

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avatrombopag (Doptelet®)

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 22.03.2021

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 5 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 6 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 13 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 13 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 14 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 15 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 15 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 5 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 6 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 14 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 14 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 2-1: Thrombopoese und Steuerung des TPO-Spiegels im peripheren Blut | 7 |
| Abbildung 2-2: Chemische Struktur von Avatrombopagmaleat..... | 12 |
| Abbildung 2-3: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Avatrombopag | 12 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| CHMP | Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>) |
| CLD | Chronische Lebererkrankung (<i>Chronic Liver Disease</i>) |
| c-Mpl | Thrombopoetin-Rezeptor |
| GP | Glykoprotein |
| ITP | Immunthrombozytopenie (<i>Immune Thrombocytopenic Purpura</i>) |
| MGDF | <i>Megakaryocyte Growth Development Factor</i> |
| NAFLD | Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (<i>Nonalcoholic Fatty Liver Disease</i>) |
| NASH | Nichtalkoholische Steatohepatitis |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| TPO | Thrombopoetin |
| TRA | Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|---------------------|
| Wirkstoff: | Avatrombopag |
| Handelsname: | Doptelet® |
| ATC-Code: | B02BX08 |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---------------------------|------------------|--|------------------|
| 16652667 | EU/1/19/1373/001 | Avatrombopagmaleat entsprechend 20 mg Avatrombopag | 10 Filmtabletten |
| 16652673 | EU/1/19/1373/002 | Avatrombopagmaleat entsprechend 20 mg Avatrombopag | 15 Filmtabletten |
| 16934408 | EU/1/19/1373/003 | Avatrombopagmaleat entsprechend 20 mg Avatrombopag | 30 Filmtabletten |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Entwicklung von Avatrombopag (Doptelet®)

Avatrombopag (Doptelet®) ist ein oral wirksamer, kleinmolekularer (d. h. nicht-peptidischer) Agonist des Thrombopoetin (TPO) -Rezeptors. Der Wirkstoff wurde von Eisai Inc. und dann von Dova Pharmaceuticals Inc. zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie und einer chronischen Lebererkrankung (*Chronic Liver Disease, CLD*) entwickelt, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist [1-3]. Ziel dieser Entwicklung war eine alternative Therapieoption zu einer Thrombozytentransfusion mit einem im Vergleich dazu verbesserten klinischen Management der Patienten bei einem gleichzeitig minimierten Sicherheitsrisiko [2].

Des Weiteren wurde Avatrombopag entwickelt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer primären chronischen Immunthrombozytopenie (*Immune Thrombocytopenic Purpura, ITP*), die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen [1, 4, 5]. Ziel dieser Entwicklung war ein oral wirksamer TPO-Rezeptor-Agonist (TRA) als eine gut verträgliche und sichere Behandlungsalternative mit einer patientenfreundlichen Dosierung sowie einem verbesserten Wirksamkeitsprofil [6].

Swedish Orphan Biovitrum AB (Sobi) hat im Jahr 2019 das pharmazeutische Unternehmen Dova Pharmaceuticals Inc. und damit die internationalen Rechte an dem Wirkstoff Avatrombopag (Doptelet®) erworben.

Krankheitsbild und Ätiologie

Die Rolle von TPO bei der Bildung von Thrombozyten

Thrombozyten (Blutplättchen) sind kernlose, discoidal geformte zelluläre Bestandteile des Blutes und essentiell für die Schließung von Wunden während der primären Hämostase (Blutstillung) [7]. Nach einer Verletzung eines Blutgefäßes adhären die im Blut zirkulierenden inaktiven Thrombozyten an das umliegende Gewebe bzw. aneinander und bilden so ein Netzwerk. Diese Adhäsion führt zur Aktivierung der Thrombozyten, die daraufhin für

die Wundheilung wichtige Zytokine sezernieren und im Anschluss mit Hilfe des Gerinnungsfaktors Fibrinogen aggregieren [7]. Neueren Erkenntnissen nach tragen Thrombozyten darüber hinaus auch zur Initiierung und Koordination der intravaskulären Immunantwort bei [8].

Im gesunden Zustand beträgt die Lebensspanne der Thrombozyten ungefähr 10,5 Tage, und alternde Thrombozyten werden hauptsächlich in der Milz abgebaut. Dabei liegt der Normbereich im Blut bei 150 bis $400 \times 10^9/L$ Thrombozyten [7, 9-12]. Um diese Werte aufrecht zu erhalten, müssen täglich ungefähr $7 \times 10^9/L$ neue Thrombozyten durch Zytoplasma-Abschnürung aus den Megakaryozyten des Knochenmarks gebildet werden [7, 13].

Obwohl verschiedene Signalmoleküle an der Bildung von Thrombozyten beteiligt sind, gilt TPO, auch bekannt unter der Bezeichnung *Megakaryocyte Growth Development Factor* (MGDF), als der Schlüsselregulator der Megakaryopoese und Thrombopoese [11, 14, 15]. Dabei übt TPO seine physiologische Wirkung durch Bindung und Aktivierung des TPO-Rezeptors (c-Mpl) aus. Dieser Rezeptor wird auf hämatopoetischen Stammzellen, Megakaryozyten-Vorläuferzellen, Megakaryozyten und Thrombozyten exprimiert. Zusammen mit anderen Zytokinen ist TPO an allen Phasen der Megakaryopoese und Thrombopoese beteiligt [10, 16, 17] (Abbildung 2-1).

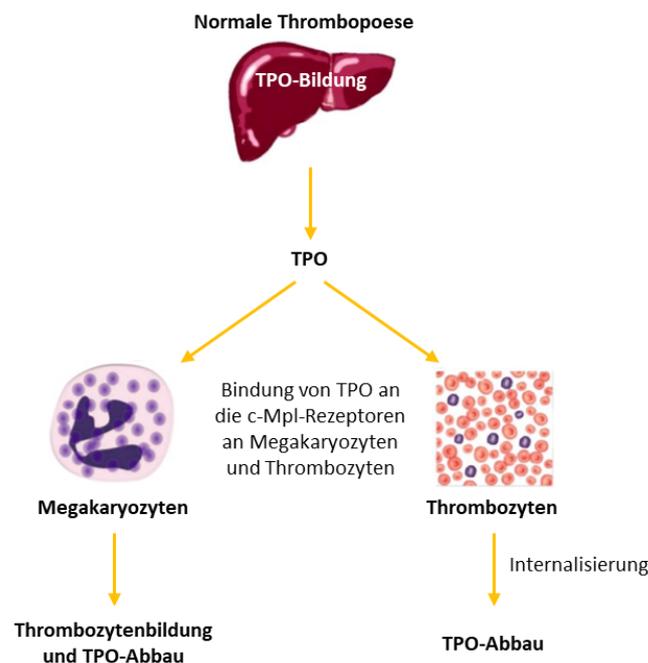


Abbildung 2-1: Thrombopoese und Steuerung des TPO-Spiegels im peripheren Blut

c-Mpl: Thrombopoetin-Rezeptor; TPO: Thrombopoetin

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf [17].

Das körpereigene Zytokin TPO wird hauptsächlich in der Leber sowohl von parenchymalen Zellen als auch von sinusoidalen Endothelzellen in einer konstanten Rate und unabhängig von der Thrombozytenzahl gebildet [17]. Die Steuerung der Zytokinkonzentration im peripheren

Blut erfolgt durch Bindung an die TPO-Rezeptoren auf Megakaryozyten und Thrombozyten und einer damit einhergehenden Sequestrierung von TPO (Abbildung 2-1). Diesem Regelkreis entsprechend führt also eine hohe Konzentration von TPO zu einer vermehrten Bildung von Thrombozyten, sodass wiederum eine größere Anzahl von sequestrierenden TPO-Rezeptoren zur Verfügung steht, und der TPO-Spiegel daraufhin wieder sinkt [16, 17]. Dies ermöglicht die oben beschriebene Homöostase aus Bildung neuer und Abbau alternder Thrombozyten.

Thrombozytopenien

Eine Thrombozytopenie ist ein Krankheitsbild, das durch niedrige Thrombozytenwerte unterhalb des Normbereichs gekennzeichnet ist, also durch Werte von $< 150 \times 10^9/L$ [7, 9, 10]. Dieser Mangel kann durch verschiedene Grunderkrankungen hervorgerufen werden und idiopathisch oder immunassoziiert oder durch spezifische Erkrankungen wie beispielsweise eine CLD bedingt sein [9, 10, 16]. Unabhängig von der Ursache ist eine schwere Thrombozytopenie mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert [9].

Thrombozytopenien in Zusammenhang mit einer CLD

Der Begriff CLD umfasst verschiedene Hepatopathien unterschiedlicher Ätiologie wie beispielsweise eine chronische Hepatitis B oder eine chronische Hepatitis C, alkoholische Lebererkrankungen, nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen (*Nonalcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD) und nichtalkoholische Steatohepatitiden (NASH) oder autoimmune Hepatitiden [18]. Häufig ist eine Thrombozytopenie Teil des klinischen Erscheinungsbildes bei Patienten mit einer CLD [10, 16, 19]. Dabei nimmt das Ausmaß der Thrombozytopenie mit der Schwere der Lebererkrankung zu [10, 16, 17].

Der Mangel an Thrombozyten in Patienten mit einer CLD kann dabei grundsätzlich durch eine verminderte Neubildung von Thrombozyten, eine Sequestrierung der Thrombozyten in der Milz oder einen erhöhten Abbau der Thrombozyten bedingt sein [17]:

- Eine verminderte Produktion neuer Thrombozyten ist hauptsächlich auf eine verringerte Synthese und Ausschüttung von TPO durch die in Patienten mit einer CLD geschädigte Leber zurückzuführen [16, 17]. In einigen Fällen kann eine reduzierte Neubildung von Thrombozyten auch aus einer Myelosuppression resultieren, also einer Schädigung des Knochenmarks und damit einer verminderten Hämatopoese, wie sie beispielsweise durch Viren, Alkohol, eine Überladung des Körpers mit Eisen oder Medikamenteneinnahme verursacht werden kann [17, 20].
- Bedingt durch eine mit einer Leberzirrhose in Zusammenhang stehende portale Hypertension kann es zu einer Splenomegalie, also einer Vergrößerung der Milz kommen [16]. In Folge dessen werden Thrombozyten vermehrt in die Milz sequestriert und stehen so im Blutkreislauf nicht mehr zu Verfügung. Dabei sind diese sequestrierten Thrombozyten weiterhin in der Lage, TPO zu binden, was zu einem Absenken der TPO-Spiegel im Blut und damit wiederum zu einem Fortschreiten der Thrombozytopenie beiträgt [17].
- Ein erhöhter Abbau von Thrombozyten in Patienten mit einer CLD kann auf verschiedene Faktoren zurückzuführen sein. Dazu gehören erhöhte Scherkräfte im Blutstrom,

wie sie beispielsweise auch bei einer portalen Hypertension und einer kongestiven Splenomegalie auftreten können [17]. Diese Scherkräfte lösen, auch unter verstärktem Einfluss von TPO, eine Aggregation der Thrombozyten aus. Des Weiteren kann es zu einer immunologisch vermittelten Zerstörung von Thrombozyten kommen, insbesondere in Zusammenhang mit einer chronischen Hepatitis C oder der Einnahme bestimmter Medikamente [16]. Auch bakterielle Translokationen und Infektionen, für die Patienten mit einer Leberzirrhose besonders anfällig sind, können Thrombozytopenien auslösen. Außerdem wird bei vielen Patienten mit einer Leberzirrhose eine pathologisch erhöhte Gerinnbarkeit des Blutes (Hyperkoagulabilität) beobachtet, die wiederum mit einem exzessiven Verbrauch von Thrombozyten verbunden ist [17].

Im Verlauf einer CLD sind invasive Prozeduren zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs sowie zur Behandlung von Komplikationen der Lebererkrankung ein regelhafter Bestandteil des klinischen Managements dieser Patienten [10, 21, 22]. Dabei haben diese Patienten im Fall einer schweren Thrombozytopenie ein erhöhtes Blutungsrisiko, wenn sie sich einer invasiven Prozedur unterziehen [16]. Dieses erhöhte Blutungsrisiko kann wiederum dazu führen, dass eigentlich notwendige Prozeduren wie beispielsweise eine perkutane Leberbiopsie nicht durchgeführt werden können [10, 17, 23] oder im Falle einer Blutung einer Notfallbehandlung bzw. eines weiteren Eingriffs bedürfen [24].

Die prophylaktische Transfusion von Thrombozytenkonzentrat stellt den bisherigen Behandlungsstandard zur Vermeidung einer intra- oder postoperativen Blutung für CLD-Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie dar [25, 26], unterliegt jedoch Limitationen bei Wirksamkeit, Sicherheit und Verfügbarkeit [27-38]. So sind bei der Behandlung der Patienten mit Thrombozytenkonzentrat vor allem Transfusions-assoziierte Komplikationen einschließlich viraler oder bakterieller Infektionen zu bedenken [25, 27, 30, 31, 38]. Darüber hinaus ist ein immunologisch bedingter Refraktärzustand des Patienten gegenüber der Behandlung mit Thrombozytenkonzentrat mit bis zu 50 % eine der häufigsten Komplikationen bei wiederholten Transfusionen [27-29, 31]. Auch infolge einer Refraktärität kann es, über das allgemeine Blutungsrisiko von Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie hinaus, trotz prophylaktisch oder akut verabreichter Thrombozytentransfusionen zu schweren unkontrollierten Blutungen im Rahmen eines invasiven Eingriffs kommen [21, 27]. Zudem ist, auch aufgrund der kurzen Haltbarkeit, eine adäquate Versorgung mit aus Blutspenden gewonnenem Thrombozytenkonzentrat nicht generell gegeben. So besteht ein Engpass sowohl für eine flächendeckende als auch für eine zeitlich kontinuierliche Versorgung mit Pool-Präparaten [32]. Dieser Umstand wird durch besondere Situationen wie beispielsweise die Corona-Pandemie, im Rahmen derer bereits über zunehmende Knappheit von Blutkonserven berichtet wurde, noch weiter verschärft [33-35]. Ein sorgfältiger und effizienter Umgang mit den vorhandenen Blutspenden ist somit grundsätzlich notwendig, um möglichen Engpässen vorzubeugen, und wird bereits durch entsprechende Initiativen umgesetzt [34, 37]. Vor diesem Hintergrund besteht daher insgesamt ein hoher medizinischer Bedarf für eine schnell verfügbare und gleichzeitig sichere Therapie einer schweren Thrombozytopenie bei Patienten mit einer CLD, für die ein invasiver Eingriff geplant ist.

Thrombozytopenien in Zusammenhang mit einer primären chronischen ITP

Die ITP ist eine komplexe Autoimmunerkrankung, bei der es zur pathologischen Schädigung von Thrombozyten und zu einer Beeinträchtigung der Thrombozytenbildung kommt. Die Folge sind stark erniedrigte Thrombozytenzahlen und ein daraus resultierendes erhöhtes Blutungsrisiko [12, 39, 40]. Zu den Blutungssymptomen kommen weitere belastende Komplikationen, die nicht nur auf die Erkrankung selbst, sondern oftmals auch auf die immunsuppressive Therapie zurückzuführen sind [40-48].

Der Mangel an Blutplättchen bei Patienten mit einer ITP kann durch unterschiedliche Pathomechanismen ausgelöst werden, die einen erhöhten Abbau von Thrombozyten oder eine verminderte Produktion dieser Blutzellen bedingen [14, 41, 49, 50]. Als wichtigster pathophysiologischer Mechanismus wird die Bildung von Autoantikörpern gegen Thrombozyten und Megakaryozyten angenommen [51]. Diese lassen sich bei etwa 60 % der Patienten nachweisen [50]. In Folge der Fehlregulation des Immunsystems kommt es zur Produktion autoreaktiver Antikörper durch Plasmazellen und/oder autoreaktiver zytotoxischer T-Zellen:

- Autoantikörper richten sich gegen Antigene auf der Zelloberfläche der Thrombozyten, insbesondere gegen Glykoproteinkomplexe wie GP-IIb/IIIa und GP-Ib/IX [50]. Durch die Bindung der Antikörper werden Makrophagen und dendritische Zellen in der Milz und der Leber aktiviert, die die Thrombozyten phagozytieren und abbauen [50, 52]. Autoantikörper können ebenfalls an Glykoproteinkomplexe auf Megakaryozyten binden, wodurch sie morphologische und funktionelle Veränderungen dieser Zellen auslösen. Dadurch wird nicht nur die Neubildung von Thrombozyten gestört, die Autoimmunreaktion gegen Megakaryozyten führt auch zu einem vermehrten Abbau dieser wichtigen Zellen im Knochenmark (Apoptose) [50].
- Autoreaktive zytotoxische T-Zellen können Thrombozyten direkt angreifen und lysieren oder deren Apoptose auslösen [12, 53, 54]. Zytotoxische T-Zellen werden aber auch im Knochenmark gefunden, wo sie zu einer Beeinträchtigung der Funktion von Megakaryozyten und damit wiederum zu Störungen der Neubildung von Thrombozyten führen [12, 50].

Darüber hinaus besteht bei Patienten mit einer ITP ein relativer Mangel an TPO [41]. Das bedeutet, dass die TPO-Konzentrationen bei diesen Patienten in der Regel kaum erhöht und damit niedriger sind, als es bei Patienten mit einer Thrombozytopenie zu erwarten wäre. Als mögliche Ursachen dafür werden ein verstärkter Abbau von TPO zusammen mit Thrombozyten und Megakaryozyten in Milz und Leber sowie eine durch Autoantikörper verminderte TPO-Neubildung in der Leber vermutet [14, 41, 50]. Der relative TPO-Mangel ist somit ebenfalls eine indirekte Folge der Autoimmunität bei Patienten mit einer ITP.

Basierend auf der Krankheitsursache lässt sich die primäre ITP generell von der sekundären Form trennen. Die primäre ITP wird als eine erworbene Erkrankung des Immunsystems verstanden, d. h. sie ist weder vererbt noch durch eine andere Krankheit ausgelöst. Dabei ist unter erwachsenen Patienten mit einer ITP die primäre Form mit ungefähr 80 % am häufigsten zu finden. In Abgrenzung dazu kann für die sekundäre ITP eine andere Erkrankung ursächlich

festgemacht werden. In diesem Fall ist die ITP besser zu behandeln, da man hier therapeutisch bei dem auslösenden Ereignis ansetzen kann [50, 55]. Thrombozytopenien sind im klinischen Alltag häufig. Deshalb wird ein Verdacht auf eine ITP nur weiter abgeklärt, wenn die Thrombozytenzahl wiederholt unter $100 \times 10^9/L$ liegt. Die abschließende Diagnose beruht im Wesentlichen auf dem Ausschluss anderer Ursachen für eine Thrombozytopenie [41, 56, 57].

Patienten mit einer ITP erfahren aufgrund des Thrombozytenmangels eine Reihe von blutungsassoziierten Symptomen bis hin zu schweren oder sogar potenziell tödlich verlaufenden Ereignissen wie gastrointestinalen oder interkranialen Blutungen [57-59]. Daher ist das primäre Therapieziel der Behandlung dieser Patienten die Erhöhung des Thrombozytenwertes, nicht die Normalisierung dieses Wertes [57]. Diese Verbesserung der Thrombozytenwerte geht zugleich sowohl mit einer Verringerung des Blutungsrisikos, einer Verbesserung des Gesundheitszustands und einer Verbesserung der Lebensqualität einher.

Avatrombopag wird in der Therapie von Patienten mit einer primären chronischen ITP angewendet, die gegenüber Erstlinientherapien wie beispielsweise Glukokortikoiden oder intravenös verabreichten Immunglobulinen refraktär sind [1]. In dieser Zweitlinientherapie refraktärer Patienten kommen als medikamentöse Therapien neben Avatrombopag die beiden anderen TRA Eltrombopag oder Romiplostim oder der kürzlich zugelassene Wirkstoff Fostamatinib zum Einsatz [41]. Dabei stellen ITP-Patienten, die refraktär gegenüber anderen Therapien sind, eine in Hinsicht auf schwerwiegende Blutungen besonders gefährdete Patientengruppe dar [60]. Mit den bisher eingesetzten TRA, Eltrombopag und Romiplostim, wird bei bis zu 90 % der Patienten zumindest ein kurzfristiges Ansprechen erzielt [41]. Etwa 40 bis 60 % der Patienten erreichen jedoch kein dauerhaftes Ansprechen im Sinne einer anhaltenden Erhöhung der Thrombozytenzahl [61]. Allerdings sprechen diese Patienten bei einem Wechsel auf die jeweils andere Substanz oftmals noch an, es zeigt sich also bei den Patienten gegenüber diesen TRA keine Kreuzresistenz [62]. Weitere Therapeutika sind daher wünschenswert, um therapierefraktären Patienten in der Zweitlinie eine langfristig wirksame Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen.

Darüber hinaus besteht auch für solche Patienten ein therapeutischer Bedarf, für die eine Therapie mit Eltrombopag oder Romiplostim nur eingeschränkt geeignet ist. So ist aufgrund der berichteten Lebertoxizität der Einsatz von Eltrombopag bei Patienten mit Lebererkrankungen nur eingeschränkt möglich [63]. Zum anderen ergeben sich über das Sicherheitsprofil hinaus zusätzliche Einschränkungen für den Einsatz von Eltrombopag und Romiplostim bei Patienten, die mit der komplizierten Handhabung beider Substanzen nicht zurechtkommen [63, 64]. Die Restriktionen bei der Einnahme dieser Arzneimittel beeinträchtigen darüber hinaus den Alltag der Patienten [65] und können letztendlich auch negative Effekte auf die Wirksamkeit der Therapie haben.

Wirkmechanismus von Avatrombopag (Doptelet®)

Avatrombopag (Doptelet®) ist ein oral wirksamer, kleinmolekularer Wirkstoff (Abbildung 2-2). Dieser Wirkstoff ist auch unter den Bezeichnungen Avatrombopagmaleat, E-5501, AKR-501, YM-477 und YM-301477 bekannt. Als TRA ahmt Avatrombopag die biologische Wirkung des

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

körper eigenen Zytokins TPO nach [66, 67]. Dabei stimuliert Avatrombopag die Proliferation und Differenzierung von Megakaryozyten aus Knochenmarkvorläuferzellen, was wiederum zu einer erhöhten Bildung von Thrombozyten führt. So wirkt Avatrombopag dem Thrombozytenmangel bei Patienten mit einer CLD bzw. mit einer chronischen ITP entgegen. Bei der Anwendung von Avatrombopag bestehen keine Einschränkungen hinsichtlich der Mahlzeiten [1].

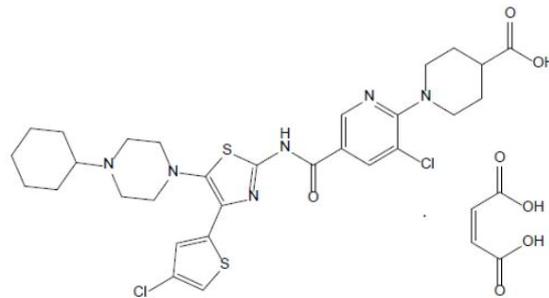


Abbildung 2-2: Chemische Struktur von Avatrombopagmaleat

Molekülformel: $C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_3S_2 \cdot C_4H_4O_4$

Quelle: Bewertungsbericht des Ausschusses für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) 2019 [2]

Dabei bindet Avatrombopag an die Transmembrandomäne des TPO-Rezeptors und konkurriert so nicht mit dem körpereigenen Zytokin TPO um die Rezeptorbindungsstelle [68] (Abbildung 2-3). Daher zeigt Avatrombopag einen zu endogenem TPO additiven Effekt auf die Thrombozytenbildung [66, 69].

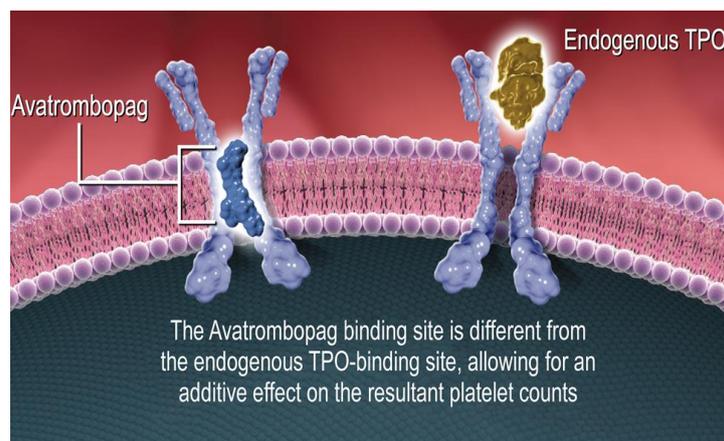


Abbildung 2-3: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Avatrombopag

TPO: Thrombopoetin

Quelle: Eigene Darstellung nach [66, 68].

Im Rahmen der zulassungsbegründenden Studien wurde gezeigt, dass Avatrombopag den Anteil an CLD-Patienten, die prophylaktische Thrombozytentransfusionen vor einem invasiven

Eingriff benötigen, deutlich verringert [69-71]. Vor einem geplanten invasiven Eingriff wird Avatrombopag über fünf Tage einmal täglich angewendet; die Behandlung wird zehn bis 13 Tage vor dem Eingriff begonnen. Dadurch erreicht ein Großteil der Patienten auch bei sehr niedrigen Ausgangswerten einen Thrombozytenwert $> 50 \times 10^9/L$ am Tag des Eingriffs, welcher nur langsam wieder absinkt [70, 71]. Somit ist das Zeitfenster für den geplanten Eingriff, in welchem die Thrombozytenwerte hoch genug sind, um das Blutungsrisiko gering zu halten, mit vier Tagen [1] breiter als bei der prophylaktischen Gabe von Thrombozytenkonzentrat, welche unmittelbar vor dem Eingriff erfolgen muss. Zudem stellt die anhaltende Wirkung von Avatrombopag über den Zeitpunkt der Operation hinaus einen Vorteil gegenüber der prophylaktischen Gabe von Thrombozytenkonzentrat dar, da Avatrombopag somit auch das Risiko für postoperative Blutungen reduzieren kann. Avatrombopag zeichnet sich zudem durch ein günstiges Sicherheitsprofil aus; das Sicherheitsprofil ist mit Placebo vergleichbar [69-71]. Nicht zuletzt stellt die orale Anwendung von Avatrombopag als Tablette einen Vorteil gegenüber der aufwendigen Prozedur einer Thrombozytentransfusion dar und erleichtert somit das präoperative Management der Patienten.

Bei der Behandlung von Patienten mit einer primären chronischen ITP ist die Wirksamkeit der drei zugelassenen TRA Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim insgesamt vergleichbar [4, 72]. Avatrombopag zeichnet sich jedoch zusätzlich durch einen schnellen Wirkeintritt nach bereits acht Tagen aus [4, 6, 73, 74]. Darüber hinaus ermöglicht Avatrombopag auch langfristig eine Kontrolle der Thrombozytenwerte im angestrebten Zielbereich und damit einen Therapieerfolg [4, 6]. Dabei kommt es zu keinem Überschießen der Therapieantwort, sodass thrombotische oder thromboembolische Ereignisse weitestgehend vermieden werden können. Aufgrund der hohen Wirksamkeit, des günstigen Sicherheitsprofils ohne Hinweis auf eine signifikante Lebertoxizität, des schnellen Wirkeintritts und aufgrund der vorteilhaften oralen Applikation mit einem möglichen positiven Effekt auf die damit verbundene Wirksamkeit stellt Avatrombopag eine wichtige neue und zentrale Behandlungsoption für Patienten mit einer primären chronischen ITP dar [1, 4, 6, 75].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Doptelet wird angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist. | Nein | 20.06.2019 | A |
| Doptelet wird angewendet zur Behandlung von primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen. | Nein | 18.01.2021 | B |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. | | | |

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation [1] sowie dem Durchführungsbeschluss der Kommission über die Erteilung einer Zulassung [3] bzw. über die Änderung der erteilten Zulassung [5] für das zu bewertende Arzneimittel entnommen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|-------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet. | |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Angaben zum Arzneimittel und die Benennung des Anwendungsgebietes wurden der Fachinformation von Avatrombopag (Doptelet®) [1], den Bewertungsberichten des Ausschusses für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) [2, 4] sowie dem Durchführungsbeschluss der Kommission über die Erteilung einer Zulassung [3] bzw. über die Änderung der Zulassung [5] für das zu bewertende Arzneimittel entnommen. Zur Beschreibung des Krankheitsbildes sowie des Wirkmechanismus von Avatrombopag wurde die jeweils referenzierte wissenschaftliche Fachliteratur herangezogen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Swedish Orphan Biovitrum AB (2019): Doptelet 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2021. [Zugriff: 23.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2019): Assessment report: Doptelet; International non-proprietary name: avatrombopag. [Zugriff: 12.12.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/doptelet-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. European Commission (2019): Commission Implementing Decision of 20.6.2019 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Doptelet - avatrombopag", a medicinal product for human use. [Zugriff: 12.12.2019]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190620145066/dec_145066_en.pdf.
4. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2020): Assessment report: Doptelet; International non-proprietary name: avatrombopag. Variation assessment report. [Zugriff: 29.01.2021]. URL:

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/doptelet-h-c-004722-ii-0004-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
5. European Commission (2021): Commission Implementing Decision of 18.1.2021 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2019)4867(final) for “Doptelet - avatrombopag”, a medicinal product for human use. [Zugriff: 26.01.2021]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210118150552/dec_150552_en.pdf.
 6. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, et al. (2018): Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*; 183(3):479-90.
 7. Hod E, Schwartz J (2008): Platelet transfusion refractoriness. *British Journal of Haematology*; 142(3):348-60.
 8. Gaertner F, Massberg S (2019): Patrolling the vascular borders: platelets in immunity to infection and cancer. *Nature Reviews Immunology*; 19(12):747-60.
 9. Mayo Clinic (2018): Thrombocytopenia (low platelet count). [Zugriff: 29.03.2020]. URL: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/thrombocytopenia/symptoms-causes/syc-20378293?p=1>.
 10. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. (2008): Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *Journal of Hepatology*; 48(6):1000-7.
 11. Saab S, Bernstein D, Hassanein T, Kugelmas M, Kwo P (2020): Treatment Options for Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing a Scheduled Procedure. *Journal of Clinical Gastroenterology*; 54(6):503-11.
 12. Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, Leebeek FWG, Jansen AJG (2018): Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. *Frontiers in Immunology*; 9:880.
 13. Kaushansky K (2015): Thrombopoiesis. *Seminars in Hematology*; 52(1):4-11.
 14. Nugent D, McMillan R, Nichol JL, Slichter SJ (2009): Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *British Journal of Haematology*; 146(6):585-96.
 15. Semple JW, Rebetz J, Maouia A, Kapur R (2020): An update on the pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Current Opinion in Hematology*; 27(6):423-9.
 16. Peck-Radosavljevic M (2017): Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver International*; 37(6):778–93.
 17. Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, Sigal SH (2016): The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*; 8:39-50.
 18. Wiegand J, Berg T (2013): The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis—part 1 of a series on liver cirrhosis. *Deutsches Ärzteblatt International*; 110(6):85-91.
 19. Bleibel W, Caldwell SH, Curry MP, Northup PG (2013): Peripheral platelet count correlates with liver atrophy and predicts long-term mortality on the liver transplant waiting list. *Transplant International*; 26(4):435-42.
 20. Maan R, de Knecht RJ, Veldt BJ (2015): Management of Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease: Focus on Pharmacotherapeutic Strategies. *Drugs*; 75(17):1981-92.
 21. Giannini EG, Greco A, Marengo S, Andorno E, Valente U, Savarino V (2010): Incidence of Bleeding Following Invasive Procedures in Patients With Thrombocytopenia and Advanced Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 8(10):899-902.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

22. Napolitano G, Iacobellis A, Merla A, Niro G, Valvano MR, Terracciano F, et al. (2017): Bleeding after invasive procedures is rare and unpredicted by platelet counts in cirrhotic patients with thrombocytopenia. *European Journal of Internal Medicine*; 38:79-82.
23. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, Curto TM, Lee WM, Ghany MG, et al. (2010): Complication Rate of Percutaneous Liver Biopsies Among Persons With Advanced Chronic Liver Disease in the HALT-C Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 8(10):877-83.
24. Cocero N, Bezzi M, Martini S, Carossa S (2017): Oral Surgical Treatment of Patients With Chronic Liver Disease: Assessments of Bleeding and Its Relationship With Thrombocytopenia and Blood Coagulation Parameters. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*; 75(1):28-34.
25. Bundesärztekammer (2020): Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Gesamtnovelle 2020. [Zugriff: 23.02.2021]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten_-_Gesamtnovelle_2020.pdf.
26. Kreuzer K-A, Gattermann N, Gebhart J, Goede J, Griebhammer M, Jost E, et al. (2019): Onkopedia-Leitlinien: Thrombozytopenien. [Zugriff: 20.01.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/thrombozytopenien/@@guideline/html/index.html>.
27. Poordad F (2007): Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*; 26(Suppl 1):5-11.
28. Brown Jr RS (2007): Review article: a pharmacoeconomic analysis of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*; 26(Suppl 1):41-8.
29. Kerkhoffs J-LH, Eikenboom JCJ, Van De Watering LMG, Van Wordragen-Vlaswinkel RJ, Wijermans PW, Brand A (2008): The clinical impact of platelet refractoriness: correlation with bleeding and survival. *Transfusion*; 48(9):1959-65.
30. Bihl F, Castelli D, Marincola F, Dodd RY, Brander C (2007): Transfusion-transmitted infections. *Journal of Translational Medicine*; 5(1):25.
31. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassej SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. (2017): Guidelines for the use of platelet transfusions. *British Journal of Haematology*; 176(3):365-94.
32. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2016): Stellungnahme zur Bereitstellung und Finanzierung von Thrombozytenkonzentraten. [Zugriff: 27.01.2020]. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/thrombozytentransfusion/DGHO-Stellungnahme_Thrombozytentransfusion.pdf/view.
33. Ärzteblatt (2020): Blutkonserven werden knapp. [Zugriff: 07.01.2021]. URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/113048/Blutkonserven-werden-knapp>.
34. Meißner T (2020): Transfusionsmediziner warnen - Blutprodukte sind weiterhin knapp. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Blutprodukte-sind-weiterhin-knapp-412836.html>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

35. John A (2020): Bedrohlich blutarm. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: <https://www.tagesschau.de/inland/blutspenden-mangel-101.html>.
36. Evatt B (2006): Infectious Disease in the Blood Supply and the Public Health Response. *Seminars in Hematology*; 43(2 Suppl 3):S4-S9.
37. Augurzky B, Decker S, Hentschker C, Mensen A (2019): BARMER Krankenhausreport 2019: Patient Blood Management. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: <https://www.barmer.de/blob/200246/97dc5e63677340532d5de29b0119881c/data/dl-report-komplett.pdf>.
38. Funk MB, Heiden M, Müller S, et al. (2020): Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2018: Auswertung der Meldungen von Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG. [Zugriff: 24.02.2021]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2018.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
39. Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, et al. (2015): Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 13(3):457-64.
40. Frederiksen H, Maegbaek ML, Norgaard M (2014): Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *British Journal of Haematology*; 166(2):260-7.
41. Matzdorff A, Holzhauer S, Kühne T, Meyer O, Ostermann H, Pabinger-Fasching I, et al. (2020): Onkopedia-Leitlinien: Immunthrombozytopenie (ITP). [Zugriff: 26.11.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-ityp/@@guideline/html/index.html>.
42. Qu M, Liu Q, Zhao H-G, Peng J, Ni H, Hou M, et al. (2018): Low platelet count as risk factor for infections in patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective evaluation. *Annals of Hematology*; 97(9):1701-6.
43. Norgaard M, Jensen AO, Engebjerg MC, Farkas DK, Thomsen RW, Cha S, et al. (2011): Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Blood*; 117(13):3514-20.
44. Newton JL, Reese JA, Watson SI, Vesely SK, Bolton-Maggs PHB, George JN, et al. (2011): Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *European Journal of Haematology*; 86(5):420-9.
45. Trotter P, Hill QA (2018): Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. *Patient Related Outcome Measures*; 9:369-84.
46. Grace RF, Klaassen RJ, Shimano KA, Lambert MP, Grimes A, Bussel JB, et al. (2020): Fatigue in children and adolescents with immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*; 191(1):98-106.
47. Bussel JB, Ghanima W, Cooper N, Kruse A, Kruse C, Tomiyama Y, et al. (2020): Higher Symptom Burden in Patients With Immune Thrombocytopenie Experiencing Fatigue: Results From the ITP World Impact Survey (I-WISH). *EHA Library*; 294123:EP1642
48. 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. *American Journal of Hematology*; 83(2):150-4.
49. Stasi R (2011): Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia. *Blood Transfusion*; 9(3):262-73.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

50. Zufferey A, Kapur R, Semple WJ (2017): Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *Journal of Clinical Medicine*; 6(2):16.
51. Bakchoul T, Sachs UJ (2016): Platelet destruction in immune thrombocytopenia. Understanding the mechanisms. *Hämostaseologie*; 36(3):187-94.
52. Kistanguri G, McCrae KR (2013): Immune thrombocytopenia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*; 27(3):495-520.
53. Olsson B, Andersson P-O, Jernas M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LMS, et al. (2003): T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nature Medicine*; 9(9):1123-4.
54. Zhang F, Chu X, Wang L, Zhu Y, Li L, Ma D, et al. (2006): Cell-mediated lysis of autologous platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *European Journal of Haematology*; 76(5):427-31.
55. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET (2009): The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*; 113(26):6511-21.
56. Cines DB, Blanchette VS (2002): Immune Thrombocytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine*; 346(13):995-1008.
57. 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.
58. Lambert MP, Gernsheimer TB (2017): Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*; 129(21):2829-35.
59. Fogarty PF (2009): Chronic Immune Thrombocytopenia in Adults: Epidemiology and Clinical Presentation. *Hematology/Oncology Clinics of North America*; 23(6):1213-21.
60. Miltiados O, Hou M, Bussel JB (2020): Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood*; 135(7):472-90.
61. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB (2019): Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica*; 104(6):1112-23.
62. Gonzalez-Porrás JR, Godeau B, Carpenedo M (2019): Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. *Therapeutic Advances in Hematology*; 10:1-9.
63. Novartis Pharma GmbH (2010): Revolade® 12,5 mg/- 25 mg/- 50 mg/- 75 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2020 [Zugriff: 22.01.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
64. Amgen GmbH (2009): Nplate® 125/250/500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2020 [Zugriff: 22.01.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
65. Al-Samkari H, Kuter DJ (2019): Optimal use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia. *Therapeutic Advances in Hematology*; 10:1-13.
66. Fukushima-Shintani M, Suzuki K, Iwatsuki Y, Abe M, Sugasawa K, Hirayama F, et al. (2008): AKR-501 (YM477) in combination with thrombopoietin enhances human megakaryocytopoiesis. *Experimental Hematology*; 36(10):1337-42.
67. Fukushima-Shintani M, Suzuki K, Iwatsuki Y, Abe M, Sugasawa K, Hirayama F, et al. (2009): AKR-501 (YM477) a novel orally-active thrombopoietin receptor agonist. *European Journal of Haematology*; 82(4):247-54.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

68. Kuter DJ, Allen LF (2018): Avatrombopag, an oral thrombopoietin receptor agonist: results of two double-blind, dose-rising, placebo-controlled Phase 1 studies. *British Journal of Haematology*; 183(3):466-78.
69. Xu H, Cai R (2019): Avatrombopag for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease. *Expert Review of Clinical Pharmacology*; 12(9):859-65.
70. Terrault N, Chen Y-C, Izumi N, Kayali Z, Mitrut P, Tak WY, et al. (2018): Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia. *Gastroenterology*; 155(3):705-18.
71. Poordad F, Terrault NA, Alkhouri N, Tian W, Allen LF, Rabinovitz M (2020): Avatrombopag, an Alternate Treatment Option to Reduce Platelet Transfusions in Patients with Thrombocytopenia and Chronic Liver Disease-Integrated Analyses of 2 Phase 3 Studies. *International Journal of Hepatology*; 2020:5421632.
72. Yang R, Lin L, Yao H, Ji O, Shen Q (2019): Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopenia – a systematic review and network meta-analysis. *Hematology*; 24(1):290-9.
73. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2010): CHMP Assessment Report for Revolade; International Nonproprietary Name: Eltrombopag. [Zugriff: 11.08.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/revolade-epar-public-assessment-report_en.pdf.
74. 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. *The Lancet*; 371(9610):395-403.
75. Bussel J, Allen LF, Aggarwal K, Vredenburg M, Tian W, Liebman H (2019): Lack of Clinically Significant Hepatotoxicity in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia Treated with the Novel, Oral Thrombopoietin Receptor Agonist Avatrombopag - Pooled Safety Analysis of Four Clinical Trials. [Zugriff: 18.12.2020]. URL: <https://academy.isth.org/isth/2019/melbourne/263604/michael.vredenburg.lack.of.clinically.significant.hepatotoxicity.in.patients.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dpb0418>.