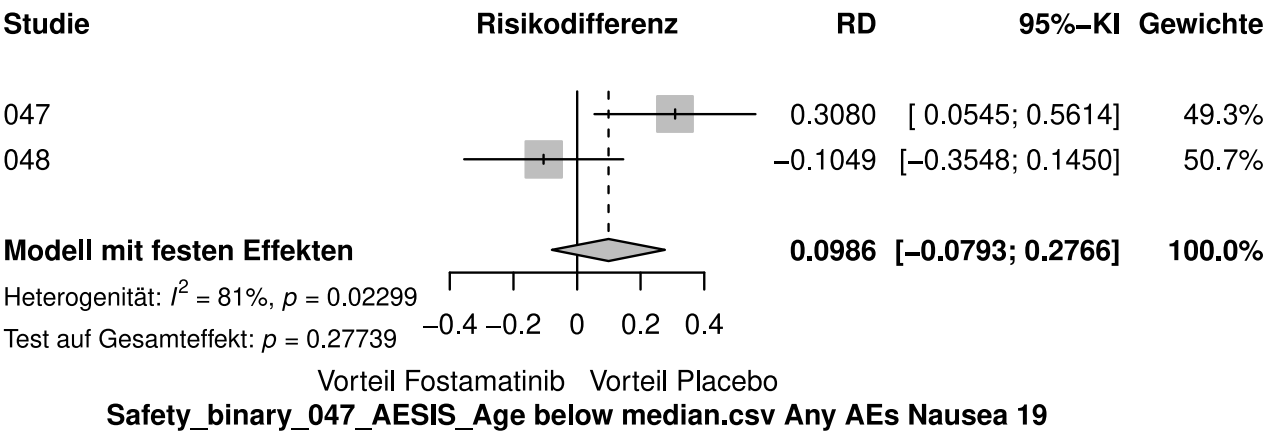
Safety_binary_047_AESIS_Age above median.csv Any AEs Infections and Infestations 15



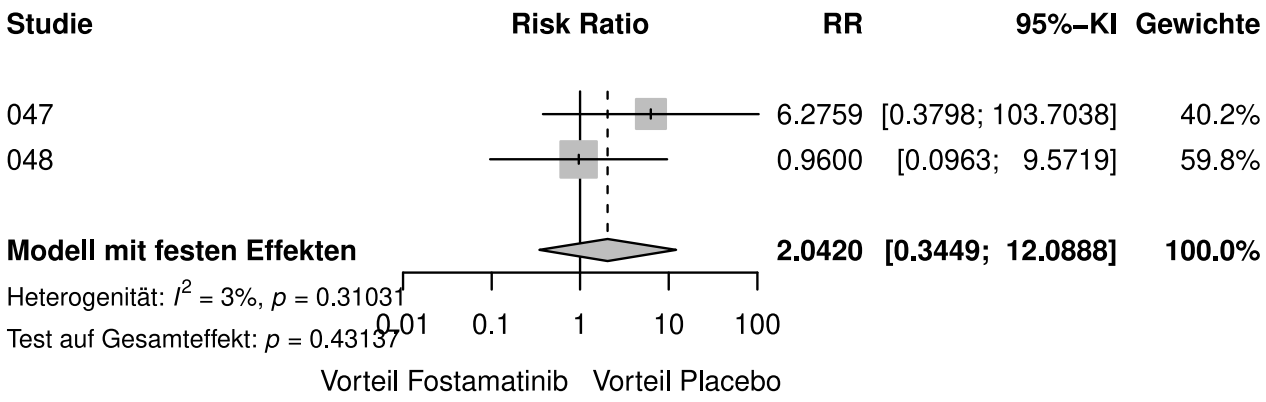
Safety_binary_047_AESIS_Age below median.csv Any AEs Infections and Infestations 15



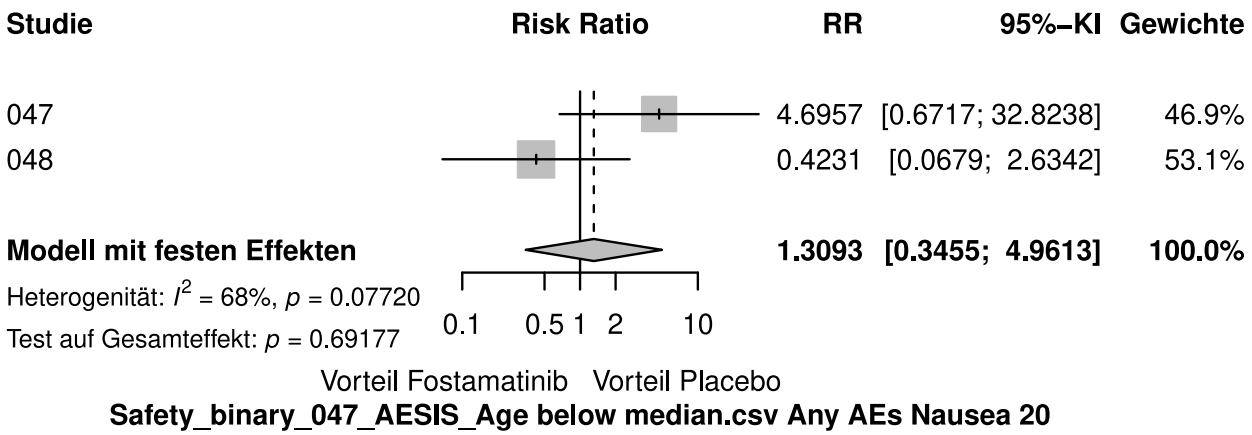
Safety_binary_047_AESIS_Age above median.csv Any AEs Nausea 19



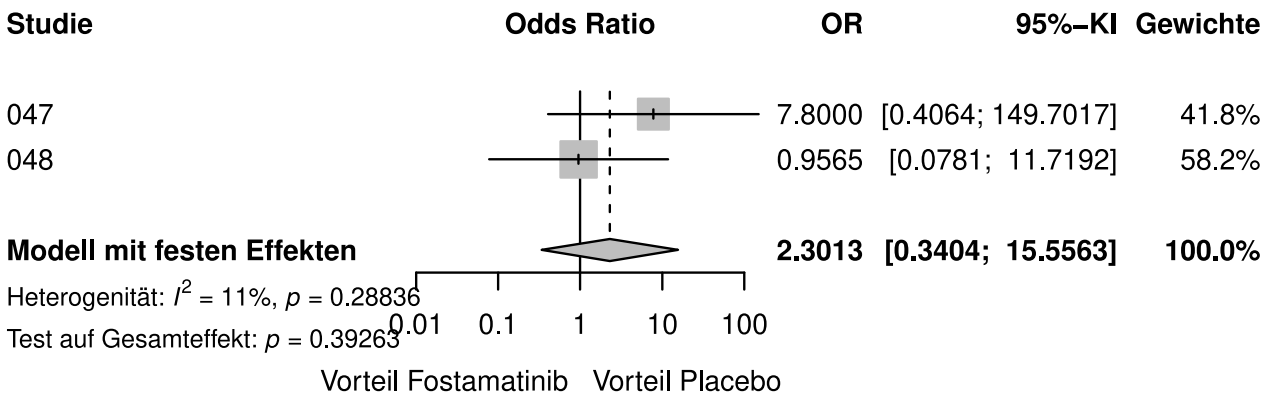
Safety_binary_047_AESIS_Age below median.csv Any AEs Nausea 19



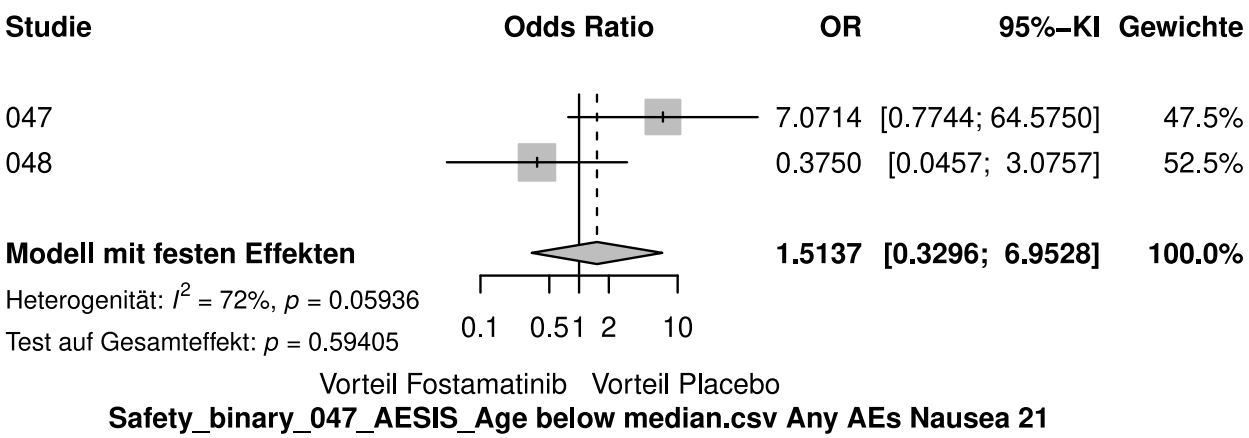
Safety_binary_047_AESIS_Age above median.csv Any AEs Nausea 20



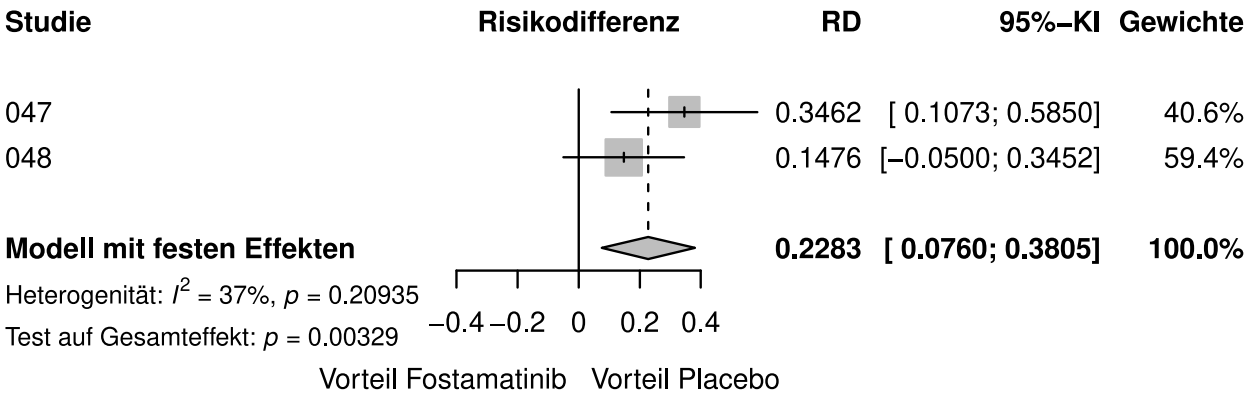
Safety_binary_047_AESIS_Age below median.csv Any AEs Nausea 20



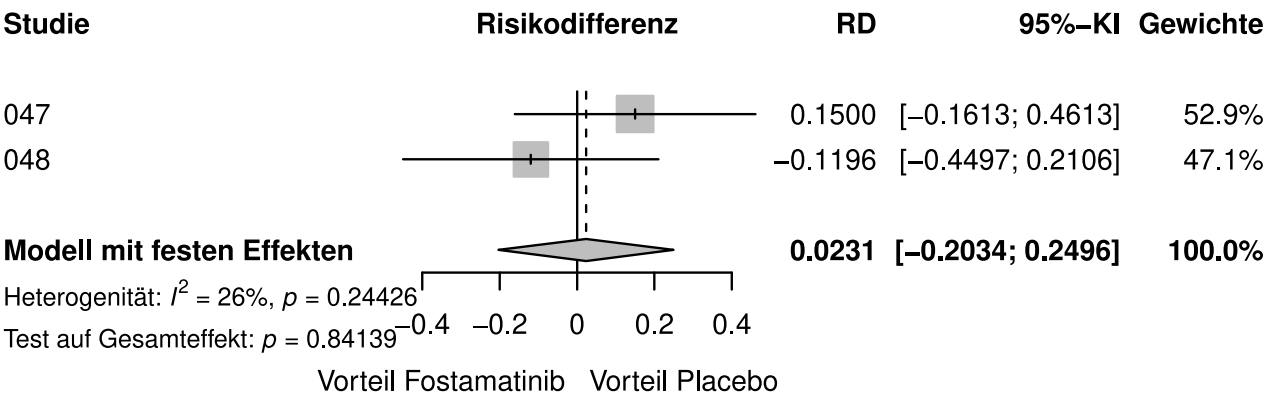
Safety_binary_047_AESIS_Age above median.csv Any AEs Nausea 21



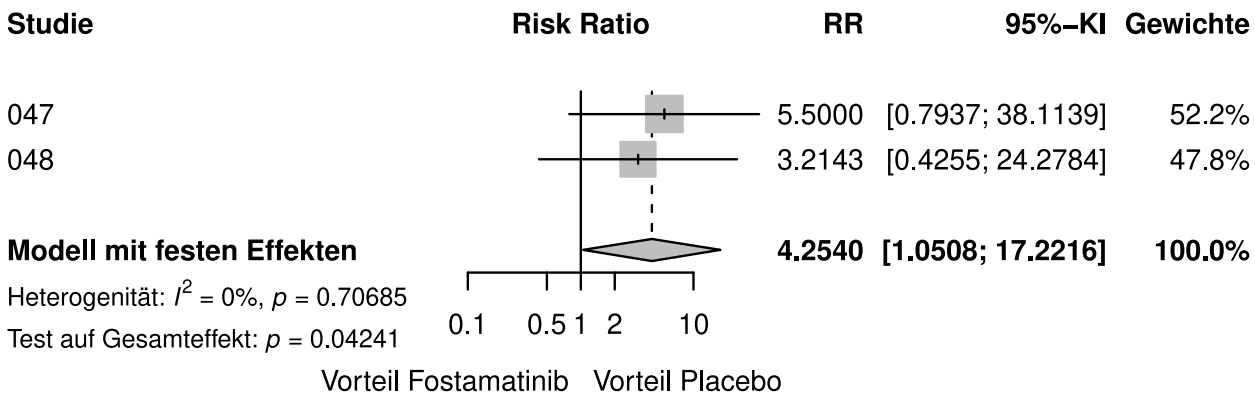
Safety_binary_047_AESIS_Age below median.csv Any AEs Nausea 21



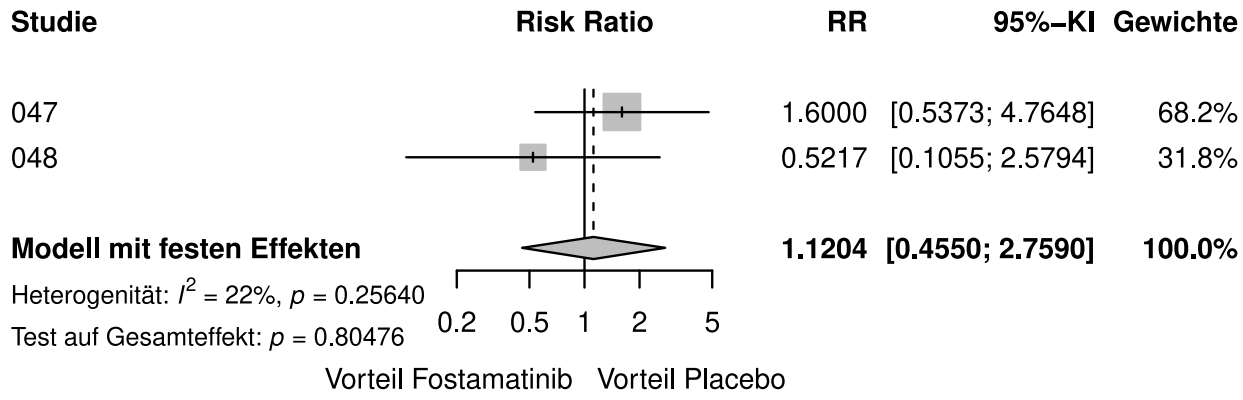
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Diarrhoea 1



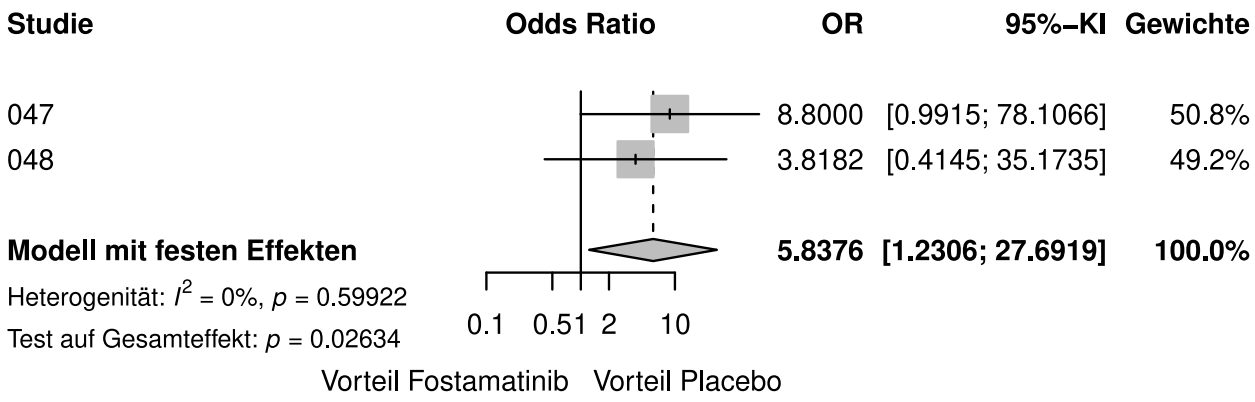
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Diarrhoea 1



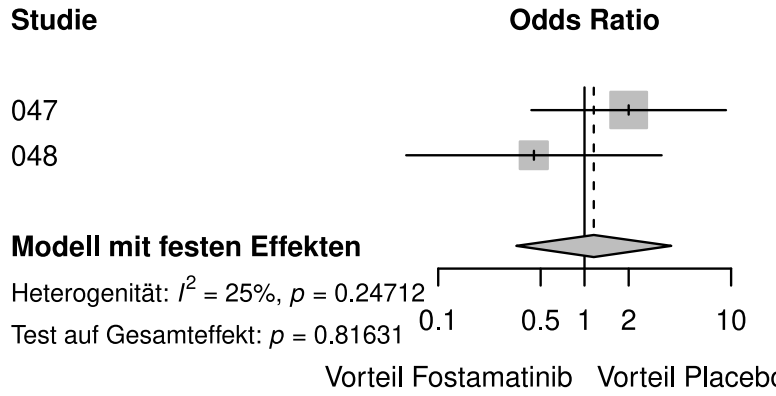
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Diarrhoea 2



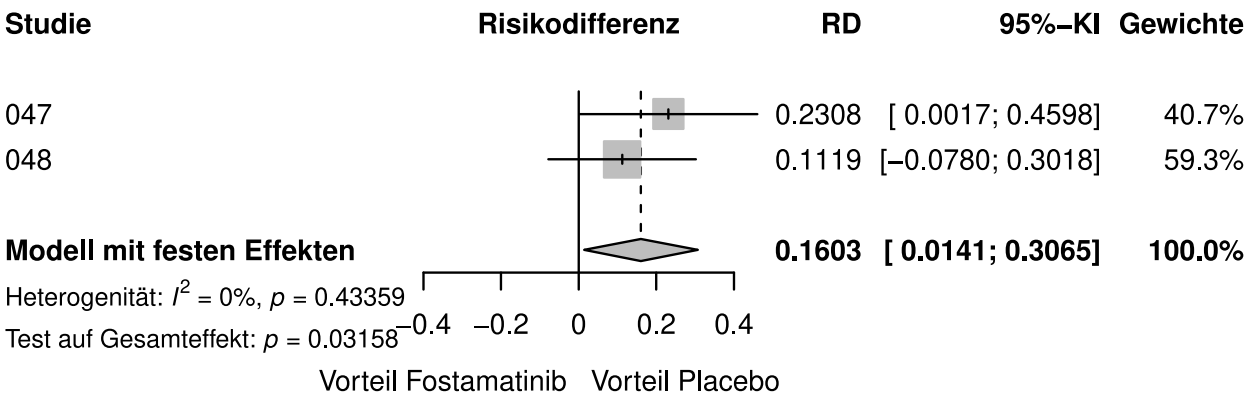
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Diarrhoea 2



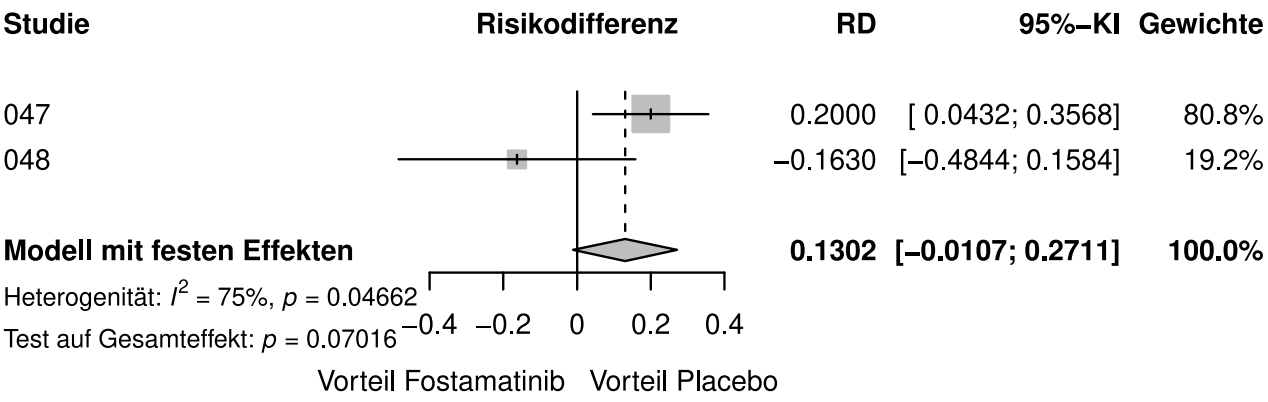
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Diarrhoea 3



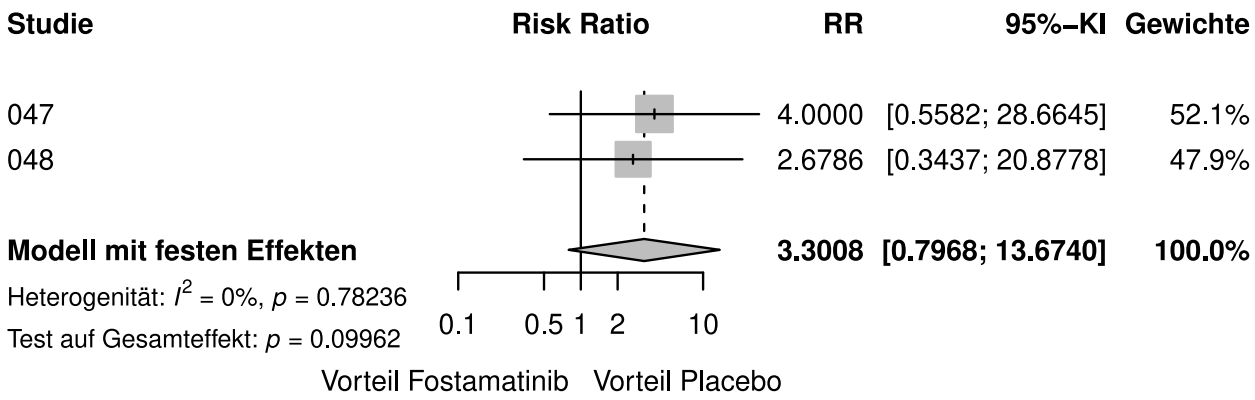
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Diarrhoea 3



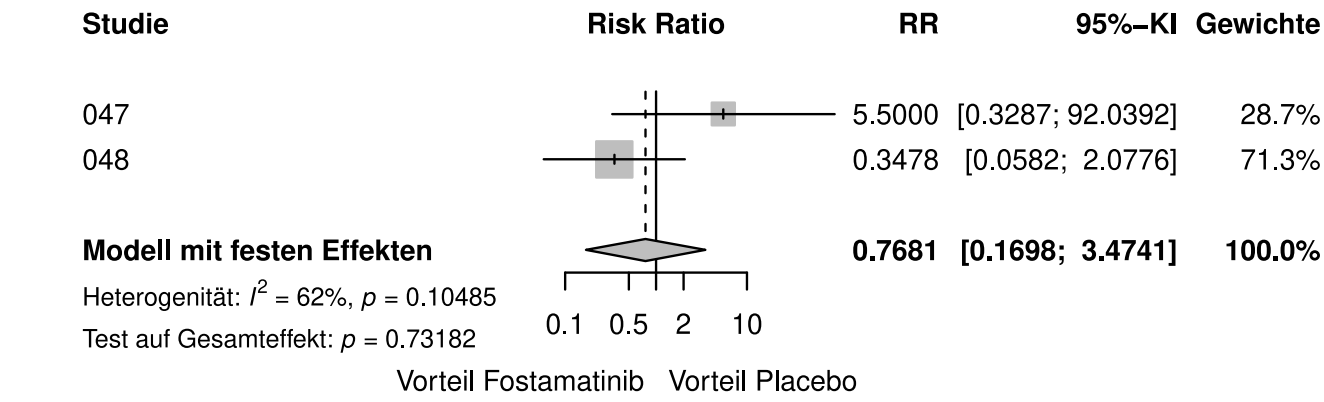
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Hypertension 7



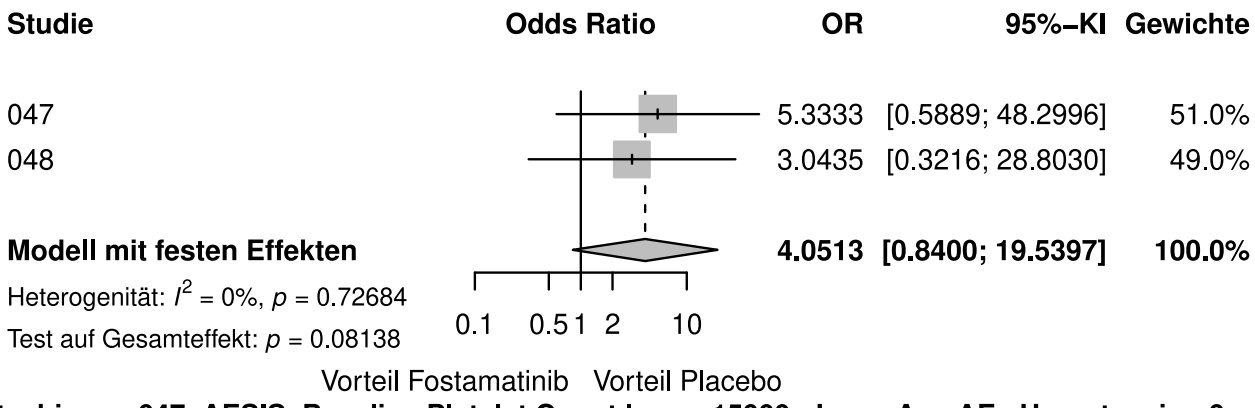
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Hypertension 7



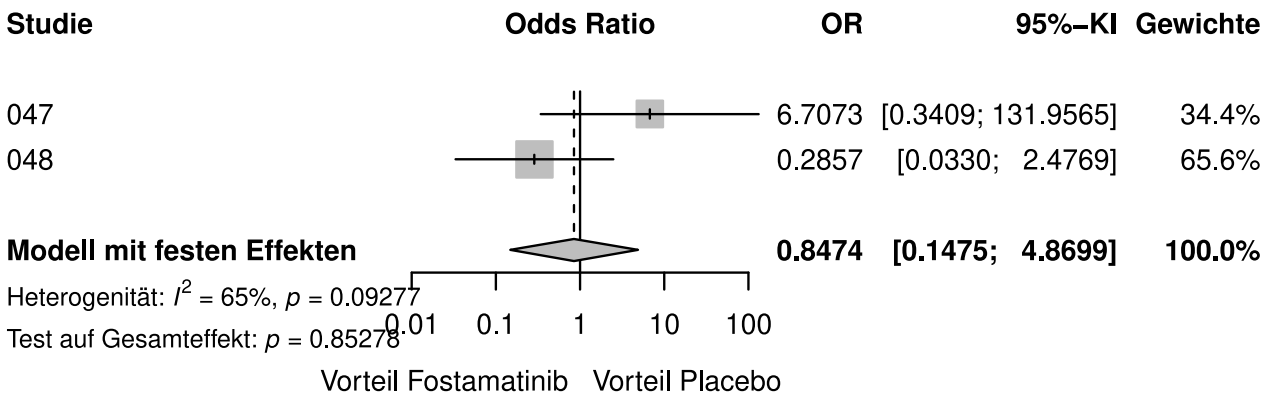
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Hypertension 8



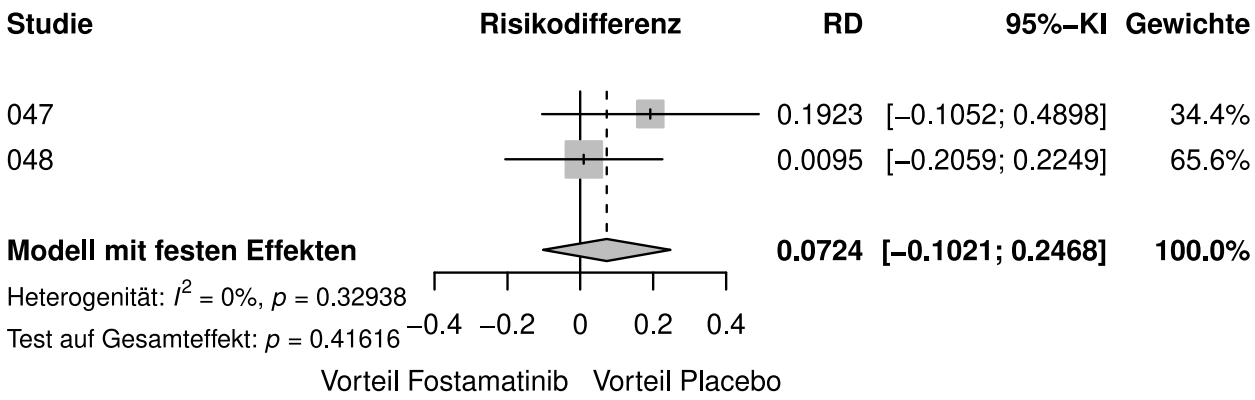
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Hypertension 8



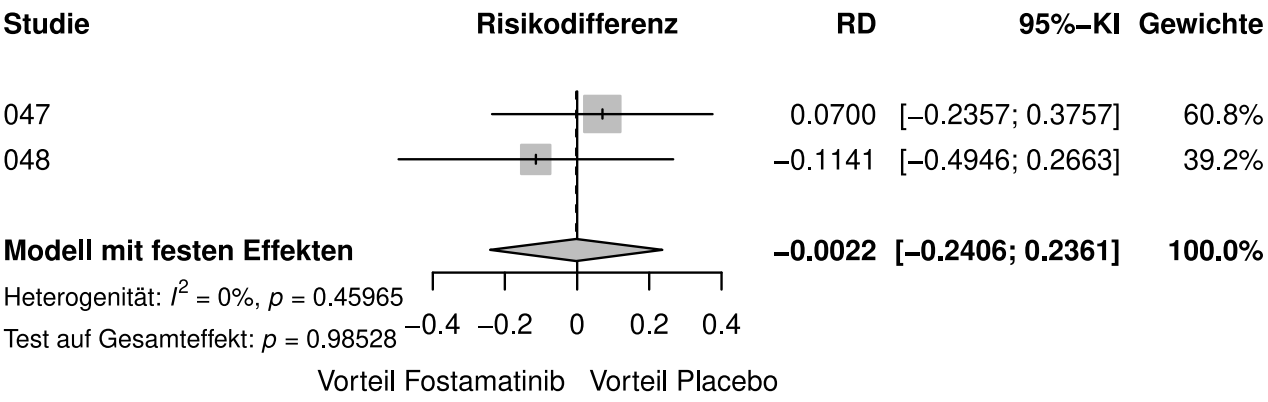
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Hypertension 9



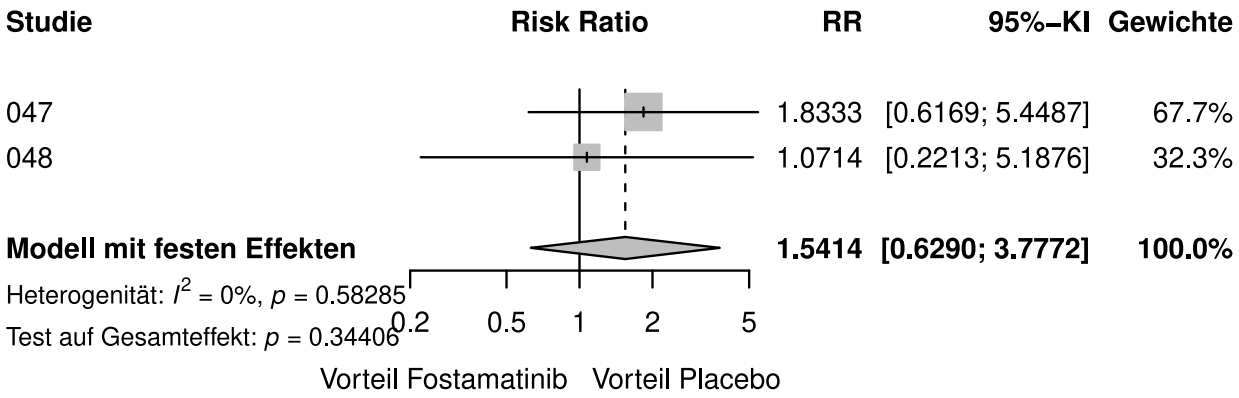
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Hypertension 9



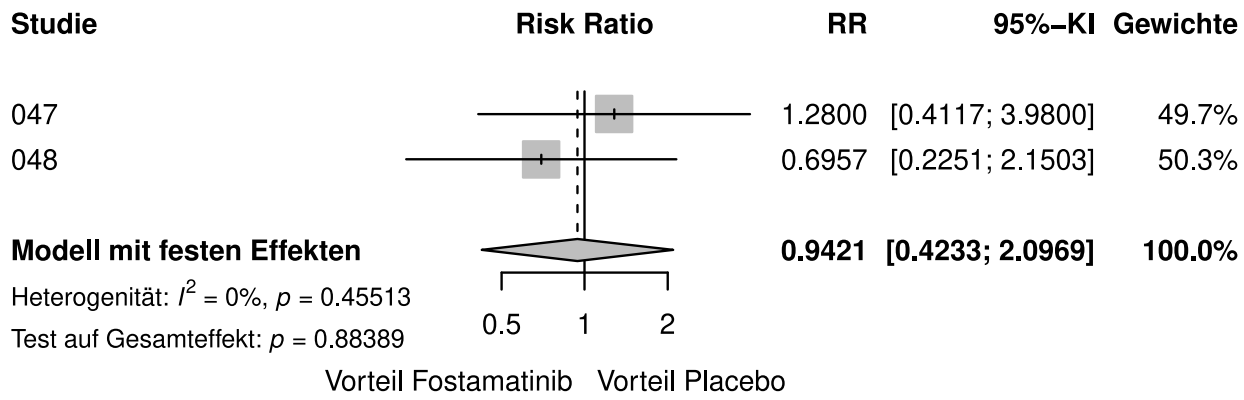
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Infections and Infestations 13



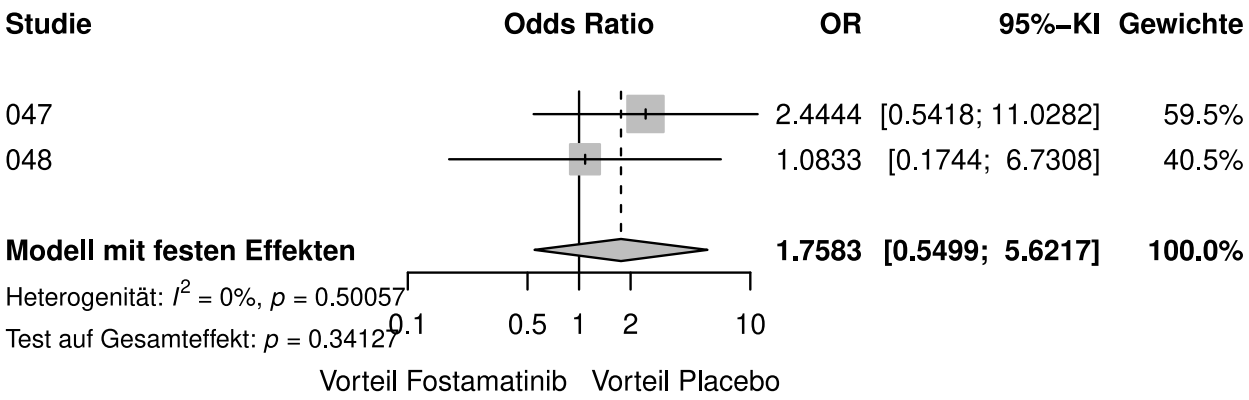
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Infections and Infestations 13



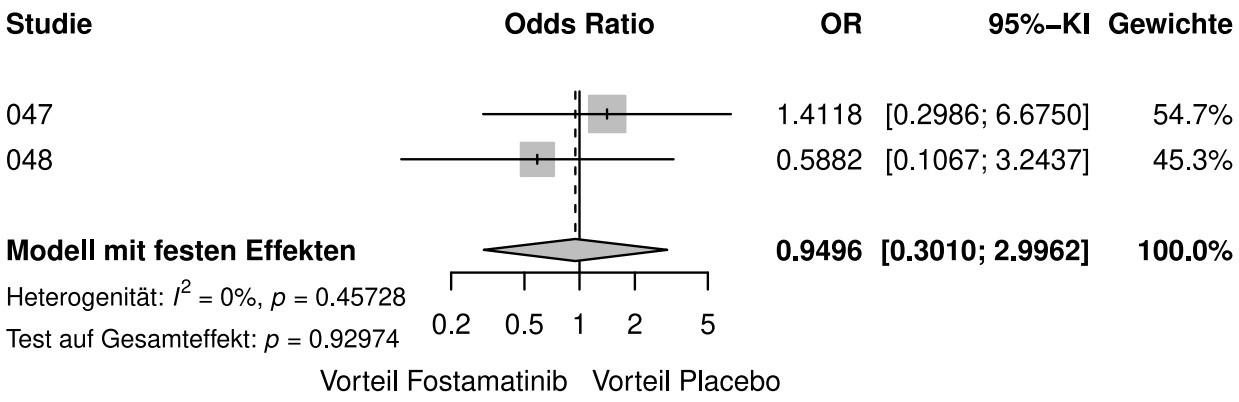
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Infections and Infestations 14



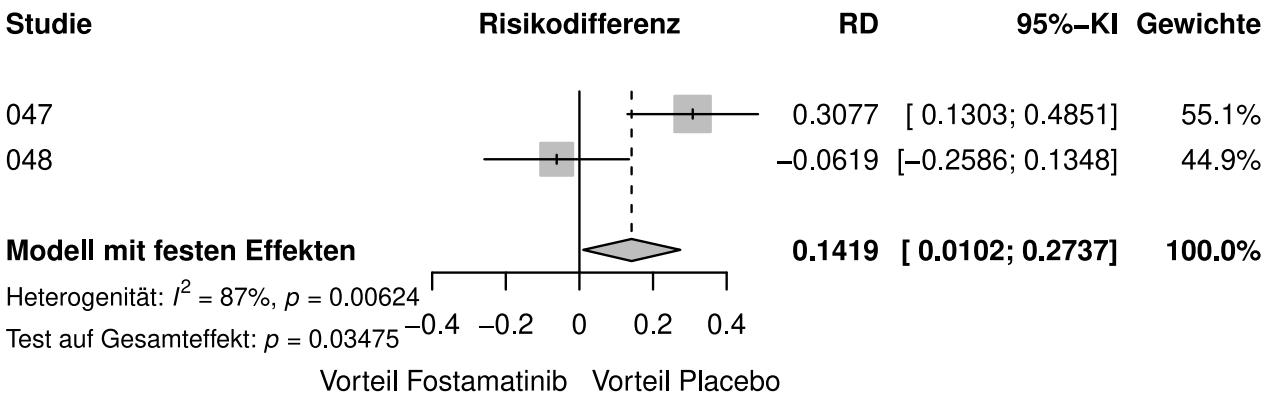
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Infections and Infestations 14



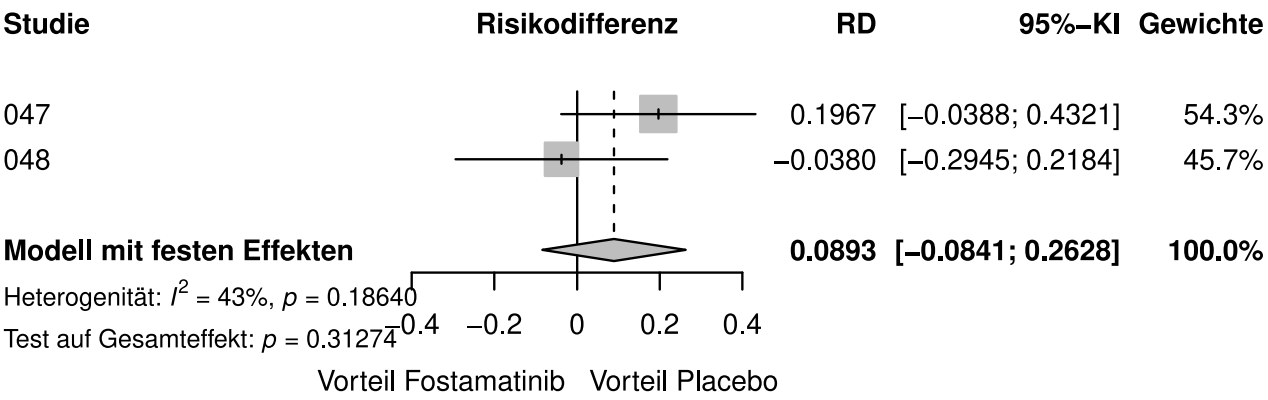
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Infections and Infestations 15



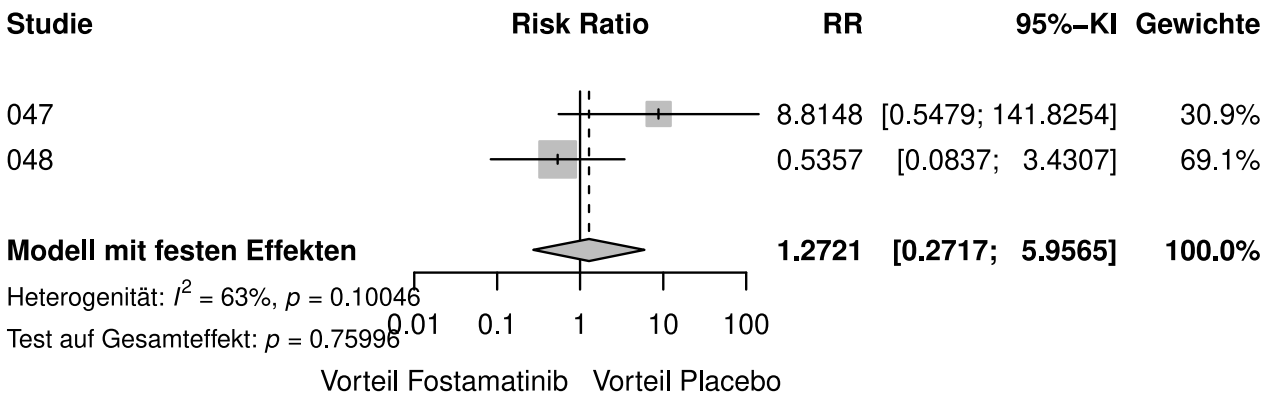
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Infections and Infestations 15



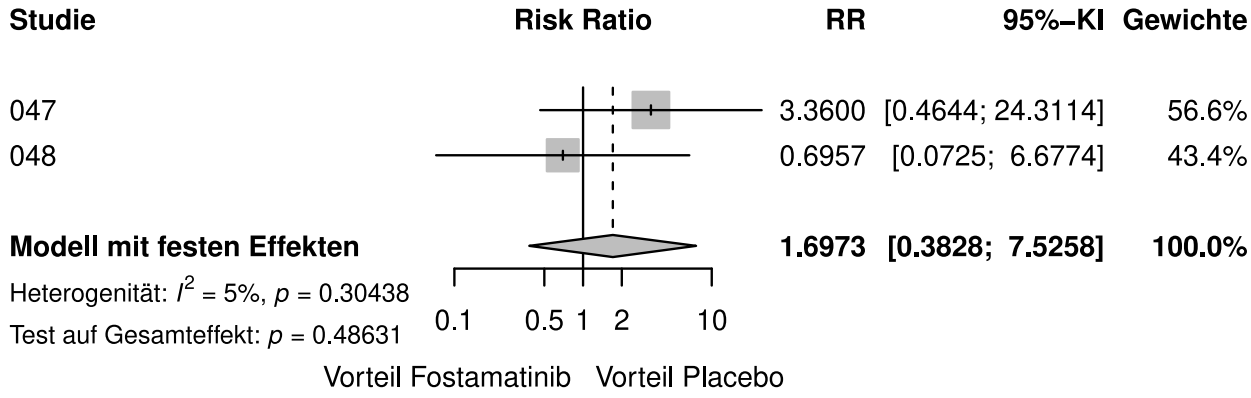
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Nausea 19



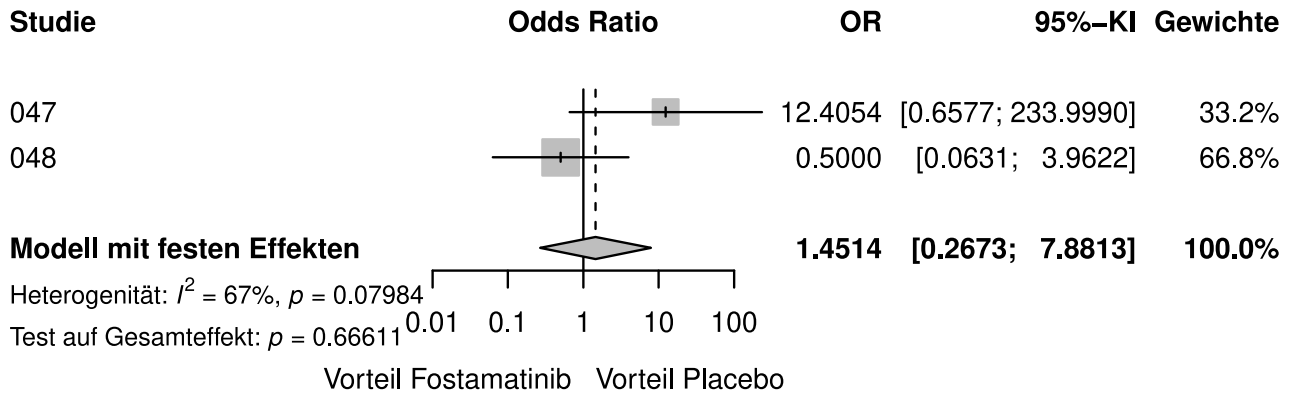
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Nausea 19



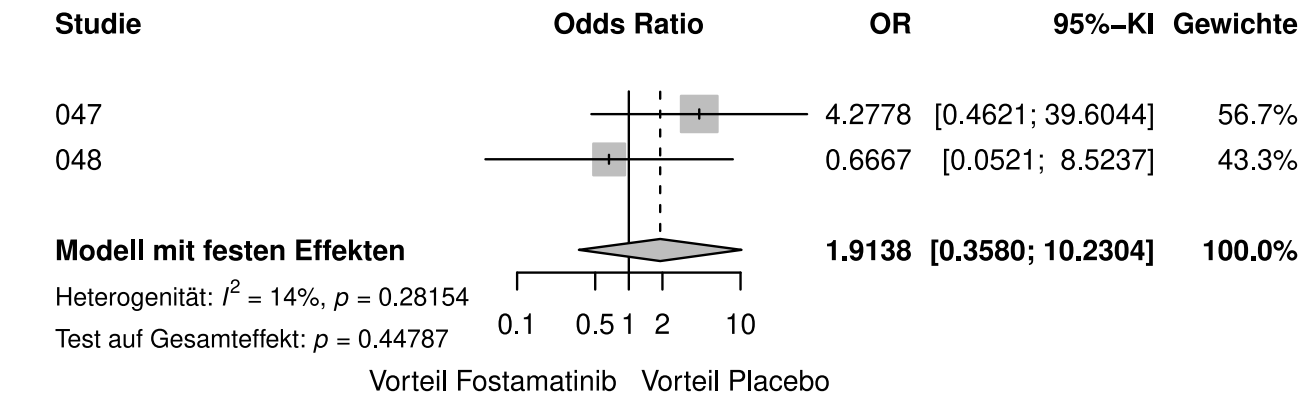
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Nausea 20



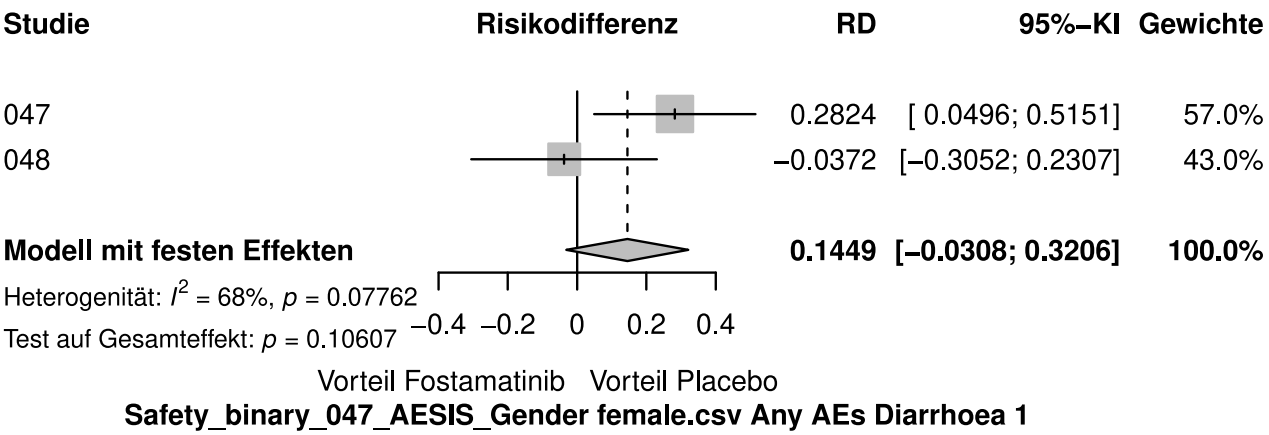
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Nausea 20



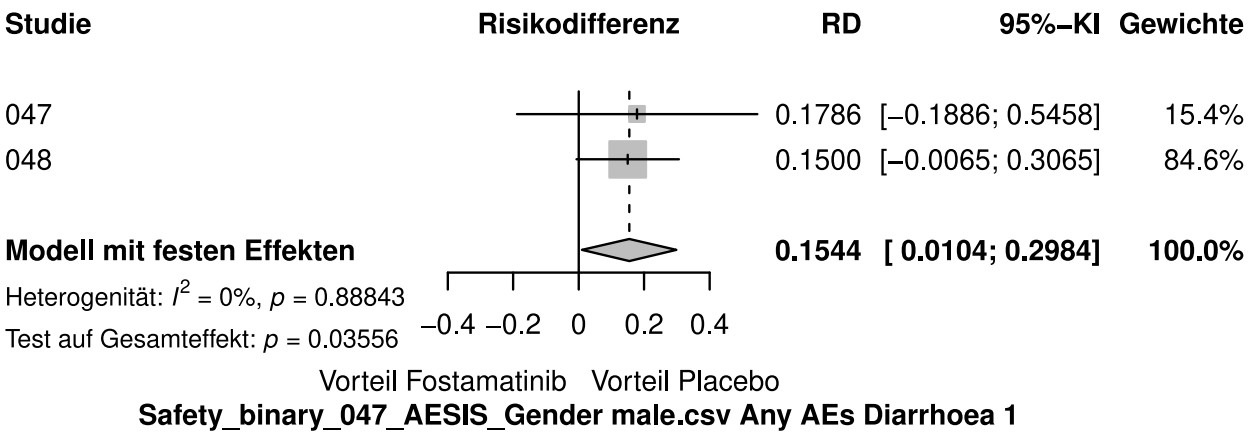
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count larger 15000 uL.csv Any AEs Nausea 21



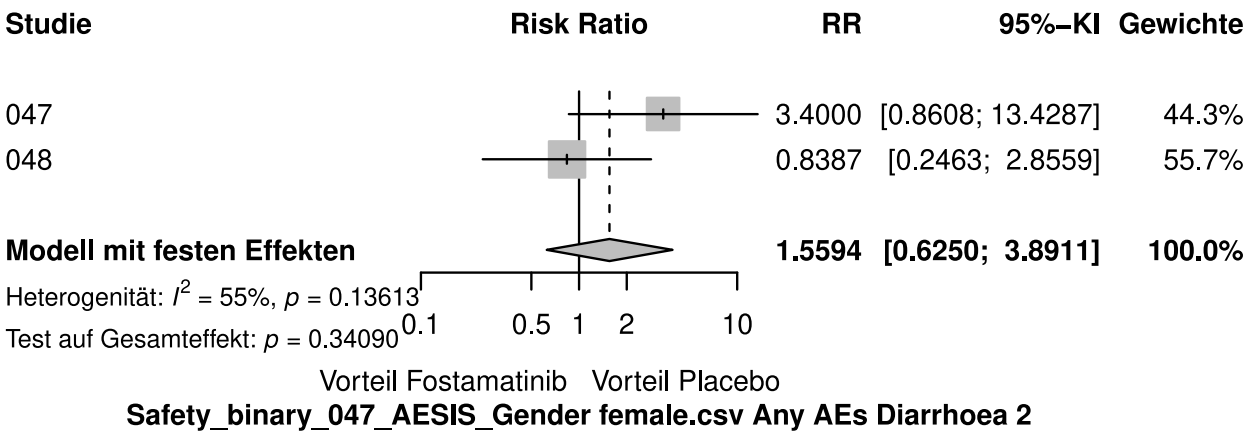
Safety_binary_047_AESIS_Baseline Platelet Count smaller 15000 uL.csv Any AEs Nausea 21



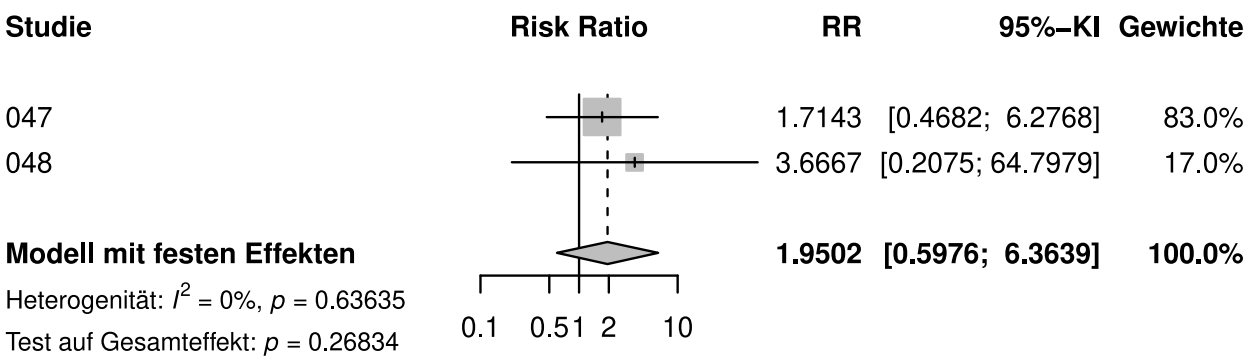
Safety_binary_047_AESIS_Gender female.csv Any AEs Diarrhoea 1



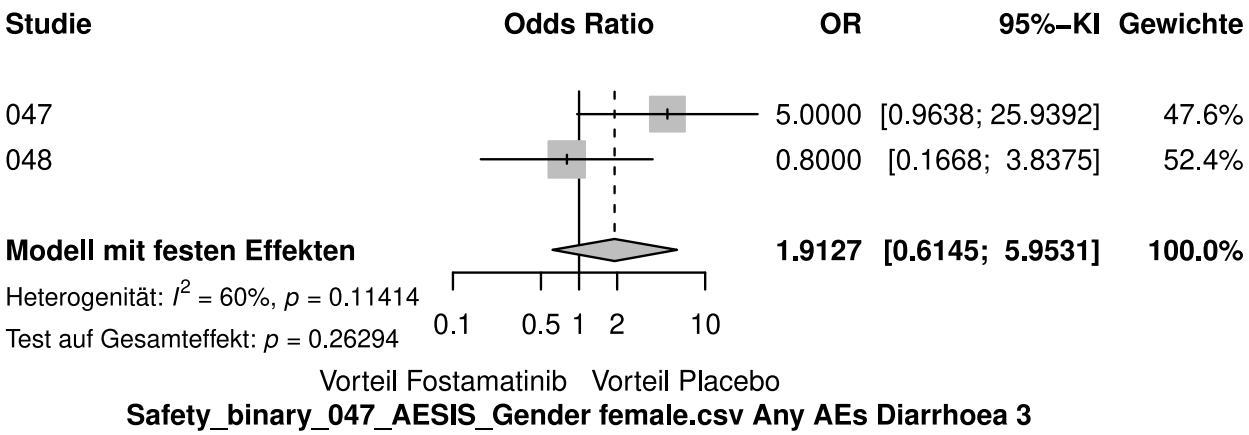
Safety_binary_047_AESIS_Gender male.csv Any AEs Diarrhoea 1



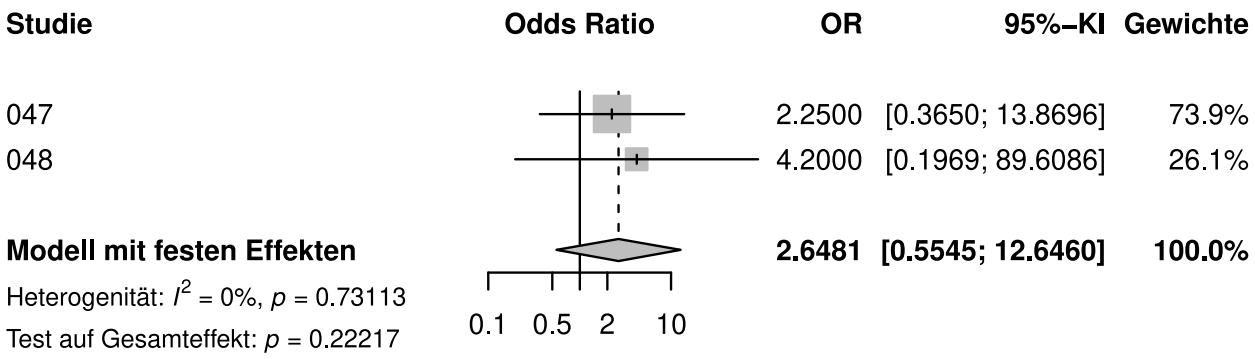
Safety_binary_047_AESIS_Gender female.csv Any AEs Diarrhoea 2



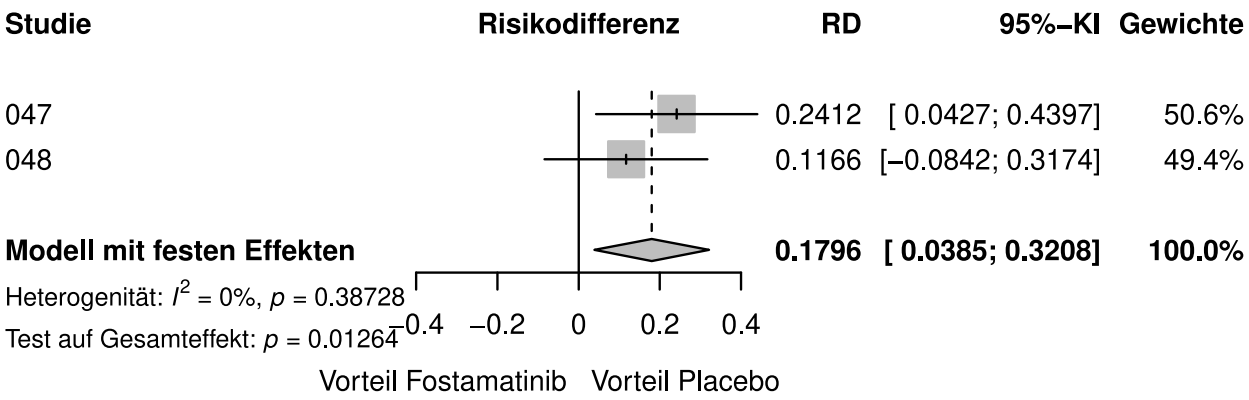
Safety_binary_047_AESIS_Gender male.csv Any AEs Diarrhoea 2



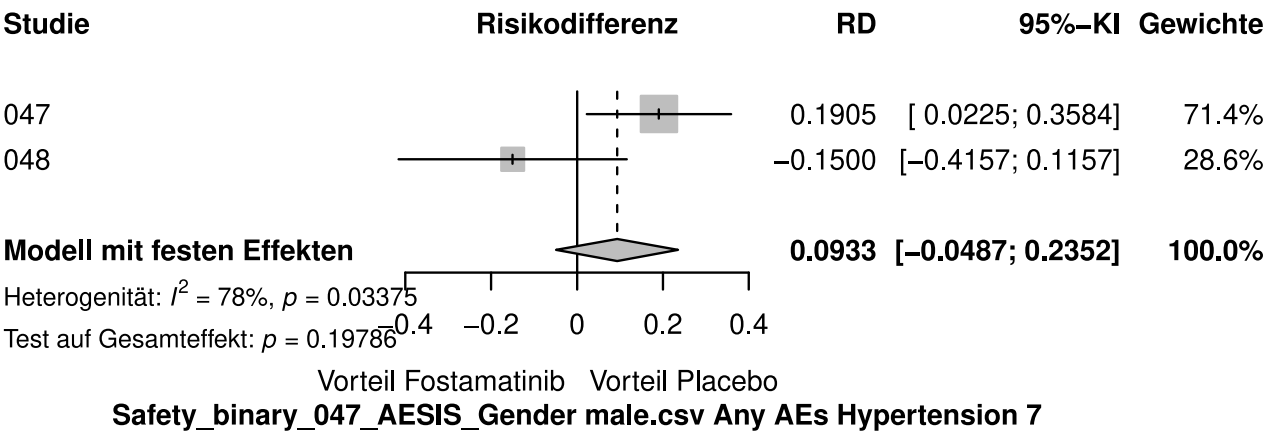
Safety_binary_047_AESIS_Gender female.csv Any AEs Diarrhoea 3



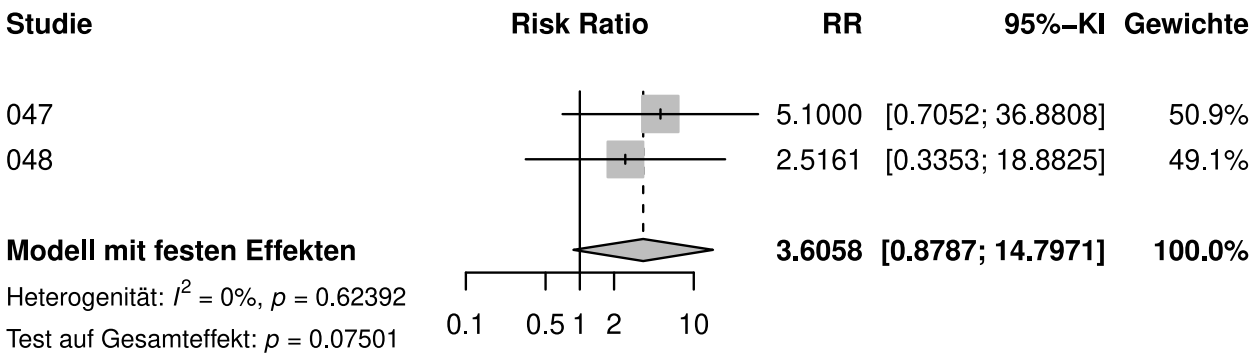
Safety_binary_047_AESIS_Gender male.csv Any AEs Diarrhoea 3



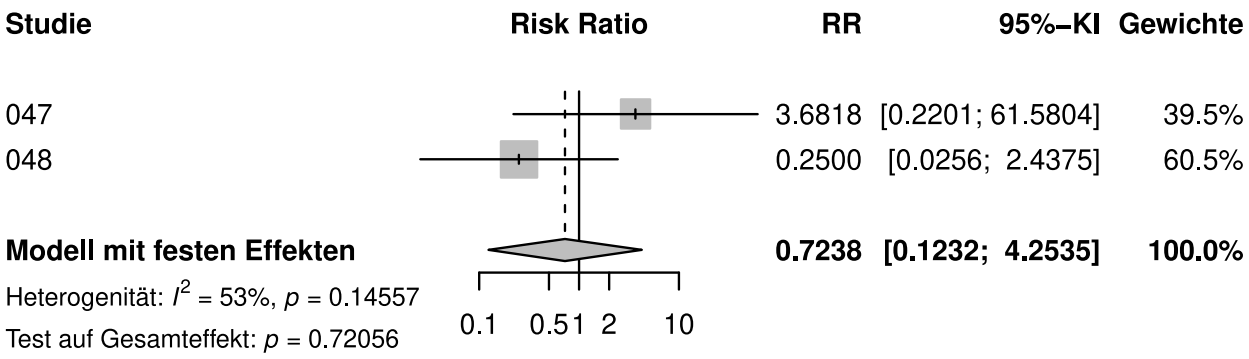
Safety_binary_047_AESIS_Gender female.csv Any AEs Hypertension 7



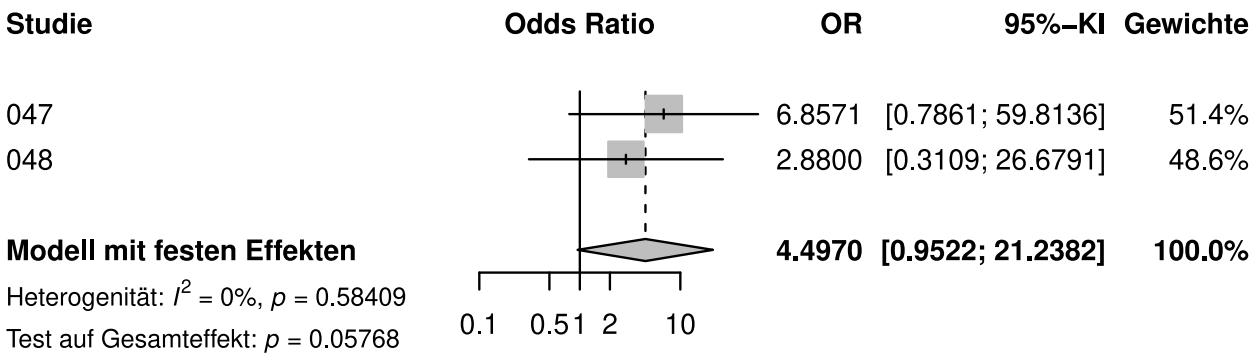
Safety_binary_047_AESIS_Gender male.csv Any AEs Hypertension 7



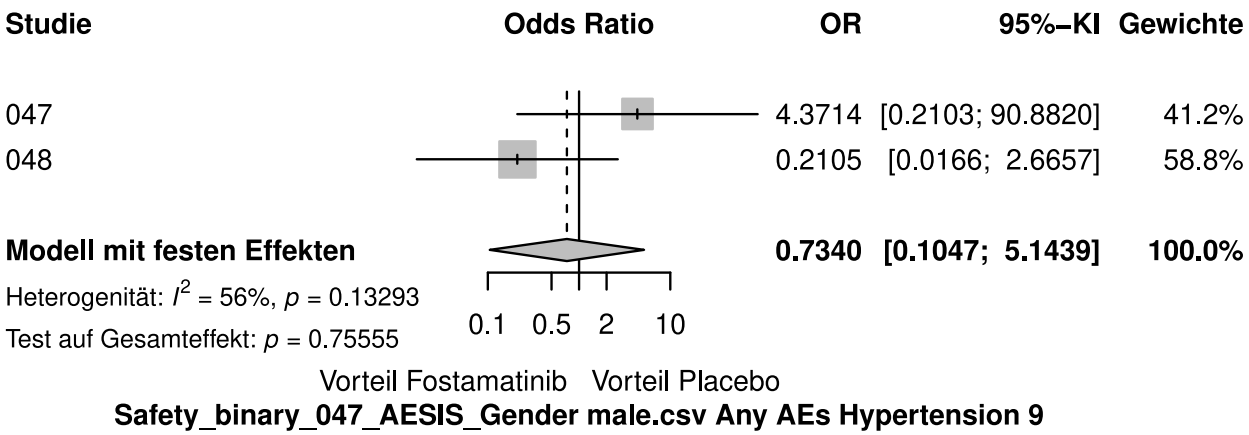
Safety_binary_047_AESIS_Gender female.csv Any AEs Hypertension 8



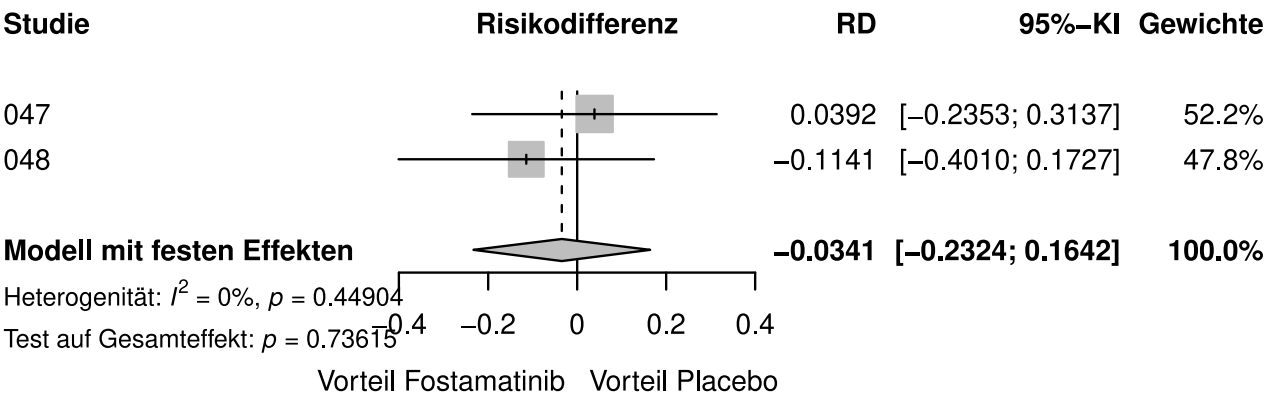
Safety_binary_047_AESIS_Gender male.csv Any AEs Hypertension 8



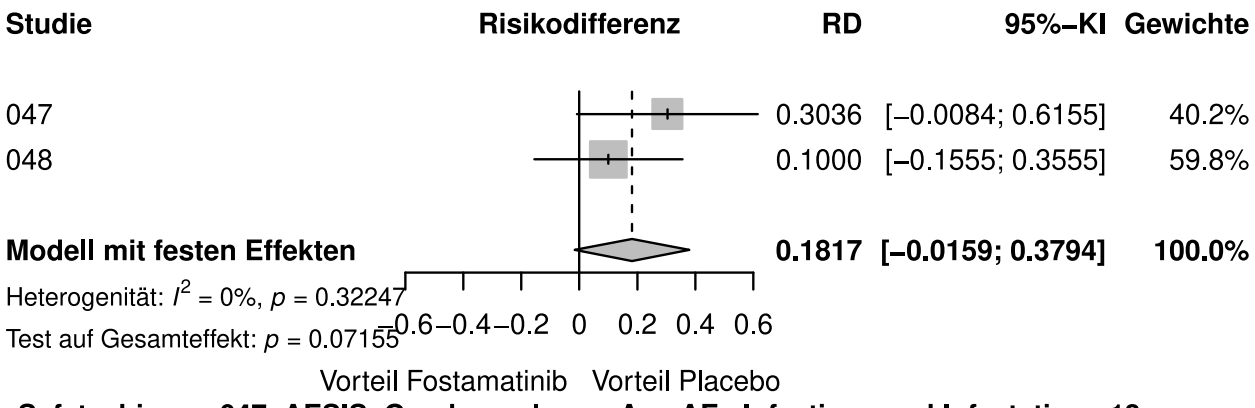
Safety_binary_047_AESIS_Gender female.csv Any AEs Hypertension 9



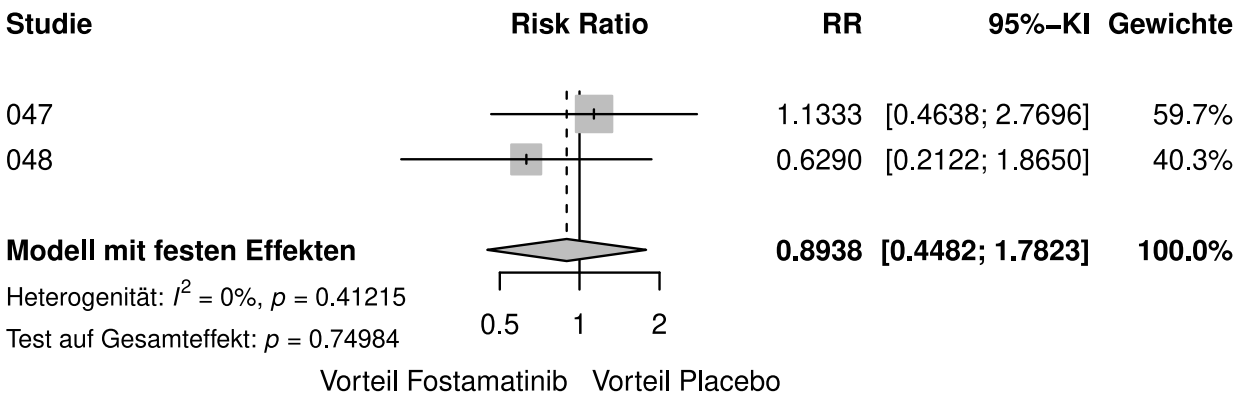
Safety_binary_047_AESIS_Gender male.csv Any AEs Hypertension 9



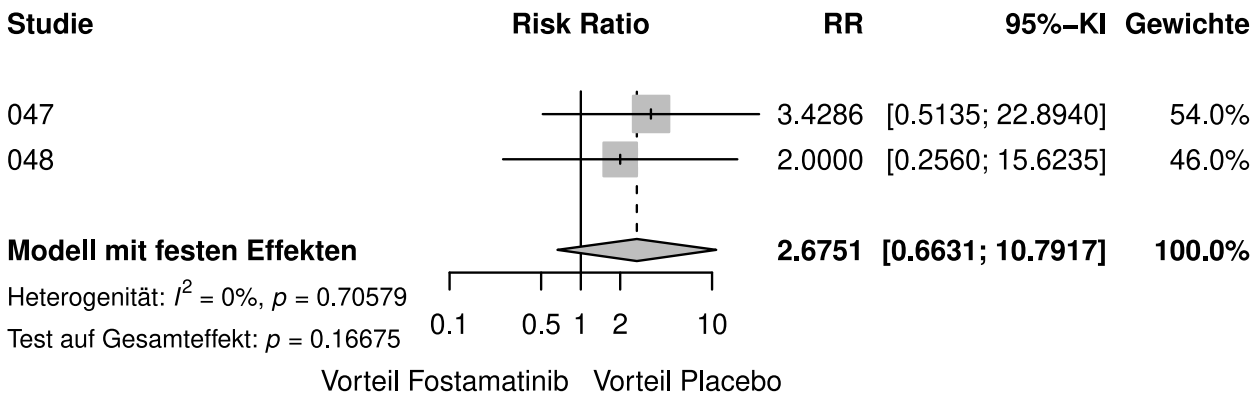
Safety_binary_047_AESIS_Gender female.csv Any AEs Infections and Infestations 13



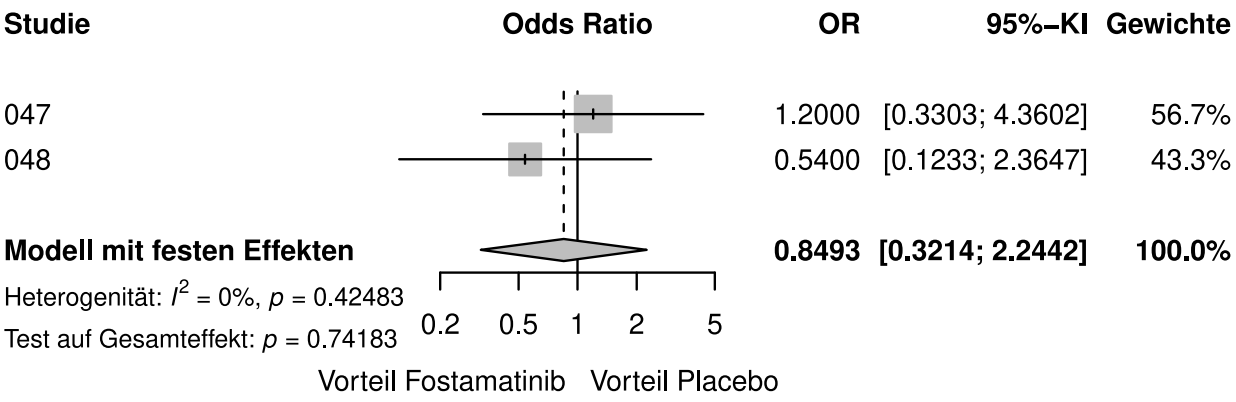
Safety_binary_047_AESIS_Gender male.csv Any AEs Infections and Infestations 13



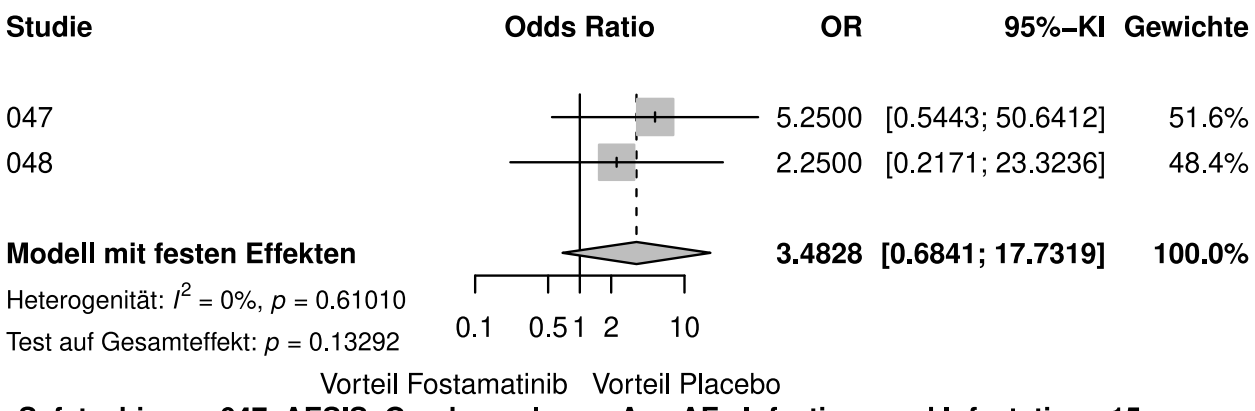
Safety_binary_047_AESIS_Gender female.csv Any AEs Infections and Infestations 14



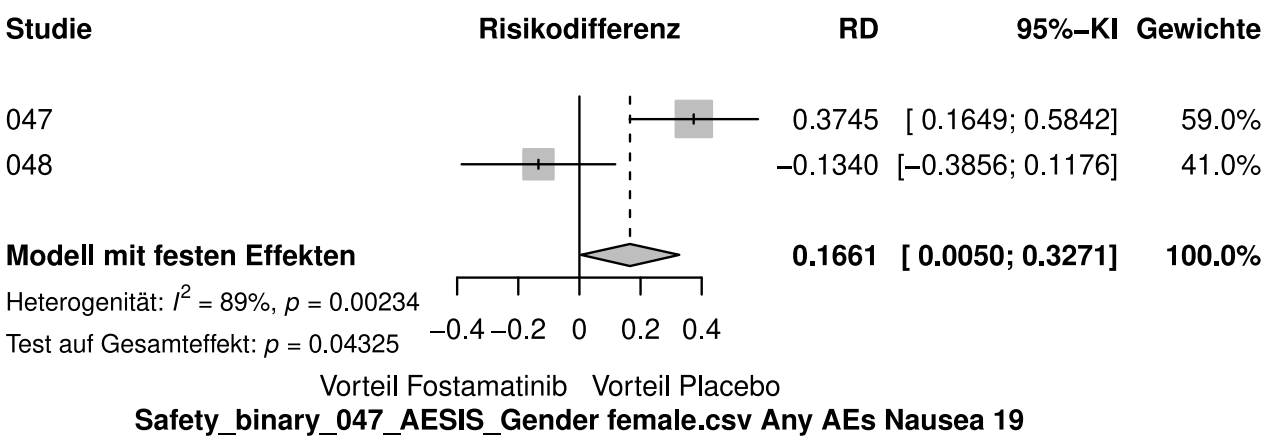
Safety_binary_047_AESIS_Gender male.csv Any AEs Infections and Infestations 14



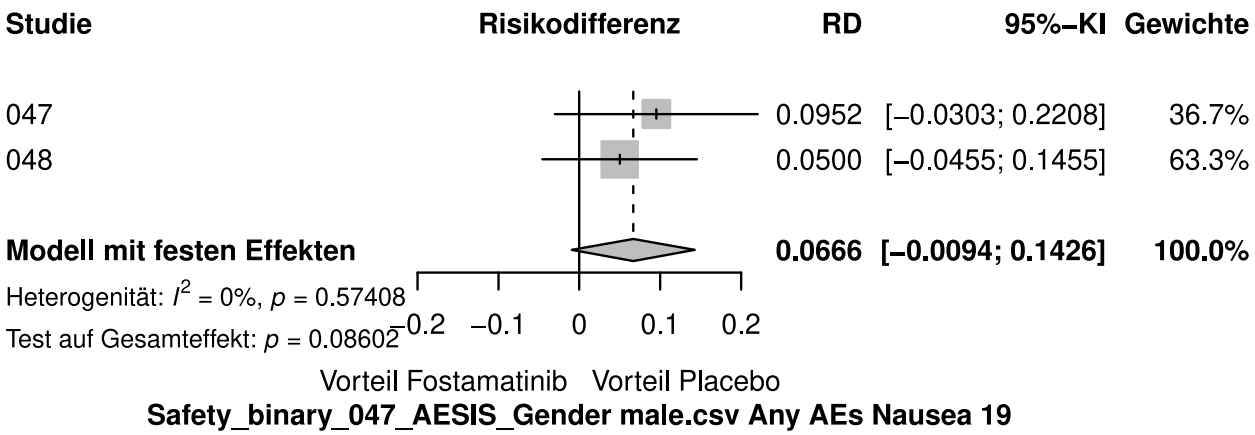
Safety_binary_047_AESIS_Gender female.csv Any AEs Infections and Infestations 15



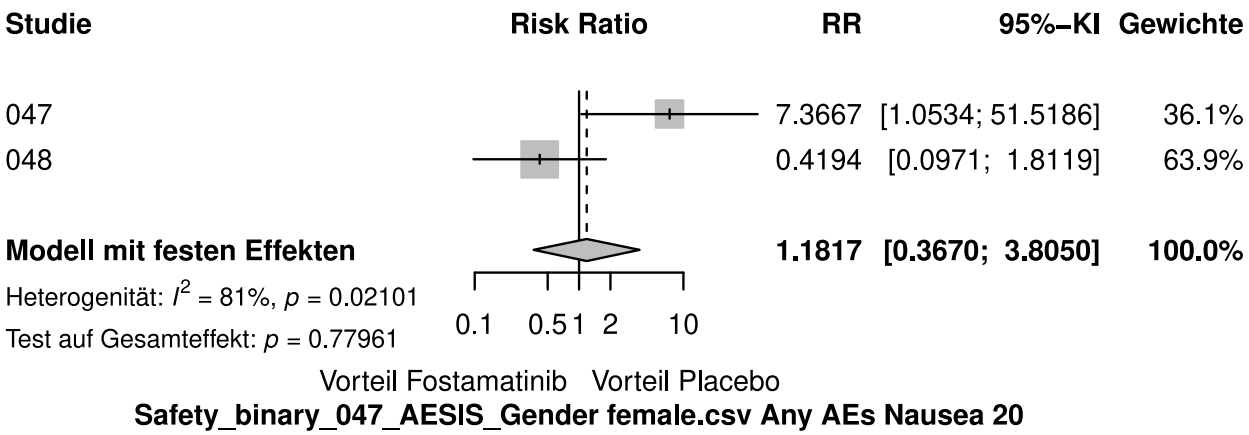
Safety_binary_047_AESIS_Gender male.csv Any AEs Infections and Infestations 15



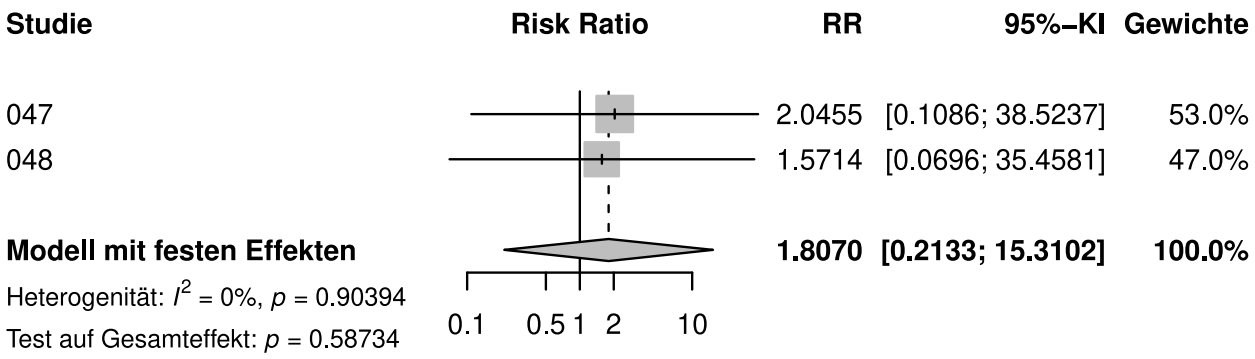
Safety_binary_047_AESIS_Gender female.csv Any AEs Nausea 19



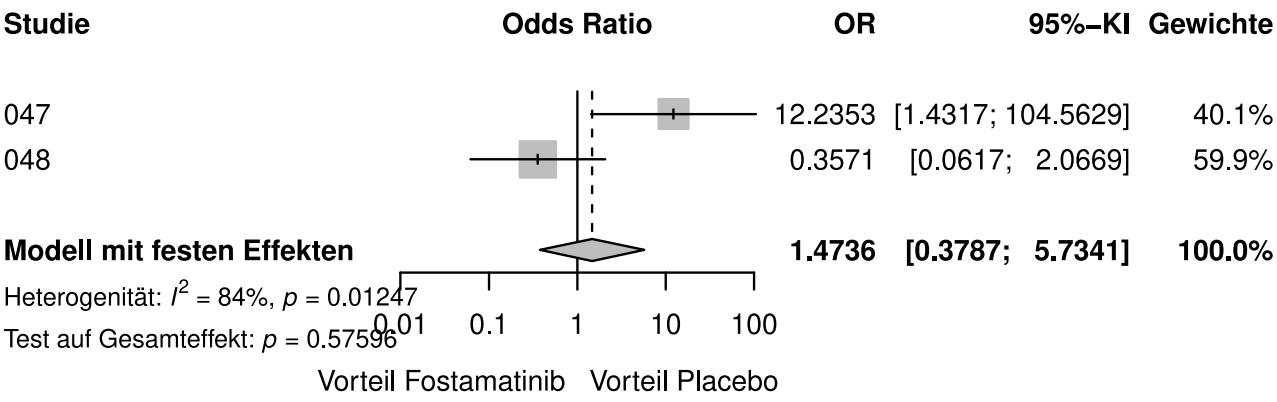
Safety_binary_047_AESIS_Gender male.csv Any AEs Nausea 19



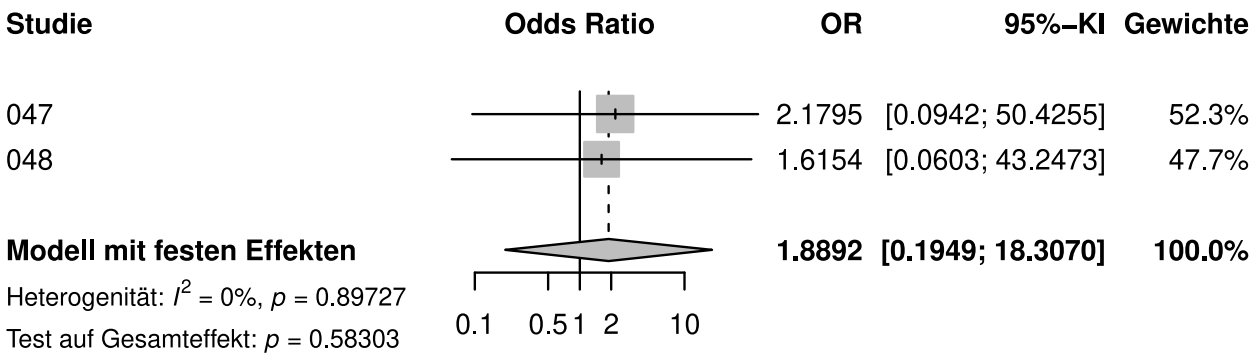
Safety_binary_047_AESIS_Gender female.csv Any AEs Nausea 20



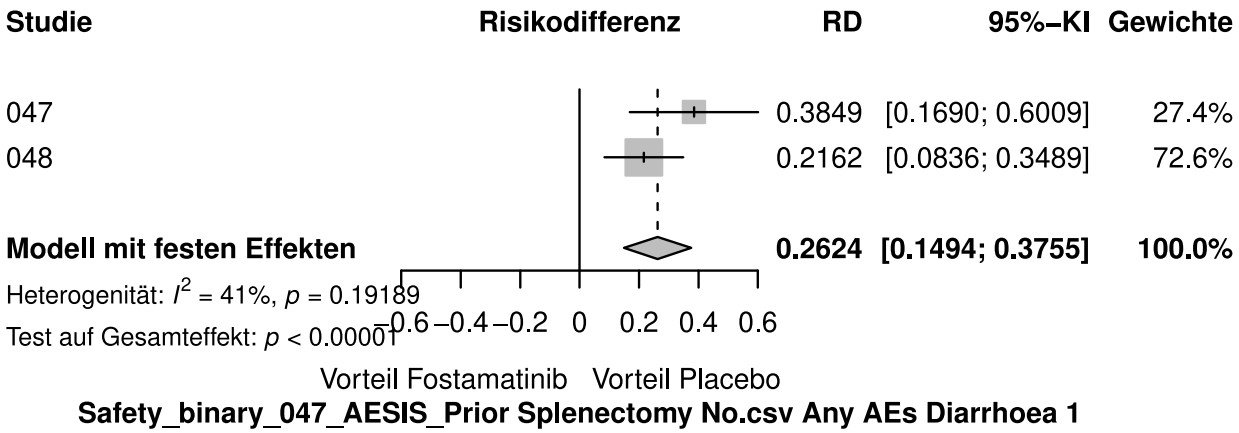
Safety_binary_047_AESIS_Gender male.csv Any AEs Nausea 20



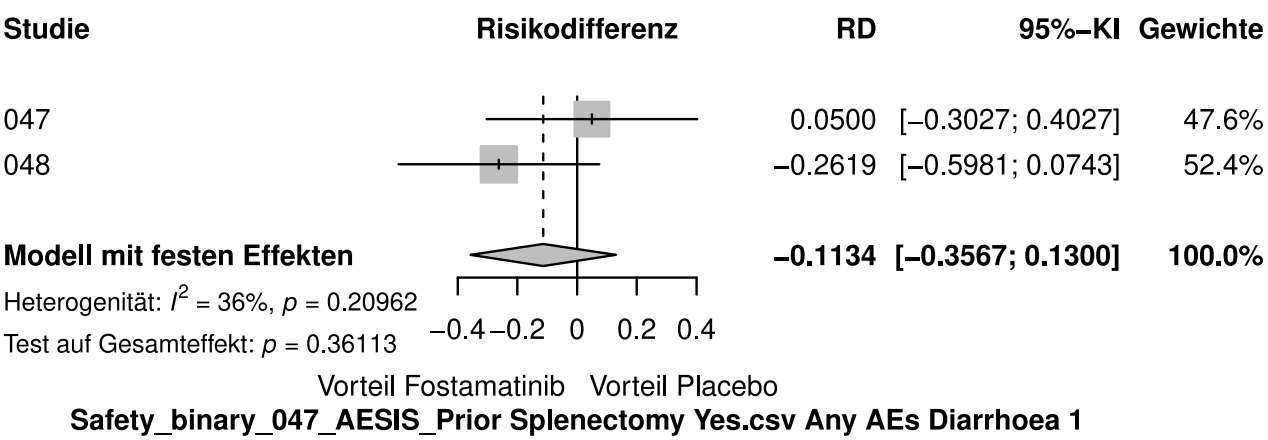
Safety_binary_047_AESIS_Gender female.csv Any AEs Nausea 21



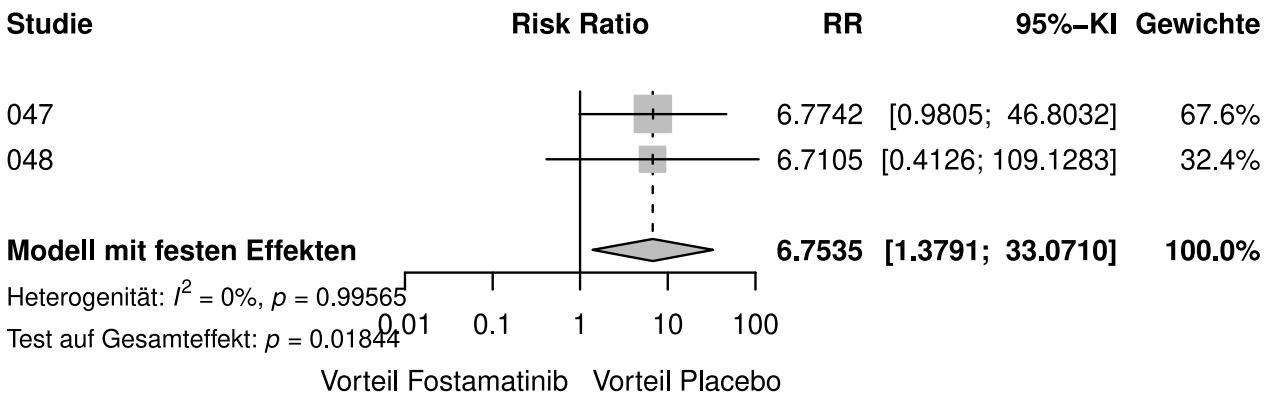
Safety_binary_047_AESIS_Gender male.csv Any AEs Nausea 21



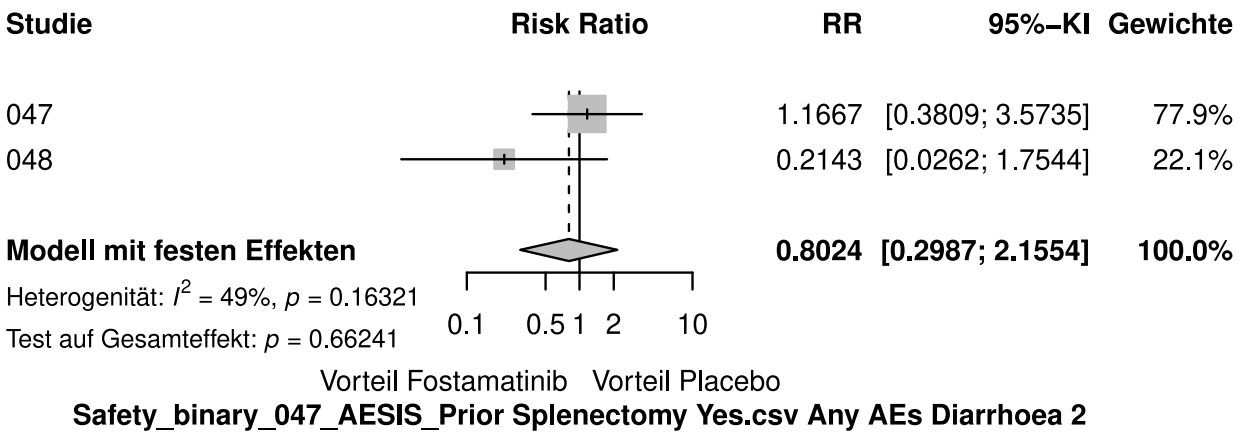
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Diarrhoea 1



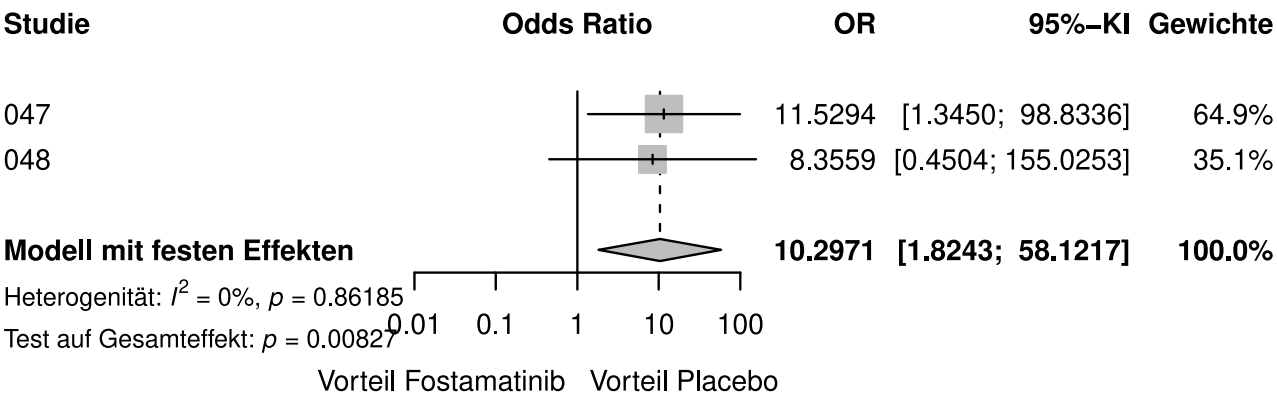
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Diarrhoea 1



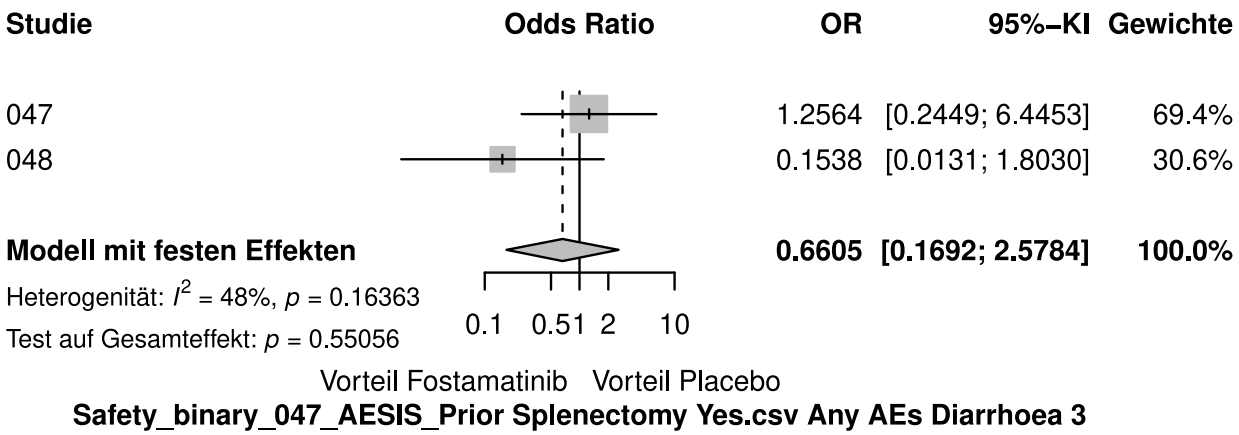
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Diarrhoea 2



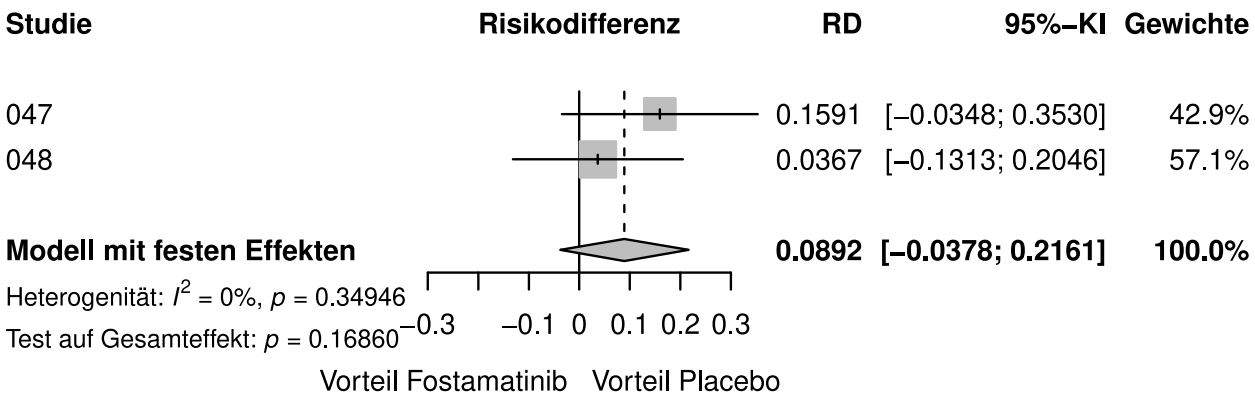
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Diarrhoea 2



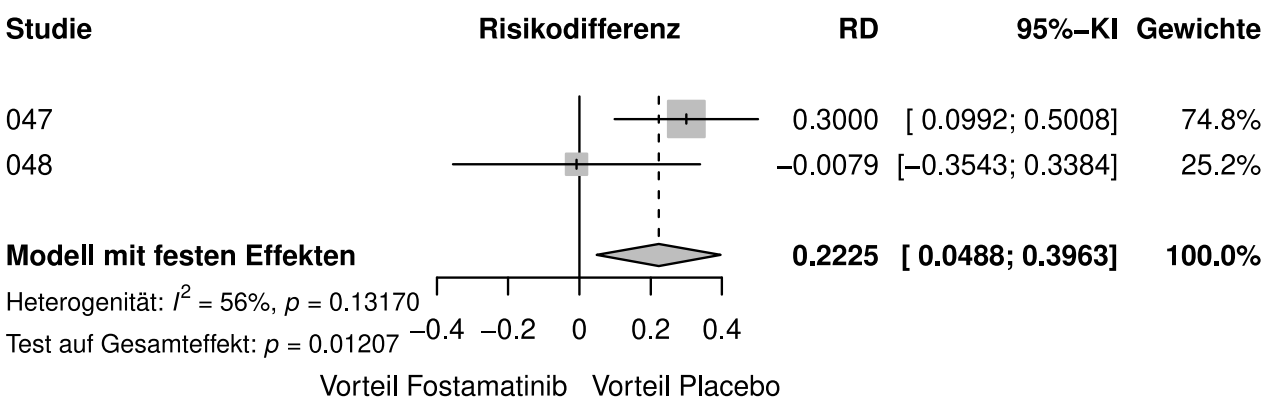
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Diarrhoea 3



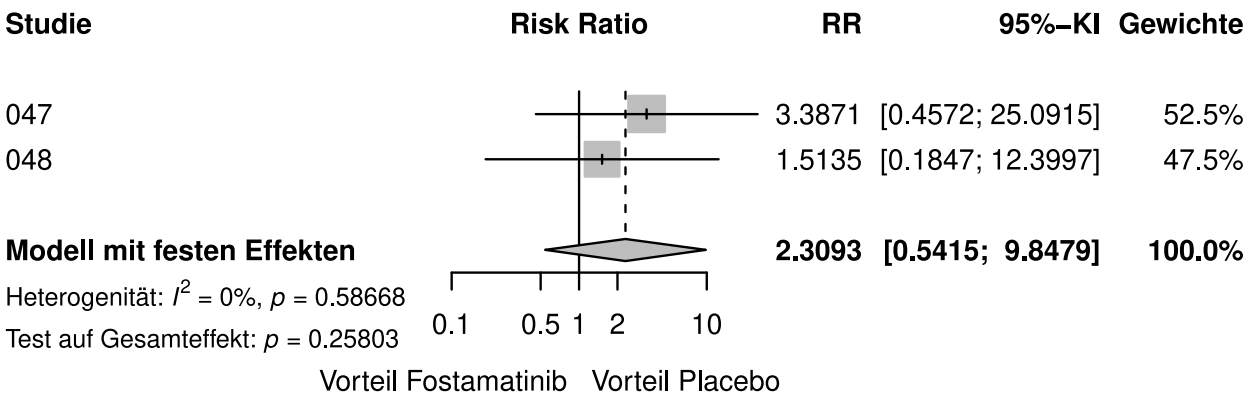
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Diarrhoea 3



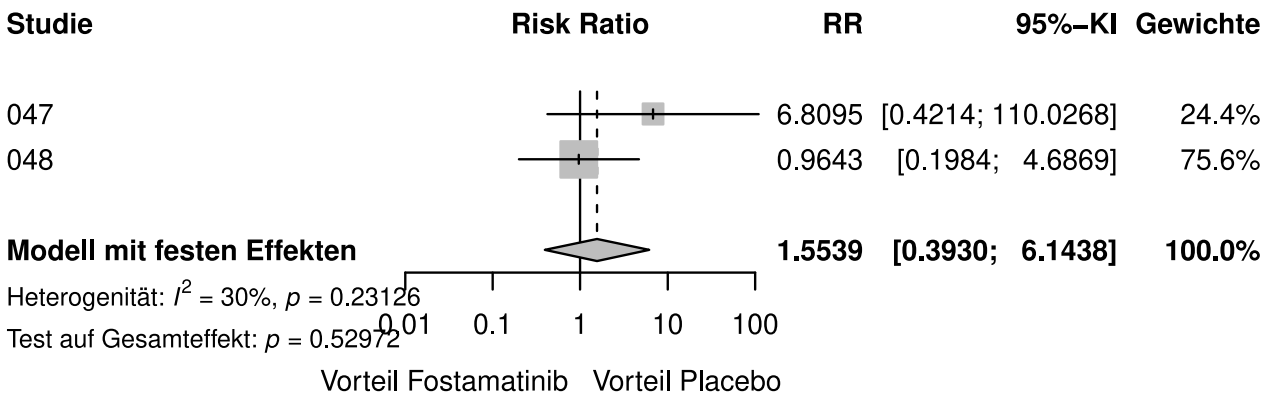
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Hypertension 7



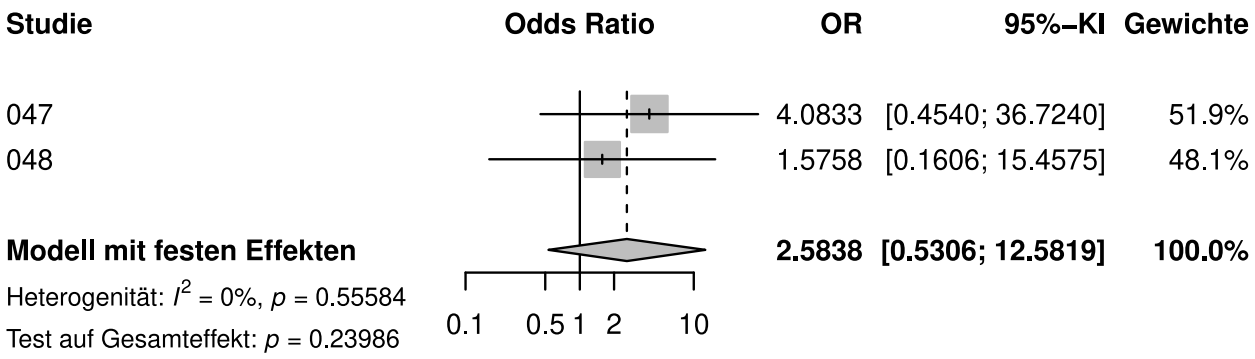
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Hypertension 7



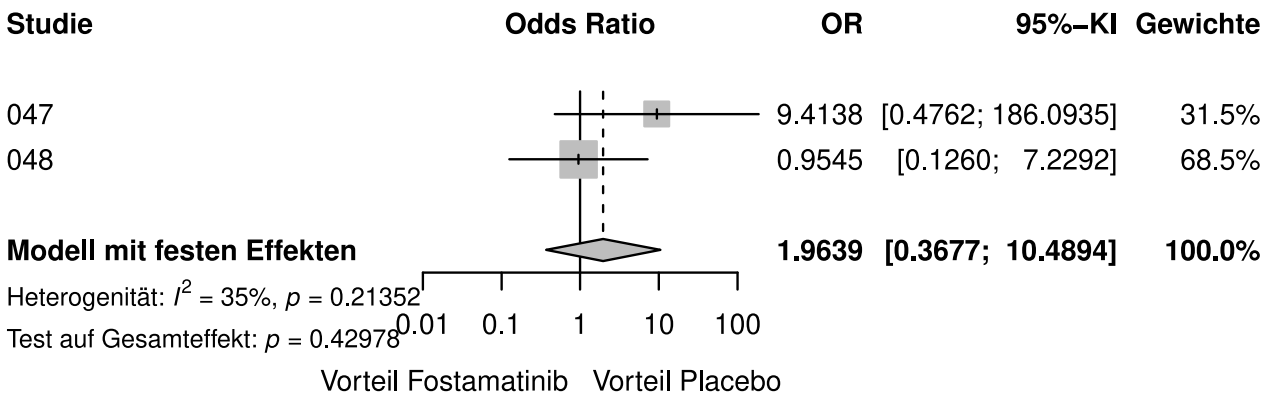
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Hypertension 8



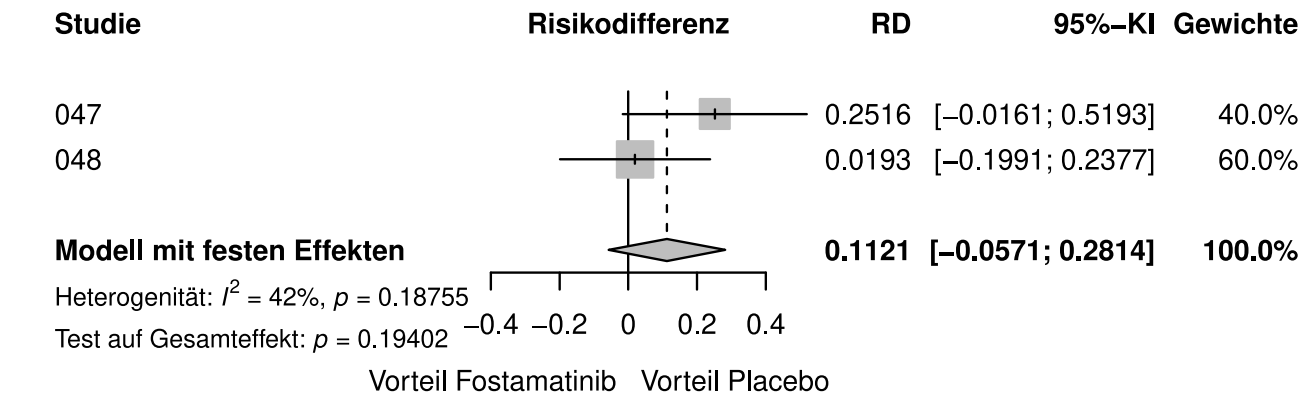
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Hypertension 8



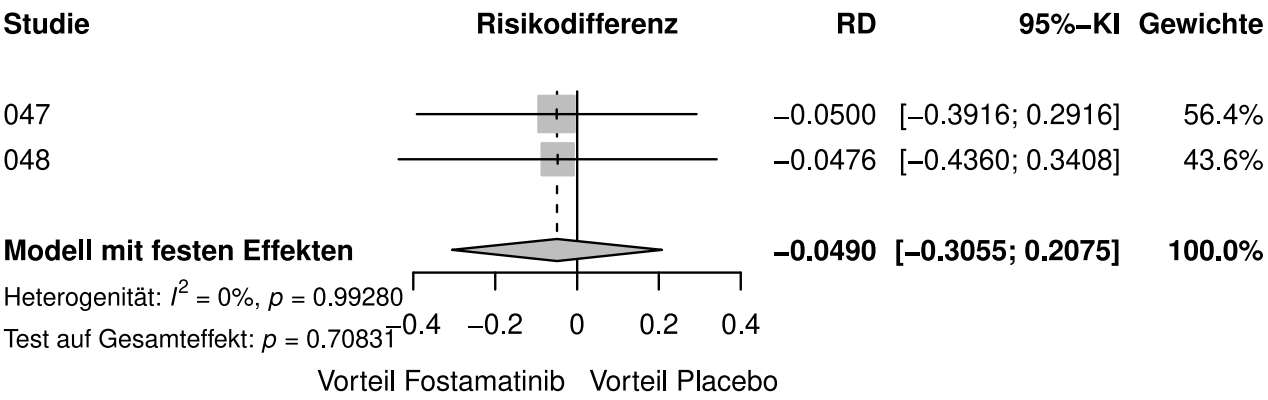
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Hypertension 9



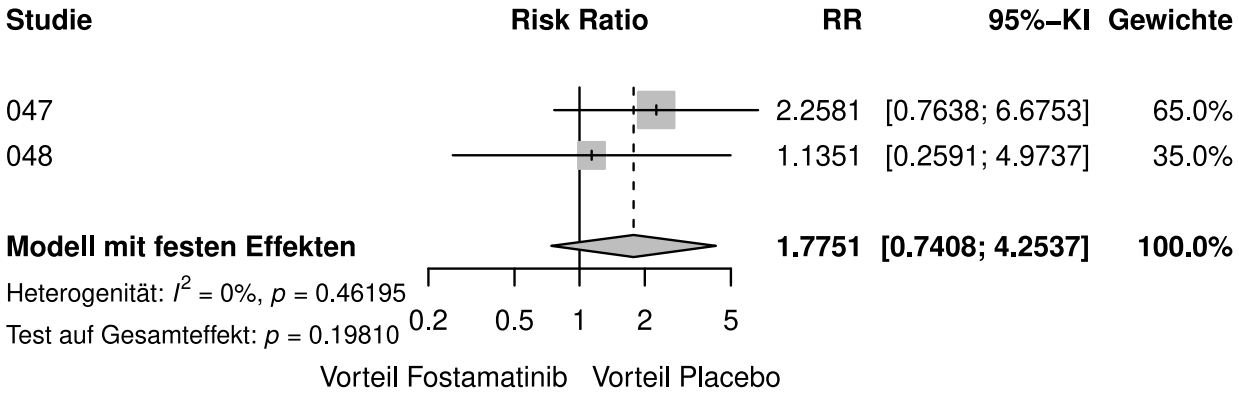
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Hypertension 9



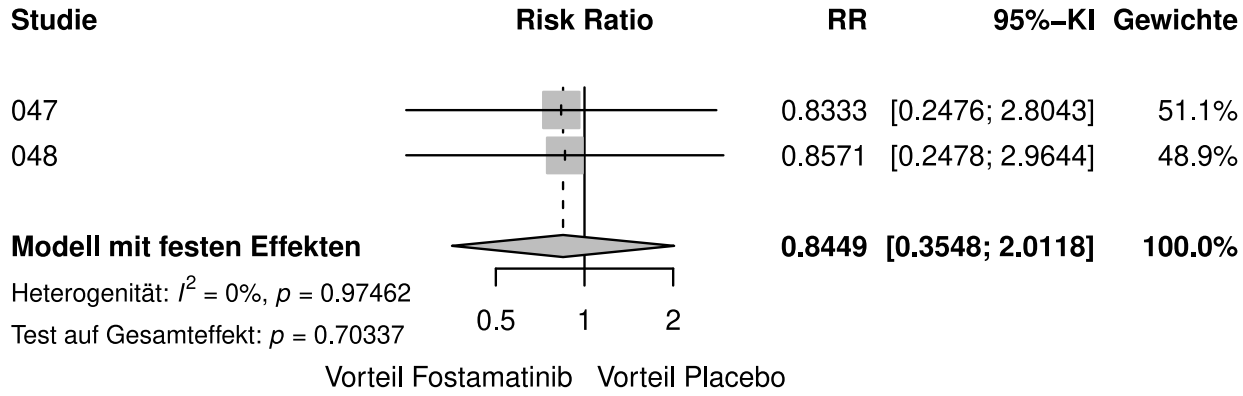
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Infections and Infestations 13



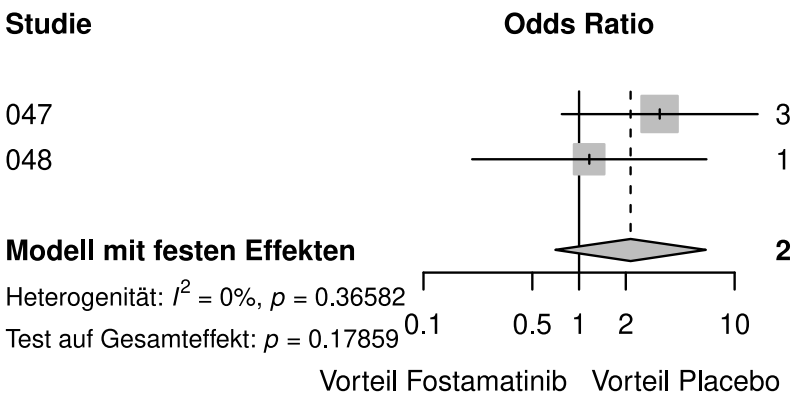
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Infections and Infestations 13



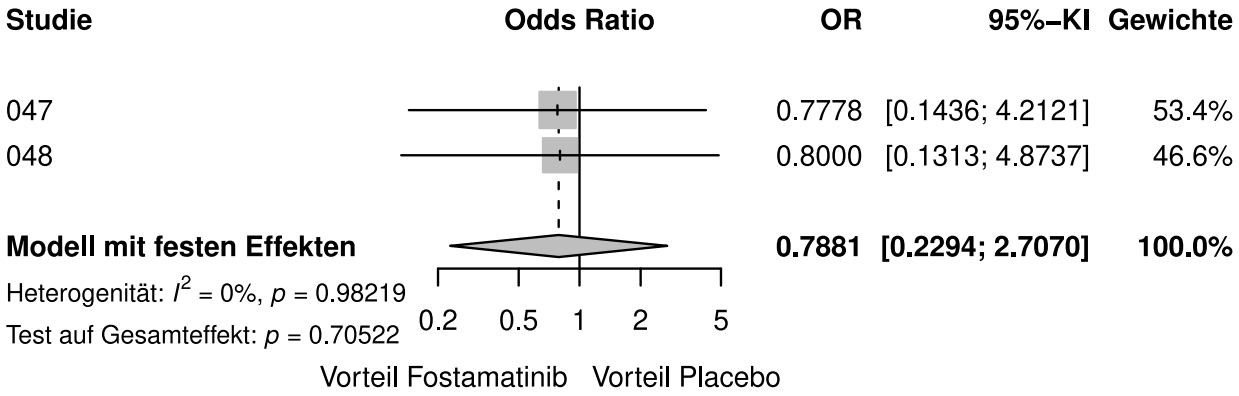
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Infections and Infestations 14



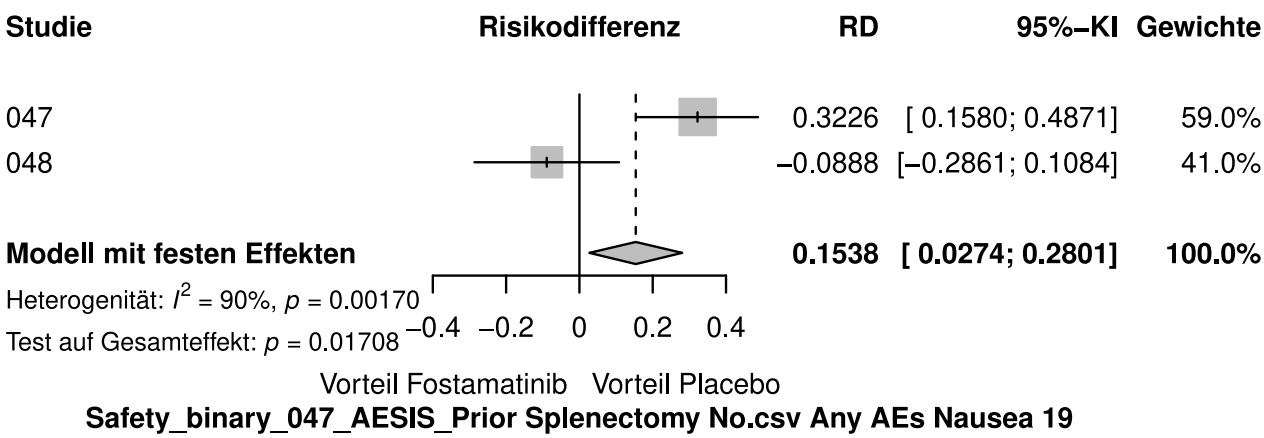
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Infections and Infestations 14



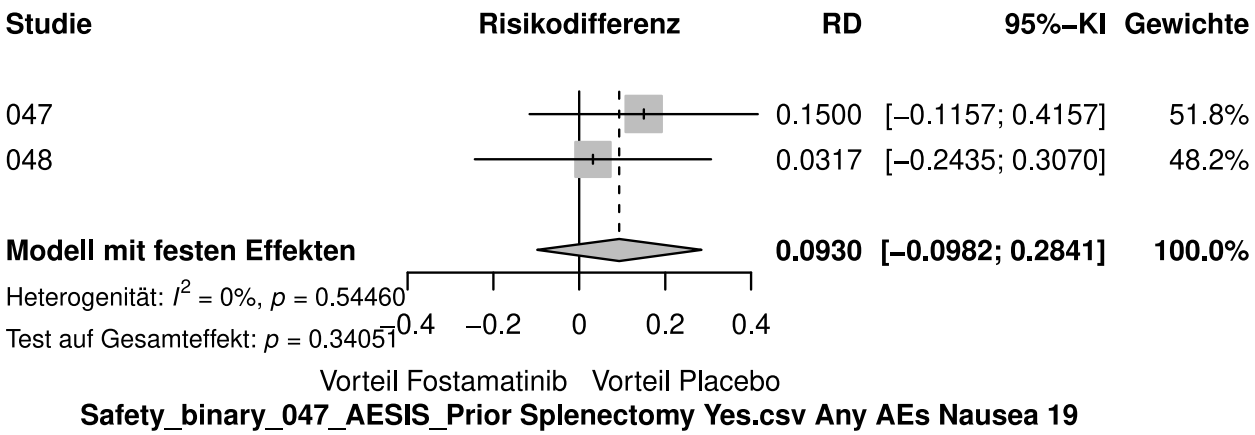
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Infections and Infestations 15



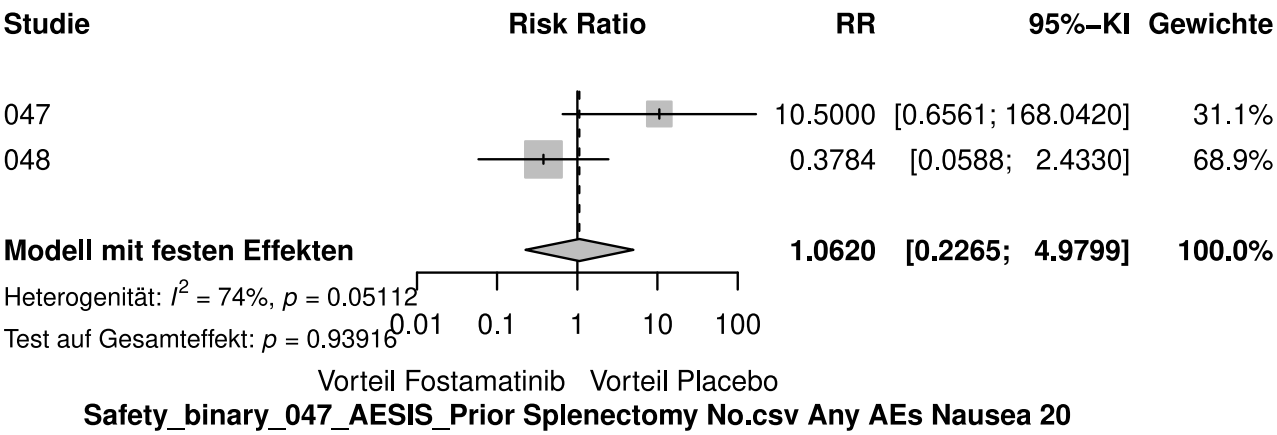
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Infections and Infestations 15



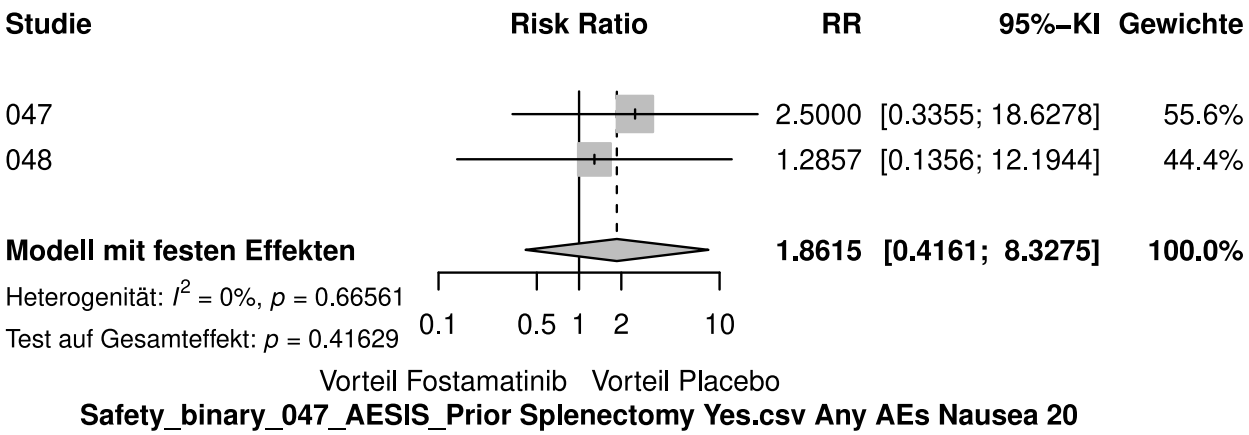
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Nausea 19



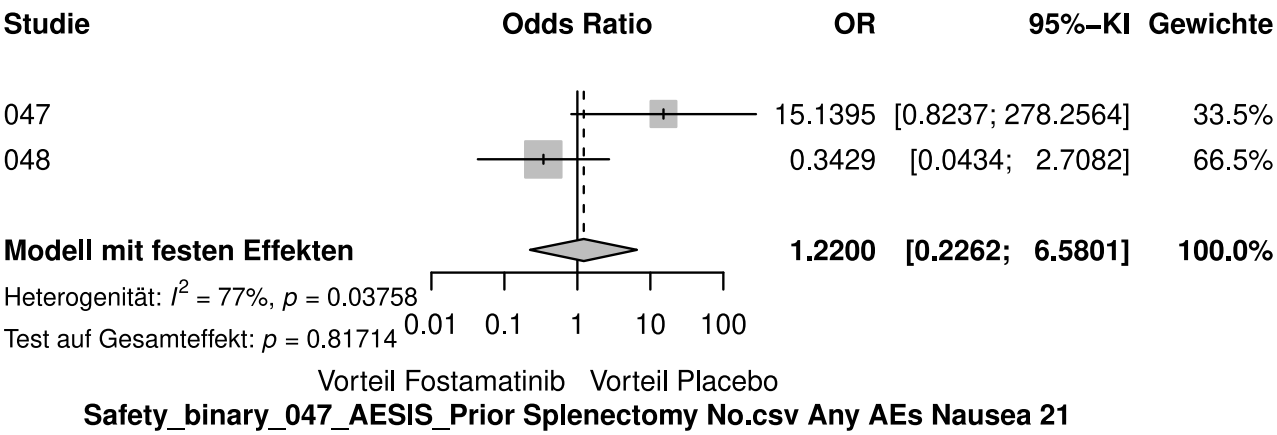
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Nausea 19



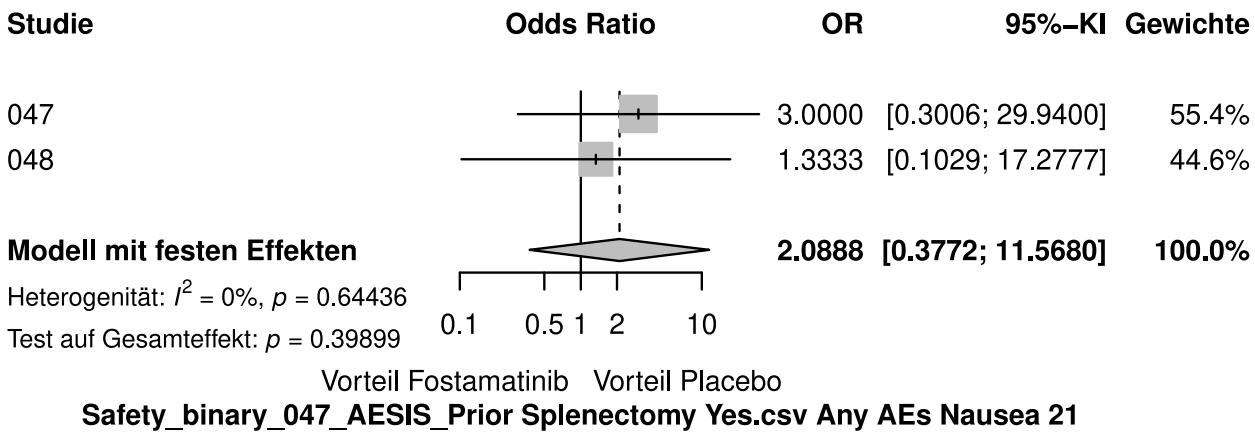
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Nausea 20



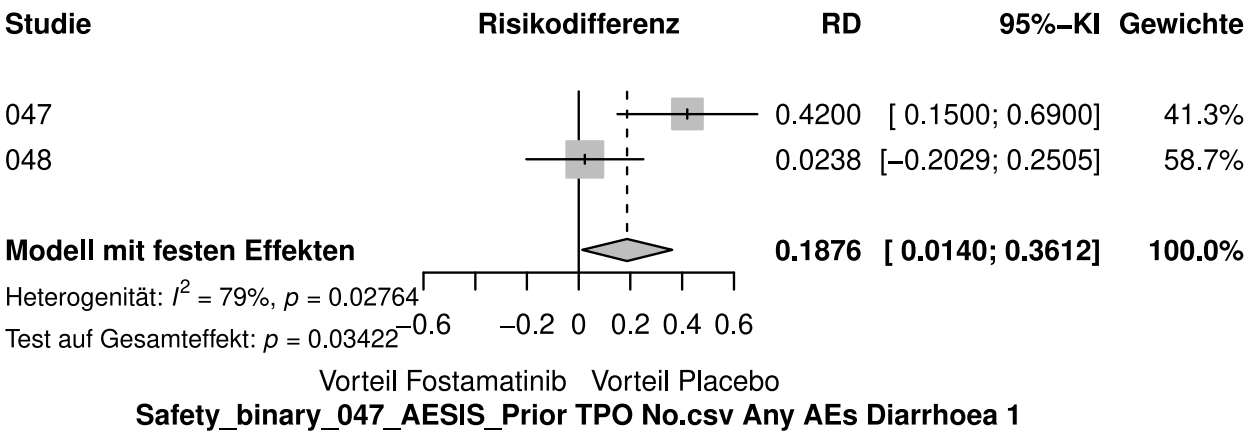
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Nausea 20



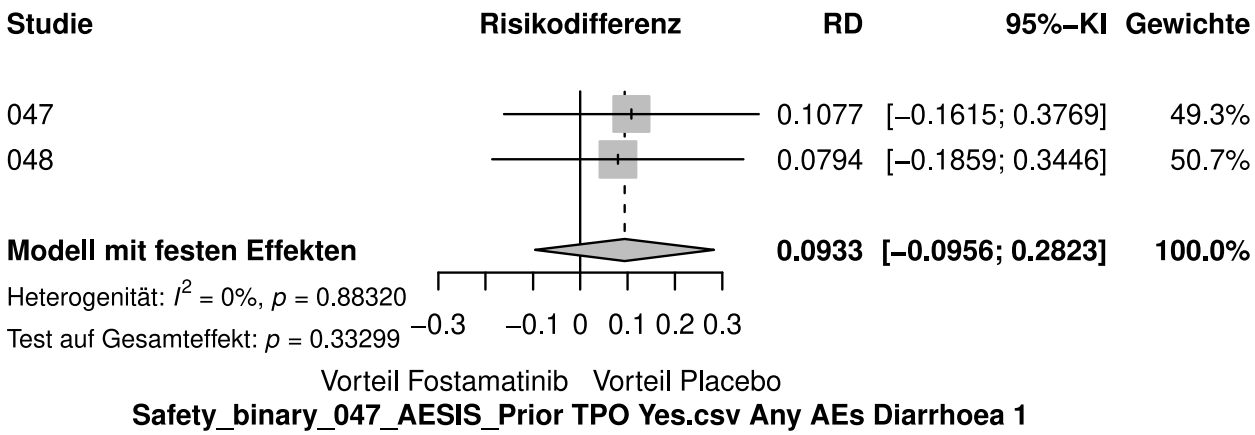
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy No.csv Any AEs Nausea 21



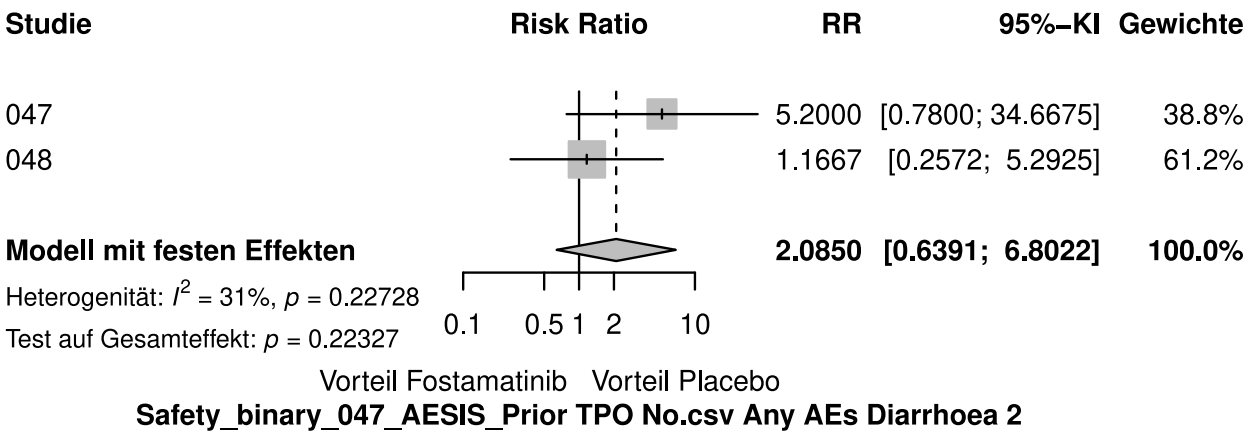
Safety_binary_047_AESIS_Prior Splenectomy Yes.csv Any AEs Nausea 21



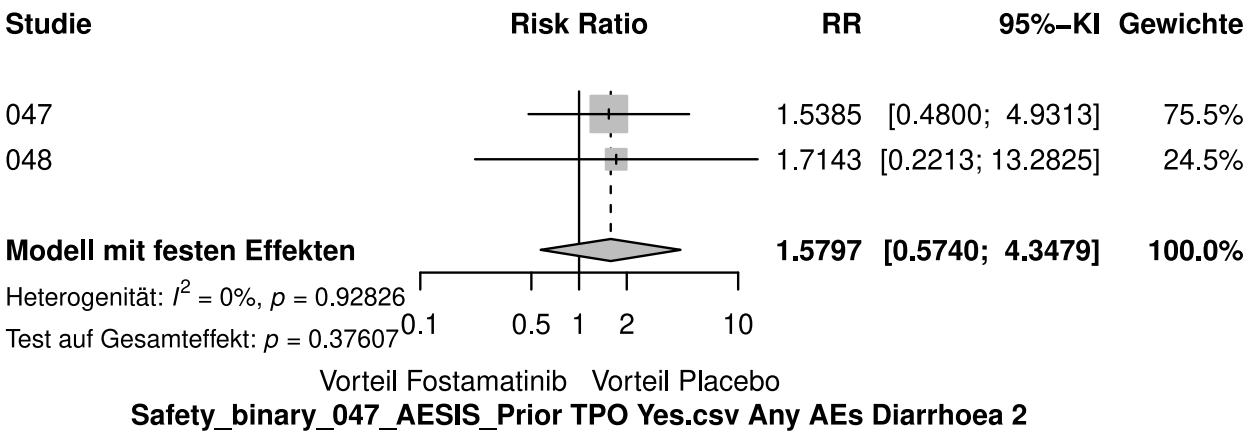
Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO No.csv Any AEs Diarrhoea 1



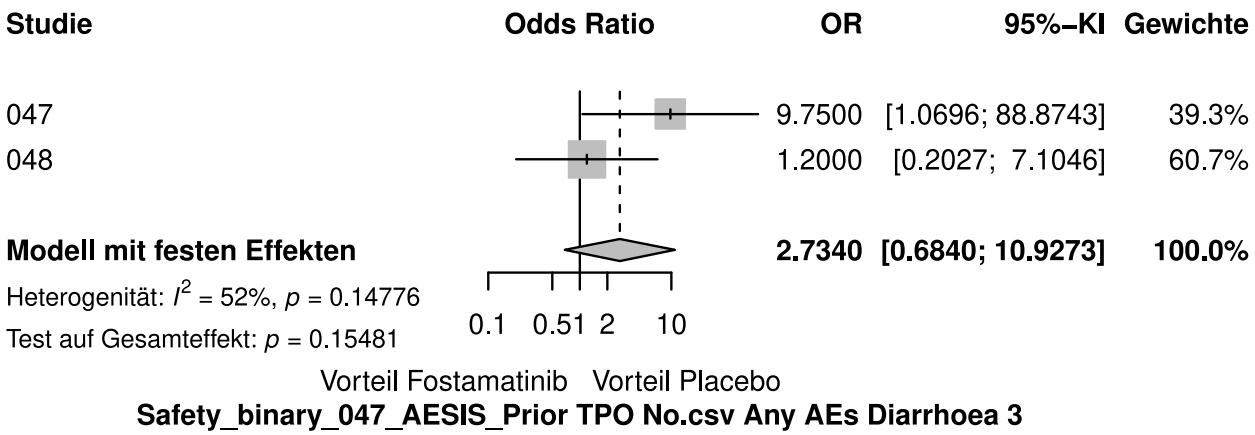
Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO Yes.csv Any AEs Diarrhoea 1



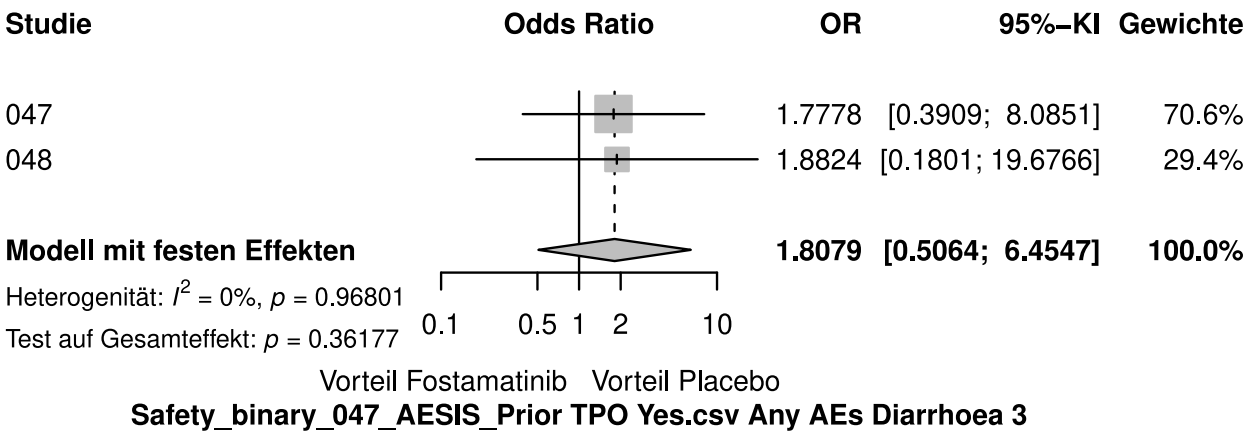
Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO No.csv Any AEs Diarrhoea 2



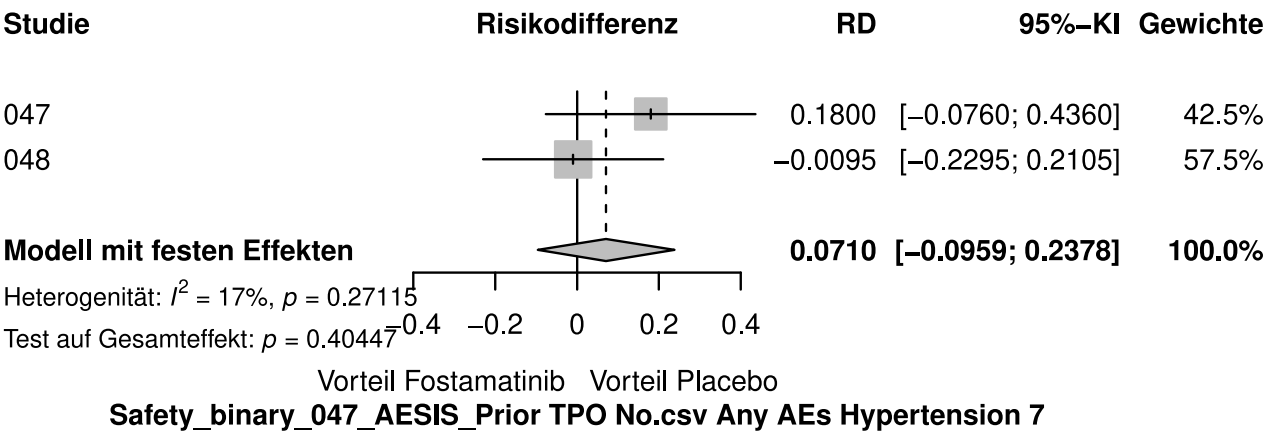
Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO Yes.csv Any AEs Diarrhoea 2



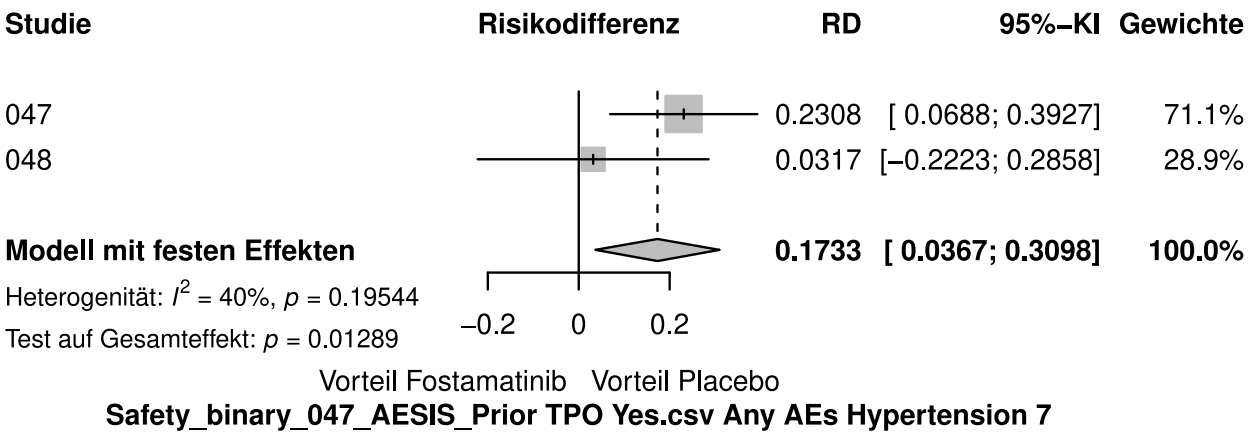
Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO No.csv Any AEs Diarrhoea 3



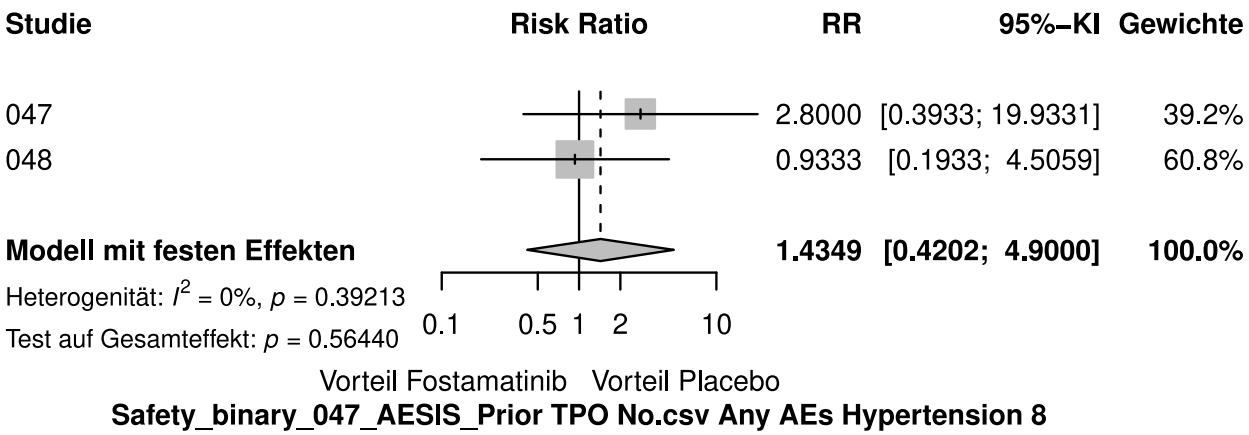
Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO Yes.csv Any AEs Diarrhoea 3



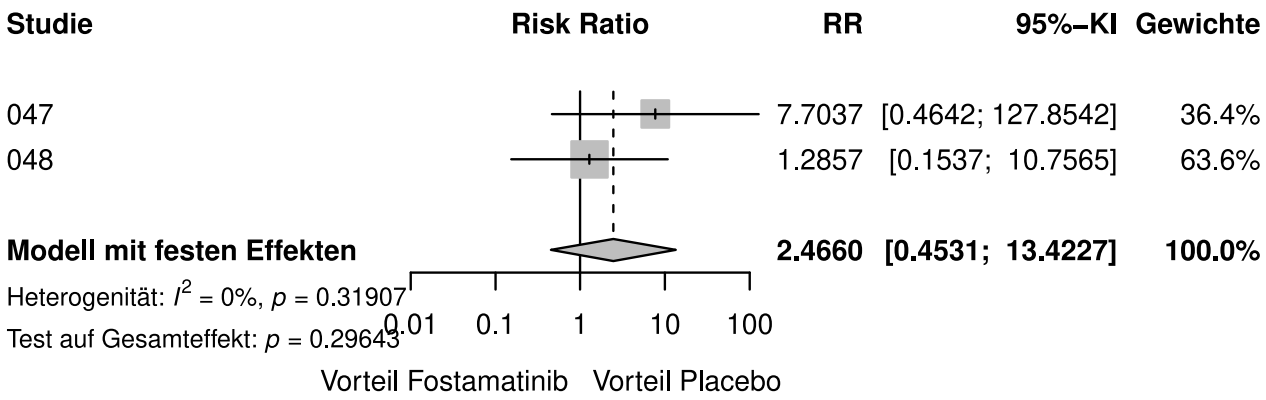
Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO No.csv Any AEs Hypertension 7



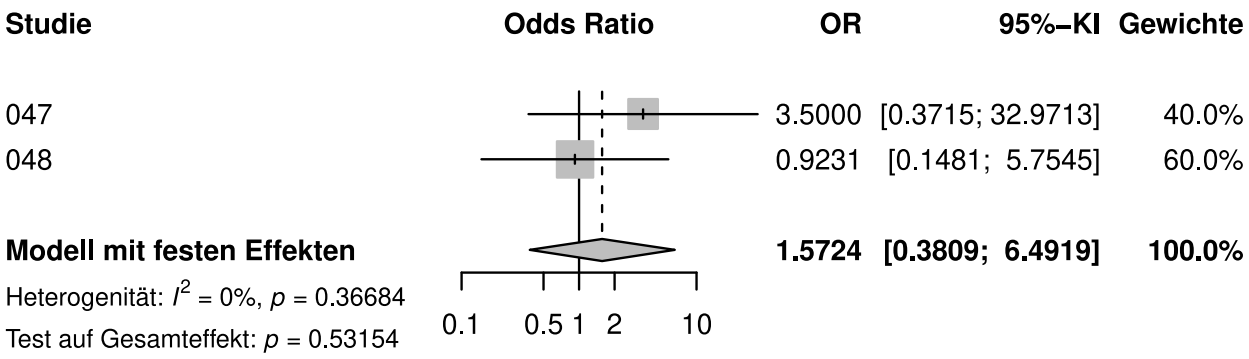
Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO Yes.csv Any AEs Hypertension 7



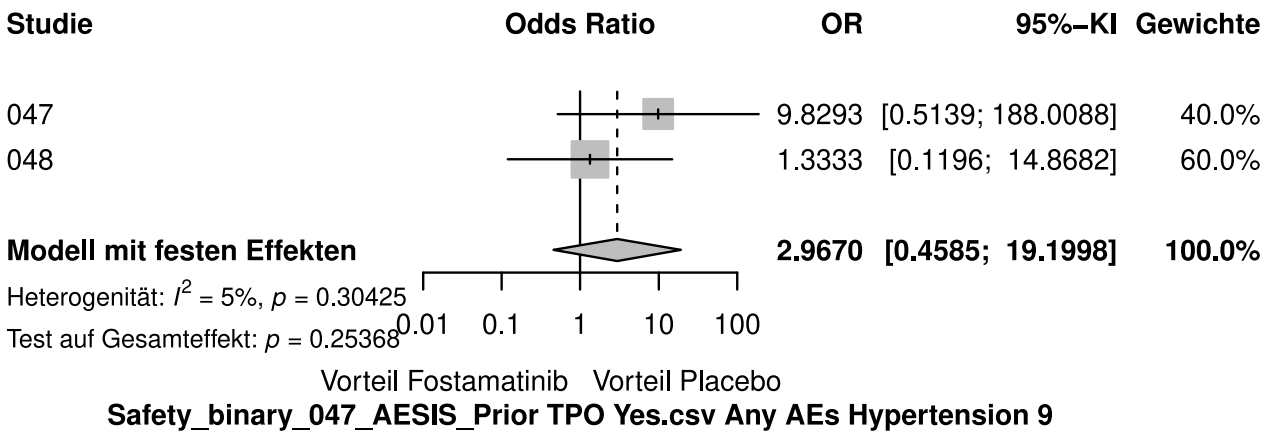
Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO No.csv Any AEs Hypertension 8



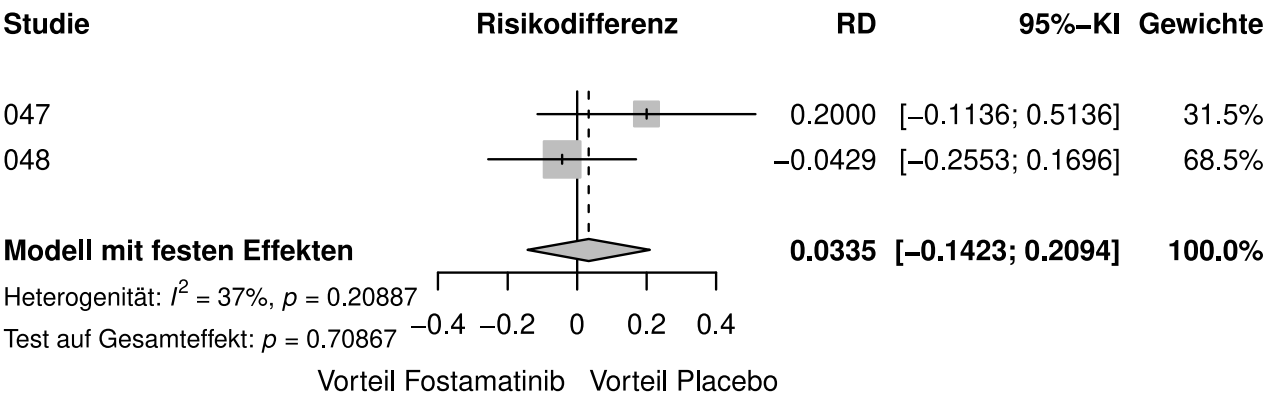
Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO Yes.csv Any AEs Hypertension 8



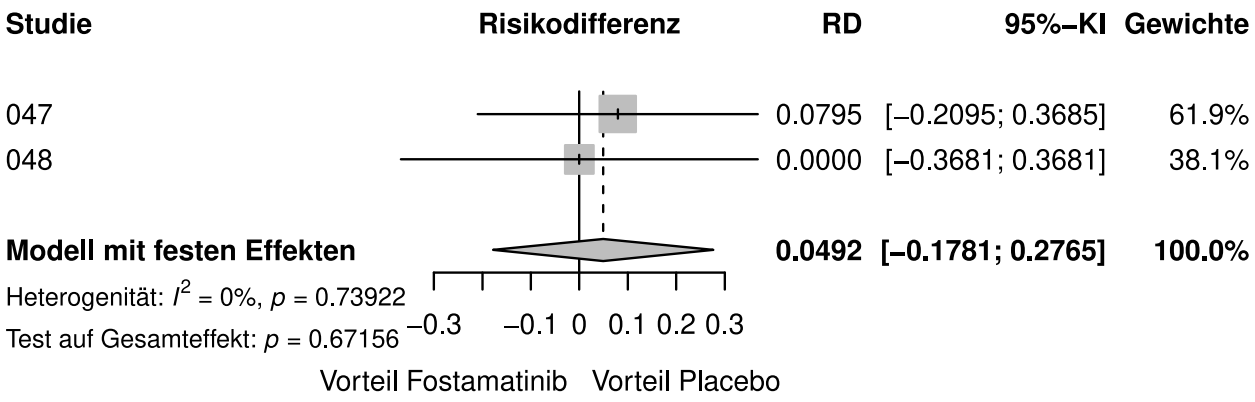
Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO No.csv Any AEs Hypertension 9



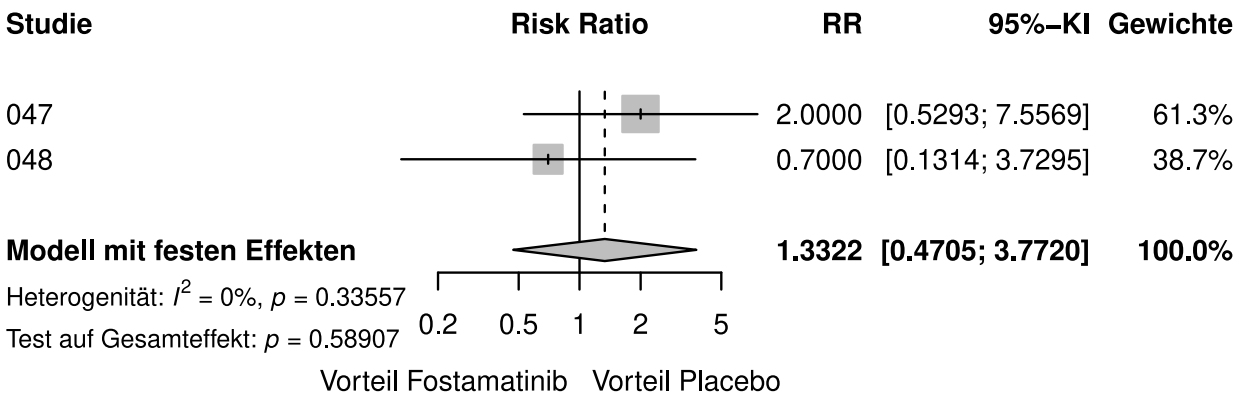
Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO Yes.csv Any AEs Hypertension 9



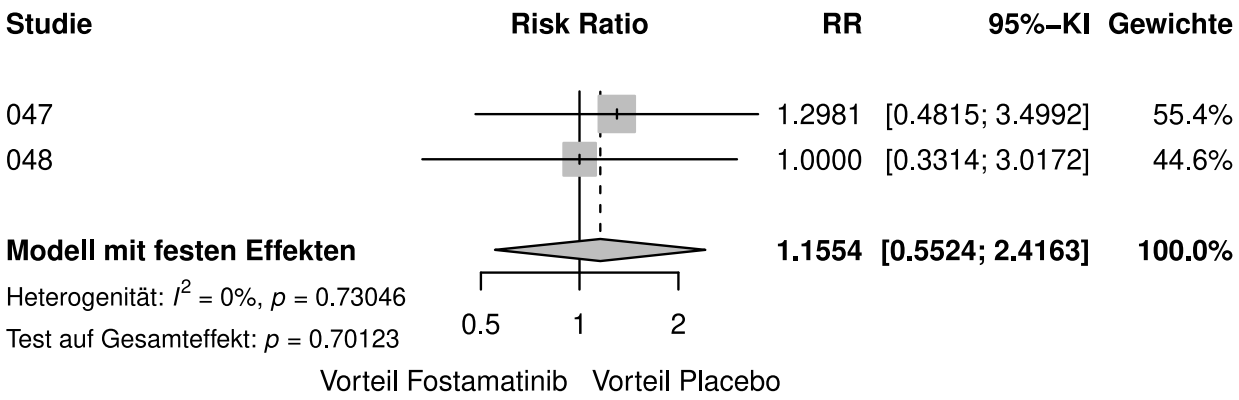
Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO No.csv Any AEs Infections and Infestations 13



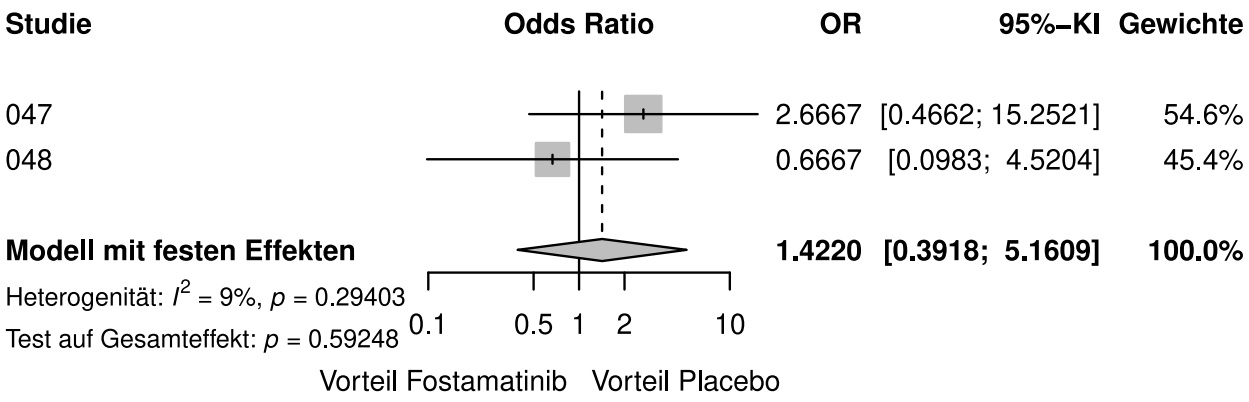
Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO Yes.csv Any AEs Infections and Infestations 13



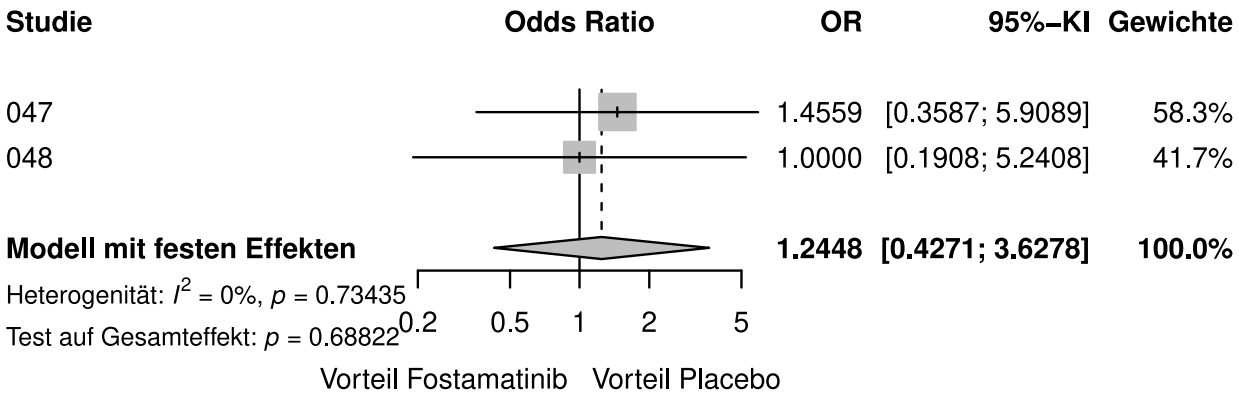
Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO No.csv Any AEs Infections and Infestations 14



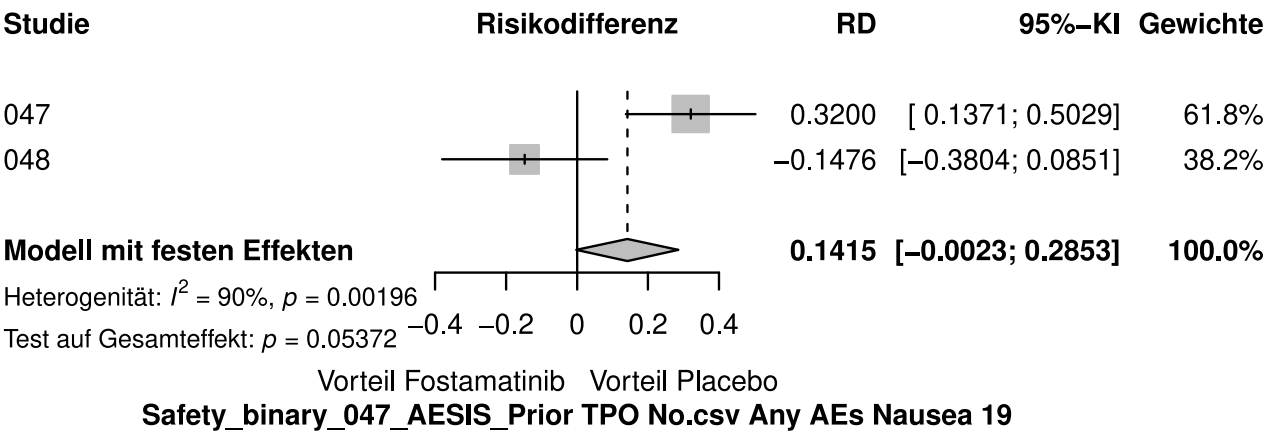
Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO Yes.csv Any AEs Infections and Infestations 14



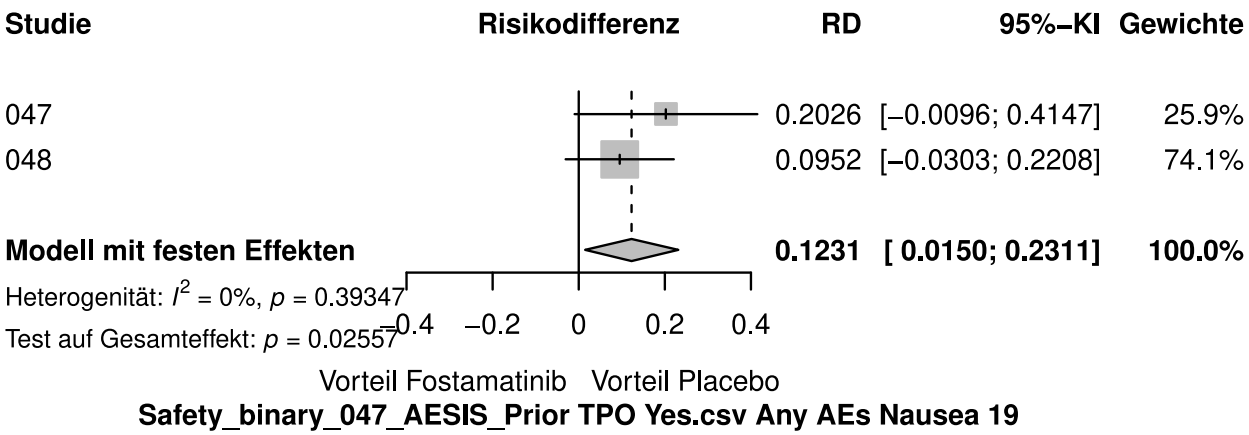
Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO No.csv Any AEs Infections and Infestations 15



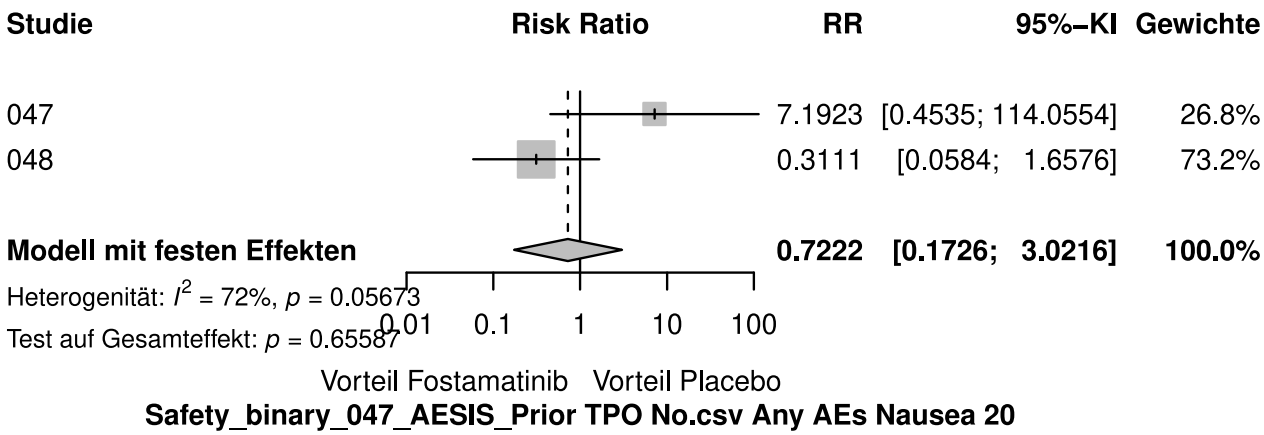
Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO Yes.csv Any AEs Infections and Infestations 15



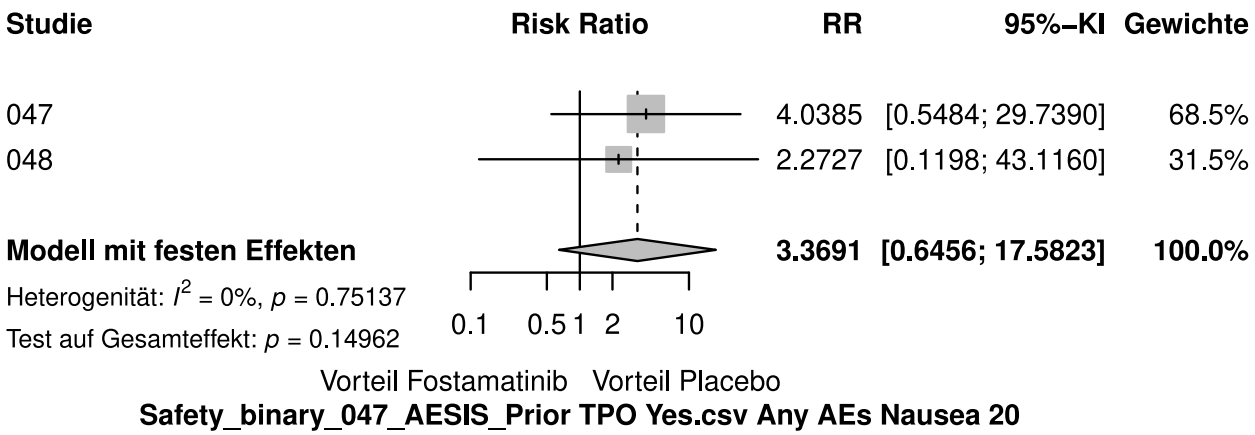
Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO No.csv Any AEs Nausea 19



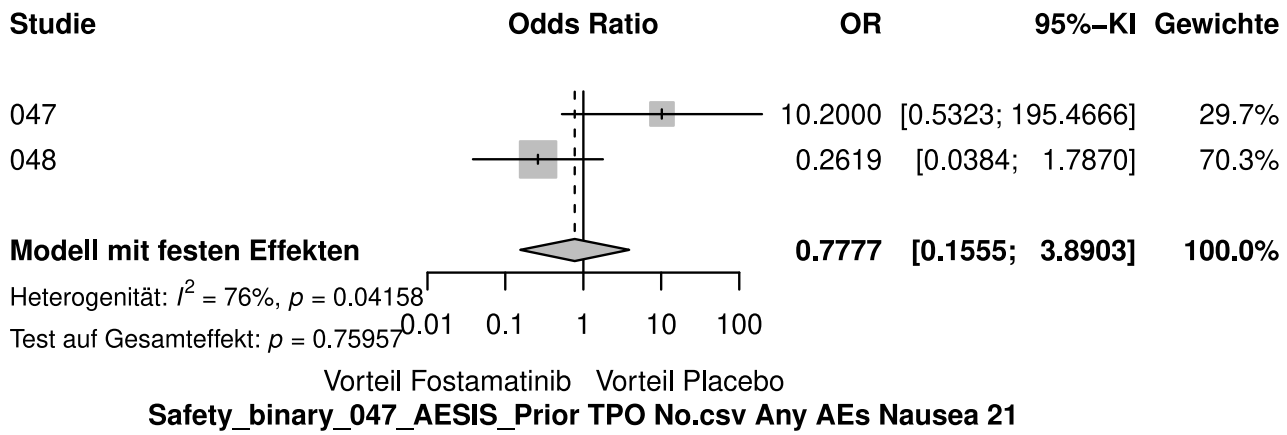
Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO Yes.csv Any AEs Nausea 19



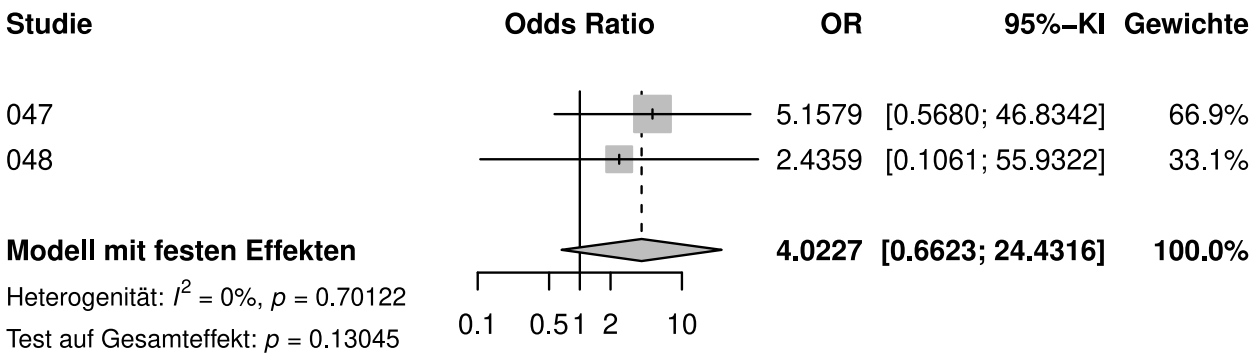
Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO No.csv Any AEs Nausea 20



Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO Yes.csv Any AEs Nausea 20



Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO No.csv Any AEs Nausea 21



Safety_binary_047_AESIS_Prior TPO Yes.csv Any AEs Nausea 21

Berechnungen zur Subgruppe Region (nur Studie 047)

Europe = No			**Fostamatinib**		**Placebo**					
Endpoint	**Indikator**	**Total**	**n**	**N**	**n**	**N**	**Effect Estimate**	**lower CI**	**upper CI**	**pval**
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Europe No	RD	38	10	26	0	12	1,47	1,22	1,77	0,01594
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Europe No	RR	38	10	26	0	12	10,11	0,64	159,56	0,01594
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Europe No	OR	38	10	26	0	12	15,91	0,85	298,14	0,01594

Europe = Yes			**Fostamatinib**		**Placebo**					
	Indikator	**Total**	**n**	**N**	**n**	**N**	**Effect Estimate**	**lower CI**	**upper CI**	**pval**
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Europe No	RD	38	1	25	0	13	1,04	0,96	1,12	1,0000
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Europe No	RR	38	1	25	0	13	1,62	0,07	37,10	1,0000
Platelet response >= 50 x 10^9/l in W12/ Europe No	OR	38	1	25	0	13	1,65	0,06	43,44	1,0000

Europe = No								
	n.Fosta	**n.Placebo**	**Week**	**Scale**	**Diff. LS Mean Change**	**lower CI**	**upper CI**	**pval**
IBLS_w12/ Europe No	26	12	W12	IBLS	-0,05	-0,17	0,07	0,4571
IBLS_w24/ Europe No	26	12	W24	IBLS	-0,05	-0,17	0,06	0,3643
WHO_w12/ Europe No	26	12	W12	WHO	0,06	-0,54	0,66	0,8344
WHO_w24/ Europe No	26	12	W24	WHO	-0,05	-0,60	0,49	0,8536

Europe = Yes								
	n.Fosta	**n.Placebo**	**Week**	**Scale**	**Diff. LS Mean Change**	**lower CI**	**upper CI**	**pval**
IBLS_w12/ Europe Yes	25	13	W12	IBLS	0,00	-0,12	0,12	0,9782
IBLS_w24/ Europe Yes	25	13	W24	IBLS	-0,03	-0,14	0,09	0,6456
WHO_w12/ Europe Yes	25	13	W12	WHO	0,15	-0,51	0,82	0,6514
WHO_w24/ Europe Yes	25	13	W24	WHO	0,16	-0,50	0,82	0,6405

Europe = No								
	n.Fosta	**n.Placebo**	**Week**	**Scale**	**Diff. LS Mean Change**	**lower CI**	**upper CI**	**pval**
mhsm.csv.w4/ Europe No	26	12	W4	MHSM	-1,40	-6,32	3,52	0,5681
mhsm.csv.w12/ Europe No	26	12	W12	MHSM	-2,21	-6,52	2,10	0,3059
mhsm.csv.w24/ Europe No	26	12	W24	MHSM	-5,73	-11,88	0,43	0,0673
phsm.csv.w4/ Europe No	26	12	W4	PHSM	4,79	1,39	8,19	0,0071
phsm.csv.w12/ Europe No	26	12	W12	PHSM	2,86	-0,79	6,50	0,1208
phsm.csv.w24/ Europe No	26	12	W24	PHSM	-0,98	-6,41	4,46	0,7182

Europe = Yes			**Week**	**Scale**	**Diff. LS Mean Change**	**lower CI**	**upper CI**	**pval**
mhsm.csv.w4/ Europe Yes	22	13	W4	MHSM	0,74	-5,40	6,89	0,8079
mhsm.csv.w12/ Europe Yes	22	13	W12	MHSM	3,50	-4,09	11,15	0,3538
mhsm.csv.w24/ Europe Yes	22	13	W24	MHSM	3,79	-3,93	11,51	0,3259
phsm.csv.w4/ Europe Yes	22	13	W4	PHSM	-2,73	-6,31	0,86	0,1314
phsm.csv.w12/ Europe Yes	22	13	W12	PHSM	-2,16	-6,10	1,78	0,2727
phsm.csv.w24/ Europe Yes	22	13	W24	PHSM	-0,55	-4,56	3,45	0,7808

			Fostamatinib		**Placebo**					
Europe = No		**Total**	**n**	**N**	**n**	**N**	**Effect Estimate**	**lower CI**	**upper CI**	**pval**
Use of rescue therapy over all/ Europe No	RD	38	10	26	6	12	-11,54	-45,45	22,37	0,7249
Use of rescue therapy over all/ Europe No	RR	38	10	26	6	12	0,77	0,36	1,62	0,7249
Use of rescue therapy over all/ Europe No	OR	38	10	26	6	12	0,62	0,16	2,48	0,7249

			Fostamatinib		**Placebo**					
Europe = No		**Total**	**n**	**N**	**n**	**N**	**Effect Estimate**	**lower CI**	**upper CI**	**pval**
Use of rescue therapy over all/ Europe No	RD	38	8	25	7	13	-21,85	-54,54	10,85	0,2955
Use of rescue therapy over all/ Europe No	RR	38	8	25	7	13	0,59	0,28	1,27	0,2955
Use of rescue therapy over all/ Europe No	OR	38	8	25	7	13	0,4	0,1	1,6	0,2955

	Fostamatinib		**Placebo**							
Europe = No	**Censored**	**n**	**Censored**	**n**	**HR**	**lower CI**	**upper CI**	**pval**		
Use of rescue therapie over all/ Europe No	16	26	6	12	0,75	0,27	2,08	0,5839		
Europe = Yes										
Use of rescue therapie over all/ Europe Yes	17	25	6	13	0,50	0,18	1,37	0,1752		
Europe = No			**Fostamatinib**		**Placebo**					
	Indikator	**Total**	**n**	**N**	**n**	**N**	**Effect Estimate**	**lower CI**	**upper CI**	**pval**
Any AE	RD	38	25	26	8	12	1,34	1,06	1,69	0,02722
Any AE	RR	38	25	26	8	12	1,44	0,96	2,17	0,02722
Any AE	OR	38	25	26	8	12	12,50	1,21	128,66	0,02722
Diarrhoea Any	RD	38	11	26	1	12	1,40	1,14	1,73	0,06001
Diarrhoea Any	RR	38	11	26	1	12	5,08	0,74	34,96	0,06001
Diarrhoea Any	OR	38	11	26	1	12	8,07	0,90	72,08	0,06001
Infections and Infestations Any	RD	38	12	26	1	12	1,46	1,19	1,80	0,02998
Infections and Infestations Any	RR	38	12	26	1	12	5,54	0,81	37,85	0,02998
Infections and Infestations Any	OR	38	12	26	1	12	9,43	1,06	84,04	0,02998
Gastrointestinal disorders Any	RD	38	17	26	3	12	1,50	1,16	1,94	0,03539
Gastrointestinal disorders Any	RR	38	17	26	3	12	2,62	0,94	7,25	0,03539
Gastrointestinal disorders Any	OR	38	17	26	3	12	5,67	1,22	26,33	0,03539
Investigations Any	RD	38	14	26	2	12	1,45	1,14	1,84	0,04029
Investigations Any	RR	38	14	26	2	12	3,23	0,87	12,02	0,04029
Investigations Any	OR	38	14	26	2	12	5,83	1,06	32,02	0,04029
Europe = Yes			**Fostamatinib**		**Placebo**					
	Indikator	**Total**	**n**	**N**	**n**	**N**	**Effect Estimate**	**lower CI**	**upper CI**	**pval**
Any	RD	38	24	25	11	13	1,12	0,94	1,34	0,26505
Any	RR	38	24	25	11	13	1,13	0,89	1,45	0,26505
Any	OR	38	24	25	11	13	4,36	0,36	53,39	0,26505
Diarrhoea Any	RD	38	10	25	3	13	1,18	0,92	1,52	0,47318
Diarrhoea Any	RR	38	10	25	3	13	1,73	0,58	5,22	0,47318
Diarrhoea Any	OR	38	10	25	3	13	2,22	0,49	10,14	0,47318
Infections and Infestations Any	RD	38	7	25	5	13	0,90	0,69	1,18	0,71437
Infections and Infestations Any	RR	38	7	25	5	13	0,73	0,29	1,85	0,71437
Infections and Infestations Any	OR	38	7	25	5	13	0,62	0,15	2,57	0,71437
Gastrointestinal disorders Any	RD	38	10	25	3	13	1,20	0,91	1,58	0,32266
Gastrointestinal disorders Any	RR	38	10	25	3	13	1,39	0,72	2,67	0,32266
Gastrointestinal disorders Any	OR	38	10	25	3	13	2,07	0,53	8,10	0,32266
Investigations Any RD	RD	38	6	25	1	13	1,18	0,98	1,42	0,38495
Investigations Any RR	RR	38	6	25	1	13	3,12	0,42	23,24	0,38495
Investigations Any OR	OR	38	6	25	1	13	3,79	0,40	35,49	0,38495