

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

Avatrombopag (Doptelet®)

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 4 B

Primäre chronische Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien nicht ansprechen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis.....	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik	29
4.2.1 Fragestellung	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	32
4.2.3 Informationsbeschaffung	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	36
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	38
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	56
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	57
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	58
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	61
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	64
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	64
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	69
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	70
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	72
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	84
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	86
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	87

4.3.1.3.1.1	Primärer Endpunkt – Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen.....	89
4.3.1.3.1.2	Sekundärer Endpunkt – Thrombozytenansprechen an Tag 8.....	92
4.3.1.3.1.3	Sekundärer Endpunkt – Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation.....	95
4.3.1.3.1.4	Thrombozyten-assoziierte Endpunkte	99
4.3.1.3.1.5	Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen	120
4.3.1.3.1.6	Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie erhielten	125
4.3.1.3.1.7	Anteil der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzten	128
4.3.1.3.1.8	EQ-5D-VAS	132
4.3.1.3.1.9	SF-36	134
4.3.1.3.1.10	Gesundheitsökonomische Parameter	140
4.3.1.3.1.11	Unerwünschte Ereignisse (UE)	142
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	173
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	180
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	180
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	180
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	180
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	181
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	181
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	181
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	184
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	184
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	184
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	184
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	185
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	186
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	186
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	187
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	187
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	188
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	188
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	188
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	189
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	189
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	190
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	190
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	190
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	190
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	191
4.4.2.1	Daten der zulassungsbegründenden Studie 302	193
4.4.2.2	Daten der supportiven Studie 305.....	200

4.4.2.3	Weitere Evidenz zum Vergleich von Avatrombopag mit Eltrombopag und Romiplostim.....	202
4.4.2.3.1	Netzwerk-Metaanalyse.....	202
4.4.2.3.2	Gegenüberstellung der Daten aus den pivotalen Studien für Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim.....	204
4.4.2.4	Fazit und Ableitung des Zusatznutzens	206
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	207
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	207
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	207
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	208
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	208
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	208
4.6	Referenzliste.....	209
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		216
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		220
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		223
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		224
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		233
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		258
Anhang 4-G : Detaillierte Darstellung weiterer Ergebnisse.....		286
4.7	Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite – Extensionsphase	286
4.8	Thrombozytenwert $\geq 10 \times 10^9/L$ oder Thrombozytenwert $\geq 400 \times 10^9/L$	292
4.9	Gesundheitsökonomische Parameter – Kernstudie.....	303
4.10	Unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC und PT	312
Anhang 4-H : Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionsterm		332
4.11	Wirksamkeitsendpunkte.....	332
4.11.1	Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen	332
4.11.2	Thrombozytenansprechen an Tag 8	336
4.11.3	Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens	340
4.11.4	Blutungsereignisse unabhängig vom Blutungsgrad	344
4.11.5	Ereigniszeitanalyse für Blutungsereignisse unabhängig vom Blutungsgrad	348
4.11.6	WHO-Blutungsereignisse Grad 1	351
4.12	Sicherheitsendpunkte	355
4.12.1	UE, unabhängig vom Schweregrad	355
4.12.2	Nicht schwere UE.....	359
4.12.3	Sensitivitätsanalyse: UE, unabhängig vom Schweregrad	363
4.12.4	SUE – Gesamtraten	367

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Avatrombopag bei der Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen.....	20
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens	32
Tabelle 4-3: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens	32
Tabelle 4-4: Flexibles Dosierungsschema für Avatrombopag in der Indikation chronische ITP.....	34
Tabelle 4-5: Übersicht über die in der Studie 302 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte.....	43
Tabelle 4-6: Einteilung von Blutungsereignissen anhand der WHO-Blutungsskala	47
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-15: Krankengeschichte vorhergehender ITP-Medikationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-16: Vorhergehende ITP-Medikationen bis zum Tag vor der ersten Dosierung mit der Studienmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-17: ITP-Medikationen zum Ausgangszeitpunkt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-18: ITP-Begleitmedikationen mit Therapieinitiierung oder Dosierungsänderung während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunktes „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“.....	89
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunktes „Thrombozytenansprechen an Tag 8“	92
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Thrombozytenansprechen an Tag 8“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Thrombozytenansprechen an Tag 8“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation“	95
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunktes „Anhaltendes Thrombozytenansprechen“.....	99
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anhaltendes Thrombozytenansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Anhaltendes Thrombozytenansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunktes „Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens“.....	102
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunktes „Vollständiges Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG“.....	105
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Vollständiges Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Vollständiges Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunktes „Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG“.....	108

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunktes „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“	111
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunktes „Thrombozytenansprechen“	117
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Thrombozytenansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Thrombozytenansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunktes „Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen“.....	120
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Ereigniszeitanalyse für Blutungsereignisse unabhängig vom WHO-Blutungsgrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie erhielten“	125
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie erhielten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie erhielten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-55: Überblick über Notfallmedikationen in der Kernstudie 302	127
Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzten“	128
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Anteil der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunktes „EQ-5D-VAS“	132

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „EQ-5D-VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunktes „SF-36“	134
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SF-36“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-64: Ergebnisse für „SF-36“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunktes „Gesundheitsökonomische Parameter“.	140
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsökonomische Parameter“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse (UE)“	142
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-69: Ergebnisse für „UE differenziert nach Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-70: Ergebnisse für „UE differenziert nach Schweregrad“ aus der Gesamtstudie 302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen für „UE differenziert nach Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen für „UE differenziert nach Schweregrad“ aus der Gesamtstudie 302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-73: Ergebnisse für „SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-74: Ergebnisse für „SUE“ aus der Gesamtstudie 302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen für „SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen für „SUE“ aus der Gesamtstudie 302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ aus der Gesamtstudie 302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Wiederauftreten einer Thrombozytopenie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Thromboembolische Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 3 und 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167

Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Tabelle 4-83: Ergebnisse für AESI aus der Gesamtstudie 302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	170
Tabelle 4-84: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	174
Tabelle 4-85: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie 302.....	177
Tabelle 4-86: Ergebnisse für die Subgruppe „Splenektomiert“ Ereigniszeitanalyse für Blutungsereignisse unabhängig vom WHO-Blutungsgrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	181
Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	182
Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	182
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	183
Tabelle 4-91: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	183
Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	185
Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	186
Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	186
Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	187
Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	189
Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	189
Tabelle 4-98: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Avatrombopag bei der Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen	194
Tabelle 4-99: Daten der pivotalen Studien für Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim.....	205
Tabelle 4-100: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	207
Tabelle 4-101 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) in EMBASE	217
Tabelle 4-102 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) in MEDLINE	218
Tabelle 4-103 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) in Cochrane.....	219

Tabelle 4-104 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) in clinicaltrials.gov.....	220
Tabelle 4-105 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) in dem <i>EU Clinical Trials Register</i> (EU-CTR)	221
Tabelle 4-106 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) mittels der <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i> (WHO ICTRP)	221
Tabelle 4-107 (Anhang): Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken nach RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) – Liste der eingeschlossenen und ausgeschlossenen Studien.....	224
Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 302	234
Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie 302	259
Tabelle 4-110 (Anhang): Ergebnisse für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“ aus Extensionsphase der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	286
Tabelle 4-111 (Anhang): Operationalisierung des Endpunktes „Thrombozytenwert $\geq 10 \times 10^9/L$ oder Thrombozytenwert $\geq 400 \times 10^9/L$ “.....	292
Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Thrombozytenwert $\geq 10 \times 10^9/L$ oder Thrombozytenwert $\geq 400 \times 10^9/L$ “ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	293
Tabelle 4-113 (Anhang): Ergebnisse für „Thrombozytenwert $\geq 10 \times 10^9/L$ oder Thrombozytenwert $\geq 400 \times 10^9/L$ “ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	293
Tabelle 4-114 (Anhang): Ergebnisse für „Thrombozytenwert $\geq 10 \times 10^9/L$ oder Thrombozytenwert $\geq 400 \times 10^9/L$ “ aus Extensionsphase der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	298
Tabelle 4-115 (Anhang): Ergebnisse für „Gesundheitsökonomische Parameter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teil I	303
Tabelle 4-116 (Anhang): Ergebnisse für „Gesundheitsökonomische Parameter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teil II	307
Tabelle 4-117 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	312
Tabelle 4-118 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC und PT aus der Gesamtstudie 302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	330

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: SUCRA-Werte für den Endpunkt „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“	26
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Ereigniszeitanalyse für Blutungsereignisse unabhängig vom WHO-Blutungsgrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für „Nicht schwere UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für „Schwere UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Sensitivitätsanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Sensitivitätsanalyse für „Schwere UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für „SUE (Gesamtraten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Sensitivitätsanalyse für „SUE (Gesamtraten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, die zu einer Anpassung der Dosierung führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, die zu einer Erhöhung der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, die zu einer Reduktion der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für „Wiederauftreten einer Thrombozytopenie, unabhängig vom Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für „Thromboembolische Ereignisse, unabhängig vom Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für „Thromboembolische Ereignisse – nicht schwere Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für „Thromboembolische Ereignisse – schwere Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für „Thromboembolische Ereignisse – schwerwiegende Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 3 und 4, unabhängig vom Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für „Neoplasien, unabhängig vom Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Subgruppe „Splenektomiert“ für Ereigniszeitanalyse für Blutungsereignisse unabhängig vom WHO-Blutungsgrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Abbildung 4-23: Posteriorverteilung der Schätzer für den paarweisen Unterschied zwischen den Interventionen für den Endpunkt „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“.....	203
Abbildung 4-24: SUCRA-Werte für den Endpunkt „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“.....	204
Abbildung 4-25: Patientenfluss der Studie 302 gemäß CONSORT.	257
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	315
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	316
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Zahnfleischbluten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	316
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	317
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Ermüdung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	317
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	318
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Infektion der oberen Atemwege“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	318
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	319
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Kontusion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	319
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	320
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	320
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Arthralgie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	321

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	321
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Kopfschmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	322
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Psychiatrische Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	322
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	323
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Epistaxis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	323
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	324
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Petechien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	324
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Gefäßerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	325
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für „Schwere UE – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	325
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für „Schwere UE – PT: Thrombozytopenie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	326
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für „Schwere UE – SOC: Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	326
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für „SUE – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	327
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für „SUE – PT: Purpura idiopathisch thrombozytopenisch“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	327
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für „SUE – SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	328
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für „SUE – PT: Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	328
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für „SUE – SOC: Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	329
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für „SUE – PT: Kopfschmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	329

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1G-Formulierung	Tablettenformulierung der ersten Generation
2G-Formulierung	Tablettenformulierung der zweiten Generation
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (<i>Adverse Event of Special Interest</i>)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Anzahl der Neutrophilen (<i>Absolute Neutrophil Count</i>)
ASH	<i>American Society for Hematology</i>
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
β-hCG	β-humanes Choriongonadotropin
BCSH	<i>British Committee for Standards in Haematology</i>
CLD	Chronische Lebererkrankung (<i>Chronic Liver Disease</i>)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CRF	Prüfbogen (<i>Case Report Form</i>)
CRO	<i>Contract Research Organization</i>
CsA	Cyclosporin A
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTD	<i>Common Technical Document</i>
CYP	Cytochrom P450
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EOT	<i>End-of-Treatment</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life-5 Dimensions</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
Inf.	<i>Infinite</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
ITP	Immunthrombozytopenie (<i>Immune Thrombocytopenic Purpura</i>)
ITT	<i>Intention To Treat</i>
IVIg	Intravenös verabreichte Immunglobuline
IWG	<i>International Working Group</i>
LLN	Untere Grenze des Normalbereichs (<i>Lower Limit of Normal</i>)
LLT	<i>Lower Level Term</i>
MCS	Psychische Summenskala (<i>Mental Component Summary</i>)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i>
mFAS	Modifiziertes <i>Full Analysis Set</i>
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
N/A	Nicht anwendbar (<i>Not Applicable</i>)
N/E	Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)
PCS	Körperliche Summenskala (<i>Physical Component Summary</i>)
P-gp	P-Glykoprotein
PPI	Protonenpumpen-Inhibitor
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
SAP	Statistischer Analyseplan
SF-36	<i>Medical Outcomes Study 36-Item Short Term Health Survey</i>
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUCRA	<i>Surface Under the Cumulative Ranking Curve</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	<i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>
TRA	Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze des Normalbereiches (<i>Upper Limit of Normal</i>)
VAS	Visuelle Analogskala (<i>Visual Analog Scale</i>)
VerfO	Verfahrensordnung
WBC	Anzahl der Leukozyten (<i>White Blood Count</i>)
WHO	<i>World Health Organization</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Das hier vorliegende Modul 4 B untersucht das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Avatrombopag (Doptelet®) bei der Behandlung von primärer chronischer Immuntrombozytopenie (*Immune Thrombocytopenic Purpura*, ITP) bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen [1].

Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) in diesem Anwendungsgebiet lautet:

- Eltrombopag oder Romiplostim [2].

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte, die in randomisierten kontrollierten Studien (*Randomized Controlled Trial*, RCT) erhoben wurden.

Aus diesen Überlegungen heraus ergibt sich insgesamt folgende Fragestellung:

- Welchen Zusatznutzen hat Avatrombopag bei der Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen, im Vergleich zur zVT Eltrombopag oder Romiplostim bei der Betrachtung von patientenrelevanten Endpunkten, die in RCT erhoben wurden?

Datenquellen

Die Ableitung des Zusatznutzens von Avatrombopag soll auf der Basis von RCT als bestverfügbare klinische Evidenz zur Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens eines Arzneimittels basieren. Dabei entsprechen RCT gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV der Evidenzstufe Ib [3]. Um einen umfassenden Studienpool sicherzustellen, wurde den Vorgaben des G-BA folgend eine systematische Literaturrecherche sowie eine Recherche in Studienregistern durchgeführt.

In dem hier relevanten Anwendungsgebiet von Avatrombopag erfüllt die supportive Phase III-Studie 305 alle in Abschnitt 4.2.2 aufgelisteten Einschlusskriterien. Diese Studie, die Avatrombopag mit Eltrombopag vergleicht, wurde allerdings aufgrund von Rekrutierungsproblemen abgebrochen. Die Studienergebnisse der Studie 305 werden daher basierend auf dem Studienbericht [4], dem *Common Technical Document* (CTD) 2.7.3 [5] und dem *European Public Assessment Report* (EPAR) [6] nur ergänzend und in zusammenfassender Form dargestellt.

Die Placebo-kontrollierte Phase III-Studie 302 ermöglicht zwar keinen Vergleich mit der zVT, stellt aber als pivotale Studie die bestverfügbare Evidenz für Avatrombopag in dem hier relevanten Anwendungsgebiet dar und wurde daher in vollem Umfang in diesem Dossier abgebildet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Selektion relevanter Studien wurden Ein- und Ausschlusskriterien auf Basis der Patientenpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte und des Studiendesigns definiert. Eine Übersicht dieser Kriterien findet sich in Tabelle 4-2 bzw. in Tabelle 4-3. Eine Studie wurde dann als Evidenz zur Nutzenbewertung herangezogen, wenn sie alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllte. Da die supportive Studie aufgrund von Rekrutierungsproblem abgebrochen wurde, werden die Studienergebnisse dieser Studie nur ergänzend und in zusammenfassender Form dargestellt. Die Placebo-kontrollierte Studie 302 ermöglicht zwar keinen Vergleich mit der zVT, stellt aber als pivotale Studie die bestverfügbare Evidenz für Avatrombopag in dem hier relevanten Anwendungsgebiet dar und wurde daher in vollem Umfang in diesem Dossier abgebildet.

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

Die Nutzenbewertung von Avatrombopag beruht auf der pivotalen Studie 302 sowie der ergänzenden Darstellung der supportiven Studie 305. Bei beiden Studien handelt es sich um globale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase III-Studien im Parallelgruppen-Design. Diese Studien entsprechen daher gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV jeweils der Evidenzstufe Ib und weisen folglich den höchsten Evidenzgrad für klinische Studien auf [3].

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene durchgeführt. Eine entsprechende Dokumentation findet sich in Abschnitt 4.3.1 sowie in Anhang 4-F. Aufgrund ihres niedrigen Verzerrungspotenzials hat die Studie 302 auf Studienebene eine hohe Ergebnissicherheit [7]. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird individuell in Abschnitt 4.3.1.3.1 diskutiert.

Der Nachweis zum Zusatznutzen von Avatrombopag erfolgt, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich beschrieben, anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Avatrombopag (Doptelet[®]) wird angewendet zur Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen [1]. Am 18.01.2021 hat die Europäische Kommission die Zulassung für Doptelet[®] in dieser Indikation erteilt [8]. Mit der Zulassung ist der medizinische Nutzen bereits belegt. In dem hier vorliegenden Modul 4 B wird der Zusatznutzen von Avatrombopag in dem oben genannten Anwendungsgebiet anhand der pivotalen Placebo-kontrollierten Phase III-Studie 302 und darüber hinaus ergänzend im Vergleich zur zVT „Eltrombopag oder Romiplostim“ [2] dargestellt.

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 [9-11]. Zu den Blutungssymptomen kommen weitere belastende Komplikationen, die nicht nur auf die Erkrankung selbst, sondern oftmals auch auf die immunsuppressive Therapie zurückzuführen sind. Der Einsatz von Glukokortikoiden und anderen Immunsuppressiva bedingt ein erhöhtes Infektionsrisiko, das auch zur höheren Mortalität von Patienten mit einer ITP beiträgt, zumal vermutlich die ITP *per se* bereits ein Infektionsrisiko darstellt [11-14]. Darüber hinaus wird bei Patienten mit einer ITP ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse beobachtet. Dabei scheint das Risiko schon vor der Diagnose ITP und vor der Gabe von ITP-spezifischen Therapien erhöht zu sein [12, 15]. Die Ursache für das erhöhte Risiko für thromboembolische Ereignisse ist unbekannt, und es werden verschiedene Faktoren diskutiert, die zu diesem erhöhten Risiko beitragen könnten [16-20].

Aufgrund der gravierenden Krankheitslast umfasst die Symptomatik der ITP neben körperlichen Beschwerden auch Symptome mit einer ausgeprägten psychischen Komponente wie eine eingeschränkte Lebensqualität und Fatigue [21-24]. Die Ursachen für Fatigue sind unklar und wahrscheinlich multifaktoriell [12, 16, 25], und grundsätzlich kann dieses Symptom als Folge der psychosozialen Belastung durch die Erkrankung angesehen werden und ist lediglich ein Teil der insgesamt sehr umfassenden Beeinträchtigung der Lebensqualität [22]. Dabei wurde auch ein Zusammenhang zwischen Thrombozytenzahl und Fatigue festgestellt [22]. Die Reduktion der Lebensqualität ist ähnlich stark ausgeprägt wie bei Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen bzw. sogar Krebserkrankungen [26]. Ursächlich dafür sind die erlebten körperlichen Einschränkungen und deren soziale Folgen. Das schließt auch die Scham angesichts offen sichtbarer Hämatome und eine beständige Angst vor Blutungen ein [22], also Faktoren, die wiederum in einem direkten Zusammenhang mit dem Thrombozytenwert des Patienten stehen.

Mit Zulassung der beiden Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TRA) Eltrombopag und Romiplostim gab es für Patienten mit einer ITP erstmals eine spezifische therapeutische Option ohne immunsuppressive Wirkung. Im Allgemeinen sind TRA besser verträglich als die anderen verfügbaren Therapien und eignen sich daher auch für eine langfristige Behandlung [12]. Mit den bisher eingesetzten TRA, Eltrombopag und Romiplostim, wird bei bis zu 90 % der Patienten zumindest ein kurzfristiges Ansprechen erzielt [12]. Etwa 40 bis 60 % der Patienten erreichen jedoch kein dauerhaftes Ansprechen im Sinne einer anhaltenden Erhöhung der Thrombozytenzahl [27]. 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 [28]. Weitere Therapeutika sind daher wünschenswert, um therapie-refraktären 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 [29].

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. Romiplostim muss einmal wöchentlich als subkutane Injektion verabreicht werden, was in der Regel durch einen Arzt erfolgen muss. Nur bei Eignung und nach erfolgtem Training kann der Patient die Injektionen selbst übernehmen, wobei die Anwendung vergleichsweise kompliziert ist, da das Arzneimittel nach genauen Anweisungen rekonstituiert werden muss [30]. Eltrombopag steht zwar als oral einzunehmende Tablette zur Verfügung, die Resorption wird aber durch mehrwertige Kationen wie Kalzium, Eisen, Magnesium, Aluminium, Selen und Zink beeinflusst. Aus diesem Grund muss auf entsprechende Nahrungsmittel, wie beispielsweise Milchprodukte, verzichtet werden oder die Einnahme muss zwei Stunden vor oder frühestens vier Stunden nach der Einnahme solcher Nahrungsmittel erfolgen [29]. Restriktionen wie diese machen die Einnahme kompliziert und beeinträchtigen den Alltag der Patienten [31]. Darüber hinaus können diese Einschränkungen letztendlich auch negative Effekte auf die Wirksamkeit der Therapie haben.

Avatrombopag stellt eine neue Therapiealternative aus der Substanzklasse der TRA dar. Wie Eltrombopag bindet Avatrombopag nichtkompetitiv an den TPO-Rezeptor und stimuliert so die Thrombozyten-Neubildung [32, 33]. Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Avatrombopag bei der Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen, erfolgt auf Basis der in diesem Nutzendossier beschriebenen Evidenz für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden im Folgenden sowohl für die pivotale Placebo-kontrollierte Phase III-Studie 302 (Abschnitt 4.4.2.1) als auch ergänzend auf Basis der aktiv-kontrollierten Phase III-Studie 305 (Abschnitt 4.4.2.2) sowie weiterer Evidenz (Abschnitt 4.4.2.3) dargestellt. Studiendesign und Patientencharakteristika der zugrundeliegenden Studien erlauben dabei eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

Daten der Zulassungsbegründenden Studie 302

Die Placebo-kontrollierte Studie 302 ermöglicht zwar keinen Vergleich mit der zVT, stellt aber als pivotale Studie die bestverfügbare Evidenz für Avatrombopag in dem hier relevanten Anwendungsgebiet dar. Daher werden die Ergebnisse dieser Studie zu patientenrelevanten Endpunkten nachfolgend zusammengefasst (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Avatrombopag bei der Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen

Studie 302 (Kernstudie)	Effektschätzer
Mortalität	
Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erhoben. In der Studie 302 trat kein Todesfall auf.	
Morbidität	
Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozyten-ansprechen	HL: 11,36 [4,86; 18,43] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,60 [0,94; 2,27]

Studie 302 (Kernstudie)	Effektschätzer
Thrombozytenansprechen an Tag 8	RR: 23,45 [1,51; 364,84] p-Wert: < 0,0001
Anhaltendes Thrombozytenansprechen	RR: 12,70 [0,79; 203,49] p-Wert: 0,0090
Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens (in Wochen)	HL: 4,00 [2,14; 8,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,23 [0,59; 1,86]
Sicherheit	
UE differenziert nach Schweregrad	
UE, unabhängig vom Schweregrad	HR: 1,56 [0,74; 3,28] p-Wert: 0,2380
Nicht schwere UE	HR: 1,56 [0,74; 3,28] p-Wert: 0,2380
Schwere UE	Inf.
SUE	
SUE	HR: 2,73 [0,32; 22,94] p-Wert: 0,3555
UE, die zu einer Anpassung der Dosierung führten	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	Inf.
AESI	
Der Anteil der Studienteilnehmer mit einem AESI (Wiederauftreten einer Thrombozytopenie, thromboembolische Ereignisse, Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 3 und 4, Neoplasien) ist gering, das HR konnte in keinem Fall berechnet werden. Als AESI definierte klinisch signifikante anomale Lebertests sowie Ereignisse einer gastrischen Atrophie und einer Pathologie des Knochenmarks (ohne Neoplasien) traten in der Kernstudie 302 nicht auf.	
Anmerkungen und Abkürzungen:	
Für die Morbiditätsendpunkte sind alle Hauptanalysen mit statistisch signifikanten Ergebnissen dargestellt. Für unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC und PT liegen keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte vor.	
Für binäre Effektschätzer ist entweder das RR oder das HR inkl. 95 %-KI und p-Wert dargestellt, für kontinuierliche Endpunkte der HL inkl. 95 %-KI und p-Wert sowie die SMD basierend auf dem Hedges' g inkl. 95 %-KI. Für den Fall, dass in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis aufgetreten ist, ist das HR aufgrund der numerischen Optimierung nicht berechenbar und wird mit „Inf.“ gekennzeichnet.	
AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (<i>Adverse Event of Special Interest</i>); HL: Hodges-Lehmann-Schätzer; HR: Hazard Ratio; Inf.: <i>Infinite</i> ; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>); PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: <i>World Health Organization</i>	

Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erhoben. In der Studie 302 trat kein Todesfall auf.

Morbidität

Änderung der Thrombozytenwerte

Thrombozytenwerte spielen nicht nur für die Diagnose einer ITP eine zentrale Rolle, sondern stützen in der klinischen Praxis auch routinemäßig die Abschätzung des Blutungsrisikos eines Patienten [12]. Zudem ist das Ziel der Therapie einer ITP eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, die wiederum an eine Anhebung der Thrombozytenzahl und die damit verbundene Verminderung des Blutungsrisikos geknüpft ist [12, 22, 34]. Dabei ist eine Minimierung des Blutungsrisikos durch die Erhöhung der Thrombozytenzahl nicht gleichbedeutend mit einer Normalisierung der Thrombozytenzahl [34]; der angestrebte Zielbereich der Thrombozyten liegt zwischen 50 und $150 \times 10^9/L$ [12], wohingegen der Normbereich zwischen 150 und $400 \times 10^9/L$ liegt [9].

Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen:

Die durchschnittliche kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen während der sechsmonatigen Behandlungsphase der Kernstudie 302 beträgt 12,0 Wochen für die Avatrombopag-Gruppe, aber nur 0,1 Wochen für die Placebo-Gruppe. Der mediane Wert für diesen Endpunkt liegt bei 12,4 Wochen für die Avatrombopag-Gruppe und 0,0 Wochen für die Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch hoch signifikant (p -Wert: $< 0,0001$) zugunsten von Avatrombopag und darüber hinaus auf Basis des Hedges' g von 1,60 (95 %-KI: 0,94; 2,27) auch als klinisch relevant einzustufen.

Thrombozytenansprechen an Tag 8:

Während kein Studienteilnehmer der Placebo-Gruppe als Responder kategorisiert werden kann, zeigten 21 Studienteilnehmer (65,6 %) der Avatrombopag-Gruppe an Tag 8 Thrombozytenwerte $> 50 \times 10^9/L$. Das RR beträgt 23,45 [95 %-KI: 1,51; 364,84], die präspezifizierte RD beträgt 0,66 [95 %-KI: 0,49; 0,82]. Dabei ist der Behandlungseffekt statistisch hoch signifikant (p -Wert: $< 0,0001$) zugunsten von Avatrombopag. Diese Analyse demonstriert darüber hinaus, dass eine messbare Erhöhung der Thrombozytenwerte früh nach Initiierung der Behandlung mit Avatrombopag induziert wird.

Anhaltendes Thrombozytenansprechen:

Während kein Studienteilnehmer der Placebo-Gruppe als Responder kategorisiert werden kann, zeigten elf Studienteilnehmer (34,4 %) der Avatrombopag-Gruppe ein anhaltendes Thrombozytenansprechen. Das RR beträgt 12,70 [95 %-KI: 0,79; 203,49], die präspezifizierte RD beträgt dagegen 0,34 [95 %-KI: 0,18; 0,51]. Dabei ist der Behandlungseffekt insgesamt statistisch hoch signifikant (p -Wert: 0,0090) zugunsten von Avatrombopag. Diese Analyse zeigt darüber hinaus, dass Avatrombopag neben einem frühen Behandlungserfolg auch langfristig eine Kontrolle der Thrombozytenwerte im angestrebten Zielbereich und damit einen Therapieerfolg ermöglicht.

Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens (in Wochen):

Die durchschnittliche maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens während der sechsmonatigen Behandlungsphase der Kernstudie 302 beträgt 6,5 Wochen für die

Avatrombopag-Gruppe, aber nur 0,1 Wochen für die Placebo-Gruppe. Der mediane Wert für diesen Endpunkt liegt bei 4,4 Wochen für die Avatrombopag-Gruppe und 0,0 Wochen für die Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch hoch signifikant (p-Wert: < 0,0001) zugunsten von Avatrombopag und darüber hinaus auf Basis des Hedges' g von 1,23 (95 %-KI: 0,59; 1,86) auch als klinisch relevant einzustufen.

Weitere Thrombozyten-assoziierte Endpunkte:

Die weiteren Thrombozyten-assoziierten Endpunkte wurden deskriptiv dargestellt. Diese Erhebungen unterstützen die oben gefassten Aussagen und zeigen eine messbare Erhöhung der Thrombozytenwerte früh nach Initiierung der Behandlung mit Avatrombopag sowie die langfristige Wirksamkeit im anvisierten Zielbereich zwischen $\geq 50 \times 10^9/L$ und $\leq 150 \times 10^9/L$. Darüber hinaus zeigen diese Daten als auch die Langzeitdaten aus der Extensionsphase der Studie 302, dass die Behandlung mit Avatrombopag unter Anwendung eines flexiblen Dosierungsschemas nicht zu einem Überschießen der Therapieantwort führt. Dies ist umso bedeutender, da bei Patienten mit einer ITP ein ohnehin erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse beobachtet wird [12, 15].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte können für den Fragebogen *Medical Outcomes Study 36-Item Short Term Health Survey* (SF-36) und für die gesundheitsökonomischen Parameter keine Aussagen zum Behandlungseffekt von Avatrombopag abgeleitet werden. Dennoch lässt sich für Studienteilnehmer der Avatrombopag-Gruppe festhalten, dass die durchschnittliche Veränderung der Werte für den SF-36 im Vergleich zum Ausgangswert für beide Messzeitpunkte positiv ist, also eine Verbesserung der Lebensqualität darstellt. Dies gilt sowohl für die einzelnen Domänen, als auch für die Summenskalen. Darüber hinaus unterstützen die Ausgangswerte der Patienten zu Studienbeginn die Beobachtung, dass bei der Anwendung von Messinstrumenten für die Lebensqualität wie dem SF-36 geringere Werte für Patienten mit einer ITP im Vergleich zur Normalbevölkerung verzeichnet werden. Die Reduktion der Lebensqualität ist dabei ähnlich stark ausgeprägt wie bei Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen bzw. sogar Krebserkrankungen [26].

Sicherheit

Insgesamt traten mehr unerwünschte Ereignisse (UE), schwere UE und schwerwiegende UE (SUE) in der Avatrombopag-Gruppe der Studie 302 im Vergleich zu Placebo auf; bezieht man aber die unterschiedliche Expositionsdauer und Beobachtungszeit mit ein und betrachtet die Ereigniszeitanalysen bzw. die Expositions-adjustierten Inzidenzen, zeigen sich bei vergleichbaren Inzidenzen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus sind die meisten Ereignisse nicht schweren Ausmaßes. Todesfälle wurden in der Studie 302 einschließlich der Extensionsphase nicht berichtet. Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden nur für insgesamt drei Studienteilnehmer verzeichnet.

Die Inzidenz von als UE von besonderem Interesse (*Adverse Event of Special Interest, AESI*) definierten Ereignissen (Wiederauftreten einer Thrombozytopenie, thromboembolische Ereignisse, Blutungsereignisse mit einem *World Health Organization* (WHO) -Blutungsgrad 3

und 4, Neoplasien) in der Kernstudie 302 ist gering, es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Das Sicherheitsprofil ist im Allgemeinen konsistent mit den Ergebnissen der Phase II-Studien für Avatrombopag im Anwendungsgebiet ITP [35]. Insgesamt stellt Avatrombopag eine gut verträgliche Therapie für Patienten mit einer ITP dar [33]. Die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte schränken in ihrer Gesamtheit den für die Morbiditätsendpunkte beschriebenen medizinischen Nutzen von Avatrombopag nicht ein.

Daten der supportiven Studie 305

Die Studie 305 ermöglicht zwar einen direkten Vergleich mit der zVT Eltrombopag, wurde aufgrund von Rekrutierungsproblemen allerdings abgebrochen. In der Kernstudie wurden insgesamt zwölf Studienteilnehmer mit Avatrombopag und elf Studienteilnehmer mit Eltrombopag behandelt. Trotz der limitierten Daten dieser Studie erlauben die Ergebnisse dennoch eine Einschätzung der Wirksamkeit von Avatrombopag im Vergleich zu Eltrombopag und unterstützten die Zulassung von Avatrombopag in der hier relevanten Indikation [6].

Thrombozyten-assoziierte Endpunkte

Die Werte für die kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen lassen sich aufgrund des Studienabbruchs der Studie 305 nicht direkt mit den Ergebnissen aus der pivotalen Studie 302 vergleichen. In Bezug auf die Wirksamkeit der untersuchten TRA lässt sich dennoch feststellen, dass die durchschnittliche kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen in beiden Studienarmen mit 5,4 Wochen (Median: 5,1 Wochen) in der Avatrombopag-Gruppe und 4,3 Wochen (Median: 0,0 Wochen) in der Eltrombopag-Gruppe vergleichbar ist. Darüber hinaus gab es mit fünf Studienteilnehmern (45,5 %) in der Eltrombopag-Gruppe mehr Abbrüche aufgrund eines nicht ausreichenden therapeutischen Effekts im Vergleich zu nur einem Studienteilnehmer (8,3 %) in der Avatrombopag-Gruppe.

Bei der Auswertung des Thrombozytenansprechens mit Werten $\geq 50 \times 10^9/L$ an Tag 8 ist der Anteil der Responder mit fünf von elf Studienteilnehmern (45,5 %) in der Avatrombopag-Gruppe höher als in der Eltrombopag-Gruppe mit vier von elf Studienteilnehmern (36,4 %). Dabei ist der mittlere Thrombozytenausgangswert in der Avatrombopag-Gruppe mit $13,0 \times 10^9/L$ niedriger als in der Eltrombopag-Gruppe mit $18,2 \times 10^9/L$. Eine leichte Erhöhung der Thrombozytenwerte konnte bereits ab der Visite 3 (Tag 5) festgestellt werden. Zur Visite 5 (Woche 2) beträgt die mittlere Veränderung der Thrombozytenwerte im Vergleich zum Ausgangswert in der Avatrombopag-Gruppe $184,8 \times 10^9/L$, in der Eltrombopag-Gruppe lag diese im Vergleich dazu bei $91,6 \times 10^9/L$. Diese Ergebnisse unterstreichen erneut den frühen Behandlungserfolg, der mit Avatrombopag erzielt werden kann.

Im Verlauf der Studie wurde eine Erhöhung der Thrombozytenwerte in beiden Behandlungsgruppen berichtet, wobei es einen Trend zu höheren Thrombozytenwerten in der Avatrombopag-Gruppe gibt. Während der Kernstudie 305 liegt die Mehrheit der beobachteten Thrombozytenwerte für beide Behandlungsgruppen im anvisierten Zielbereich zwischen $\geq 50 \times 10^9/L$ und $\leq 150 \times 10^9/L$. Darüber hinaus zeigten fünf Studienteilnehmer (45,5 %) in der Eltrombopag-Gruppe keine Antwort auf die Studienmedikation und schieden daher aufgrund

eines nicht ausreichenden therapeutischen Effekts frühzeitig aus der Kernstudie 305 aus. In der Avatrombopag-Gruppe betraf dies nur dagegen nur einen Studienteilnehmer (8,3 %).

Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen

Während der Kernstudie 305 wurden in der Avatrombopag-Gruppe Blutungsereignisse für insgesamt sechs Studienteilnehmern (50,0 %) beobachtet, wohingegen der Anteil in der Eltrombopag-Gruppe mit neun Studienteilnehmern (81,8 %) deutlich höher ausfiel. Dieser Unterschied ist im Wesentlichen auf Blutungen mit einem WHO-Blutungsgrad 1 zurückzuführen. Bei der Betrachtung dieser Anteile ist außerdem zu beachten, dass die durchschnittliche Behandlungsdauer in der Avatrombopag-Gruppe bei 15,63 Wochen und in der Eltrombopag-Gruppe bei 10,51 Wochen lag. Dieser ungefähr eineinhalbfache Unterschied ist im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass es mit fünf Studienteilnehmern (45,5 %) in der Eltrombopag-Gruppe mehr Abbrüche aufgrund eines nicht ausreichenden therapeutischen Effekts gab im Vergleich zu nur einem Studienteilnehmer (8,3 %) in der Avatrombopag-Gruppe. Die insgesamt kurze Behandlungsdauer beruht dagegen auf dem vorzeitigen Abbruch der Studie 305 aufgrund von Rekrutierungsproblemen.

Sicherheit

In der Kernstudie 305 sind die Gesamtraten für UE unabhängig vom Schweregrad sowie für schwere UE mit einem CTCAE-Grad 3 und 4 für beide Behandlungsgruppen vergleichbar. Für zwei Studienteilnehmer der Avatrombopag-Gruppe wurde ein SUE berichtet, Todesfälle traten in der Studie 305 nicht auf. Jeweils ein Studienteilnehmer in jeder Behandlungsgruppe hatte einen Therapieabbruch aufgrund eines UE. Bei der Betrachtung dieser Anteile ist zu beachten, dass die durchschnittliche Behandlungsdauer in der Avatrombopag-Gruppe bei 15,63 Wochen und in der Eltrombopag-Gruppe bei 10,51 Wochen lag.

Fazit

Trotz der limitierten Daten dieser Studie kann dennoch aufgrund numerischer Vorteile für Avatrombopag von einer mindestens vergleichbaren Wirksamkeit mit Eltrombopag ausgegangen werden.

Weitere Evidenz zum Vergleich von Avatrombopag mit Eltrombopag und Romiplostim

Die vom G-BA festgelegte zVT für Avatrombopag in dem Anwendungsgebiet ITP lautet Eltrombopag oder Romiplostim [2]. Neben den Daten aus der aktiv-kontrollierten Studie 305 wird im Folgenden weiterführende Evidenz zum Vergleich der Wirksamkeit von Avatrombopag mit Eltrombopag und Romiplostim dargestellt. Diese Evidenz wurde durch die *European Medicines Agency* (EMA) bewertet und begründet als supportive Evidenz die Zulassung von Avatrombopag in dem Anwendungsgebiet ITP [6].

Netzwerk-Metaanalyse

Zum Vergleich der Wirksamkeit von Avatrombopag und Eltrombopag wurde eine unabhängige Netzwerk-Metaanalyse durchgeführt. Dazu wurden präspezifizierte, Thrombozyten-assoziierte Endpunkte in vergleichbaren Patientenpopulationen auf Basis von vier Studien für Avatrombopag und sechs Studien für Eltrombopag herangezogen. Untersucht wurden der

kontinuierliche Endpunkt „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“ sowie verschieden operationalisierte binäre Endpunkte in Bezug auf ein Thrombozytenansprechen [5, 6].

Im Folgenden werden insbesondere die Ergebnisse des primären Endpunktes „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“ der Studie 302 auf Basis drei unterschiedlicher Modelle dargestellt. Alle Modelle liefern dabei konsistente Ergebnisse und zeigen, dass unter Avatrombopag eine höhere kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen im Vergleich zu Eltrombopag erzielt wurde (siehe Abbildung 4-23).

Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse einer Netzwerk-Metaanalyse ist ein Vergleichsranking von Interventionen ein nützliches und gebräuchliches Instrument. Dafür wird der Wert für die *Surface Under the Cumulative Ranking Curve* (SUCRA) herangezogen. Dieses Maß ist eine numerische Präsentation des Gesamtrankings einer Intervention und kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Dabei zeigt ein SUCRA-Wert von 0 an, dass die betreffende Intervention immer die schlechteste Behandlung ist, während ein SUCRA-Wert von 1 bedeutet, dass die Intervention immer die beste Behandlung darstellt. Die SUCRA-Werte für Avatrombopag sind für die verwendeten Modelle vergleichbar und größer im Vergleich zu den SUCRA-Werten für Eltrombopag (Abbildung 4-1).

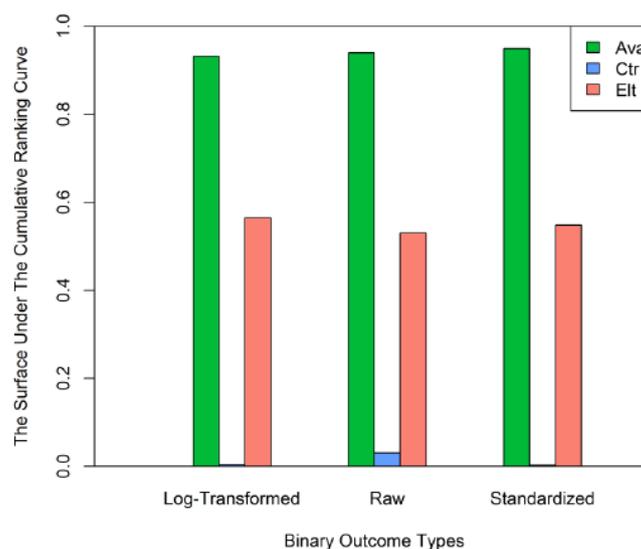


Abbildung 4-1: SUCRA-Werte für den Endpunkt „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“

Quelle: CTD 2.7.3 [5]

Insgesamt demonstrieren die Ergebnisse dieser Netzwerk-Metaanalyse, dass die Wirksamkeit von Avatrombopag mindestens vergleichbar mit Eltrombopag ist [5, 6]. Diese Ergebnisse sind darüber hinaus auch in Einklang mit einem kürzlich veröffentlichten systematischen Review zur Wirksamkeit von Avatrombopag, Eltrombopag, Romiplostim und Rituximab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer ITP [36].

Gegenüberstellung der Daten aus den pivotalen Studien für Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim

Die Daten aus den Fachinformationen und weiteren Zulassungstexten sowie Publikationen für Eltrombopag [29, 37, 38] und Romiplostim [30, 39, 40] ermöglichen eine Gegenüberstellung mit den pivotalen Wirksamkeitsdaten für Avatrombopag [35]. Dabei hatten die pivotalen Studien für Eltrombopag [37] und Romiplostim [39] ähnliche Einschlusskriterien als auch eine ähnliche Behandlungsdauer im Vergleich zur zulassungsbegründenden Studie 302 für Avatrombopag [35]. Aufgrund ihrer ähnlichen Operationalisierung können die Endpunkte „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“ und „Anhaltendes Thrombozytenansprechen“ auf Basis dieser pivotalen Daten miteinander verglichen werden.

Die durchschnittliche kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen beträgt für Avatrombopag 12,0 Wochen und ist damit vergleichbar mit den für Eltrombopag und Romiplostim berichteten Daten von 11,3 bzw. 14 Wochen. Die Ergebnisse der Placebo-Gruppen und damit auch der Behandlungsunterschied in den jeweiligen Studien sind ebenfalls miteinander vergleichbar (Tabelle 4-99).

Bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse für ein anhaltendes Thrombozytenansprechen zeigen alle drei Wirkstoffe einen vergleichbaren Behandlungsunterschied. Bezieht man die Analyse auf die *Intention To Treat* (ITT)-Population, ergeben sich dabei Werte von 34 % für Avatrombopag, 36 % für Eltrombopag und 48 % für Romiplostim. Die für Eltrombopag veröffentlichten Werte wurden jedoch nicht für die ITT-Population erhoben, sondern nur für die Studienteilnehmer, die die Studie abgeschlossen haben [38]. Mit Bezug auf diese Patientenpopulation ergibt sich für Avatrombopag und Eltrombopag ein Behandlungsunterschied von jeweils 50 % (Tabelle 4-99).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Insgesamt ist die Wirksamkeit der drei zugelassenen TRA Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim vergleichbar [6, 36]. Avatrombopag zeichnet sich jedoch auch durch einen schnellen Wirkeintritt aus: etwa zwei Drittel der Patienten erreichen bereits nach acht Tagen Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ und damit einen klinisch bedeutsamen Behandlungserfolg [33]. Unter Eltrombopag und Romiplostim ist der Anteil der Patienten mit einem derart frühen Ansprechen deutlich geringer [37, 40]. Das Sicherheitsprofil von Avatrombopag ist günstig; eine signifikante Lebertoxizität wie bei Eltrombopag trat in den Studien nicht auf [1, 33, 41].

Zudem kann Avatrombopag oral als Tablette eingenommen werden, was gegenüber der aufwendigen subkutanen Applikation von Romiplostim vorteilhaft ist. Des Weiteren bestehen bei der Anwendung von Avatrombopag keine Einschränkungen hinsichtlich der Mahlzeiten [1]. Damit ist keine für den Patienten belastende Injektion notwendig, und die beeinträchtigenden diätetischen Restriktionen oder Abstände zu den Mahlzeiten wie bei Eltrombopag entfallen. Hierdurch wird die Therapie für die Patienten sehr erleichtert und kann besser in den Alltag integriert werden. Weiterhin kann sich das Fehlen von diätetischen Restriktionen bei Patienten,

die sich nicht an diese Einschränkungen halten können oder wollen, positiv auf die Wirksamkeit der Behandlung auswirken.

Die oben genannten Vorteile von Avatrombopag können sich zudem positiv in einer erhöhten Therapietreue widerspiegeln, welche insbesondere bei der Behandlung von chronischen Erkrankungen, wie die ITP, eine sehr große Rolle spielt. So weisen bis zu 60 % der Patienten mit chronischen Erkrankungen eine schlechte Therapietreue auf, was vor allem die Patienten im Alter von über 75 Jahren betrifft [42]. Eine fehlende Therapietreue wirkt sich generell nicht nur negativ auf die Wirksamkeit einer Therapie aus, sondern kann auch die Krankheitsprognose verschlechtern und führt letztendlich zu erhöhten Kosten bei der Behandlung der Patienten [43].

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 dar. Zusammenfassend ermöglicht diese Behandlungsoption eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens gemäß den in § 5 Abs. 7 AM-NutzenV aufgeführten Kriterien. In der Gesamtschau der verfügbaren Evidenz ergibt sich für Avatrombopag bei der Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen, ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren 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.

Avatrombopag (Doptelet®) wird angewendet zur Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen [1].

Eine Thrombozytopenie ist ein Krankheitsbild, das durch niedrige Thrombozytenwerte unterhalb des Normbereichs gekennzeichnet ist, also durch Werte von $< 150 \times 10^9/L$ [44-46]. Dieser Mangel kann durch verschiedene Grunderkrankungen hervorgerufen werden und idiopathisch oder immunassoziiert sein oder durch spezifische Erkrankungen wie beispielsweise eine chronische Lebererkrankung (*Chronic Liver Disease, CLD*) bedingt werden [45-47]. Unabhängig von der Ursache ist eine schwere Thrombozytopenie mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert [45].

Die Autoimmunerkrankung ITP beruht auf einer Thrombozytopenie, deren Ursache insgesamt als komplex zu beschreiben ist. Der Mangel an Blutplättchen kann dabei durch unterschiedliche Pathomechanismen ausgelöst werden, die einen erhöhten Abbau von Thrombozyten oder eine verminderte Produktion dieser Blutzellen bedingen [12, 48-50]. 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 festgestellt werden. In diesem Fall ist die ITP besser zu behandeln, da man hier therapeutisch bei dem auslösenden Ereignis ansetzen kann [49, 51]. 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 [12, 52, 53].

Am 18.01.2021 hat die Europäische Kommission die Zulassung für Doptelet® in dieser Indikation erteilt [8]. Mit der Zulassung ist der medizinische Nutzen bereits belegt. Die Fragestellung des hier vorliegenden Moduls 4 B lautet daher:

- Welchen Zusatznutzen hat Avatrombopag bei der Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen, im Vergleich zur zVT Eltrombopag oder Romiplostim bei der Betrachtung von patientenrelevanten Endpunkten, die in RCT erhoben wurden?

Im Folgenden wird diese Fragestellung anhand der Patientenpopulation, der Intervention und Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studiendesigns und der Studiendauer konkretisiert.

Patientenpopulation

Gemäß Fachinformation [1] wird Avatrombopag eingesetzt zur Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen.

Intervention

Die Dosierung von Avatrombopag in der hier relevanten Indikation ist abhängig von den Thrombozytenwerten der Patienten. Dabei beträgt die empfohlene Anfangsdosierung von Avatrombopag einmal täglich 20 mg. Je nach Thrombozytenwerten kann Avatrombopag auf einmal wöchentlich 20 mg abdosiert bzw. einmal täglich 40 mg aufdosiert werden. Dadurch sollen stabile Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht werden [1]. Eine detaillierte Darstellung des Dosierungsschemas findet sich im nachfolgenden Abschnitt 4.2.2 bei der Erläuterung des Einschlusskriteriums E2.

Vergleichstherapie

Die zVT für Avatrombopag bei der Behandlung einer chronischen ITP bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind, wurde vom G-BA als Eltrombopag oder Romiplostim festgelegt (Vorgangsnummer 2020-B-051) [2]. Im Vergleich zum Wortlaut des geplanten Anwendungsgebietes zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs wurde bei der Zulassung von Avatrombopag eine minimale und lediglich klarstellende Anpassung des Wortlauts vorgenommen [1, 2]. Der finale Wortlaut des Anwendungsgebietes lautet: „Doptelet wird angewendet zur Behandlung von primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP) bei

erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen.“ [1]. Es wird davon ausgegangen, dass diese minimale Änderung keine Auswirkung auf die vom G-BA festgelegte zVT für Avatrombopag hat.

Endpunkte

Für die frühe Nutzenbewertung werden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Eine ausführliche Darstellung der berücksichtigten Endpunkte findet sich in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.3.1.3.1 dieses Moduls.

- Mortalität:
 - Im Rahmen der Sicherheitsendpunkte erfasst.
- Morbidität:
 - Änderung der Thrombozytenwerte, kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen, anhaltendes Thrombozytenansprechen oder maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens
 - Reduktion oder Absetzen einer ITP-Begleitmedikation
 - Reduktion von Notfall-Therapien
 - Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse, bewertet anhand der WHO-Blutungsskala
 - Änderung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (*Visual Analog Scale*, VAS) des Fragebogens *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
 - Änderung der Lebensqualität anhand generischer oder krankheitsspezifischer Fragebögen, z. B. anhand des SF-36
- Sicherheit:
 - UE, differenziert nach Schweregrad
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - UE, die zu einer Anpassung der Dosierung führten, inklusive Therapieabbrüche aufgrund von UE
 - AESI

Studiendesign

Die Ableitung des Zusatznutzens von Avatrombopag soll auf der Basis von RCT als bestverfügbare klinische Evidenz zur Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens eines Arzneimittels basieren. Dabei entsprechen RCT gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV der Evidenzstufe Ib.

Studiendauer

Da es sich in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet um eine Dauertherapie einer chronischen Behandlung handelt, werden nur Studien herangezogen, deren Behandlungsphase mindestens 24 Wochen umfasst.

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.

Die für die systematische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien ergeben sich aus der in Abschnitt 4.2.1 dargestellten Konkretisierung der diesem Dossier zugrundeliegenden Fragestellung. Eine Zusammenfassung dieser Kriterien ist nachfolgend in Tabelle 4-2 bzw. Tabelle 4-3 aufgeführt. Dabei wurde eine Studie als Evidenz zur Nutzenbewertung herangezogen, wenn sie alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllte.

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens

Nr.	Kriterium	Definition
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit primärer chronischer ITP, die auf andere Therapien nicht ansprechen
E2	Intervention	Avatrombopag oral; Anwendung gemäß Fachinformation
E3	Vergleichstherapie	Eltrombopag oder Romiplostim
E4	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt
E5	Studiendesign	RCT
E6	Studiendauer	Behandlungsphase von mindestens 24 Wochen
E7	Publikationstyp	Volltextpublikation, Studienberichte oder Einträge in Studienregistern mit Ergebnisdarstellung in deutscher oder englischer Sprache

Tabelle 4-3: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens

Nr.	Kriterium	Definition
A1	Patientenpopulation	Patientenpopulation nicht wie definiert
A2	Intervention	Intervention nicht wie definiert
A3	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie nicht wie definiert

Nr.	Kriterium	Definition
A4	Endpunkte	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
A5	Studiendesign	Keine RCT
A6	Studiendauer	Zu kurze Studiendauer
A7	Publikationstyp	Review-Artikel, Kongressposter, <i>Abstract</i> , <i>Survey</i> , <i>Editorial</i> , <i>Comment</i> , <i>Erratum</i> , <i>Note</i> oder <i>News</i> oder Keine Primärpublikation oder Publikation ohne verfügbare Ergebnisse oder Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation oder Publikation nicht in deutscher oder englischer Sprache verfügbar

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Population (E1/A1)

Gemäß den Angaben der Fachinformation wird Avatrombopag eingesetzt zur Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen [1].

Intervention (E2/A2)

Die Einnahme von Avatrombopag erfolgt oral, wobei die Dosis abhängig von den Thrombozytenwerten ist [1]. Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt einmal täglich 20 mg Avatrombopag. Nach Initiierung der Therapie sollen die Thrombozytenwerte in der Regel so lange wöchentlich überwacht werden, bis stabile Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ und $\leq 150 \times 10^9/L$ erreicht werden. Die Messung der Thrombozytenwerte soll daraufhin mindestens monatlich weitergeführt werden, wobei die Dosierung auf Basis des folgenden flexiblen Dosierungsschemas angepasst werden soll:

- $< 50 \times 10^9/L$ nach einer mindestens zweiwöchigen Therapie mit Avatrombopag:
 - Aufdosierung um eine Dosierungsstufe (Tabelle 4-4) und weitere mögliche Anpassung der Dosierung nach weiteren zwei Wochen
- $> 150 \times 10^9/L$ und $\leq 250 \times 10^9/L$:
 - Abdosierung um eine Dosierungsstufe (Tabelle 4-4) und weitere mögliche Anpassung der Dosierung nach weiteren zwei Wochen
- $> 250 \times 10^9/L$:
 - Therapiepause und Überwachung der Thrombozytenwerte zweimal wöchentlich
 - Bei einem Thrombozytenwert $< 100 \times 10^9/L$: Abdosierung um eine Dosierungsstufe (Tabelle 4-4) und Re-Initiierung der Therapie

Die folgende Tabelle stellt die Dosierungsstufen des flexiblen Dosierungsschemas dar.

Tabelle 4-4: Flexibles Dosierungsschema für Avatrombopag in der Indikation chronische ITP

Dosis	Dosierungsstufe
40 mg einmal täglich	6
40 mg dreimal wöchentlich UND 20 mg an den restlichen 4 Tagen jeder Woche	5
20 mg einmal täglich ^a	4
20 mg dreimal wöchentlich	3
20 mg zweimal wöchentlich ODER 40 mg einmal wöchentlich	2
20 mg einmal wöchentlich	1
<p>a: Empfohlene Anfangsdosierung für alle Patienten mit Ausnahme der Patienten, die moderate bis starke duale Inhibitoren oder moderate bis starke Inhibitoren für CYP2C9 und CYP3A4/5 oder für CYP2C9 alleine einnehmen.</p> <p>CYP: Cytochrom P450</p>	

Bei Thrombozytenwerten $< 50 \times 10^9/L$ nach einer vierwöchigen Therapie mit der Tageshöchstdosis von 40 mg Avatrombopag bzw. bei Thrombozytenwerten $> 250 \times 10^9/L$ nach einer zweiwöchigen Dosierung mit einmal wöchentlich 20 mg Avatrombopag soll die Therapie dauerhaft abgesetzt werden.

Vergleichstherapie (E3/A3)

Der G-BA hat in dem hier relevanten Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Eltrombopag oder Romiplostim als zVT für Avatrombopag festgelegt [2].

Endpunkte (E4/A4)

Laut Kapitel 5 § 3 Absatz 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA sind insbesondere Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Verlängerung der Überlebensdauer), Morbidität (Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Verbesserung der Lebensqualität) und Sicherheit (Verringerung von Nebenwirkungen) zur Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen. Für die Nutzenbewertung werden nur Studien berücksichtigt, in deren Rahmen mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt erfasst wurde. Als relevant werden hierbei insbesondere die in Abschnitt 4.2.1 und Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführten Endpunkte eingestuft.

Studiendesign (E5/A5)

Es werden ausschließlich RCT als bestverfügbare Evidenz zur Bewertung eines Arzneimittels in Betracht gezogen.

Studiendauer (E6/A6)

Da es sich in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet um eine Dauertherapie einer chronischen Behandlung handelt, werden nur Studien herangezogen, deren Behandlungsphase mindestens 24 Wochen umfasst.

Publikationstyp (E7/A7)

Zur Bewertung der identifizierten Evidenz sind vollständige Primärquellen notwendig, um eine unverfälschte Beurteilung der Ergebnisse zu gewährleisten. Dies ist bei den in Tabelle 4-3 unter dem Ausschlusskriterium A7 aufgezählten Publikationstypen nicht gegeben, da hier beispielsweise nur vorläufige Teilergebnisse abgebildet sind oder keine Informationen zur Methodik vorliegen. Daher werden nur Volltextpublikationen, Studienberichte oder Einträge in Studienregistern mit Ergebnisdarstellung berücksichtigt.

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.

Am 23.02.2021 wurde eine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt. Dabei wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE, jeweils via Ovid, sowie in der Cochrane-Datenbank nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avatrombopag (Doptelet®) gesucht.

Die Suchstrategie wurde dabei für jede Datenbank adaptiert und entsprechend in Anhang 4-A dokumentiert. Zur Suche wurden der Wirkstoffname und entsprechende Synonyme verwendet, und zwar sowohl als Freitext sowie gegebenenfalls auch mit Hilfe von Schlagwörtern, den sogenannten MeSH (*Medical Subject Heading*)-Terms. Zur Identifizierung von RCT wurde für MEDLINE und EMBASE der für diese Datenbanken etablierte Wong-Filter verwendet.

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](http://www.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, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/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.

Am 04.01.2021 bzw. 11.03.2021 wurde eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt, um alle RCT für das zu bewertende Arzneimittel Avatrombopag (Doptelet®) zu identifizieren, die für eine Nutzenbewertung im hier relevanten Anwendungsgebiet herangezogen werden können. Dabei wurde die Recherche gemäß den Vorgaben des G-BA in den folgenden Registern durchgeführt:

- [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) (<https://www.clinicaltrials.gov>)
- EU-CTR (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)
- ICTRP (<http://apps.who.int/trialsearch>)

Die Suchstrategie wurde dabei für jede Datenbank adaptiert und entsprechend in Anhang 4-B dokumentiert. Zur Suche wurden der Wirkstoffname und entsprechende Synonyme verwendet.

Des Weiteren wurde für Studien, die bereits über die bibliographische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern identifiziert wurden, eine Suche in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- Clinical Data (Suchportal der EMA) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)
- AMIce bzw. Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) (<https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/>)

Auch für diese Suche wurden der Wirkstoffname und entsprechende Synonyme verwendet. Zusätzlich wurde für die Suche auf der Seite der EMA der dem zu bewertenden Arzneimittel zugewiesene Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Code (ATC-Code) „B02BX08“ verwendet.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite 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 Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. 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 Internetseite 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 Internetseite immer 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.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Am 04.01.2021 wurde auf der Webseite des G-BA eine Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avatrombopag (Doptelet®) durchgeführt. Dafür wurde über die Suchmaske mit den Schlagwörtern „Avatrombopag“ und „Doptelet“ gesucht. 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) wurde keine Suche auf der Internetseite des G-BA durchgeführt, da solche Studien nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wurden.

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 Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern identifizierten Treffer wurden, nach Entfernung der Dubletten, im Vier-Augen-Prinzip gemäß der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz hin überprüft. Bei voneinander abweichenden Beurteilungen wurde eine dritte Person involviert und ein Konsens geschaffen.

Die Sichtung der Treffer erfolgte dabei anhand des Titels und des *Abstracts*. Im Zweifelsfall wurde zudem der Volltext herangezogen (siehe Anhang 4-C). Der aus den eingeschlossenen und somit relevanten Studien bestehende Studienpool ist in Abschnitt 4.3.1.1.5 dokumentiert.

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.

Es wurde nicht von der oben beschriebenen Methodik abgewichen. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse der in diesem Dossier dargestellten Studie erfolgt sowohl auf Studienebene als auch separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Die Bewertung des

Verzerrungspotenzials ist den Abschnitten 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3.1 sowie in Anhang 4-F dokumentiert.

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-Statements⁴ 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.

Die Studie 302 erfüllt nicht das Einschlusskriterium E3 (Tabelle 4-2), stellt aber als pivotale Studie die bestverfügbare Evidenz für Avatrombopag in dem hier relevanten Anwendungsgebiet dar und wurde daher in vollem Umfang in diesem Dossier abgebildet. Daher werden Design, Methodik und Ergebnisse dieser Studie detailliert in Abschnitt 4.3.1 sowie im Anhang 4-E basierend auf den Anforderungen des CONSORT-Statements beschrieben. Die supportive Studie 305 erfüllt zwar alle Einschlusskriterien (Tabelle 4-2), wurde aufgrund von Rekrutierungsproblemen allerdings abgebrochen. Die Studienergebnisse der Studie 305 werden daher basierend auf dem Studienbericht, dem CTD 2.7.3 und dem EPAR nur ergänzend und in zusammenfassender Form dargestellt.

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

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.

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.

Zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Avatrombopag werden die im Rahmen der pivotalen Studie 302 erhobenen Daten herangezogen.

Patientencharakteristika

In die Studie 302 wurden erwachsene Patienten mit einer primären chronischen ITP eingeschlossen, deren mittlerer Thrombozytenausgangswert $< 30 \times 10^9/L$ betrug und die mindestens eine vorherige ITP-Medikation erhalten hatten.

Dabei wurden die folgenden wesentlichen demographischen Daten und Krankheitscharakteristika in dieser Studie erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Region
- Thrombozytenausgangswert
- Splenektomie-Status
- ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt
 - Erlaubt waren folgende Medikationen: Kortikosteroide, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil (MMF), Danazol und Cyclosporin A (CsA). Detaillierte Angaben finden sich in Anhang 4-E.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Avatrombopag werden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit berücksichtigt. Eine Übersicht der in der Studie 302 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte ist in Tabelle 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-5: Übersicht über die in der Studie 302 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte

Endpunktkategorie	Patientenrelevante Endpunkte der Studie 302
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst.
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt – Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen^a
	<ul style="list-style-type: none"> • Sekundärer Endpunkt – Thrombozytenansprechen an Tag 8^a
	<ul style="list-style-type: none"> • Sekundärer Endpunkt – Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation
	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozyten-assoziierte Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anhaltendes Thrombozytenansprechen ○ Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens ○ Weitere Thrombozyten-assoziierte Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vollständiges Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG ▪ Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG ▪ Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite^a ▪ Thrombozytenansprechen ▪ Thrombozytenwert $\geq 10 \times 10^9/L$ oder Thrombozytenwert $\geq 400 \times 10^9/L$^{a,b}
	<ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen^a
	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie erhielten
	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzten
	<ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • SF-36
	<ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsökonomische Parameter
Sicherheit ^a	<ul style="list-style-type: none"> • UE, differenziert nach Schweregrad
	<ul style="list-style-type: none"> • SUE
	<ul style="list-style-type: none"> • UE, die zu einer Anpassung der Dosierung führten, inklusive Therapieabbrüche aufgrund von UE
	<ul style="list-style-type: none"> • AESI
<p>a: Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der supportiven Studie 305. b: In Anhang 4-G dargestellt. AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (<i>Adverse Events of Special Interest</i>); EQ-5D: <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i>; IWG: <i>International Working Group</i>; SF-36: <i>Medical Outcomes Study 36-Item Short Term Health Survey</i>; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE Unerwünschte Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (<i>Visual Analog Scale</i>)</p>	

Änderung der Thrombozytenwerte

Patientenrelevanz

Bei Patienten mit einer ITP ist das Gleichgewicht von Neubildung und Abbau der Thrombozyten aufgrund einer komplexen Fehlregulation des Immunsystems gestört, welche einerseits den verstärkten Abbau von Thrombozyten und andererseits eine verminderte Neubildung von Thrombozyten zur Folge hat [49]. Daher werden diese Patienten in der Regel mit plötzlich auftretenden Blutungssymptomen wie punktförmigen Kapillarblutungen in der Haut, sogenannten Petechien, oder Schleimhautblutungen vorstellig. Es existieren jedoch auch asymptomatische Fälle, die erst im Rahmen von Routineuntersuchungen identifiziert werden [54].

Für die Diagnose einer ITP spielt die Bestimmung der Thrombozytenwerte eine zentrale Rolle. Da Thrombozytopenien im klinischen Alltag häufig sind, wird ein Verdacht auf eine ITP nur weiter abgeklärt, wenn die Thrombozytenzahl wiederholt unter $100 \times 10^9/L$ liegt [12]. Die abschließende Diagnose beruht dann im Wesentlichen auf dem Ausschluss anderer Ursachen für eine Thrombozytopenie [12]. Darüber hinaus stützt der Thrombozytenwert in der klinischen Praxis auch routinemäßig die Abschätzung des Blutungsrisikos eines Patienten. Dabei ergibt sich der Zusammenhang des Blutungsrisikos mit der Thrombozytenzahl schon aus der physiologischen Rolle der Thrombozyten. So besteht für Patienten mit einer Thrombozytenzahl von unter 20 bis $30 \times 10^9/L$ ein erhöhtes Risiko schwerer Blutungen [12].

Aufgrund der gravierenden Krankheitslast umfasst die Symptomatik der ITP neben körperlichen Beschwerden auch Symptome mit einer ausgeprägten psychischen Komponente wie eine eingeschränkte Lebensqualität und Fatigue [21-24]. Die Ursachen für Fatigue sind unklar und wahrscheinlich multifaktoriell [12, 16, 25], und grundsätzlich kann dieses Symptom als Folge der psychosozialen Belastung durch die Erkrankung angesehen werden und ist lediglich ein Teil der insgesamt sehr umfassenden Beeinträchtigung der Lebensqualität [22]. Dabei wurde auch ein Zusammenhang zwischen Thrombozytenzahl und Fatigue festgestellt [22]. Die Reduktion der Lebensqualität ist ähnlich stark ausgeprägt wie bei Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen bzw. sogar Krebserkrankungen [26]. Ursächlich dafür sind die erlebten körperlichen Einschränkungen und deren soziale Folgen. Das schließt auch die Scham angesichts offen sichtbarer Hämatome und eine beständige Angst vor Blutungen ein [22], also Faktoren, die wiederum in einem direkten Zusammenhang mit dem Thrombozytenwert des Patienten stehen.

Aufgrund der Pathogenese ist das Ziel der Therapie einer ITP eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten durch eine Anhebung der Thrombozytenzahl und die damit verbundene Verminderung des Blutungsrisikos [12, 34]. Klinische Erfahrungen zeigen, dass das höchste Blutungs- und Mortalitätsrisiko bei Thrombozytenwerten unter $30 \times 10^9/L$ besteht, wobei es große Schwankungen aufgrund patientenindividueller Faktoren gibt [12, 16, 54]. Eine Minimierung des Blutungsrisikos durch die Erhöhung der Thrombozytenzahl ist nicht gleichbedeutend mit einer Normalisierung der Thrombozytenzahl [34]; der angestrebte Zielbereich der Thrombozyten liegt zwischen 50 und $150 \times 10^9/L$ [12], wohingegen der Normbereich zwischen 150 und $400 \times 10^9/L$ liegt [9].

Insgesamt stellt eine Verbesserung der Thrombozytenwerte also das Therapieziel bei Patienten mit einer ITP dar, das zugleich sowohl mit einer Verringerung des Blutungsrisikos, einer Verbesserung des Gesundheitszustands und einer Verbesserung der Lebensqualität einhergeht. Dabei gilt der Thrombozytenwert als verlässlicher Prädiktor des klinischen Nutzens bei der Therapie der chronischen ITP [34]. Daher wird dieser Endpunkt gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV [3] bzw. nach Kapitel 5 § 3 VerfO des G-BA als patientenrelevant erachtet.

Validität und Operationalisierung

Die Messung der Thrombozytenwerte erfolgte in der Studie 302 routinemäßig in den lokalen Laboren.

Bei der Beurteilung der Änderung der Thrombozytenwerte ist insbesondere der Grenzwert von $\geq 50 \times 10^9/L$ von Bedeutung. Auf diesem Wert basieren auch der primäre Endpunkt („Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“) und der erste sekundäre Endpunkt („Thrombozytenansprechen an Tag 8“) der Kernstudie 302 sowie weitere Erhebungen wie beispielsweise die Endpunkte „Anhaltendes Thrombozytenansprechen“ und „Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens“. Diese Endpunkte bilden dabei sowohl einen frühen Therapieerfolg als auch ein dauerhaftes Therapieansprechen ab und entsprechen der Untergrenze des angestrebten Zielbereichs der Thrombozyten [12]. Da bei Patienten mit einer ITP ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse beobachtet wird [12, 15], gilt es gleichzeitig, eine in Stärke und Dauer kalkulierbare Erhöhung der Thrombozytenwerte zu erreichen, um das Risiko solcher Ereignisse zu minimieren. Daher werden in der Studie 302 sowohl in der Kernstudie als auch in der Extensionsphase zusätzlich Thrombozytenwerte $\geq 400 \times 10^9/L$ berichtet.

Darstellung im Dossier

- Primärer Endpunkt: Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen (Kernstudie 302)
- Sekundärer Endpunkt: Thrombozytenansprechen an Tag 8 (Kernstudie 302)
- Anhaltendes Thrombozytenansprechen (Kernstudie 302)
- Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens (Kernstudie 302)
- Weitere deskriptiv dargestellte Thrombozyten-assoziierte Endpunkte:
 - Vollständiges Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG (Kernstudie 302)
 - Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG (Kernstudie 302)
 - Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite (Kernstudie 302 und Extensionsphase 302)
 - Thrombozytenansprechen (Kernstudie 302)
 - Thrombozytenwert $\geq 10 \times 10^9/L$ oder Thrombozytenwert $\geq 400 \times 10^9/L$ (Kernstudie 302 und Extensionsphase 302)

Reduktion oder Absetzen der ITP-Begleitmedikation

Patientenrelevanz

In der Studie 302 waren ITP-Begleitmedikationen (Kortikosteroide, Azathioprin, MMF, Danazol oder CsA) erlaubt. Dabei handelt es sich um das Immunsystem supprimierende Arzneimittel. Glukokortikoide werden als Monotherapie ausschließlich in der Erstlinientherapie eingesetzt, können jedoch in späteren Therapielinien weiterhin als Begleittherapie mit einer niedrigen Dosierung zum Einsatz kommen [12]. Generell ist die Therapie mit Immunsuppressiva mit starken Nebenwirkungen behaftet, zu denen unter anderem das Cushing-Syndrom, eine durch ein Überangebot von Glukokortikoiden verursachte Stoffwechselerkrankung, sowie Infektionen zählen. Ein erhöhtes Infektionsrisiko trägt zur höheren Mortalität von Patienten mit einer ITP bei, zumal die ITP vermutlich *per se* bereits ein Infektionsrisiko darstellt [11-14]. Immunsuppressiva wie Azathioprin sind zudem mit Nebenwirkungen wie beispielsweise Übelkeit, Erbrechen oder Anämien verbunden [12, 55].

Insgesamt spiegeln eine Reduktion bzw. das Absetzen der ITP-Begleitmedikation eine Verbesserung des Gesundheitszustandes wider und erlauben es außerdem, mit Immunsuppressiva verbundene Nebenwirkungen zu vermeiden. Daher wird dieser Endpunkt gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV [3] bzw. nach Kapitel 5 § 3 VerfO des G-BA als patientenrelevant erachtet.

Validität und Operationalisierung

Jede begleitende Medikation inklusive der ITP-Begleitmedikation und deren Dosierung wurde im Prüfbogen (*Case Report Form*, CRF) eingetragen.

Die folgenden ITP-Begleitmedikationen waren erlaubt: Kortikosteroide und/oder Azathioprin mit einer stabilen Dosierung für mindestens vier Wochen vor Randomisierung sowie MMF, Danazol oder CsA mit einer stabilen Dosierung für mindestens zwölf Wochen vor Randomisierung. Aufgrund der Tatsache, dass CsA ein Inhibitor des P-Glykoprotein (P-gp) -vermittelten Transports ist, sollte die Einnahme von CsA, wenn möglich, vermieden werden, es sei denn, die Einnahme erschien medizinisch notwendig und/oder es gab keine andere geeignete alternative Behandlungsoption.

Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation zu Studienbeginn erhielten, konnten diese Medikation abdosieren und letztlich absetzen. Details zur Abdosierung finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.3, Abschnitt 4.3.1.3.1.7 sowie in Anhang 4-E. Dabei konnte eine Reduktion der ITP-Begleitmedikation in der Kernstudie oder Extensionsphase der Studie 302 nur während der entsprechenden Studienphasen (Visite 8 bis 13 bzw. Visite E9 bis E31) vorgenommen werden.

Darstellung im Dossier

- Sekundärer Endpunkt: Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation (Kernstudie 302)
- Anteil der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzten (Kernstudie 302)

Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen

Patientenrelevanz

Das erhöhte Blutungsrisiko stellt das Hauptsymptom der ITP dar, obwohl nicht alle Patienten Blutungsereignisse erleben. Für Patienten mit einer chronischen ITP wird geschätzt, dass etwa 60 bis 70 % der Patienten Blutungssymptome aufweisen. Die Abschätzung des Blutungsrisikos wird in der klinischen Praxis routinemäßig über eine Bestimmung der Thrombozytenzahl gestützt [12].

Typischerweise berichten die Patienten von Schleimhautblutungen in Mund und Nase, zudem können Blutungen im Urogenitaltrakt und verstärkte Menstruationsblutungen auftreten. Es besteht stets das Risiko schwerer Blutungskomplikationen mit inneren Blutungen, wobei intrakranielle Blutungen besonders gefürchtet sind [10]. Solche schweren Ereignisse sind mit einer signifikanten Mortalität assoziiert [11].

Abgesehen von Blutungsereignissen an sich kann sich auch die Angst eines Patienten vor Blutungen auf sein alltägliches Leben auswirken. Neben körperlichen Beschwerden umfasst die Symptomatik der ITP auch eine eingeschränkte Lebensqualität, die ähnlich stark ausgeprägt ist wie bei Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen bzw. sogar Krebserkrankungen [26]. Ursächlich dafür sind die erlebten körperlichen Einschränkungen und deren soziale Folgen, was auch die Scham angesichts offen sichtbarer Hämatome und eine beständige Angst vor Blutungen einschließt [22].

Können Blutungsereignisse vermieden werden, führt das also insgesamt zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität des Patienten. Gleichzeitig kann durch das Verhindern von schweren Blutungen eine für den Patienten potenziell lebensbedrohliche Situation vermieden werden. Die Vermeidung von Blutungsereignissen bzw. eine Reduktion des Schweregrads der Blutungsereignisse stellt daher eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar und ist somit gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV [3] bzw. nach Kapitel 5 § 3 VerfO des G-BA als patientenrelevant zu beurteilen.

Validität und Operationalisierung

In der Studie 302 wurden Blutungsereignisse anhand der WHO-Blutungsskala (Tabelle 4-6) erfasst.

Tabelle 4-6: Einteilung von Blutungsereignissen anhand der WHO-Blutungsskala

Blutungsgrad	Beschreibung
Grad 0	Keine Blutungen
Grad 1	Petechien
Grad 2	Leichter Blutverlust von klinischer Signifikanz
Grad 3	Großer Blutverlust, der eine Transfusion erforderlich macht
Grad 4	Schwerwiegender Blutverlust, tödlich verlaufende retinale oder zerebrale Blutungen

Darstellung im Dossier

- Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse, unabhängig vom WHO-Blutungsgrad und aufgeschlüsselt nach WHO-Blutungsgrad 1 bis 4 (Kernstudie 302)

Reduktion von Notfall-Therapien

Patientenrelevanz

Notfall-Therapien wurden in der Studie 302 basierend auf der klinischen Einschätzung durch den Prüfarzt dann in Betracht gezogen, wenn ein akuter Bedarf bestand, die Thrombozytenwerte zu erhöhen, z. B. bei lebensbedrohenden Thrombozytopenien wie einem Thrombozytenwert $< 10 \times 10^9/L$, bei starken Blutungen oder bei klinischen Anzeichen oder Symptomen einer potenziellen Blutung (d. h. Schleimhautblutungen).

Da Notfall-Therapien direkt durch eine akut zu antizipierende oder eine bereits bestehende Gefahr für den Patienten ausgelöst werden, ist die Vermeidung jeder Notfall-Therapie auch als direkt patientenrelevant einzustufen. Darüber hinaus ist in der Studie 302 als Notfall-Therapie auch eine Erhöhung der Dosierung einer ITP-Begleitmedikation im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt zu verstehen. Da diese Therapien mit zahlreichen und starken Nebenwirkungen verbunden sind [11-14, 55], ist eine Vermeidung von Notfall-Therapien auch in Hinblick auf diesen Aspekt patientenrelevant.

Insgesamt spiegelt eine Reduktion von Notfall-Therapien also eine Verbesserung des Gesundheitszustandes wider und erlaubt es außerdem, mit Immunsuppressiva verbundene Nebenwirkungen zu vermeiden. Daher wird dieser Endpunkt gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV [3] bzw. nach Kapitel 5 § 3 VerFO des G-BA als patientenrelevant erachtet.

Validität und Operationalisierung

Jede begleitende Medikation einschließlich Notfall-Therapien wurde im CRF eingetragen. Dabei waren Notfall-Therapien definiert als:

- Das Hinzufügen jeder neuen ITP-Medikation oder Medikation zur Behandlung einer Thrombozytopenie, z. B. Kortikosteroide, intravenös verabreichte Immunglobuline (IVIg), Anti-D-Immunglobulin, MMF, Azathioprin, Danazol, Dapson, Thrombozytentransfusion. Die Einnahme von CsA sollte, wenn möglich, vermieden werden, es sei denn, die Einnahme erschien medizinisch notwendig und/oder es gab keine andere geeignete alternative Behandlungsoption.
- Jede Erhöhung der Dosierung einer ITP-Begleitmedikation im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt (*Baseline*).
- TRA waren nicht zur Notfall-Therapie erlaubt.

Darstellung im Dossier

- Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie erhielten (Kernstudie 302)

EQ-5D

Patientenrelevanz

Die VAS ist Teil des EQ-5D-Fragebogens, auf der der aktuelle Gesundheitsstatus vom schlechtesten Gesundheitszustand (0) bis zum bestmöglichen Gesundheitszustand (100) eingetragen wird. Diese Skala ist ein vom G-BA allgemein anerkanntes Instrument zur Erhebung des Gesundheitszustandes [56].

Eine Erhöhung der Punktzahl für die VAS stellt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar und ist somit gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV [3] bzw. nach Kapitel 5 § 3 VerfO des G-BA als patientenrelevant zu beurteilen.

Validität und Operationalisierung

Auf die Darstellung einer *Minimal Important Difference* (MID) für die VAS wird wegen des hohen Anteils an Therapieabbrüchen aufgrund eines nicht ausreichenden therapeutischen Effekts in der Placebo-Gruppe und der damit verbundenen geringen Rücklaufquote verzichtet, der Endpunkt wird nur deskriptiv beschrieben.

Darstellung im Dossier

- Deskriptive Darstellung der EQ-5D-VAS (Kernstudie 302)

SF-36

Patientenrelevanz

Die Symptomatik der ITP umfasst jedoch nicht nur ausschließlich körperliche Beschwerden. Aufgrund der gravierenden Krankheitslast sind auch Symptome mit ausgeprägter psychischer Komponente evident. Etwa 22 bis 39 % der ITP-Patienten sind beispielsweise von Fatigue betroffen [21, 23, 24]. Die Ursachen für dieses Symptom sind unklar, diskutiert wird jedoch ein Zusammenhang mit entzündlichen Prozessen [16] und den Nebenwirkungen der oftmals belastenden ITP-spezifischen Therapien [25]. Grundsätzlich kann die Fatigue als Folge der psychosozialen Belastung durch die Erkrankung angesehen werden und ist lediglich ein Teil der insgesamt sehr umfassenden Beeinträchtigung der Lebensqualität [22].

Die stark eingeschränkte Lebensqualität von Patienten mit einer ITP wird in mehreren Studien dokumentiert [22]. Bei Anwendung von Messinstrumenten für die Lebensqualität, wie dem generischen SF-36, weisen Patienten mit einer ITP geringere Werte für alle acht gemessenen Domänen im Vergleich zur Normalbevölkerung auf. Die Reduktion der Lebensqualität ist ähnlich stark ausgeprägt wie bei Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen bzw. sogar Krebserkrankungen [26]. Ursächlich sind die erlebten körperlichen Einschränkungen und deren soziale Folgen. In Interviews im Rahmen von Fokus-Gruppen klagen die Patienten über Fatigue und eine allgemeine Energielosigkeit. Sie berichten von einer reduzierten Produktivität und Schwierigkeiten im Arbeitsleben. Schlafstörungen, Angsterkrankungen und Depressionen werden häufig erwähnt. Hinzu kommen die Frustration angesichts von Aktivitätseinschränkungen, die Scham angesichts offen sichtbarer Hämatome und eine beständige Angst vor Blutungen [22].

Der SF-36 ist ein vom G-BA allgemein anerkanntes generisches Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dieser Fragebogen umfasst die folgenden acht Domänen: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperlicher Schmerz, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden. Diese Domänen werden dann als körperliche Summenskala (*Physical Component Summary*, PCS) und psychische Summenskala (*Mental Component Summary*, MCS) zusammengefasst [57].

Eine Erhöhung der Punktzahl der Domänen bzw. der Summenskalen stellt eine Verbesserung der Lebensqualität dar und ist somit gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV [3] bzw. nach Kapitel 5 § 3 VerfO des G-BA als patientenrelevant zu beurteilen.

Validität und Operationalisierung

Die acht Domänen des SF-36 wurden basierend auf den 36 individuellen Items dieses Fragebogens berechnet und auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Aus diesen transformierten Werten wurden darüber hinaus die Summenskalen PCS und MCS berechnet.

Auf die Darstellung einer MID für die Summenskalen wird wegen des hohen Anteils an Therapieabbrüchen aufgrund eines nicht ausreichenden therapeutischen Effekts in der Placebo-Gruppe und der damit verbundenen geringen Rücklaufquote verzichtet, der Endpunkt wird nur deskriptiv beschrieben.

Darstellung im Dossier

- Deskriptive Darstellung der einzelnen Domänen des SF-36 sowie der Summenskalen PCS und MCS (Kernstudie 302)

Gesundheitsökonomische Parameter

Patientenrelevanz

Bei der Erhebung der gesundheitsökonomischen Parameter in der Studie 302 wurden folgende Aspekte einzeln berücksichtigt und im CRF eingetragen: Hospitalisierung, Notfallversorgung, Arztvisite, häusliche Gesundheitspflege, Fehltage am Arbeitsplatz, Fehltage in der Schule sowie verpasste oder aufgeschobene soziale und sportliche Aktivitäten, Freizeitaktivitäten oder Freiwilligenarbeit.

Da all die oben genannten Aspekte in einem direkten Zusammenhang mit dem Gesundheitszustand bzw. der Lebensqualität eines Patienten stehen, sind sie gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV [3] bzw. nach Kapitel 5 § 3 VerfO des G-BA als patientenrelevant zu beurteilen. Dabei bestehen allerdings, wie nachfolgend erwähnt, Unsicherheiten bei der Operationalisierung.

Validität und Operationalisierung

Bei der Erhebung der gesundheitsökonomischen Parameter wurden die oben genannten Aspekte einzeln berücksichtigt und im CRF eingetragen. Nähere Informationen zur Operationalisierung, beispielsweise zu Hospitalisierungen in Abgrenzung zur Erhebung von UE, sind nicht bekannt.

Darstellung im Dossier

- Deskriptive Darstellung des Anteils der Studienteilnehmer mit einem Ereignis bzw. Anzahl der Fehltagte bzw. der verpassten oder aufgeschobenen Aktivitäten

Sicherheit

Patientenrelevanz

Die in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Dosierung der Studienmedikation auftretenden UE sind ein wesentlicher Bestandteil der Bewertung der Sicherheit eines Arzneimittels. Diese Ereignisse sind gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV [3] bzw. nach Kapitel 5 § 3 Verfo des G-BA patientenrelevant. Unabhängig von der Patientenrelevanz werden den Vorgaben des G-BA entsprechend in diesem Dossier auch die Gesamtraten für jegliche UE sowie die Gesamtraten für nicht schwere UE dargestellt.

Validität, Operationalisierung und Darstellung im Dossier

In der Studie 302 wurden nur solche Ereignisse als UE gewertet, die während der Behandlung auftraten (*Treatment-Emergent Adverse Event*, TEAE). Dazu musste für TEAE der Kernstudie eine der folgenden Bedingungen erfüllt sein:

- UE, das zum Zeitpunkt der ersten Dosierung oder nach der ersten Dosierung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung der Studienmedikation innerhalb der Kernstudie, aber gegebenenfalls vor der ersten Dosierung der Extensionsphase, erstmalig auftrat und das in der Vorbehandlungsphase nicht vorhanden war
- UE, das sich zum Zeitpunkt der ersten Dosierung oder nach der ersten Dosierung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung der Studienmedikation innerhalb der Kernstudie, aber gegebenenfalls vor der ersten Dosierung der Extensionsphase, im Vergleich zur Vorbehandlungsphase verschlimmerte

Für TEAE der Gesamtstudie musste entsprechend eine dieser Bedingungen zutreffen:

- UE, das zum Zeitpunkt der ersten Dosierung oder nach der ersten Dosierung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung mit Avatrombopag erstmalig auftrat und das in der Vorbehandlungsphase nicht vorhanden war
- UE, das sich zum Zeitpunkt der ersten Dosierung oder nach der ersten Dosierung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung mit Avatrombopag im Vergleich zur Vorbehandlungsphase verschlimmerte

Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Studienmedikation musste dabei für die Erfassung eines Ereignisses als UE nicht bestehen.

Folgende UE wurden in den Studien erhoben und im hier vorliegenden Dossier auf Ebene der Kernstudie 302 sowie der Gesamtstudie 302 (Kernstudie + Extensionsphase) dargestellt:

- UE, differenziert nach Schweregrad
- SUE
 - SUE – Gesamtraten
 - SUE – Todesfälle
 - SUE – ohne Todesfälle
- UE, die zu einer Anpassung der Dosierung führten
 - UE, die zu einer Anpassung der Dosierung führten
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE
 - UE, die zu einer Erhöhung der Studienmedikation führten
 - UE, die zu einer Reduktion der Studienmedikation führten
 - UE, die zu einer Pausierung der Studienmedikation führten

Darüber hinaus wurden UE auch nach Systemorganklasse (*System Organ Class, SOC*) und *Preferred Term* (PT) kategorisiert dargestellt. Die Kodierung erfolgte dabei nach Version 16.1 des Medizinischen Wörterbuches für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*).

Zur Differenzierung von UE nach Schweregrad wurden die allgemeinen Terminologiekriterien von UE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) in der Version 4.0 zugrunde gelegt. Für dieses Dossier gelten UE mit einem CTCAE-Grad von 1 und 2 als nicht schwere UE und UE mit einem CTCAE-Grad 3 und 4 als schwere UE. Die Definition von SUE beruht auf den allgemein international anerkannten Kriterien für die Erhebung von SUE in klinischen Prüfungen.

Neben den oben genannten UE wurden als AESI folgende im Studienprotokoll *a priori* spezifizierte UE erfasst, die im Rahmen der Einnahme von Avatrombopag auftreten können:

- Wiederauftreten einer Thrombozytopenie
 - Das Wiederauftreten einer Thrombozytopenie ist definiert als Thrombozytenwert $< 10 \times 10^9/L$ innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Gabe der Studienmedikation, wenn dieser Wert gleichzeitig um mindestens $10 \times 10^9/L$ gegenüber dem Ausgangswert (*Baseline*) reduziert ist. Das Wiederauftreten einer Thrombozytopenie schließt UE ein, deren entsprechende PT zu dem *Under-Standardised MedDRA Queries* (SMQ) „Haematopoetische Thrombozytopenie“ (SMQ der zweiten Ebene) gehören, und die als „*Event of Special Interest per Protocol Definition*“ im CRF für UE kategorisiert sind.
- Thromboembolische Ereignisse
 - Thromboembolische Ereignisse schließen UE ein, deren entsprechende PT zu dem SMQ „Embolie- und Thromboseereignisse“ gehören.

- Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 3 und 4
 - Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 3 und 4 schließen UE ein, deren entsprechende PT zu dem Unter-SMQ „Blutungsbegriffe (ausschl Laborbegriffe)“ (SMQ der zweiten Ebene) gehören, und die einen WHO-Blutungsgrad von 3 oder 4 haben.
- Neoplasien
 - Neoplasien beinhalten UE, deren entsprechende PT zu dem SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ gehören.
- Klinisch signifikante anomale Lebertests
 - Klinisch signifikante anomale Labortests beinhalten UE, deren PT zu dem SMQ „Erkrankungen der Leber“ gehören, und die als „*Event of Special Interest per Protocol Definition*“ im CRF für UE kategorisiert sind.
- Gastrische Atrophie
 - Gastrische Atrophien beinhalten UE, deren PT „Gastritis atrophisch“ ist.
- Pathologie des Knochenmarks (ohne Neoplasien)
 - Pathologien des Knochenmarks (ohne Neoplasien) beinhalten UE, deren PT zu einer der beiden folgenden Gruppen gehört, und die als „*Event of Special Interest per Protocol Definition*“ im CRF für UE kategorisiert sind:
 - Unter-SMQ „Prämaligene Erkrankungen des Blutes“ (SMQ der zweiten Ebene) ohne PT, die zur SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ gehören.
 - PT: Aase-Syndrom, Therapie mit allogener Knochenmarkstransplantation, *Pure red cell aplasia*, Anämie aplastisch, Aspiration des Knochenmarks anomal, Autoimmune aplastische Anämie, Autoimmune Panzytopenie, Therapie mit autologer Knochenmarkstransplantation, Knochenmarkbiopsie anomal, Blastenzellzahl erhöht, Stabkernige im Knochenmark erhöht, Basophile im Knochenmark erhöht, Knochenmarkerkrankung, Eosinophile im Knochenmark erhöht, Knochenmarksversagen, Knochenmarksgranulom, Knochenmarksblutung, Knochenmarksgewinnung missglückt, Knochenmarksischämie, Metamyelozyten im Knochenmark erhöht, Knochenmarksmyelogramm anomal, Knochenmarksnekrose, Knochenmarködem, Syndrom des transienten Knochenmarksödems, Plasmozyten im Knochenmark erhöht, Polymorphkernige Leukozyten im Knochenmark erhöht, Retikulinfibrose im Knochenmark, Knochenmarkttoxizität, Knochenmarkstransplantatabstoßung, Kongenitale aplastische Anämie, Dyskeratosis congenita, Dubowitz-Syndrom, Erythroblastenzahl erhöht, Erythroblastenmorphologie anomal, Maturationsarrest der Erythrozyten, Febrile Knochenmarksaplasie, Granulozytenreifungsstopp, Anämie hypoplastisch, Leukoerythroblastische Anämie, Megakaryozyten anomal,

Megakaryozyten erniedrigt, Megakaryozyten vermehrt, Megaloblasten erhöht, Knochenmarktransplantation von ungeeigneter Spende, Monoblastenzahl erhöht, Myeloblasten erhöht, Myelozytenzahl erhöht, Myelozytose, Myeloider Maturationsarrest, Panzytopenie, Panmyelopathie, Pearson-Syndrom, Maturationsarrest der Thrombozyten, Proerythroblastenzahl erhöht, Promyelozyten erhöht, Hypoplasie der Granulozytopoese, Knochenmarkscan abnormal, Schwachman-Diamond-Syndrom.

Darüber hinaus wurde entsprechend den Vorgaben des G-BA *post-hoc* eine Sensitivitätsanalyse für die Gesamtraten von UE unabhängig vom Schweregrad, von schweren UE sowie SUE durchgeführt, bei der mit den patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten assoziierte PT unberücksichtigt blieben. Eine nähere Erläuterung dieser Sensitivitätsanalyse findet sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Statistische Methoden

Analysepopulationen

Für die Studie 302 wurden folgende Analysepopulationen für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte im Studienprotokoll präspezifiziert:

- Kernstudie:
 - *Full Analysis Set* (FAS): Die FAS-Population wurde als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert, und die Studienteilnehmer wurden gemäß der Randomisierung analysiert. Diese Analysepopulation entspricht daher der ITT-Population.
 - *Safety Analysis Set*: Die *Safety Analysis Set*-Population wurde als Gruppe aller Studienteilnehmer definiert, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und mindestens eine Sicherheitsbeurteilung nach der Dosierung hatten. Diese Population wurde gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. Diese Analysepopulation entspricht daher einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips für Sicherheitsendpunkte.
- Extensionsphase:
 - Modifiziertes FAS (mFAS): Die mFAS-Population wurde als die Gruppe aller Studienteilnehmer definiert, die die Studienmedikation erhielten und mindestens einen Thrombozytenwert hatten, aus dem sich mindestens eine Erhebung der Wirksamkeit in der Extensionsphase ableiten ließ.
 - *Safety Analysis Set*: Die *Safety Analysis Set*-Population wurde als Gruppe aller Studienteilnehmer definiert, die mindestens eine Dosis Avatrombopag entweder in der Kernstudie oder in der Extensionsphase erhielten und mindestens eine Sicherheitsbeurteilung nach der Dosierung hatten.

Gemäß Studienprotokoll basiert die Auswertung der in der Studie 302 erhobenen Patientencharakteristika sowie der Wirksamkeitsendpunkte auf der FAS-Population bzw. der

mFAS-Population. Die *Safety Analysis Set*-Population wurde für die Analyse der Sicherheitsendpunkte herangezogen.

Analyse der binären Wirksamkeitsendpunkte der Kernstudie

Für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte „Thrombozytenansprechen an Tag 8“ und „Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation“ sowie die weiteren Wirksamkeitsendpunkte „Anhaltendes Thrombozytenansprechen“, „Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie erhielten“ und „Anteil der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzten“ werden im Dossier folgende Effektschätzer dargestellt:

- Odds Ratio (OR) und Relatives Risiko (RR) inklusive 95 %-Konfidenzintervall (KI), nicht adjustiert und gegebenenfalls auf Basis einer Nullzellenkorrektur
- Risikodifferenz (RD) inklusive 95 %-KI, nicht adjustiert
- p-Wert auf Basis des Exakten Fisher-Tests

Dabei waren die Berechnung der RD sowie des Exakten Fisher-Tests präspezifiziert. Fehlende Werte wurden wie im Statistischen Analyseplan (SAP) definiert behandelt. Wurden fehlende Werte ersetzt, erfolgte dies dabei grundsätzlich konservativ.

Für den Wirksamkeitsendpunkt „Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen“ wurde für Blutungsereignisse unabhängig vom WHO-Blutungsgrad sowie für Blutungsereignisse aufgeschlüsselt nach WHO-Blutungsgrad 1 bis 4 *post-hoc* folgende Effektschätzer dargestellt:

- OR und RR inklusive 95 %-KI, nicht adjustiert und gegebenenfalls auf Basis einer Nullzellenkorrektur
- RD inklusive 95 %-KI, nicht adjustiert
- p-Wert auf Basis des Exakten Fisher-Tests

Darüber hinaus wurde für Blutungsereignisse unabhängig vom WHO-Blutungsgrad der präspezifizierte p-Wert des Chi-Quadrat-Tests angegeben sowie eine *post-hoc* berechnete Ereigniszeitanalyse mit folgenden Kennzahlen und Effektschätzern berechnet:

- Kaplan-Meier-Kurve und mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses inklusive 95 %-KI und p-Wert des Log-Rank-Tests auf Basis des Kaplan-Meier-Schätzers
- Hazard Ratio (HR) inklusive 95 %-KI, nicht adjustiert
- p-Wert auf Basis des HR

Alle weiteren und explorativen binären Wirksamkeitsendpunkte werden gemäß SAP deskriptiv dargestellt, und auf *post-hoc* definierte Analysen wurde im Rahmen dieses Dossiers verzichtet.

Analyse der kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkte der Kernstudie

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“ sowie der weitere Wirksamkeitsendpunkt „Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens“ wurde dem SAP entsprechend unter Verwendung des Wilcoxon-Rangsummentest ausgewertet. Zur Darstellung in diesem Dossier wurde zusätzlich *post-hoc* zum einen der Hodges-Lehmann-Schätzer zusammen mit dem assoziierten

asymptotischen (Moses) 95 %-KI und zum anderen die Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) als Hedges' g inklusive der 95 %-KI berechnet. Fehlende Werte wurden dem SAP gemäß als Non-Response imputiert.

Alle weiteren und explorativen kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkte werden gemäß SAP deskriptiv dargestellt, und auf *post-hoc* definierte Analysen wurde im Rahmen dieses Dossiers verzichtet.

Analyse der Sicherheitsendpunkte der Kernstudie

Sicherheitsendpunkte wurden im Studienbericht gemäß dem Studienprotokoll deskriptiv dargestellt. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden *post-hoc* Ereigniszeitanalysen mit folgenden Kennzahlen und Effektschätzern berechnet:

- Kaplan-Meier-Kurve und mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses inklusive 95 %-KI und p-Wert des Log-Rank-Tests auf Basis des Kaplan-Meier-Schätzers
- HR inklusive 95 %-KI, adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert
- p-Wert auf Basis des HR

Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der Extensionsphase

Wirksamkeitsendpunkte sowie Sicherheitsendpunkte der offenen Extensionsphase werden generell nur deskriptiv dargestellt.

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 Heterogenitätsschätzung⁵ 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

⁵ 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.

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 verwendet⁶ 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^{7,5} 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. 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 Nutzenbewertung von Avatrombopag in dem hier vorliegenden Modul 4 B wurde die Placebo-kontrollierte pivotale Studie 302 herangezogen. Ergänzend dazu werden die Ergebnisse der aktivkontrollierten supportiven Studie 305 zusammenfassend dargestellt. Eine meta-analytische Zusammenfassung dieser Studien ist aus medizinischen und methodischen Erwägungen nicht möglich.

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

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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.

Im finalen SAP wurden keine Sensitivitätsanalysen präspezifiziert, und im Studienbericht wurden darüber hinaus keine Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Sensitivitätsanalysen für Sicherheitsendpunkte

Als Teil der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte wurden die Änderung der Thrombozytenwerte sowie Blutungsereignisse erfasst. Entsprechend den Anforderungen des G-BA wurden Sensitivitätsanalysen für die Gesamtraten der folgenden Sicherheitsendpunkte durchgeführt, bei denen diese Ereignisse sowie die ITP selbst unberücksichtigt bleiben:

- UE, d. h. jegliche UE unabhängig vom Schweregrad
- Schwere UE
- SUE

Dabei wurden die hier aufgelisteten PT von der Analyse ausgeschlossen: Immunthrombozytopenische Purpura, Blut im Urin nachweisbar, Ekchymose, Epistaxis, Magenblutung, Zahnfleischbluten, Hämatom, Hämaturie, Erhöhte Neigung zu blauen Flecken, Blutung Mund, Petechien, Uterusblutung, Wundblutung, Thrombozytenzahl vermindert und Thrombozytopenie.

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.

Präspezifizierte und *post-hoc* berechnete Subgruppenanalysen

Im Protokoll der Studie 302 wurden *a priori* die folgenden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt definiert und im Studienbericht dargestellt:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Ethnie (weiß / schwarz oder afroamerikanisch / andere)
- Region (Asien / Europa / andere)
- Thrombozytenausgangswert ($\leq 15 \times 10^9/L$ / $> 15 \times 10^9/L$)
- Splenektomiert (ja / nein)
- ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt (ja / nein)

Neben den hier genannten *a priori* definierten Subgruppen wurden *post-hoc* keine weiteren Subgruppen im Studienbericht dargestellt. Den Anforderungen des G-BA entsprechend wurden die oben aufgeführten Subgruppen *post-hoc* für alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte nachberechnet, sofern für diese Endpunkte ein Effektschätzer berechnet wurde und die Anforderungen des G-BA an Subgruppenanalysen erfüllt sind.

Wahl der Subgruppen und ihrer Trennpunkte

Im Folgenden wird die Wahl der Subgruppen sowie die Festlegung von Trennpunkten näher ausgeführt.

Den Vorgaben des G-BA nach zu berücksichtigende Subgruppen

Geschlecht, Alter und Region

Gemäß den Vorgaben des G-BA werden Subgruppenanalysen für die Untersuchung potenzieller Effektmodifikationen bezüglich der Faktoren Geschlecht, Alter sowie Zentrums- und Ländereffekten durchgeführt. Dabei wird der Faktor Zentrums- und Ländereffekte auf Basis der Subgruppe Region operationalisiert. Die Einteilung wurde entsprechend der erwarteten Patientenpopulation vorgenommen. Die Merkmalsausprägungen der Subgruppe Alter wurden derart vorgenommen, dass sie die relevante Altersgruppe der Erwachsenen zwischen 18 bis 64 Jahre und der geriatrischen Patienten abdeckt [58].

Die Ausprägung für die Subgruppenmerkmale Alter und Region ist in der Studie 302 derart verteilt, dass eine bzw. zwei resultierende Subgruppen weniger als zehn Patienten umfassen. Daher werden Subgruppenanalysen für diese Merkmale den Anforderungen des G-BA entsprechend nicht durchgeführt (Tabelle 4-84).

Krankheitsschwere

Gemäß den Vorgaben des G-BA erfolgte eine Untersuchung möglicher Effektmodifikationen basierend auf der Krankheitsschwere bzw. dem Krankheitsstadium. In der Studie 302 wurden die Studienteilnehmer im Verhältnis 2:1 entweder auf Avatrombopag oder Placebo randomisiert. Diese Randomisierung erfolgte dabei stratifiziert nach diesen als Subgruppen benannten Faktoren, die stellvertretend für die Krankheitsschwere herangezogen werden können: Thrombozytenausgangswert, Splenektomie-Status, ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt.

Nachfolgend wird der Trennpunkt für den Thrombozytenausgangswert begründet. Generell konnten Patienten mit einem durchschnittlichen Thrombozytenwert $< 30 \times 10^9/L$ eingeschlossen werden, sodass der Trennpunkt von $15 \times 10^9/L$ als geeignet betrachtet wird. Dabei waren die Subgruppen mit einem Thrombozytenausgangswert $\leq 15 \times 10^9/L$ bzw. $> 15 \times 10^9/L$ präspezifiziert. Es ergibt sich eine relativ gleichmäßige Verteilung der Studienpopulation auf diese Subgruppenausprägungen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Weitere Subgruppen

Ethnie

Abhängig von der Ethnie können unter anderem Unterschiede bei der Wirkung eines Arzneimittels, beispielsweise bedingt durch bestimmte genetische Polymorphismen, beobachtet werden [59]. Die Einteilung wurde entsprechend der erwarteten Patientenpopulation vorgenommen.

Dabei ist die Ausprägung für das Subgruppenmerkmal Ethnie in der Studie 302 derart verteilt, dass zwei resultierende Subgruppen weniger als zehn Patienten umfassen. Daher werden Subgruppenanalysen für dieses Merkmal den Anforderungen des G-BA entsprechend nicht durchgeführt (Tabelle 4-84).

Eingesetzte Methodik und Darstellung der Subgruppenanalysen

Gemäß den Vorgaben des G-BA werden Effektmodifikationen für die Hauptanalyse patientenrelevanter Endpunkte dargestellt, sofern für diese Endpunkte ein Effektschätzer berechnet wurde. Alle *a priori* definierten Subgruppen wurden für die Subgruppenanalysen berücksichtigt, und fehlende Subgruppenanalysen wurden bei Bedarf *post-hoc* nachberechnet. Dabei wurden die in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargelegten Grenzwerte zur Patienten- und Ereignisanzahl angewendet. Weiterhin wurden Subgruppenanalysen für UE, schwere UE und SUE auf Ebene der SOC und PT nur berechnet, wenn diese für die Gesamtpopulation im Dossier dargestellt wurden und für diese Population darüber hinaus ein statistisch signifikanter Effekt beobachtet wurde. Auch dieses Vorgehen entspricht den Vorgaben des G-BA.

Um abzuschätzen, ob eine Effektmodifikation signifikant ist, wurden gemäß den Vorgaben des G-BA für jede Subgruppenanalyse *post-hoc* Interaktions-p-Werte berechnet. Dabei gilt ein Test dann als signifikant, wenn der Interaktions-p-Wert $< 0,05$ ist. In diesem Fall werden die Ergebnisse der Subgruppe in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Bei einem nicht statistisch signifikanten Interaktionsterm werden die Subgruppenanalysen separat in Anhang 4-H dieses Moduls abgelegt. Der Interaktions-p-Wert wurde für binäre Endpunkte auf Basis des RR, für Ereigniszeitanalysen auf Basis des HR und für kontinuierliche Endpunkte auf Basis der SMD 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 Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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

⁸ 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.

⁹ 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)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ 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 ist¹².

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). 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.*

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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 Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *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.*

Im Rahmen dieses Dossiers wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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
AKR-501-CL-003 mit anschließender unkontrollierter Studie AKR-501-CL-004	Nein (supportiv)	Ja	Abgeschlossen	Kontrollierte Studienphase: Behandlungsphase 28 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • Avatrombopag: 1G-Formulierung mit 2,5 mg, 5 mg, 10 mg oder 20 mg einmal täglich oder <ul style="list-style-type: none"> • Placebo einmal täglich
302 (E5501-G000-302)	Ja	Ja	Abgeschlossen	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsphase: 6 Monate • Studienteilnehmer, die nicht in die Extensionsphase übergehen: Ausschleichphase (bis zu 4 Wochen) und <i>Follow-Up</i> (30 Tage) • Extensionsphase: insgesamt 2 Jahre incl. Ausschleichphase (bis zu 4 Wochen) und <i>Follow-Up</i> (30 Tage) 	<ul style="list-style-type: none"> • Avatrombopag: 2G-Formulierung mit 20 mg Anfangsdosierung einmal täglich und flexiblem Dosierungsschema mit Abdosierung auf bis zu 5 mg einmal täglich bzw. Aufdosierung auf bis zu 40 mg einmal täglich oder <ul style="list-style-type: none"> • entsprechendes Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
305 (E5501-G000-305)	Nein (supportiv)	Ja	Abgebrochen	Geplante Studiendauer: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsphase: 6 Monate • Studienteilnehmer, die nicht in die Extensionsphase übergehen: Ausschleichphase (bis zu 4 Wochen) und <i>Follow-Up</i> (30 Tage) • Extensionsphase: insgesamt 2 Jahre Behandlungsdauer und darauffolgender Ausschleichphase (bis zu 4 Wochen) und <i>Follow-Up</i> (30 Tage) 	<ul style="list-style-type: none"> • Avatrombopag: 2G-Formulierung mit 20 mg Anfangsdosierung einmal täglich und flexiblem Dosierungsschema mit Abdosierung auf bis zu 5 mg einmal täglich bzw. Aufdosierung auf bis zu 40 mg einmal täglich oder <ul style="list-style-type: none"> • Eltrombopag: 50 mg Anfangsdosierung einmal täglich und flexiblem Dosierungsschema mit Abdosierung auf bis zu 25 mg einmal täglich bzw. Aufdosierung auf bis zu 75 mg einmal täglich
1G-Formulierung: Tablettenformulierung der ersten Generation; 2G-Formulierung: Tablettenformulierung der zweiten Generation					

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 in Tabelle 4-7 aufgeführten Angaben bilden den Studienstatus zum 04.01.2021 ab.

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.

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
AKR-501-CL-003	<p>Der Hauptgrund für die Nichtberücksichtigung der Dosisfindungsstudie AKR-501-CL-003 ist die Studiendauer sowie die abweichende Dosierung der Studienteilnehmer im Vergleich zur zugelassenen Dosierung im hier relevanten Anwendungsgebiet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlungsphase beträgt nur 28 Tage. • Die 1G-Formulierung ist nicht Teil der Zulassung. • Die Dosierung erfolgte im Gegensatz zur Zulassung unabhängig von den Thrombozytenwerten.
1G-Formulierung: Tablettenformulierung der ersten Generation	

Die Studie 302 erfüllt nicht das Einschlusskriterium E3 (Tabelle 4-2), stellt aber als pivotale Studie die bestverfügbare Evidenz für Avatrombopag in dem hier relevanten Anwendungsgebiet dar und wurde daher in vollem Umfang in diesem Dossier abgebildet. Die supportive Studie 305 erfüllt zwar alle Einschlusskriterien (Tabelle 4-2), wurde aufgrund von Rekrutierungsproblemen allerdings abgebrochen. Die Studienergebnisse der Studie 305 werden daher basierend auf dem Studienbericht, dem CTD 2.7.3 und dem EPAR nur ergänzend und in zusammenfassender Form dargestellt.

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.

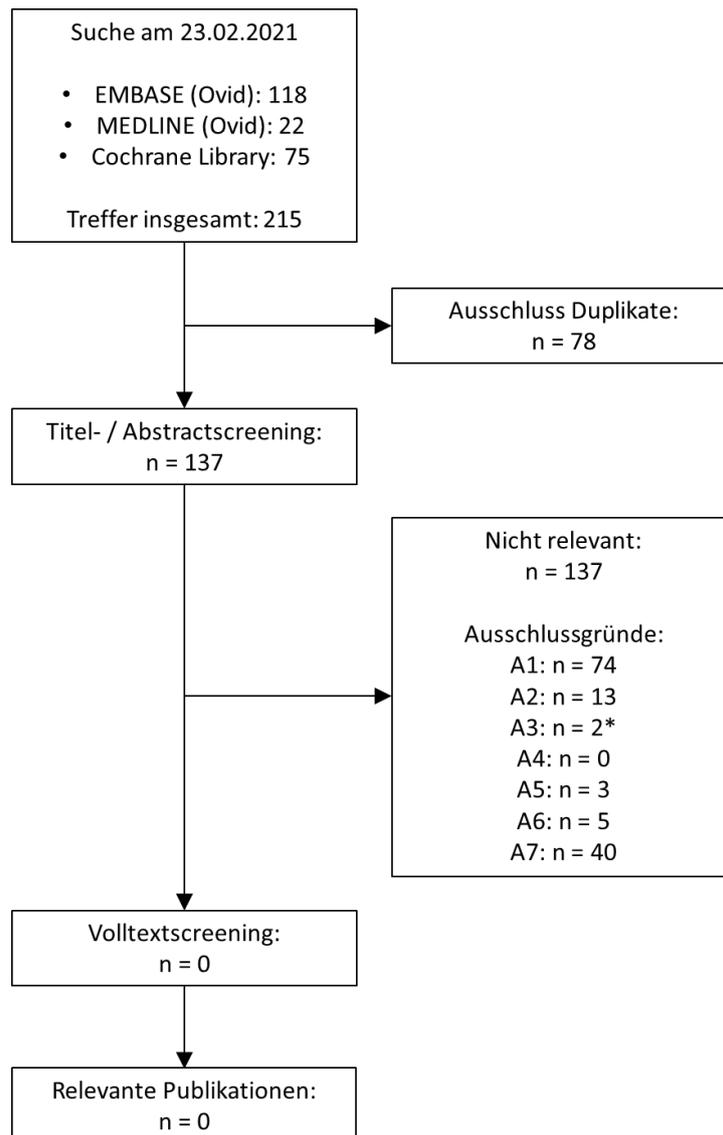


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Publikation zur Studie 302 [33, 60]

Am 23.02.2021 wurde eine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt. Die für die jeweiligen Datenbanken angepasste Suchstrategie ist in Anhang 4-A dokumentiert. Nach Ausschluss von Dubletten konnte auf Basis der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien kein relevanter Treffer identifiziert werden (Abbildung 4-2). Bei dieser Recherche wurden allerdings zwei Publikationen zur Studie 302 identifiziert [33, 60]. Diese Studie erfüllt nicht das Einschlusskriterium E3 (Tabelle 4-2), stellt aber als pivotale Studie die bestverfügbare Evidenz für Avatrombopag in dem hier relevanten Anwendungsgebiet dar und wurde daher in vollem Umfang in diesem Dossier abgebildet. Die supportive Studie 305 erfüllt zwar alle Einschlusskriterien (Tabelle 4-2), wurde aufgrund von Rekrutierungsproblemen allerdings abgebrochen. Die Studienergebnisse der Studie 305 werden daher basierend auf dem

Studienbericht, dem CTD 2.7.3 und dem EPAR nur ergänzend und in zusammenfassender Form dargestellt.

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)
302 ^b	<ul style="list-style-type: none"> clinicaltrials.gov (NCT01438840) [61, 62] EU-CTR (2011-000830-12) [63, 64] WHO ICTRP (NCT01438840, 2011-000830-12) [65, 66] 	Ja	Ja	Abgeschlossen
305 ^c	<ul style="list-style-type: none"> clinicaltrials.gov (NCT01433978) [67, 68] EU-CTR (2011-000831-10) [69, 70] WHO ICTRP (NCT01433978) [71] 	Ja	Nein	Abgebrochen

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.

b: Die Studie 302 erfüllt nicht das Einschlusskriterium E3 (Tabelle 4-2), stellt aber als pivotale Studie die bestverfügbare Evidenz für Avatrombopag in dem hier relevanten Anwendungsgebiet dar und wurde daher in vollem Umfang in diesem Dossier abgebildet.

c: Die supportive Studie 305 erfüllt zwar alle Einschlusskriterien (Tabelle 4-2), wurde aufgrund von Rekrutierungsproblemen allerdings abgebrochen. Die Studienergebnisse werden daher basierend auf dem Studienbericht, dem CTD 2.7.3 und dem EPAR nur ergänzend und in zusammenfassender Form dargestellt.

Die Suche auf den Seiten des WHO ICTRP ist aufgrund des erhöhten Internetverkehrs seit Beginn der Coronapandemie nur eingeschränkt nutzbar (*“The ICTRP Search Portal may not be accessible because of the high traffic generated by the virus outbreak.”*). Den Referenzen entsprechende Volltexte konnten zur Zeit der Suche nicht abgerufen werden (*“This page is temporarily [sic!] unavailable or there has been an error.”*). Daher werden als Volltexte die jeweiligen Einträge der individuellen Studienregister herangezogen.

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.

Am 04.01.2021 bzw. 11.03.2021 wurde eine Suche in den in Tabelle 4-9 aufgeführten Studienregistern durchgeführt. Die für die jeweiligen Studienregister angepasste Suchstrategie ist in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Studie 302 erfüllt nicht das Einschlusskriterium E3 (Tabelle 4-2), stellt aber als pivotale Studie die bestverfügbare Evidenz für Avatrombopag in dem hier relevanten Anwendungsgebiet dar und wurde daher in vollem Umfang in diesem Dossier abgebildet. Die supportive Studie 305 erfüllt zwar alle Einschlusskriterien (Tabelle 4-2), wurde aufgrund von Rekrutierungsproblemen allerdings abgebrochen. Die Studienergebnisse der Studie 305 werden daher basierend auf dem Studienbericht, dem CTD 2.7.3 und dem EPAR nur ergänzend und in zusammenfassender Form dargestellt.

Für die Studien 302 und 305 konnten bei einer am 04.01.2021 durchgeführten Suche auf dem Suchportal der EMA keine Einträge identifiziert werden. Bei einer ebenfalls am 04.01.2021 durchgeführten Suche in der AMIS-Datenbank konnte die Studie 305 identifiziert werden, es lag allerdings kein Ergebnisbericht vor.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite 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 Internetseite 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)
302 ^b	-	Ja	Ja	Ja
305 ^c	-	Ja	Nein	Ja

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

b: Die Studie 302 erfüllt nicht das Einschlusskriterium E3 (Tabelle 4-2), stellt aber als pivotale Studie die bestverfügbare Evidenz für Avatrombopag in dem hier relevanten Anwendungsgebiet dar und wurde daher in vollem Umfang in diesem Dossier abgebildet.

c: Die supportive Studie 305 erfüllt zwar alle Einschlusskriterien (Tabelle 4-2), wurde aufgrund von Rekrutierungsproblemen allerdings abgebrochen. Die Studienergebnisse werden daher basierend auf dem Studienbericht, dem CTD 2.7.3 und dem EPAR nur ergänzend und in zusammenfassender Form dargestellt.

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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studie 302 erfüllt nicht das Einschlusskriterium E3 (Tabelle 4-2), stellt aber als pivotale Studie die bestverfügbare Evidenz für Avatrombopag in dem hier relevanten Anwendungsgebiet dar und wurde daher in vollem Umfang in diesem Dossier abgebildet. Die supportive Studie 305 erfüllt zwar alle Einschlusskriterien (Tabelle 4-2), wurde aufgrund von Rekrutierungsproblemen allerdings abgebrochen. Die Studienergebnisse der Studie 305 werden daher basierend auf dem Studienbericht, dem CTD 2.7.3 und dem EPAR nur ergänzend und in zusammenfassender Form dargestellt.

Am 04.01.2021 wurde auf der Internetseite des G-BA nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht. Es konnten keine relevanten Studien identifiziert werden.

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.

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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert^e						
302 (E5501-G000-302)	Ja	Ja	Nein	Ja [35]	Ja [61-66]	Ja [33, 60]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)^f						
305 (E5501-G000-305)	Supportiv	Ja	Nein	Ja [4]	Ja [67-71]	Nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Die Studie 302 erfüllt nicht das Einschlusskriterium E3 (Tabelle 4-2), stellt aber als pivotale Studie die bestverfügbare Evidenz für Avatrombopag in dem hier relevanten Anwendungsgebiet dar und wurde daher in vollem Umfang in diesem Dossier abgebildet.</p> <p>f: Die supportive Studie 305 erfüllt zwar alle Einschlusskriterien (Tabelle 4-2), wurde aufgrund von Rekrutierungsproblemen allerdings abgebrochen. Die Studienergebnisse werden daher basierend auf dem Studienbericht, dem CTD 2.7.3 und dem EPAR nur ergänzend und in zusammenfassender Form dargestellt.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. 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	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
302	Phase III (RCT), multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit primärer chronischer ITP ≥ 18 Jahre • Patienten mit einem durchschnittlichen Thrombozytenausgangswert < 30 × 10⁹/L • Vorhergehende Behandlung mit einer oder mehreren ITP-Therapien (einschließlich, aber nicht limitiert auf Kortikosteroide, Immunglobuline, Azathioprin, Danazol, Cyclophosphamid und/oder Rituximab) 	<p>Kernstudie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: N = 17 • Avatrombopag: N = 32 <p>Extensionsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N = 39 	<p>Kernstudie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit vor Randomisierung (Visite 1; Tag -28 bis Tag -1) • Ausgangszeitpunkt (Visite 2; Tag 1) • Dosisanpassung (Visite 3 bis Visite 7; Tag 5 bis Tag 28) • Reduktion der ITP-Begleitmedikation (Visite 8 bis Visite 13; Woche 6 bis Woche 16) • Erhaltungsphase (Visite 14 bis Visite 22; Woche 18 bis Woche 26) • Ausschleichphase und <i>Follow-Up</i>-Phase (Visite 23 bis Visite 30; Woche 27 bis Woche 34) oder Übergang in die Extensionsphase (Gesamtdauer 104 Wochen) 	<p>Ort</p> <p>Multizentrisch; Durchführung an 27 Studienzentren in den folgenden Ländern: Australien, Belgien, Bulgarien, Tschechien, Niederlande, Neuseeland, Polen, Singapur, Slowakei, Südafrika, Ukraine</p> <p>Zeitraum</p> <p>Studienbeginn: 06.02.2012 Studienende der Kernstudie: 28.11.2013 Studienende gesamt: 09.04.2015</p>	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenansprechen an Tag 8 • Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation <p>Weitere und explorative Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltendes Thrombozytenansprechen • Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens • Weitere Thrombozyten-assoziierte Endpunkte • Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen • Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie erhielten • Anteil der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzten • EQ-5D • SF-36 • Gesundheitsökonomische Parameter <p>Sicherheitsendpunkte</p>

EQ-5D: *European Quality of Life-5 Dimensions*; SF-36: *Medical Outcomes Study 36-Item Short Term Health Survey*

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

Studie	Avatrombopag	Placebo
302	Orale Einnahme von einmal täglich 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg oder 40 mg Avatrombopag (2G-Formulierung) in einem flexiblen Dosierungsschema mit einer Anfangsdosierung von 20 mg	Orale Einnahme des entsprechenden Placebos, ebenfalls basierend auf einem flexiblen Dosierungsschema
2G-Formulierung: Tablettenformulierung der zweiten Generation		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo (N = 17)	Avatrombopag (N = 32)	Gesamt (N = 49)
Kernstudie 302			
Alter [Jahre]			
MW (SD)	41,2 (14,70)	46,4 (14,20)	44,6 (14,44)
Altersgruppen [n (%)]			
< 65 Jahre	16 (94,1)	29 (90,6)	45 (91,8)
≥ 65 Jahre	1 (5,9)	3 (9,4)	4 (8,2)
Geschlecht [n (%)]			
Männlich	9 (52,9)	9 (28,1)	18 (36,7)
Weiblich	8 (47,1)	23 (71,9)	31 (63,3)
Ethnizität [n (%)]			
Hispanisch	0	0	0
Nicht hispanisch	17 (100,0)	32 (100,0)	49 (100,0)
Ethnie [n (%)]			
Weiß	15 (88,2)	31 (96,9)	46 (93,9)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (5,9)	0	1 (2,0)
Chinesisch	1 (5,9)	1 (3,1)	2 (4,1)
Region [n (%)]			
Europa	15 (88,2)	26 (81,3)	41 (83,7)
Asien	1 (5,9)	1 (3,1)	2 (4,1)
Rest der Welt	1 (5,9)	5 (15,6)	6 (12,2)
Thrombozytenausgangswert [$\times 10^9/L$]			
MW (SD)	12,71 (7,842)	14,06 (8,637)	13,59 (8,312)
Median	9,50	12,50	9,50
Min; Max	4,0; 27,0	1,0; 31,5	1,0; 31,5

	Placebo (N = 17)	Avatrombopag (N = 32)	Gesamt (N = 49)
Thrombozytenausgangswert [$\times 10^9/L$]			
≤ 15	10 (58,8)	18 (56,3)	28 (57,1)
> 15 bis < 30	7 (41,2)	13 (40,6)	20 (40,8)
≥ 30	0	1 (3,1)	1 (2,0)
Splenektomie-Status [n (%)]			
Ja	5 (29,4)	11 (34,4)	16 (32,7)
Nein	12 (70,6)	21 (65,6)	33 (67,3)
ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt [n (%)]			
Ja	7 (41,2)	15 (46,9)	22 (44,9)
Nein	10 (58,8)	17 (53,1)	27 (55,1)
Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Full Analysis Set-Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; SD: Standardabweichung			

Nachfolgend findet sich eine Aufstellung der Krankengeschichte vorhergehender ITP-Medikationen (Tabelle 4-15), der vorhergehenden ITP-Medikationen bis zum Tag vor der ersten Dosierung mit der Studienmedikation (Tabelle 4-16), der ITP-Medikationen zum Ausgangszeitpunkt (Tabelle 4-17) sowie der ITP-Begleitmedikationen mit Therapieinitiierung oder Dosierungsänderung während der Studie (Tabelle 4-18).

Tabelle 4-15: Krankengeschichte vorhergehender ITP-Medikationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo (N = 17) n (%)	Avatrombopag (N = 32) n (%)	Gesamt (N = 49) n (%)
Kernstudie 302			
Vorhergehende Thrombozytentransfusion			
Ja	3 (17,6)	6 (18,8)	9 (18,4)
Nein	14 (82,4)	26 (81,3)	40 (81,6)
Anzahl der vorhergehenden ITP-Medikationen			
1	7 (41,2)	7 (21,9)	14 (28,6)
2	1 (5,9)	6 (18,8)	7 (14,3)
3	3 (17,6)	8 (25,0)	11 (22,4)
4	1 (5,9)	1 (3,1)	2 (4,1)
5 oder mehr	5 (29,4)	10 (31,3)	15 (30,6)
Vorhergehende Behandlung mit Rituximab			
Ja	3 (17,6)	6 (18,8)	9 (18,4)
Nein	14 (82,4)	26 (81,3)	40 (81,6)

	Placebo (N = 17) n (%)	Avatrombopag (N = 32) n (%)	Gesamt (N = 49) n (%)
Vorhergehende Behandlung mit einem TRA			
Ja	6 (35,3)	12 (37,5)	18 (36,7)
Nein	11 (64,7)	20 (62,5)	31 (63,3)
Art der TRA-Therapie			
Romiplostim	1 (5,9)	7 (21,9)	8 (16,3)
Eltrombopag	4 (23,5)	6 (18,8)	10 (20,4)
Andere	2 (11,8)	1 (3,1)	3 (6,1)
Antwort auf eine vorhergehende ITP-Therapie			
Ja	16 (94,1)	32 (100,0)	48 (98,0)
Nein	1 (5,9)	0	1 (2,0)
N: Full Analysis Set-Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; TRA: Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist			

Tabelle 4-16: Vorhergehende ITP-Medikationen bis zum Tag vor der ersten Dosierung mit der Studienmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo (N = 17) n (%)	Avatrombopag (N = 32) n (%)
Kernstudie 302		
Studienteilnehmer, die mindestens eine ITP-Medikation hatten	6 (35,3)	15 (46,9)
Danazol	0	1 (3,1)
Immunglobuline	1 (5,9)	5 (15,6)
Humanes Immunglobulin G	0	1 (3,1)
Humanes normales Immunglobulin	0	3 (9,4)
Immunglobuline	1 (5,9)	1 (3,1)
Mycophenolsäure	0	1 (3,1)
Antihämorrhagika	3 (17,6)	8 (25,0)
Antifibrinolytika	2 (11,8)	5 (15,6)
ε-Aminocapronsäure	0	1 (3,1)
Tranexamsäure	2 (11,8)	4 (12,5)
Vitamin K und andere Hämostatika	1 (5,9)	4 (12,5)
Eltrombopag	1 (5,9)	1 (3,1)
Etamsylat	0	1 (3,1)
Romiplostim	0	2 (6,3)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung, mono	3 (17,6)	5 (15,6)
Dexamethason	1 (5,9)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Placebo (N = 17) n (%)	Avatrombopag (N = 32) n (%)
Hydrocortison	1 (5,9)	0
Methylprednisolon	0	4 (12,5)
Prednisolon	1 (5,9)	0
Prednison	2 (11,8)	2 (6,3)
<p>Vorhergehende ITP-Medikationen beinhalten ITP-Medikationen, die bis zur Randomisierung, also bis zum Tag vor der ersten Dosierung mit der Studienmedikation abgesetzt wurden. Für weitere Auflistungen von ITP-Medikationen siehe Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18. Studienteilnehmer mit zwei oder mehr Medikationen innerhalb einer Kategorie werden innerhalb dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>N: Full Analysis Set-Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie</p>		

Tabelle 4-17: ITP-Medikationen zum Ausgangszeitpunkt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo (N = 17) n (%)	Avatrombopag (N = 32) n (%)
Kernstudie 302		
Studienteilnehmer, die mindestens eine ITP-Medikation zum Ausgangszeitpunkt hatten	7 (41,2)	15 (46,9)
Danazol	1 (5,9)	0
Immunsuppressiva	2 (11,8)	0
Azathioprin	1 (5,9)	0
Cyclosporin	1 (5,9)	0
Etamsylat	3 (17,6)	3 (9,4)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung, mono	7 (41,2)	14 (43,8)
Dexamethason	1 (5,9)	1 (3,1)
Methylprednisolon	0	1 (3,1)
Prednisolon	1 (5,9)	1 (3,1)
Prednison	6 (35,3)	11 (34,4)
<p>ITP-Medikationen zum Ausgangszeitpunkt beinhalten ITP-Medikationen, die am Tag der Randomisierung, also am Tag der ersten Dosierung mit der Studienmedikation eingenommen wurden. Studienteilnehmer mit zwei oder mehr Medikationen innerhalb einer Kategorie werden innerhalb dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>N: Full Analysis Set-Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie</p>		

Tabelle 4-18: ITP-Begleitmedikationen mit Therapieinitiation oder Dosierungsänderung während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo (N = 17) n (%)	Avatrombopag (N = 32) n (%)
Kernstudie 302		
Studienteilnehmer mit einer Dosierungsänderung nach Randomisierung	1 (5,9)	11 (34,4)
Antinfektiva zur systemischen Anwendung	1 (5,9)	2 (6,3)
Dapson	0	1 (3,1)
Humanes normales Immunglobulin	1 (5,9)	2 (6,3)
Etamsylat	3 (17,6)	3 (9,4)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung, mono	0	9 (28,1)
Methylprednisolon	0	3 (9,4)
Prednisolon	0	1 (3,1)
Prednison	0	5 (15,6)
ITP-Begleitmedikationen mit einer Dosierungsänderung nach Randomisierung beinhalten ITP-Medikationen, die nach der Randomisierung, also nach dem Tag der ersten Dosierung mit der Studienmedikation, und bis zum Ende der sechsmonatigen Behandlungsphase der Kernstudie initiiert wurden, oder deren Dosierung bzw. Dosierungsfrequenz innerhalb dieses Zeitraums geändert wurde. Studienteilnehmer mit zwei oder mehr Medikationen innerhalb einer Kategorie werden innerhalb dieser Kategorie nur einmal gezählt. N: Full Analysis Set-Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie		
	Avatrombopag (N = 39) n (%)	
Extensionsphase 302		
Danazol	1 (2,6)	
Humanes normales Immunglobulin	2 (5,1)	
Etamsylat	1 (2,6)	
Corticosteroide zur systemischen Anwendung, mono	12 (30,8)	
Dexamethason	1 (2,6)	
Methylprednisolon	1 (2,6)	
Prednisolon	3 (7,7)	
Prednison	8 (20,5)	
ITP-Begleitmedikationen mit einer Dosierungsänderung in der Extensionsphase beinhalten ITP-Medikationen, die nach dem ersten Tag der Extensionsphase und bis zum Ende der Behandlungsphase der Extensionsphase initiiert wurden, oder deren Dosierung bzw. Dosierungsfrequenz innerhalb dieses Zeitraums geändert wurde. Studienteilnehmer mit zwei oder mehr Medikationen innerhalb einer Kategorie werden innerhalb dieser Kategorie nur einmal gezählt. N: modifizierte Full Analysis Set-Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie		

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.

Studienziel und Studiendesign

Bei der Studie 302 handelt es sich um eine globale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppen-Design (Kernstudie) mit einer sich anschließenden offenen Extensionsphase.

Studienziel

Das Hauptziel der Studie 302 war es, die Überlegenheit von Avatrombopag (zusätzlich zum Versorgungsstandard) gegenüber Placebo (zusätzlich zum Versorgungsstandard) zu demonstrieren hinsichtlich der kumulativen Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen bei einer über sechs Monate andauernden täglichen Behandlung erwachsener Patienten, die mindestens eine vorhergehende ITP-Therapie erhalten hatten.

Patientenpopulation

Die Studienpopulation der Studie 302 umfasst insgesamt 49 Studienteilnehmer mit einer primären chronischen ITP und entspricht der Zulassung von Avatrombopag in dem hier relevanten Anwendungsgebiet [1]. Dabei wiesen die Studienteilnehmer einen mittleren Thrombozytenausgangswert von $13,59 \times 10^9/L$ auf (Tabelle 4-14). Darüber hinaus hatten alle Studienteilnehmer eine vorhergehende ITP-Medikation erhalten, bei einem großen Anteil mit 30,6 % umfasste die Krankengeschichte fünf oder mehr ITP-Medikationen (Tabelle 4-15). Insgesamt sind die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen miteinander vergleichbar (Tabelle 4-14 bis Tabelle 4-17).

Intervention und Vergleichstherapie

Die Studienteilnehmer erhielten einmal täglich 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg oder 40 mg Avatrombopag oder entsprechendes Placebo. Die Anfangsdosierung betrug dabei 20 mg, wobei die Dosierungen nach einem flexiblen Dosierungsschema auf bis zu 5 mg abdosiert bzw. auf bis zu 40 mg aufdosiert werden konnten:

- Thrombozytenwert $< 50 \times 10^9/L$: Aufdosierung um eine Dosierungsstufe
- Thrombozytenwert $\geq 50 \times 10^9/L$ bis $\leq 150 \times 10^9/L$: Beibehalten der derzeitigen Dosis

- Thrombozytenwert $> 150 \times 10^9/L$ bis $\leq 250 \times 10^9/L$: Abdosierung um eine Dosierungsstufe
- Thrombozytenwert $> 250 \times 10^9/L$: Unterbrechung der Dosierung, regelmäßige Kontrolle der Thrombozytenwerte und bei einem Thrombozytenwert $\leq 150 \times 10^9/L$ Abdosierung um eine Dosierungsstufe

Ein Abweichen von diesem Dosierungsschema war möglich, Details dazu finden sich in Anhang 4-E. Studienteilnehmer in der Extensionsphase erhielten eine Anfangsdosierung von einmal täglich 20 mg Avatrombopag und folgten im weiteren Verlauf dieser Studienphase dem oben genannten flexiblen Dosierungsschema.

Zusätzlich waren in beiden Studienarmen ITP-Begleitmedikationen erlaubt. Dazu gehörten Kortikosteroide, Azathioprin, MMF, Danazol und CsA. Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation zu Studienbeginn erhielten, konnten diese Medikation abdosieren und letztlich absetzen. Dies konnte nur während der entsprechenden Studienphase der Reduktion der ITP-Begleitmedikation der Kernstudie oder Extensionsphase vorgenommen werden. Dabei wurde die Abdosierung der ITP-Begleitmedikation auf Basis der Einschätzung des Prüfarztes durchgeführt und konnte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn die Thrombozytenwerte bei gleichbleibend $> 150 \times 10^9/L$ lagen. Generell war die Abdosierung der ITP-Begleitmedikation der Abdosierung der Studienmedikation vorzuziehen. Weitere Details sind in Anhang 4-E beschrieben.

Außerdem war die initiale Gabe einer ITP-Medikation oder einer Medikation zur Behandlung einer Thrombozytopenie sowie die Erhöhung der Dosierung einer ITP-Begleitmedikation im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt als Notfall-Therapie erlaubt. Der Einsatz von TRA als Notfall-Therapie war ausgeschlossen.

Randomisierung

Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 2:1 entweder auf Avatrombopag oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte dabei stratifiziert nach dem Splenektomiestatus (ja oder nein), dem Thrombozytenausgangswert ($\leq 15 \times 10^9/L$ oder $> 15 \times 10^9/L$ bis $< 30 \times 10^9/L$) und einer ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt (ja oder nein).

Umsetzung der zVT

Die vom G-BA festgelegte zVT in dem hier relevanten Anwendungsgebiet von Avatrombopag lautet „Eltrombopag oder Romiplostim“ [2]. Die Placebo-kontrollierte Studie 302 setzt zwar nicht diese zVT um, stellt aber als pivotale Studie die bestverfügbare Evidenz für Avatrombopag in dem hier relevanten Anwendungsgebiet dar und wurde daher in vollem Umfang in diesem Dossier abgebildet. Die supportive Studie 305, deren Vergleichstherapie Eltrombopag die Anforderungen an die zVT erfüllt, wurde aufgrund von Rekrutierungsproblemen allerdings abgebrochen. Die Studienergebnisse der Studie 305 werden daher basierend auf dem Studienbericht, dem CTD 2.7.3 und dem EPAR nur ergänzend und in zusammenfassender Form dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Der folgende primäre patientenrelevante Endpunkt wurde in der Studie 302 erfasst:

- Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen

Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte werden ebenfalls als patientenrelevant erachtet und umfassen:

- Thrombozytenansprechen an Tag 8
- Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation

Außerdem wurden folgende weitere und explorative patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte erhoben:

- Thrombozyten-assoziierte Endpunkte:
 - Anhaltendes Thrombozytenansprechen
 - Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens
 - Weitere Thrombozyten-assoziierte Endpunkte:
 - Vollständiges Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG
 - Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG
 - Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite
 - Thrombozytenansprechen
 - Thrombozytenwert $\geq 10 \times 10^9/L$ oder Thrombozytenwert $\geq 400 \times 10^9/L$
- Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen
- Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie erhielten
- Anteil der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzten
- EQ-5D-VAS
- SF-36
- Gesundheitsökonomische Parameter

Daneben wurden verschiedene Sicherheitsendpunkte erfasst.

Studiendauer und Datenschnitte

Die Studie 302 umfasst eine Kernstudie im RCT-Design sowie in eine sich anschließende offene Extensionsphase, die in die folgenden Phasen eingeteilt werden:

- Kernstudie:
 - Zeit vor Randomisierung, die eine *Screening*-Visite an Tag -28 bis Tag -1 umfasste (Visite 1)
 - Ausgangszeitpunkt (*Baseline*)/Randomisierung (Visite 2, Tag 1)
 - Dosisanpassung (Visite 3 an Tag 5 ± 1 bis Visite 7 an Tag 28)
 - Reduktion der ITP-Begleitmedikation (Visite 8 in Woche 6 bis Visite 13 in Woche 16)
 - Erhaltungsphase (Visite 14 in Woche 18 bis Visite 22 in Woche 26)
 - Studienteilnehmer, die nicht in die Extensionsphase übergehen:
 - Ausschleichphase (Visite 23 in Woche 27 bis Visite 26 in Woche 30)

- *Follow-Up* (Visite 27 in Woche 31 bis Visite 30 in Woche 34)
- Extensionsphase:
 - Konversion mit einer Anfangsdosierung von 20 mg Avatrombopag (Visite E1 an Tag 1 bis Visite E8 in Woche 6)
 - Für Studienteilnehmer, die die Kernstudie abgeschlossen haben, entspricht die Visite E1 der Visite 22 der Kernstudie.
 - Für Studienteilnehmer, die einen nicht ausreichenden therapeutischen Effekt hatten, entspricht die Visite E1 der *End-of-Treatment* (EOT) -Visite der Kernstudie.
 - Erhaltungsphase/Reduktion der ITP-Begleitmedikation (Visite E9 in Woche 8 bis Visite E31 in Woche 96)
 - Die EOT-Visite findet nach Abschluss dieser Studienphase statt.
 - Ausschleichphase (Visite E32 in Woche 97 bis Visite E35 in Woche 100)
 - *Follow-Up* (Visite E36 in Woche 101 bis Visite E39 in Woche 104)

Studienteilnehmer, die die Kernstudie vorzeitig beenden und die Definition eines nicht ausreichenden therapeutischen Effekts erfüllen, konnten direkt in die offene Extensionsphase wechseln. Dabei wurde ein nicht ausreichender therapeutischer Effekt folgendermaßen definiert:

- Thrombozytenwert gleichbleibend bei $< 30 \times 10^9/L$ nach mehr als drei Wochen mit einer maximalen Dosierung (Studienteilnehmer konnten die Studie nach sieben Tagen Behandlung mit der maximalen Dosierung abbrechen, wenn sie nach Ansicht des Prüfarztes gefährlich niedrige Thrombozytenwerte hatten) oder
- Studienteilnehmer, die mehr als dreimal eine Notfall-Therapie benötigten oder die eine kontinuierliche Notfall-Therapie für mehr als drei Wochen benötigten (Kernstudie).

Die durchschnittliche *Compliance* in der Kernstudie lag bei 99,5 % (Median: 99,0 %) bzw. 96,1 % (Median: 98,4 %) in der Placebo- und Avatrombopag-Gruppe. Dagegen ist die durchschnittliche Behandlungsdauer während der Kernstudie mit 8,93 Wochen (Median: 6,00 Wochen) in der Placebo-Gruppe um das 2,6-fache deutlich geringer als in der Avatrombopag-Gruppe mit 22,78 Wochen (Median: 26,00 Wochen). Dementsprechend ist auch die durchschnittliche Beobachtungsdauer während der Kernstudie mit 13,0 Wochen (Median: 10,3 Wochen) in der Placebo-Gruppe um das 2,1-fache deutlich geringer als in der Avatrombopag-Gruppe mit 27,3 Wochen (Median: 30,3 Wochen).

Dabei ist zu beachten, dass 15 Studienteilnehmer (88,2 %) in der Placebo-Gruppe aufgrund eines nicht ausreichenden therapeutischen Effekts frühzeitig aus der Kernstudie ausgeschieden und in die offene Extensionsphase übergegangen sind. So beträgt der Anteil der mit Placebo behandelten Studienteilnehmer mit einer Behandlung von sechs oder mehr Wochen nur 58,8 % und von mindestens 18 Wochen lediglich 17,6 %. Nur ein Studienteilnehmer (5,9 %) in der Placebo-Gruppe wurde für mindestens 26 Wochen behandelt. In der Avatrombopag-Gruppe wurden dagegen 93,8 % der Studienteilnehmer für mindestens sechs Wochen, 81,3 % für mindestens 18 Wochen und 53,1 % für mindestens 26 Wochen behandelt. Dabei betrug die mittlere tägliche Dosis 22,34 mg Avatrombopag. In der Kernstudie zeigten sieben der mit

Avatrombopag behandelten Studienteilnehmer einen nicht ausreichenden therapeutischen Effekt und wechselten in die Extensionsphase.

In der Extensionsphase hatten nur zwei der 39 Studienteilnehmer (5,1 %) einen nicht ausreichenden therapeutischen Effekt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer aller 47 mit Avatrombopag behandelten Studienteilnehmer betrug in der Kernstudie und Extensionsphase kombiniert 43,90 Wochen (Median: 44,00 Wochen), die durchschnittliche Beobachtungsdauer lag kombiniert bei 48,3 Wochen (Median: 48,1 Wochen), und die durchschnittliche tägliche Dosierung betrug 24,46 mg Avatrombopag. Die Studie 302 war basierend auf dem Protokoll-*Amendment 2* dann beendet, wenn der letzte Studienteilnehmer die Kernstudie abgeschlossen hatte. So betrug die maximale Behandlungsdauer in der Kernstudie und Extensionsphase kombiniert 75,7 Wochen.

Für die Studie 302 waren Zwischenanalysen weder geplant noch wurden solchen Analysen durchgeführt. Die in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf dem finalen Studienbericht.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie 302 sind aus den folgenden Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar: Die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten wurde in Studienzentren in Europa (ca. 83,7 %) behandelt, und mit 93,9 % entfällt die Mehrheit der Studienpopulation auf die Ethnie „weiß“ (Tabelle 4-14).

Daher lassen sich insgesamt weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studie 302 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
302	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studie 302 wird basierend auf dem in Anhang 4-F dargestellten Bewertungsbögen beurteilt. Bei der Studie 302 handelt es sich um globale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppen-Design.

Randomisierung

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines *Interactive Voice and Web Response System* (IxRS) durchgeführt. Dabei erfolgte die Randomisierung im Verhältnis 2:1 entweder auf Avatrombopag oder Placebo. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach dem Splenektomiestatus (ja oder nein), dem Thrombozytenausgangswert ($\leq 15 \times 10^9/L$ oder $> 15 \times 10^9/L$ bis $< 30 \times 10^9/L$) und einer ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt (ja oder nein). Das Randomisierungsschema und die Zuteilung für die einzelnen Studienteilnehmer wurden bis zum Schließen der klinischen Datenbank (*database lock*) und der nachfolgenden Entblindung streng vertraulich behandelt.

Verblindung

Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfarzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet.

Berichterstattung und sonstige Aspekte

Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Fazit

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie 302 auf Studienebene somit als niedrig eingestuft.

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 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie	Patientenrelevante Endpunkte der Studie 302
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst.
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt – Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen^a
	<ul style="list-style-type: none"> • Sekundärer Endpunkt – Thrombozytenansprechen an Tag 8^a
	<ul style="list-style-type: none"> • Sekundärer Endpunkt – Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation
	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozyten-assoziierte Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anhaltendes Thrombozytenansprechen ○ Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens ○ Weitere Thrombozyten-assoziierte Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vollständiges Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG ▪ Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG ▪ Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite^a ▪ Thrombozytenansprechen ▪ Thrombozytenwert $\geq 10 \times 10^9/L$ oder Thrombozytenwert $\geq 400 \times 10^9/L^{a,b}$
	<ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen^a
	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie erhielten
	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzten
	<ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • SF-36
	<ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsökonomische Parameter
Sicherheit ^a	<ul style="list-style-type: none"> • UE, differenziert nach Schweregrad
	<ul style="list-style-type: none"> • SUE
	<ul style="list-style-type: none"> • UE, die zu einer Anpassung der Dosierung führten, inklusive Therapieabbrüche aufgrund von UE
	<ul style="list-style-type: none"> • AESI
<p>a: Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der supportiven Studie 305. b: In Anhang 4-G dargestellt. AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (<i>Adverse Events of Special Interest</i>); EQ-5D: <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i>; IWG: <i>International Working Group</i>; SF-36: <i>Medical Outcomes Study 36-Item Short Term Health Survey</i>; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE Unerwünschte Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (<i>Visual Analog Scale</i>)</p>	

4.3.1.3.1 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 Primärer Endpunkt – Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunktes „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“

Studie	Operationalisierung
302	<p>Thrombozytenwerte wurden durch lokale Labore gemessen und die Ergebnisse, wie auch jede begleitende Medikation, im CRF eingetragen.</p> <p><i>Bezugszeitraum und Analysepopulation:</i></p> <p>Dieser Endpunkt ist definiert als die kumulative Anzahl der Wochen während der sechsmonatigen Behandlungsphase (d. h. Visite 3 bis einschließlich Visite 22) mit Thrombozytenwerten $\geq 50 \times 10^9/L$ und in Abwesenheit einer Notfall-Therapie. Studienteilnehmer, die zu einem beliebigen Zeitpunkt während der sechsmonatigen Behandlungsphase eine Notfall-Therapie erhielten, wurden für alle nach dieser Notfall-Therapie folgenden Zeitpunkte als Non-Responder gewertet. Studienteilnehmer mit Thrombozytenwerten $< 50 \times 10^9/L$ wurden ebenfalls als Non-Responder gewertet. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht.</p> <p><i>Stratifizierung:</i></p> <p>Die Analyse wurde nicht stratifiziert durchgeführt.</p>

<p><i>Umgang mit fehlenden Werten:</i></p> <p>Studienteilnehmer mit fehlenden Thrombozytenwerten wurden als Non-Responder für die entsprechende Visite gewertet.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Hodges-Lehmann-Schätzer, p-Wert (Wilcoxon-Rangsummentest), SMD (Hedges' g)
CRF: Prüfbogen (Case Report Form); FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention To Treat; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“ 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
302	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie 302 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend konservativ als Non-Responder für die entsprechende Visite ersetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo (N = 17)	Avatrombopag (N = 32)	Behandlungseffekt	
		Hodges-Lehmann-Schätzer (SE) [95 %-KI] p-Wert	SMD (Hedges' g) [95 %-KI]
MW (SD) Median (Min; Max)	MW (SD) Median (Min; Max)		
Kernstudie 302			
0,1 (0,49) 0,0 (0; 2)	12,0 (8,75) 12,4 (0; 25)	11,36 (3,46) [4,86; 18,43] < 0,0001	1,60 [0,94; 2,27]
Der Behandlungseffekt wurde unter Verwendung des Hodges-Lehmann-Schätzers zusammen mit dem assoziierten asymptotischen (Moses) 95 %-KI <i>post-hoc</i> berechnet. Der p-Wert beruht auf dem präspezifizierten Wilcoxon-Rangsummentest. Als SMD wurde das Hedges' g inklusive 95 %-KI <i>post-hoc</i> berechnet. Fehlende Werte wurden als Non-Response für die entsprechenden Visite gewertet.			
KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Full Analysis Set</i>); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz			

Die durchschnittliche kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen $\geq 50 \times 10^9/L$ während der sechsmonatigen Behandlungsphase der Kernstudie beträgt 12,0 Wochen für die Avatrombopag-Gruppe, aber nur 0,1 Wochen für die Placebo-Gruppe. Der mediane Wert für diesen Endpunkt liegt bei 12,4 Wochen für die Avatrombopag-Gruppe und 0,0 Wochen für die Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch hoch signifikant (p-Wert: < 0,0001) zugunsten von Avatrombopag und darüber hinaus auf Basis des Hedges' g von 1,60 (95 %-KI: 0,94; 2,27) auch als klinisch relevant einzustufen (Tabelle 4-23).

Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der supportiven Studie 305

Die supportive Studie 305 ist eine vergleichende Studie zwischen Avatrombopag und Eltrombopag bei erwachsenen Patienten mit primärer chronischer ITP, die einen durchschnittlichen Thrombozytenausgangswert $< 30 \times 10^9/L$ und mindestens eine vorhergehende ITP-Therapie erhalten hatten. Diese Studie wurde aufgrund von Rekrutierungsproblemen abgebrochen, aber unterstützt als supportive Studie die Zulassung von Avatrombopag in der hier relevanten Indikation [6]. Die Studienergebnisse der Studie 305 in Bezug auf die kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen werden daher basierend auf dem EPAR [6] nur ergänzend und in zusammenfassender Form im Folgenden dargestellt.

In der Kernstudie 305 wurden insgesamt zwölf Studienteilnehmer mit Avatrombopag und elf Studienteilnehmer mit Eltrombopag behandelt. Die Werte für die kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen $\geq 50 \times 10^9/L$ lassen sich aufgrund des Studienabbruchs der Studie 305 nicht direkt mit den Ergebnissen aus der pivotalen Studie 302 vergleichen. In Bezug auf die Wirksamkeit der untersuchten TRA lässt sich dennoch feststellen, dass die durchschnittliche kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen in beiden Studienarmen mit 5,4 Wochen (Median: 5,1 Wochen) in der Avatrombopag-Gruppe und 4,3 Wochen (Median: 0,0 Wochen) in der Eltrombopag-Gruppe vergleichbar ist. Darüber

hinaus gab es mit fünf Studienteilnehmern (45,5 %) in der Eltrombopag-Gruppe mehr Abbrüche aufgrund eines nicht ausreichenden therapeutischen Effekts im Vergleich zu nur einem Studienteilnehmer (8,3 %) in der Avatrombopag-Gruppe [4]. Obwohl diese Ergebnisse auf limitierten Daten beruhen, kann man dennoch, auch unter Berücksichtigung weiterer Analysen (siehe Abschnitt 4.4.2), von einer mindestens vergleichbaren Wirksamkeit der TRA Avatrombopag und Eltrombopag ausgehen.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studie 302 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2 Sekundärer Endpunkt – Thrombozytenansprechen an Tag 8

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunktes „Thrombozytenansprechen an Tag 8“

Studie	Operationalisierung
302	<p>Thrombozytenwerte wurden durch lokale Labore gemessen und die Ergebnisse, wie auch jede begleitende Medikation, im CRF eingetragen.</p> <p><i>Bezugszeitraum und Analysepopulation:</i></p> <p>Dieser Endpunkt ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ an Tag 8 erreicht hatten. Studienteilnehmer, die an oder vor Tag 8 eine Notfall-Therapie erhielten, wurden als Non-Responder gewertet. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht.</p> <p><i>Stratifizierung:</i></p> <p>Die Analyse wurde nicht stratifiziert durchgeführt.</p> <p><i>Umgang mit fehlenden Werten:</i></p> <p>Es gibt keine fehlenden Werte, und fehlende Werte wären dem SAP entsprechend konservativ als Non-Responder ersetzt worden.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OR, RR und RD, p-Wert (Exakter Fisher-Test)
<p>CRF: Prüfbogen (Case Report Form); FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention To Treat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>	

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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Thrombozytenansprechen an Tag 8“ 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
302	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie 302 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „Thrombozytenansprechen an Tag 8“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine fehlenden Werte, und fehlende Werte wären dem SAP entsprechend konservativ ersetzt worden. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Thrombozytenansprechen an Tag 8“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Thrombozytenansprechen an Tag 8“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%)	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Placebo				65,43 [3,60; 1190,28] 23,45 [1,51; 364,84]
17	0	17 (100,0)	0	
Avatrombopag				0,66 [0,49; 0,82]
32	21 (65,6)	11 (34,4)	0	< 0,0001
Das OR und das RR wurden auf Basis einer Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel) berechnet. Der p-Wert beruht auf dem Exakten Fisher-Test. Das OR und das RR wurden <i>post-hoc</i> berechnet.				
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

Während kein Studienteilnehmer der Placebo-Gruppe als Responder kategorisiert werden kann, zeigten 21 Studienteilnehmer (65,6 %) der Avatrombopag-Gruppe an Tag 8 Thrombozytenwerte $> 50 \times 10^9/L$. Das RR beträgt 23,45 [95 %-KI: 1,51; 364,84], die präspezifizierte RD beträgt 0,66 [95 %-KI: 0,49; 0,82]. Dabei ist der Behandlungseffekt statistisch hoch signifikant (p-Wert: $< 0,0001$) zugunsten von Avatrombopag (Tabelle 4-26). Diese Analyse demonstriert darüber hinaus, dass eine messbare Erhöhung der Thrombozytenwerte früh nach Initiierung der Behandlung mit Avatrombopag induziert wird.

Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der supportiven Studie 305

Die supportive Studie 305 ist eine vergleichende Studie zwischen Avatrombopag und Eltrombopag bei erwachsenen Patienten mit primärer chronischer ITP, die einen durchschnittlichen Thrombozytenausgangswert $< 30 \times 10^9/L$ und mindestens eine vorhergehende ITP-Therapie erhalten hatten. Diese Studie wurde aufgrund von Rekrutierungsproblemen abgebrochen, aber unterstützt als supportive Studie die Zulassung von Avatrombopag in der hier relevanten Indikation [6]. Die Studienergebnisse der Studie 305 in Bezug auf das Thrombozytenansprechen an Tag 8 werden daher basierend auf dem EPAR [6] nur ergänzend und in zusammenfassender Form im Folgenden dargestellt.

In der Kernstudie 305 wurden insgesamt zwölf Studienteilnehmer mit Avatrombopag und elf Studienteilnehmer mit Eltrombopag behandelt. Bei der Auswertung des Thrombozytenansprechens mit Werten $\geq 50 \times 10^9/L$ an Tag 8 konnten in beiden Behandlungsgruppen Werte von jeweils elf Studienteilnehmern erhoben werden. Dabei ist der Anteil der Responder mit fünf Studienteilnehmern (45,5 %) in der Avatrombopag-Gruppe höher als in der Eltrombopag-Gruppe mit vier Studienteilnehmern (36,4 %). Der Anteil an Studienteilnehmern mit einem Thrombozytenwert $\geq 100 \times 10^9/L$ an Tag 8 ist in beiden Behandlungsgruppen mit 27,3 %

gleich [5]. Diese Ergebnisse unterstreichen erneut den frühen Behandlungserfolg, der mit Avatrombopag erzielt werden kann.

Das Thrombozytenansprechen wurde auch für Tag 28 der Kernstudie 305 ausgewertet. Zu diesem Zeitpunkt konnten Werte von zwölf Studienteilnehmern in der Avatrombopag-Gruppe und neun Studienteilnehmern in der Eltrombopag-Gruppe erhoben werden. Dabei ist der Anteil mit einem Thrombozytenwert $\geq 50 \times 10^9/L$ mit fünf Studienteilnehmern (41,7 %) in der Avatrombopag-Gruppe vergleichbar mit drei Studienteilnehmern (33,3 %) in der Eltrombopag-Gruppe. Der Anteil an Studienteilnehmern mit einem Thrombozytenwert $\geq 100 \times 10^9/L$ an Tag 28 ist ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen mit 25,0 % in der Avatrombopag-Gruppe bzw. 22,2 % in der Eltrombopag-Gruppe ähnlich [5].

Obwohl diese Ergebnisse auf limitierten Daten beruhen, kann man dennoch, auch unter Berücksichtigung weiterer Analysen (siehe Abschnitt 4.4.2), von einer mindestens vergleichbaren Wirksamkeit der TRA Avatrombopag und Eltrombopag ausgehen.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studie 302 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.3 Sekundärer Endpunkt – Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation“

Studie	Operationalisierung
302	Jede begleitende Medikation inklusive der ITP-Begleitmedikation und deren Dosierung wurde im CRF eingetragen.

Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation zu Studienbeginn erhielten, konnten diese Medikation abdosieren und letztlich absetzen. Dies konnte in der Kernstudie nur während der Studienphase der Reduktion der ITP-Begleitmedikation (Visite 8 bis 13) vorgenommen werden.

Die folgenden ITP-Begleitmedikationen waren erlaubt:

- Kortikosteroide und/oder Azathioprin mit einer stabilen Dosierung für mindestens vier Wochen vor Randomisierung
- MMF oder Danazol mit einer stabilen Dosierung für mindestens zwölf Wochen vor Randomisierung
- CsA mit einer stabilen Dosierung für mindestens zwölf Wochen vor Randomisierung. Aufgrund der Tatsache, dass CsA ein Inhibitor des P-gp-vermittelten Transports ist, sollte die Einnahme von CsA, wenn möglich, vermieden werden, es sei denn, die Einnahme erschien medizinisch notwendig und/oder es gab keine andere geeignete alternative Behandlungsoption.

Die Abdosierung der ITP-Begleitmedikation wurde auf Basis der Einschätzung des Prüfarztes durchgeführt und konnte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn die Thrombozytenwerte bei gleichbleibend $> 150 \times 10^9/L$ lagen. Die Abdosierung der ITP-Begleitmedikation war der Abdosierung der Studienmedikation vorzuziehen. Jede Abdosierung der ITP-Medikation sollte in einer kontrollierten Art und Weise geschehen, um einen exzessiven und unsicheren Abfall der Thrombozytenwerte des Studienteilnehmers zu vermeiden. Bei der Abdosierung der ITP-Begleitmedikation sollten folgende Regeln beachtet werden:

- Thrombozytenwert $\leq 150 \times 10^9/L$: Beibehalten der derzeitigen Dosis
- Thrombozytenwert $> 150 \times 10^9/L$ bis $\leq 250 \times 10^9/L$: Abdosierung, ≤ 25 % der initialen Dosierung für 14 Tage
- Thrombozytenwert $> 250 \times 10^9/L$: Abdosierung, ≤ 50 % der initialen Dosierung für 14 Tage
- Die Abdosierung der ITP-Begleitmedikation erfolgte nicht schneller als einmal alle 14 Tage.
- Wenn ein Studienteilnehmer zwei oder mehr ITP-Begleitmedikationen erhielt, wurde nur eine Medikation auf einmal abdosiert.
- Dabei wurde bevorzugt eine ITP-Begleitmedikation abgesetzt, bevor eine zweite ITP-Begleitmedikation abdosiert wurde, es sei denn, der Prüfarzt erachtete es als vorteilhaft für den Studienteilnehmer, weiterhin niedrig dosierte Steroide zu erhalten.
- Keine Abdosierung durfte größer als 25 bis 50 % der initialen Dosierung der ITP-Begleitmedikation sein, es sei denn, der Studienteilnehmer erhielt eine niedrige Dosierung einer ITP-Begleitmedikation, die abdosiert werden sollte.

Hatte ein Studienteilnehmer einen Thrombozytenwert $> 250 \times 10^9/L$ und erfolgte eine Abdosierung einer ITP-Begleitmedikation, durfte die Studienmedikation (Avatrombopag) nicht abgesetzt werden, um einen gefährlichen Abfall der Thrombozytenwerte zu vermeiden.

Bezugszeitraum und Analysepopulation:

Dieser Endpunkt wurde im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt (*Baseline*) erhoben. Studienteilnehmer mit einer Notfall-Therapie während der sechsmonatigen Behandlungsphase wurden als Non-Responder gewertet. Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt hatten, keine Notfall-Therapie während der sechsmonatigen Behandlungsphase erhielten, und die für mindestens eine ITP-Begleitmedikation eine Reduktion der Dosis während der gesamten Erhaltungsphase der Kernstudie im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt hatten, wurden als Responder gewertet. Studienteilnehmer, die vor der Erhaltungsphase aus der Kernstudie ausgeschieden sind, wurden als Non-Responder angesehen. Dabei fließen nur Studienteilnehmer mit einer ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt in die Analyse ein.

Stratifizierung:

Die Analyse wurde nicht stratifiziert durchgeführt.

Umgang mit fehlenden Werten:

Es gibt keine fehlenden Werte. Studienteilnehmer, die vor der Erhaltungsphase aus der Kernstudie ausgeschieden sind, wurden als Non-Responder angesehen.

Darstellung im Dossier:

- OR, RR und RD, p-Wert (Exakter Fisher-Test)

CRF: Prüfbogen (<i>Case Report Form</i>); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation“ 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
302	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie 302 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Aufgrund der Definition des Endpunktes fließen dabei nur Studienteilnehmer mit einer ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt in die Analyse ein. Insgesamt wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine fehlenden Werte, und vorzeitig aus der Studie ausgeschiedene Studienteilnehmer wurden dem SAP entsprechend konservativ als Non-Responder gewertet. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%)	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Placebo				7,86 [0,37; 164,74] 5,50 [0,35; 87,59]
7	0	7 (100,0)	0	
Avatrombopag				0,33 [0,09; 0,57]
15	5 (33,3)	10 (66,7)	0	0,1348
Das OR und das RR wurden auf Basis einer Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel) berechnet. Der p-Wert beruht auf dem Exakten Fisher-Test. Das OR und das RR wurden <i>post-hoc</i> berechnet. Es gibt keine fehlenden Werte, und Studienteilnehmer, die vor der Erhaltungsphase aus der Kernstudie ausgeschieden sind, wurden als Non-Responder angesehen.				
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer mit einer ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt; n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

Für die Analyse des zweiten sekundären Wirksamkeitsendpunktes gingen insgesamt 22 Studienteilnehmer mit einer ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt ein. Dabei hatten sieben der 17 Studienteilnehmer der Placebo-Gruppe (41,2 %) und 15 der 32 Studienteilnehmer der Avatrombopag-Gruppe (46,9 %) eine ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt (Tabelle 4-14 und Tabelle 4-17).

Während kein Studienteilnehmer der Placebo-Gruppe als Responder kategorisiert werden kann, konnten fünf Studienteilnehmer (33,3 %) der Avatrombopag-Gruppe die Dosis ihrer ITP-Begleitmedikation reduzieren. Das RR beträgt 5,50 [95 %-KI: 0,35; 87,59], die präspezifizierte RD beträgt 0,33 [95 %-KI: 0,09; 0,57]. Dabei ist der Behandlungseffekt aber nicht statistisch signifikant für diesen Endpunkt (p-Wert: 0,1348), was sehr wahrscheinlich auf die geringe Anzahl der in die Analyse eingegangenen Studienteilnehmer zurückzuführen ist (Tabelle 4-29).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3). Für die Studie 305 liegen darüber hinaus keine Ergebnisse für diesen Endpunkt vor.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studie 302 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4 Thrombozyten-assoziierte Endpunkte

4.3.1.3.1.4.1 Anhaltendes Thrombozytenansprechen

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunktes „Anhaltendes Thrombozytenansprechen“

Studie	Operationalisierung
302	<p>Thrombozytenwerte wurden durch lokale Labore gemessen und die Ergebnisse, wie auch jede begleitende Medikation, im CRF eingetragen.</p> <p><i>Bezugszeitraum und Analysepopulation:</i></p> <p>Dieser Endpunkt ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die mindestens 6 von 8 (d. h. $\geq 75\%$) wöchentliche Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ während der letzten acht Wochen der sechsmonatigen Behandlungsphase (d. h. von Visite 15 bis einschließlich Visite 22) bei Abwesenheit einer Notfall-Therapie hatten. Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb der sechsmonatigen Behandlungsphase erhielten, wurden als Non-Responder gewertet. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht.</p> <p><i>Stratifizierung:</i></p> <p>Die Analyse wurde nicht stratifiziert durchgeführt.</p> <p><i>Umgang mit fehlenden Werten:</i></p> <p>Studienteilnehmer mit fehlenden Thrombozytenwerten wurden als Non-Responder für die entsprechende Visite gewertet. Für Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig beendeten oder nach dem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation keine Nachbeobachtung vor Ende der sechsmonatigen Behandlungsphase hatten, wurden alle nachfolgenden nicht beobachteten, aber laut Prüfprotokoll geplanten Erhebungen der Thrombozytenwerte als fehlende Werte angesehen.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OR, RR und RD, p-Wert (Exakter Fisher-Test)
<p>CRF: Prüfbogen (Case Report Form); FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention To Treat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>	

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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anhaltendes Thrombozytenansprechen“ 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
302	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie 302 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „Anhaltendes Thrombozytenansprechen“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend konservativ als Non-Responder für die entsprechende Visite ersetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Anhaltendes Thrombozytenansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%)	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Placebo				18,82 [1,04; 341,71] 12,70 [0,79; 203,49]
17	0	2 (11,8)	15 (88,2)	
Avatrombopag				0,34 [0,18; 0,51]
32	11 (34,4)	14 (43,8)	7 (21,9)	0,0090
Das OR und das RR wurden auf Basis einer Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel) berechnet. Der p-Wert beruht auf dem Exakten Fisher-Test. Das OR und das RR wurden <i>post-hoc</i> berechnet. Studienteilnehmer mit fehlenden Thrombozytenwerten wurden als Non-Responder für die entsprechende Visite gewertet. Für Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig beendeten oder nach dem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation keine Nachbeobachtung vor Ende der sechsmonatigen Behandlungsphase hatten, wurden alle nachfolgenden nicht beobachteten, aber laut Prüfprotokoll geplanten Erhebungen der Thrombozytenwerte als fehlende Werte angesehen.				
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

Während kein Studienteilnehmer der Placebo-Gruppe als Responder kategorisiert werden kann, zeigten elf Studienteilnehmer (34,4 %) der Avatrombopag-Gruppe ein anhaltendes Thrombozytenansprechen. Das RR beträgt 12,70 [95 %-KI: 0,79; 203,49], die präspezifizierte RD beträgt dagegen 0,34 [95 %-KI: 0,18; 0,51]. Dabei ist der Behandlungseffekt insgesamt statistisch hoch signifikant (p-Wert: 0,0090) zugunsten von Avatrombopag (Tabelle 4-32). Diese Analyse zeigt darüber hinaus, dass Avatrombopag neben einem frühen Behandlungserfolg (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2) auch langfristig eine Kontrolle der Thrombozytenwerte im angestrebten Zielbereich und damit einen Therapieerfolg ermöglicht.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3). Für die Studie 305 liegen darüber hinaus keine Ergebnisse für diesen Endpunkt vor.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studie 302 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4.2 Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunktes „Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens“

Studie	Operationalisierung
302	<p>Thrombozytenwerte wurden durch lokale Labore gemessen und die Ergebnisse im CRF eingetragen.</p> <p><i>Bezugszeitraum und Analysepopulation:</i> Dieser Endpunkt ist definiert als die maximale Anzahl der aufeinanderfolgenden Wochen mit Thrombozytenwerten $\geq 50 \times 10^9/L$ während der sechsmonatigen Behandlungsphase (d. h. Visite 3 bis einschließlich Visite 22) bei Abwesenheit einer Notfall-Therapie. Studienteilnehmer, die zu keinem Zeitpunkt ein Thrombozytenansprechen zeigten, gehen mit 0 Wochen in die Analyse ein. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht.</p> <p><i>Stratifizierung:</i> Die Analyse wurde nicht stratifiziert durchgeführt.</p> <p><i>Umgang mit fehlenden Werten:</i> Studienteilnehmer mit fehlenden Thrombozytenwerten wurden als Non-Responder für die entsprechende Visite gewertet.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hodges-Lehmann-Schätzer, p-Wert (Wilcoxon-Rangsummentest), SMD (Hedges' g)
CRF: Prüfbogen (Case Report Form); FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention To Treat; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz	

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens“ 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
302	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie 302 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend konservativ als Non-Responder ersetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo (N = 17)	Avatrombopag (N = 32)	Behandlungseffekt	
		Hodges-Lehmann-Schätzer (SE) [95 %-KI] p-Wert	SMD (Hedges' g) [95 %-KI]
MW (SD) Median (Min; Max)	MW (SD) Median (Min; Max)		
Kernstudie 302			
0,1 (0,49) 0,0 (0; 2)	6,5 (6,19) 4,4 (0; 25)	4,00 (1,49) [2,14; 8,00] < 0,0001	1,23 [0,59; 1,86]
<p>Der Behandlungseffekt wurde unter Verwendung des Hodges-Lehmann-Schätzers zusammen mit dem assoziierten asymptotischen (Moses) 95 %-KI <i>post-hoc</i> berechnet. Der p-Wert beruht auf dem präspezifizierten Wilcoxon-Rangsummentest. Als SMD wurde das Hedges' g inklusive 95 %-KI <i>post-hoc</i> berechnet. Fehlende Werte wurden als Non-Response für die entsprechenden Visite gewertet. Die maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens ist in Wochen angegeben.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Full Analysis Set</i>); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>			

Die durchschnittliche maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens während der sechsmonatigen Behandlungsphase der Kernstudie beträgt 6,5 Wochen für die Avatrombopag-Gruppe, aber nur 0,1 Wochen für die Placebo-Gruppe. Der mediane Wert für diesen Endpunkt liegt bei 4,4 Wochen für die Avatrombopag-Gruppe und 0,0 Wochen für die Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch hoch signifikant (p-Wert: < 0,0001) zugunsten von Avatrombopag und darüber hinaus auf Basis des Hedges' g von 1,23 (95 %-KI: 0,59; 1,86) auch als klinisch relevant einzustufen (Tabelle 4-35).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3). Für die Studie 305 liegen darüber hinaus keine Ergebnisse für diesen Endpunkt vor.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studie 302 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4.3 Weitere Thrombozyten-assoziierte Endpunkte

4.3.1.3.1.4.3.1 Vollständiges Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunktes „Vollständiges Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG“

Studie	Operationalisierung
302	<p>Thrombozytenwerte wurden durch lokale Labore gemessen und die Ergebnisse, genau wie Blutungsereignisse, im CRF eingetragen.</p> <p><i>Bezugszeitraum und Analysepopulation:</i></p> <p>Ein vollständiges Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG ist definiert als ein Thrombozytenwert $\geq 100 \times 10^9/L$ in Abwesenheit einer Blutung. Sollte ein Blutungsereignis innerhalb des Zeitfenster einer Visite aufgetreten sein, wurde diese Visite als Non-Response definiert. Dieser Endpunkt wurde für alle Visiten zwischen der Visite 3 (Tag 5) und Visite 22 (Woche 26) der Kernstudie erfasst. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht.</p> <p><i>Stratifizierung:</i></p> <p>Der Endpunkt wird deskriptiv dargestellt.</p> <p><i>Umgang mit fehlenden Werten:</i></p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer mit einem vollständigen Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG
CRF: Prüfbogen (Case Report Form); FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention To Treat; IWG: International Working Group	

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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Vollständiges Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG“ 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
302	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie 302 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „Vollständiges Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven Statistik. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Vollständiges Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Vollständiges Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo (N = 17)			Avatrombopag (N = 32)		
	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Kernstudie 302						
Visite 3 (Tag 5)	0	17 (100,0)	0	1 (3,3)	29 (96,7)	2 (6,3)
Visite 4 (Tag 8)	0	17 (100,0)	0	9 (28,1)	23 (71,9)	0
Visite 5 (Woche 2)	0	17 (100,0)	0	17 (53,1)	15 (46,9)	0
Visite 6 (Woche 3)	0	16 (100,0)	1 (5,9)	10 (31,3)	22 (68,8)	0
Visite 7 (Woche 4)	0	16 (100,0)	1 (5,9)	5 (15,6)	27 (84,4)	0
Visite 8 (Woche 6)	1 (7,1)	13 (92,9)	3 (17,6)	11 (36,7)	19 (63,3)	2 (6,3)
Visite 9 (Woche 8)	0	7 (100,0)	10 (58,8)	5 (16,7)	25 (83,3)	2 (6,3)

	Placebo (N = 17)			Avatrombopag (N = 32)		
	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Visite 10 (Woche 10)	0	4 (100,0)	13 (76,5)	8 (26,7)	22 (73,3)	2 (6,3)
Visite 11 (Woche 12)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	3 (10,7)	25 (89,3)	4 (12,5)
Visite 12 (Woche 14)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	4 (16,0)	21 (84,0)	7 (21,9)
Visite 13 (Woche 16)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	8 (28,6)	20 (71,4)	4 (12,5)
Visite 14 (Woche 18)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	8 (32,0)	17 (68,0)	7 (21,9)
Visite 15 (Woche 19)	0	2 (100,0)	15 (88,2)	5 (20,8)	19 (79,2)	8 (25,0)
Visite 16 (Woche 20)	0	2 (100,0)	15 (88,2)	7 (31,8)	15 (68,2)	10 (31,3)
Visite 17 (Woche 21)	0	2 (100,0)	15 (88,2)	7 (28,0)	18 (72,0)	7 (21,9)
Visite 18 (Woche 22)	0	2 (100,0)	15 (88,2)	6 (27,3)	16 (72,7)	10 (31,3)
Visite 19 (Woche 23)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	6 (26,1)	17 (73,9)	9 (28,1)
Visite 20 (Woche 24)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	7 (30,4)	16 (69,6)	9 (28,1)
Visite 21 (Woche 25)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	3 (13,0)	20 (87,0)	9 (28,1)
Visite 22 (Woche 26)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	4 (18,2)	18 (81,8)	10 (31,3)

a: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf die Anzahl der Studienteilnehmer mit berichteten Werten
b: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N
N: Anzahl der Studienteilnehmer (*Full Analysis Set*); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N oder die Anzahl der Studienteilnehmer mit berichteten Werten

Ein vollständiges Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG ist definiert als ein Thrombozytenwert $\geq 100 \times 10^9/L$ in Abwesenheit einer Blutung. Während in der Placebo-Gruppe nur ein Studienteilnehmer zu einem singulären Zeitpunkt (Woche 6) ein vollständiges Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG hatte, wurde dieser Endpunkt beispielsweise an Tag 8 von neun Studienteilnehmern (28,1 %) in der Avatrombopag-Gruppe erreicht (Tabelle 4-38). Darüber hinaus wurden Responder unter den mit Avatrombopag behandelten Studienteilnehmern über die gesamte sechsmonatige Behandlungsdauer der Kernstudie hinweg beobachtet.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3). Für die Studie 305 liegen darüber hinaus keine Ergebnisse für diesen Endpunkt vor.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studie 302 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4.3.2 Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunktes „Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG“

Studie	Operationalisierung
302	<p>Thrombozytenwerte wurden durch lokale Labore gemessen und die Ergebnisse, genau wie Blutungsereignisse, im CRF eingetragen.</p> <p><i>Bezugszeitraum und Analysepopulation:</i></p> <p>Ein Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG ist definiert als ein Thrombozytenwert $\geq 30 \times 10^9/L$ bei einem mindestens zweifachen Anstieg des Wertes im Vergleich zum Ausgangswert (<i>Baseline</i>) und in Abwesenheit einer Blutung. Sollte ein Blutungsereignis innerhalb des Zeitfenster einer Visite aufgetreten sein, wurde diese Visite als Non-Response definiert. Der Ausgangswert ist der gemittelte Wert der <i>Screening</i>-Visite und der Visite 2 (Tag 1). Der Endpunkt wurde für alle Visiten zwischen der Visite 3 (Tag 5) und Visite 22 (Woche 26) der Kernstudie erfasst. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht.</p> <p><i>Stratifizierung:</i></p> <p>Der Endpunkt wird deskriptiv dargestellt.</p> <p><i>Umgang mit fehlenden Werten:</i></p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer mit einem Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG

CRF: Prüfbogen (*Case Report Form*); FAS: *Full Analysis Set*; ITT: *Intention To Treat*; IWG: *International Working Group*

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG“ 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
302	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie 302 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven Statistik. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo (N = 17)			Avatrombopag (N = 32)		
	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Kernstudie 302						
Visite 3 (Tag 5)	0	17 (100,0)	0	3 (10,0)	27 (90,0)	2 (6,3)
Visite 4 (Tag 8)	0	17 (100,0)	0	18 (56,3)	14 (43,8)	0
Visite 5 (Woche 2)	0	17 (100,0)	0	20 (62,5)	12 (37,5)	0
Visite 6 (Woche 3)	2 (12,5)	14 (87,5)	1 (5,9)	17 (53,1)	15 (46,9)	0
Visite 7 (Woche 4)	0	16 (100,0)	1 (5,9)	13 (40,6)	19 (59,4)	0
Visite 8 (Woche 6)	1 (7,1)	13 (92,9)	3 (17,6)	22 (73,3)	8 (26,7)	2 (6,3)
Visite 9 (Woche 8)	0	7 (100,0)	10 (58,8)	16 (53,3)	14 (46,7)	2 (6,3)
Visite 10 (Woche 10)	0	4 (100,0)	13 (76,5)	20 (66,7)	10 (33,3)	2 (6,3)

	Placebo (N = 17)			Avatrombopag (N = 32)		
	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Visite 11 (Woche 12)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	17 (60,7)	11 (39,3)	4 (12,5)
Visite 12 (Woche 14)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	14 (56,0)	11 (44,0)	7 (21,9)
Visite 13 (Woche 16)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	16 (57,1)	12 (42,9)	4 (12,5)
Visite 14 (Woche 18)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	16 (64,0)	9 (36,0)	7 (21,9)
Visite 15 (Woche 19)	0	2 (100,0)	15 (88,2)	14 (58,3)	10 (41,7)	8 (25,0)
Visite 16 (Woche 20)	0	2 (100,0)	15 (88,2)	13 (59,1)	9 (40,9)	10 (31,3)
Visite 17 (Woche 21)	0	2 (100,0)	15 (88,2)	18 (72,0)	7 (28,0)	7 (21,9)
Visite 18 (Woche 22)	0	2 (100,0)	15 (88,2)	15 (68,2)	7 (31,8)	10 (31,3)
Visite 19 (Woche 23)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	14 (60,9)	9 (39,1)	9 (28,1)
Visite 20 (Woche 24)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	14 (60,9)	9 (39,1)	9 (28,1)
Visite 21 (Woche 25)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	15 (65,2)	8 (34,8)	9 (28,1)
Visite 22 (Woche 26)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	12 (54,5)	10 (45,5)	10 (31,3)

a: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf die Anzahl der Studienteilnehmer mit berichteten Werten
b: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N
N: Anzahl der Studienteilnehmer (*Full Analysis Set*); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N oder die Anzahl der Studienteilnehmer mit berichteten Werten

Ein Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG ist definiert als ein Thrombozytenwert $\geq 30 \times 10^9/L$ bei einem mindestens zweifachen Anstieg des Wertes im Vergleich zum Ausgangswert und in Abwesenheit einer Blutung. Während in der Placebo-Gruppe an Tag 8 kein Studienteilnehmer diesen Endpunkt erreichte, zeigten 18 Studienteilnehmern (56,3 %) in der Avatrombopag-Gruppe ein entsprechendes Thrombozytenansprechen (Tabelle 4-41). Darüber hinaus wurden Responder unter den mit Avatrombopag behandelten Studienteilnehmern über die gesamte sechsmonatige Behandlungsdauer der Kernstudie hinweg beobachtet. In der Placebo-Gruppe hingegen wurden nur ein bzw. zwei Responder zu zwei einzelnen Zeitpunkten berichtet.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3). Für die Studie 305 liegen darüber hinaus keine Ergebnisse für diesen Endpunkt vor.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studie 302 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4.3.3 Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunktes „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“

Studie	Operationalisierung
302	<p>Thrombozytenwerte wurden durch lokale Labore gemessen und die Ergebnisse im CRF eingetragen.</p> <p><i>Bezugszeitraum und Analysepopulation:</i></p> <p>Die Änderung der Thrombozytenwerte im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt wurde für alle nachfolgenden Visiten (Visite 3 bis Visite 30) der Kernstudie erfasst. Dies schließt die Visiten der Ausschleichphase (Visite 23 bis 26) sowie des <i>Follow-Up</i> (Visite 27 bis 30) ein. Dabei ist der Ausgangswert der gemittelte Wert der <i>Screening</i>-Visite und der Visite 2 (Tag 1).</p> <p>Außerdem wurde dieser Endpunkt auch in der Extensionsphase für die Visiten E1 (Tag 1) bis E25 (Woche 72) sowie für die Visiten E32 (Woche 97) bis E39 (Woche 104) der Ausschleichphase bzw. des <i>Follow-Up</i> erfasst. Der Ausgangswert ist der Ausgangswert der gemittelte Wert der <i>Screening</i>-Visite und der Visite 2 (Tag 1) der Kernstudie. Für Studienteilnehmer, die die Kernstudie abgeschlossen haben, entspricht die Visite E1 der Visite 22 der Kernstudie. Für Studienteilnehmer, die einen nicht ausreichenden therapeutischen Effekt hatten, entspricht die Visite E1 der EOT-Visite der Kernstudie.</p> <p>Zusätzlich wird im Dossier auch die Änderung der Thrombozytenwerte auf Basis des EOT-Wertes in der Kernstudie bzw. in der Extensionsphase berichtet. Dabei ist der EOT-Wert für die Kernstudie oder die Extensionsphase als der letzte berichtete Wert am Tag oder vor dem Tag der letzten Dosierung in der Kernstudie bzw. der Extensionsphase definiert.</p> <p>Die Analyse der in der Kernstudie erfassten Werte erfolgte auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht. Die Analyse der in Extensionsphase erfassten Werte erfolgte auf Basis der mFAS-Population.</p> <p><i>Stratifizierung:</i></p> <p>Der Endpunkt wird deskriptiv dargestellt.</p> <p><i>Umgang mit fehlenden Werten:</i></p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausgangswert, Wert zur jeweiligen Visite und Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert auf Basis des MW (SD)
<p>CRF: Prüfbogen (<i>Case Report Form</i>); EOT: <i>End-of-Treatment</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; ITT: <i>Intention To Treat</i>; mFAS: modifiziertes <i>Full Analysis Set</i>; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung</p>	

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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“ 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
302	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie 302 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes im Rahmen der Kernstudie basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven Statistik. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes im Rahmen der offenen Extensionsphase wird nicht gesondert bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo (N = 17)			Avatrombopag (N = 32)		
Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a
Analysierte Werte: n (%) MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	Analysierte Werte: n (%) MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
Kernstudie 302					
Ausgangswert					
17 (100,0) 12,712 (7,8422)			32 (100,0) 14,063 (8,6368)		
Visite 3 (Tag 5)					
17 (100,0) 12,712 (7,8422)	13,706 (9,7260)	0,994 (7,3960)	30 (93,8) 13,717 (8,7629)	29,740 (38,6138)	16,023 (37,5160)
Visite 4 (Tag 8)					
17 (100,0) 12,712 (7,8422)	11,329 (9,6667)	-1,382 (6,7859)	32 (100,0) 14,063 (8,6368)	104,616 (91,5445)	90,553 (89,8253)
Visite 5 (Woche 2)					
17 (100,0) 12,712 (7,8422)	11,647 (11,2079)	-1,065 (5,1292)	32 (100,0) 14,063 (8,6368)	205,369 (205,3642)	191,306 (203,4670)
Visite 6 (Woche 3)					
16 (94,1) 13,188 (7,8419)	17,125 (13,2910)	3,938 (9,4936)	32 (100,0) 14,063 (8,6368)	104,850 (136,0700)	90,788 (131,5761)
Visite 7 (Woche 4)					
16 (94,1) 13,188 (7,8419)	11,688 (9,3646)	-1,500 (5,6745)	32 (100,0) 14,063 (8,6368)	69,841 (66,8722)	55,778 (67,9008)
Visite 8 (Woche 6)					
14 (82,4) 14,179 (7,8901)	25,429 (36,3100)	11,250 (32,4463)	30 (93,8) 14,783 (8,4136)	108,375 (100,4449)	93,592 (99,1575)
Visite 9 (Woche 8)					
7 (41,2) 17,929 (8,2433)	15,286 (11,0410)	-2,643 (6,6440)	30 (93,8) 14,783 (8,4136)	98,420 (182,2450)	83,637 (183,2809)
Visite 10 (Woche 10)					
4 (23,5) 21,875 (4,1708)	36,250 (23,5142)	14,375 (25,8372)	30 (93,8) 14,783 (8,4136)	116,313 (132,1785)	101,530 (131,9077)
Visite 11 (Woche 12)					
3 (17,6) 22,833 (4,5369)	31,667 (5,0332)	8,833 (8,8081)	28 (87,5) 14,929 (8,4413)	77,836 (78,3306)	62,907 (77,2552)

Placebo (N = 17)			Avatrombopag (N = 32)		
Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a
Visite 12 (Woche 14)					
3 (17,6) 22,833 (4,5369)	20,333 (11,5470)	-2,500 (7,5664)	25 (78,1) 15,280 (8,8402)	66,084 (54,3673)	50,804 (54,8993)
Visite 13 (Woche 16)					
3 (17,6) 22,833 (4,5369)	22,333 (6,0277)	-0,500 (1,5000)	28 (87,5) 14,929 (8,4413)	92,350 (76,1576)	77,421 (73,5759)
Visite 14 (Woche 18)					
3 (17,6) 22,833 (4,5369)	19,667 (12,7410)	-3,167 (8,9489)	25 (78,1) 15,080 (8,7461)	91,308 (79,1922)	76,228 (77,9152)
Visite 15 (Woche 19)					
2 (11,8) 22,500 (6,3640)	22,500 (10,6066)	0,000 (4,2426)	24 (75,0) 15,208 (8,8428)	62,619 (46,6518)	47,411 (44,0863)
Visite 16 (Woche 20)					
2 (11,8) 22,500 (6,3640)	19,500 (20,5061)	-3,000 (14,1421)	22 (68,8) 15,773 (8,9971)	101,700 (107,0803)	85,927 (104,9024)
Visite 17 (Woche 21)					
2 (11,8) 22,500 (6,3640)	16,500 (7,7782)	-6,000 (1,4142)	25 (78,1) 15,180 (8,6578)	100,228 (81,1985)	85,048 (79,7330)
Visite 18 (Woche 22)					
2 (11,8) 22,500 (6,3640)	17,500 (17,6777)	-5,000 (11,3137)	22 (68,8) 15,159 (8,9409)	76,300 (61,3107)	61,141 (60,4737)
Visite 19 (Woche 23)					
1 (5,9) 27,000 (N/E)	29,000 (N/E)	2,000 (N/E)	23 (71,9) 15,478 (8,9068)	70,300 (50,7623)	54,822 (47,0062)
Visite 20 (Woche 24)					
1 (5,9) 27,000 (N/E)	30,000 (N/E)	3,000 (N/E)	23 (71,9) 15,478 (8,9068)	88,152 (48,0588)	72,674 (44,0767)
Visite 21 (Woche 25)					
1 (5,9) 27,000 (N/E)	29,000 (N/E)	2,000 (N/E)	23 (71,9) 15,478 (8,9068)	86,813 (80,8475)	71,335 (81,3468)
Visite 22 (Woche 26)					
1 (5,9) 27,000 (N/E)	31,000 (N/E)	4,000 (N/E)	22 (68,8) 15,136 (8,9606)	62,709 (46,4793)	47,573 (44,5927)
Visite 23 (Woche 27), Ausschleichphase					
1 (5,9) 27,000 (N/E)	35,000 (N/E)	8,000 (N/E)	5 (15,6) 13,400 (6,9228)	57,400 (31,1817)	44,000 (33,9614)

Placebo (N = 17)			Avatrombopag (N = 32)		
Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a
Visite 24 (Woche 28), Ausschleichphase					
1 (5,9) 27,000 (N/E)	33,000 (N/E)	6,000 (N/E)	4 (12,5) 12,625 (7,7392)	64,000 (6,0553)	51,375 (12,0511)
Visite 25 (Woche 29), Ausschleichphase					
1 (5,9) 27,000 (N/E)	37,000 (N/E)	10,000 (N/E)	3 (9,4) 14,833 (7,7835)	35,667 (24,8261)	20,833 (27,2596)
Visite 26 (Woche 30), Ausschleichphase					
1 (5,9) 27,000 (N/E)	33,000 (N/E)	6,000 (N/E)	2 (6,3) 10,000 (5,6569)	22,500 (21,9203)	12,500 (27,5772)
Visite 27 (Woche 31), <i>Follow-Up</i>					
1 (5,9) 27,000 (N/E)	35,000 (N/E)	8,000 (N/E)	6 (18,8) 14,583 (6,8368)	72,667 (28,0690)	58,083 (23,9362)
Visite 28 (Woche 32), <i>Follow-Up</i>					
1 (5,9) 27,000 (N/E)	32,000 (N/E)	5,000 (N/E)	7 (21,9) 15,786 (7,0051)	66,429 (42,1500)	50,643 (40,4287)
Visite 29 (Woche 33), <i>Follow-Up</i>					
1 (5,9) 27,000 (N/E)	31,000 (N/E)	4,000 (N/E)	6 (18,8) 14,583 (6,8368)	62,000 (34,0353)	47,417 (39,7132)
Visite 30 (Woche 34), <i>Follow-Up</i>					
1 (5,9) 27,000 (N/E)	32,000 (N/E)	5,000 (N/E)	7 (21,9) 15,786 (7,0051)	73,000 (35,6511)	57,214 (35,1412)
EOT					
17 (100,0) 12,712 (7,8422)	12,118 (9,7268)	-0,594 (5,3280)	32 (100,0) 14,063 (8,6368)	70,522 (78,2740)	56,459 (74,6366)
<p>Die Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite ist deskriptiv dargestellt. Dabei ist der Ausgangswert der gemittelte Wert der <i>Screening</i>-Visite und der Visite 2 (Tag 1). Der EOT-Wert für die Kernstudie ist als der letzte berichtete Wert am Tag oder vor dem Tag der letzten Dosierung in der Kernstudie definiert. Für jede Visite beziehen sich der Ausgangswert, der Wert zur Visite und die Veränderung zum Ausgangswert auf die Studienteilnehmer mit berichteten Werten zu der jeweiligen Visite.</p> <p>a: Thrombozytenwerte angegeben als Wert $\times 10^9/L$.</p> <p>EOT: <i>End-of-Treatment</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit berichteten Werten, die in die Analyse eingegangen sind; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>); SD: Standardabweichung</p>					

Die Thrombozytenausgangswerte der Studie 302 sind mit $12,712 \times 10^9/L$ in der Placebo-Gruppe und $14,063 \times 10^9/L$ in der Avatrombopag-Gruppe miteinander vergleichbar. Während die Thrombozytenwerte der Studienteilnehmer der Placebo-Gruppe jedoch im Wesentlichen unverändert im Vergleich zum Ausgangswert blieben, konnte in der Avatrombopag-Gruppe

eine deutliche Erhöhung der Werte ab der Visite 4 (Tag 8) und über die gesamte sechsmonatige Behandlungsphase hinweg festgestellt werden (Tabelle 4-44). Bei der EOT-Visite der Kernstudie zeigten Studienteilnehmer der Placebo-Gruppe eine mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert von $-0,594 \times 10^9/L$, wohingegen in der Avatrombopag-Gruppe eine mittlere Veränderung von $56,459 \times 10^9/L$ berichtet wurde. Dabei liegt während der sechsmonatigen Behandlungsphase der Kernstudie die Mehrheit der beobachteten Thrombozytenwerte für die Avatrombopag-Gruppe im anvisierten Zielbereich zwischen $\geq 50 \times 10^9/L$ und $\leq 150 \times 10^9/L$. Dies unterstreicht den langfristigen Therapieerfolg von Avatrombopag bei der Behandlung von Patienten mit einer chronischen ITP.

Die Erhöhung der Thrombozytenwerte konnte auch in der Extensionsphase der Studie 302 beobachtet werden, allerdings sind die Ergebnisse für spätere Zeitpunkte variabler, aber aufgrund der niedrigen Zahl der über einen so langen Zeitraum hinweg beobachteten Studienteilnehmer auch schwierig zu interpretieren (Tabelle 4-110). Zur EOT-Visite der Extensionsphase zeigten die Studienteilnehmer eine mittlere Veränderung von $32,873 \times 10^9/L$ im Vergleich zum Ausgangswert für die gesamte mFAS-Population bzw. eine Veränderung von $28,333 \times 10^9/L$ für die in der Kernstudie mit Placebo vorbehandelten Studienteilnehmer und eine Veränderung von $35,710 \times 10^9/L$ für die in der Kernstudie mit Avatrombopag vorbehandelten Studienteilnehmer.

Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der supportiven Studie 305

Die supportive Studie 305 ist eine vergleichende Studie zwischen Avatrombopag und Eltrombopag bei erwachsenen Patienten mit primärer chronischer ITP, die einen durchschnittlichen Thrombozytenausgangswert $< 30 \times 10^9/L$ und mindestens eine vorhergehende ITP-Therapie erhalten hatten. Diese Studie wurde aufgrund von Rekrutierungsproblemen abgebrochen, aber unterstützt als supportive Studie die Zulassung von Avatrombopag in der hier relevanten Indikation [6]. Die Studienergebnisse der Studie 305 in Bezug auf die Änderung der Thrombozytenwerte werden daher basierend auf dem Studienbericht [4] nur ergänzend und in zusammenfassender Form im Folgenden dargestellt.

In der Kernstudie 305 wurden insgesamt zwölf Studienteilnehmer mit Avatrombopag und elf Studienteilnehmer mit Eltrombopag behandelt. Dabei war der mittlere Thrombozytenausgangswert in der Avatrombopag-Gruppe mit $13,0 \times 10^9/L$ niedriger als in der Eltrombopag-Gruppe mit $18,2 \times 10^9/L$. Eine leichte Erhöhung der Thrombozytenwerte konnte bereits ab der Visite 3 (Tag 5) festgestellt werden. Zur Visite 5 (Woche 2) beträgt die mittlere Veränderung der Thrombozytenwerte im Vergleich zum Ausgangswert in der Avatrombopag-Gruppe $184,8 \times 10^9/L$, in der Eltrombopag-Gruppe lag diese im Vergleich dazu bei $91,6 \times 10^9/L$.

Im Verlauf der Studie wurde eine Erhöhung der Thrombozytenwerte in beiden Behandlungsgruppen berichtet, wobei es einen Trend zu höheren Thrombozytenwerten in der Avatrombopag-Gruppe gibt. Während der Kernstudie 305 liegt die Mehrheit der beobachteten Thrombozytenwerte für beide Behandlungsgruppen im anvisierten Zielbereich zwischen $\geq 50 \times 10^9/L$ und $\leq 150 \times 10^9/L$. Darüber hinaus zeigten fünf Studienteilnehmer (45,5 %) in der Eltrombopag-Gruppe keine Antwort auf die Studienmedikation und schieden daher aufgrund

eines nicht ausreichenden therapeutischen Effekts frühzeitig aus der Kernstudie 305 aus. In der Avatrombopag-Gruppe betraf dies nur dagegen nur einen Studienteilnehmer (8,3 %).

Obwohl diese Ergebnisse auf limitierten Daten beruhen, kann man dennoch, auch unter Berücksichtigung weiterer Analysen (siehe Abschnitt 4.4.2), von einer mindestens vergleichbaren Wirksamkeit der TRA Avatrombopag und Eltrombopag ausgehen.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studie 302 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4.3.4 Thrombozytenansprechen

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunktes „Thrombozytenansprechen“

Studie	Operationalisierung
302	<p>Thrombozytenwerte wurden durch lokale Labore gemessen und die Ergebnisse, wie auch jede begleitende Medikation, im CRF eingetragen.</p> <p><i>Bezugszeitraum und Analysepopulation:</i></p> <p>Ein Thrombozytenansprechen ist definiert als ein Thrombozytenwert $\geq 50 \times 10^9/L$. Dabei wurde ein Thrombozytenwert innerhalb von acht Wochen nach einer Notfall-Therapie als Non-Response für die entsprechende Visite gewertet. Dieser Endpunkt wurde für alle Visiten zwischen der Visite 3 (Tag 5) und Visite 22 (Woche 26) der Kernstudie erfasst. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht.</p> <p><i>Stratifizierung:</i></p> <p>Der Endpunkt wird deskriptiv dargestellt.</p> <p><i>Umgang mit fehlenden Werten:</i></p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer mit einem Thrombozytenansprechen
CRF: Prüfbogen (Case Report Form); FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention To Treat	

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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Thrombozytenansprechen“ 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
302	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie 302 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „Thrombozytenansprechen“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven Statistik. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als hoch 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.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Thrombozytenansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo (N = 17)			Avatrombopag (N = 32)		
	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Kernstudie 302						
Visite 3 (Tag 5)	0	17 (100,0)	0	5 (16,7)	25 (83,3)	2 (6,3)
Visite 4 (Tag 8)	0	17 (100,0)	0	21 (65,6)	11 (34,4)	0

	Placebo (N = 17)			Avatrombopag (N = 32)		
	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Visite 5 (Woche 2)	0	17 (100,0)	0	22 (68,8)	10 (31,3)	0
Visite 6 (Woche 3)	0	16 (100,0)	1 (5,9)	18 (56,3)	14 (43,8)	0
Visite 7 (Woche 4)	0	16 (100,0)	1 (5,9)	14 (43,8)	18 (56,3)	0
Visite 8 (Woche 6)	1 (7,1)	13 (92,9)	3 (17,6)	20 (66,7)	10 (33,3)	2 (6,3)
Visite 9 (Woche 8)	0	7 (100,0)	10 (58,8)	12 (40,0)	18 (60,0)	2 (6,3)
Visite 10 (Woche 10)	0	4 (100,0)	13 (76,5)	17 (56,7)	13 (43,3)	2 (6,3)
Visite 11 (Woche 12)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	17 (60,7)	11 (39,3)	4 (12,5)
Visite 12 (Woche 14)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	12 (48,0)	13 (52,0)	7 (21,9)
Visite 13 (Woche 16)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	15 (53,6)	13 (46,4)	4 (12,5)
Visite 14 (Woche 18)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	13 (52,0)	12 (48,0)	7 (21,9)
Visite 15 (Woche 19)	0	2 (100,0)	15 (88,2)	12 (50,0)	12 (50,0)	8 (25,0)
Visite 16 (Woche 20)	0	2 (100,0)	15 (88,2)	12 (54,5)	10 (45,5)	10 (31,3)
Visite 17 (Woche 21)	0	2 (100,0)	15 (88,2)	17 (68,0)	8 (32,0)	7 (21,9)
Visite 18 (Woche 22)	0	2 (100,0)	15 (88,2)	13 (59,1)	9 (40,9)	10 (31,3)
Visite 19 (Woche 23)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	12 (52,2)	11 (47,8)	9 (28,1)
Visite 20 (Woche 24)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	15 (65,2)	8 (34,8)	9 (28,1)
Visite 21 (Woche 25)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	15 (65,2)	8 (34,8)	9 (28,1)
Visite 22 (Woche 26)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	13 (59,1)	9 (40,9)	10 (31,3)

a: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf die Anzahl der Studienteilnehmer mit berichteten Werten
b: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N
N: Anzahl der Studienteilnehmer (Full Analysis Set); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N oder die Anzahl der Studienteilnehmer mit berichteten Werten

Ein Thrombozytenansprechen ist definiert als ein Thrombozytenwert $\geq 50 \times 10^9/L$, wobei eine Notfall-Therapie innerhalb von acht Wochen als Non-Response für die entsprechende Visite gewertet wurde. Während in der Placebo-Gruppe nur ein Studienteilnehmer zu einem singulären Zeitpunkt (Woche 6) ein Thrombozytenansprechen nach dieser Definition hatte, wurde dieser Endpunkt beispielsweise an Tag 8 von 21 Studienteilnehmern (65,6 %) in der Avatrombopag-Gruppe erreicht (Tabelle 4-47). Darüber hinaus wurden Responder unter den mit Avatrombopag behandelten Studienteilnehmern über die gesamte sechsmonatige Behandlungsdauer der Kernstudie hinweg beobachtet.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3). Für die Studie 305 liegen darüber hinaus keine Ergebnisse für diesen Endpunkt vor.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studie 302 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.5 Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen

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

Ergebnisse der Studie 302

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunktes „Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen“

Studie	Operationalisierung
302	<p>Blutungen wurden im CRF dokumentiert und dabei anhand der WHO-Blutungsskala (siehe Tabelle 4-7) klassifiziert.</p> <p><i>Bezugszeitraum und Analysepopulation:</i></p> <p>Bei diesem Endpunkt wurden die Inzidenz und der Schweregrad von Blutungsereignissen erfasst, die mit einer chronischen ITP assoziiert sind. Dies schließt Blutungen, Petechien und blaue Flecken ein. Die Bewertung des Schweregrads erfolgte anhand des WHO-Blutungsgrades. Blutungsereignisse wurden über den gesamten Studienzeitraum hinweg erfasst. Sollte ein Studienteilnehmer mehrere Blutungsereignisse gehabt haben, zählte nur der höchste Blutungsgrad. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht.</p> <p><i>Stratifizierung:</i></p> <p>Die Analyse wurde nicht stratifiziert durchgeführt.</p> <p><i>Umgang mit fehlenden Werten:</i></p> <p>Es gibt keine fehlenden Werte.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OR, RR und RD, p-Wert (Exakter Fisher-Test) für Blutungsereignisse, unabhängig vom WHO-Blutungsgrad und aufgeschlüsselt nach WHO-Blutungsgrad 1 bis 4 • p-Wert des Chi-Quadrat-Tests für Blutungsereignisse unabhängig vom WHO-Blutungsgrad • Ereigniszeitanalyse für Blutungsereignisse unabhängig vom WHO-Blutungsgrad: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kaplan-Meier-Kurve und mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses inklusive p-Wert des Log-Rank-Tests auf Basis des Kaplan-Meier-Schätzers ○ HR, p-Wert
<p>CRF: Prüfbogen (<i>Case Report Form</i>); FAS: <i>Full Analysis Set</i>; HR: Hazard Ratio; ITT: <i>Intention To Treat</i>; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; WHO: <i>World Health Organization</i></p>	

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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen“ 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
302	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie 302 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es gibt zwar keine fehlenden Werte, allerdings ist die Behandlungs- und Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlich. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%)	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Blutungsereignisse unabhängig vom Blutungsgrad^a				
Placebo				0,69 [0,21; 2,25] 0,83 [0,46; 1,50] -0,09 [-0,38; 0,20] 0,5639 (p-Wert Chi-Quadrat-Test: 0,5394)
17	9 (52,9)	8 (47,1)	0	
Avatrombopag				
32	14 (43,8)	18 (56,3)	0	
WHO-Blutungsgrad 1^b				
Placebo				0,47 [0,14; 1,55] 0,65 [0,34; 1,25] -0,19 [-0,47; 0,10] 0,2369
17	9 (52,9)	8 (47,1)	0	
Avatrombopag				
32	11 (34,4)	21 (65,6)	0	
WHO-Blutungsgrad 2^b				
Placebo				2,87 [0,13; 63,22] 2,73 [0,14; 53,78] 0,06 [-0,02; 0,15] 0,5374
17	0	17 (100,0)	0	
Avatrombopag				
32	2 (6,3)	30 (93,8)	0	
WHO-Blutungsgrad 3^b				
Placebo				1,67 [0,06; 43,14] 1,64 [0,07; 38,14] 0,03 [-0,03; 0,09] 1,0000
17	0	17 (100,0)	0	
Avatrombopag				
32	1 (3,1)	31 (96,9)	0	
WHO-Blutungsgrad 4^b				
Es traten keine Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 4 in der Kernstudie 302 auf.				
a: Studienteilnehmer mit mehreren Blutungsereignissen werden nur einmal gezählt.				
b: Studienteilnehmer mit mehreren Blutungsereignissen werden nur einmal in der Kategorie mit dem höchsten WHO-Blutungsgrad gezählt.				
Das OR und das RR wurden gegebenenfalls auf Basis einer Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel) berechnet. Der p-Wert beruht auf dem Exakten Fisher-Test. Für Blutungsereignisse unabhängig vom WHO-Blutungsgrad ist zusätzlich der p-Wert des Chi-Quadrat-Tests angegeben. Mit Ausnahme des p-Wertes des Chi-Quadrat-Tests wurden alle Effektschätzer <i>post-hoc</i> berechnet.				
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

Die Inzidenz von Blutungsereignissen während der sechsmonatigen Behandlungsphase der Kernstudie 302 ist mit 52,9 % in der Placebo-Gruppe und 43,8 % in der Avatrombopag-Gruppe im Wesentlichen vergleichbar (p-Wert des Chi-Quadrat-Tests: 0,5394). Dabei handelt es sich in der Mehrheit um Ereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 1, nur zwei bzw. ein Studienteilnehmer der Avatrombopag-Gruppe hatten ein Ereignis mit einem WHO-Blutungsgrad 2 oder 3 (siehe auch Tabelle 4-81). Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 4 wurden nicht berichtet (Tabelle 4-50). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass die Daten durch die ungefähr 2,6-fach kürzere Behandlungsdauer bzw. die ungefähr 2,1-fach kürzere Beobachtungsdauer in der Placebo-Gruppe im Vergleich zur Avatrombopag-Gruppe konfundiert sein können (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 und Bewertung des Verzerrungspotenzials in Tabelle 4-49). Es ist zudem zu beachten, dass in beiden Studienarmen neben der ITP-Begleitmedikation auch Notfall-Therapien erlaubt waren, wenn ein akuter Bedarf bestand, die Thrombozytenwerte zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6). Insgesamt ist nicht auszuschließen, dass diese Faktoren eine allgemeine Auswirkung auf die Inzidenzen der Blutungsereignisse hatten.

Ergänzend wird die in der nicht-finalen Version des SAP spezifizierte Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Blutungsereignis unabhängig vom WHO-Blutungsgrad dargestellt (Tabelle 4-51 und Abbildung 4-3). Hieraus ergibt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt, die mediane Zeit bis zum ersten Blutungsereignis in der Placebo-Gruppe beträgt 39,00 Tage (95 %-KI: 14,00; N/E], während die mediane Zeit bis zum ersten Blutungsereignis in der Avatrombopag-Gruppe nicht erreicht wurde. Allerdings ist auch dieses Ergebnis durch die hohe Anzahl zensierter Patienten vor allem in der Placebo-Gruppe konfundiert (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 und Bewertung des Verzerrungspotenzials in Tabelle 4-49).

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Ereigniszeitanalyse für Blutungsereignisse unabhängig vom WHO-Blutungsgrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo (N = 17)		Avatrombopag (N = 32)		Behandlungseffekt
n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
9 (52,9)	39,00 [14,00; N/E]	14 (43,8)	NE [28,00; N/E]	0,62 [0,26; 1,47] 0,2802
Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Der p-Wert beruht auf dem HR.				
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)				

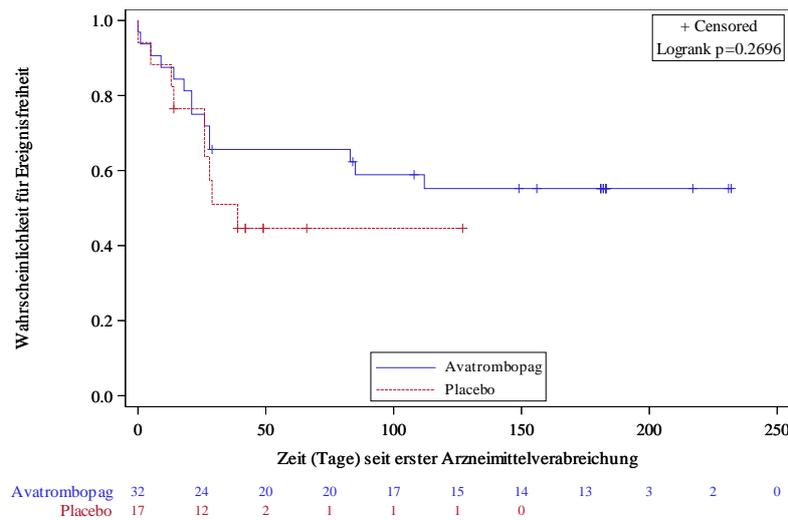


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Ereigniszeitanalyse für Blutungsereignisse unabhängig vom WHO-Blutungsgrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der supportiven Studie 305

Die supportive Studie 305 ist eine vergleichende Studie zwischen Avatrombopag und Eltrombopag bei erwachsenen Patienten mit primärer chronischer ITP, die einen durchschnittlichen Thrombozytenausgangswert $< 30 \times 10^9/L$ und mindestens eine vorhergehende ITP-Therapie erhalten hatten. Diese Studie wurde aufgrund von Rekrutierungsproblemen abgebrochen, aber unterstützt als supportive Studie die Zulassung von Avatrombopag in der hier relevanten Indikation [6]. Die Studienergebnisse der Studie 305 in Bezug auf die Inzidenz und den Schweregrad von Blutungsereignissen werden daher basierend auf dem Studienbericht [4] nur ergänzend und in zusammenfassender Form im Folgenden dargestellt.

In der Kernstudie 305 wurden insgesamt zwölf Studienteilnehmer mit Avatrombopag und elf Studienteilnehmer mit Eltrombopag behandelt. Während dieser Studienphase wurden in der Avatrombopag-Gruppe Blutungsereignisse für insgesamt sechs Studienteilnehmern (50,0 %) beobachtet, wohingegen der Anteil in der Eltrombopag-Gruppe mit neun Studienteilnehmern (81,8 %) deutlich höher ausfiel. Dabei gab es in der Avatrombopag-Gruppe zwei Studienteilnehmer (16,7 %) mit einem WHO-Blutungsgrad 1 und vier Studienteilnehmer (33,3 %) mit einem WHO-Blutungsgrad 2. In der Eltrombopag-Gruppe wurde für fünf Studienteilnehmer (45,5 %) ein Ereignis mit einem WHO-Blutungsgrad 1 und vier Studienteilnehmer (36,4 %) ein Ereignis mit einem WHO-Blutungsgrad 2 berichtet. Bei der Betrachtung dieser Anteile ist außerdem zu beachten, dass die durchschnittliche Behandlungsdauer in der Avatrombopag-Gruppe bei 15,63 Wochen und in der Eltrombopag-Gruppe bei 10,51 Wochen lag. Dieser ungefähr eineinhalbfache Unterschied ist im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass es mit fünf Studienteilnehmern (45,5 %) in der Eltrombopag-Gruppe mehr Abbrüche aufgrund eines nicht ausreichenden therapeutischen Effekts gab im Vergleich zu nur einem Studienteilnehmer (8,3 %) in der Avatrombopag-Gruppe. Die insgesamt kurze Behandlungsdauer beruht dagegen auf dem vorzeitigen Abbruch der Studie 305 aufgrund von Rekrutierungsproblemen.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studie 302 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.6 Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie erhielten

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie erhielten“

Studie	Operationalisierung
302	<p>Jede begleitende Medikation wurde im CRF eingetragen.</p> <p>Basierend auf der klinischen Einschätzung durch den Prüfarzt konnten Studienteilnehmer eine Notfall-Therapie erhalten. Notfall-Therapien wurden dann in Betracht gezogen, wenn ein akuter Bedarf bestand, die Thrombozytenwerte zu erhöhen, z. B. bei lebensbedrohenden Thrombozytopenien wie einem Thrombozytenwert $< 10 \times 10^9/L$, bei starken Blutungen oder bei klinischen Anzeichen oder Symptomen einer potenziellen Blutung (d. h. Schleimhautblutungen).</p> <p>Notfall-Therapien waren wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Hinzufügen jeder neuen ITP-Medikation oder Medikation zur Behandlung einer Thrombozytopenie, z. B. Kortikosteroide, IVIg, Anti-D-Immunglobulin, MMF, Azathioprin, Danazol, Dapson, Thrombozytentransfusion. Aufgrund der Tatsache, dass CsA ein Inhibitor des P-gp-vermittelten Transports ist, sollte die Einnahme von CsA, wenn möglich, vermieden werden, es sei denn, die Einnahme erschien medizinisch notwendig und/oder es gab keine andere geeignete alternative Behandlungsoption. • Jede Erhöhung der Dosierung einer ITP-Begleitmedikation im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt (<i>Baseline</i>). <p>TRA waren nicht zur Notfall-Therapie erlaubt.</p> <p><i>Bezugszeitraum und Analysepopulation:</i></p> <p>Dieser Endpunkt ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie innerhalb der sechsmonatigen Behandlungsdauer erhielten. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht.</p> <p><i>Stratifizierung:</i></p> <p>Die Analyse wurde nicht stratifiziert durchgeführt.</p>

<p><i>Umgang mit fehlenden Werten:</i> Es gibt keine fehlenden Werte.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OR, RR und RD, p-Wert (Exakter Fisher-Test) • Überblick über erhaltene Notfallmedikationen
<p>CRF: Prüfbogen (<i>Case Report Form</i>); CsA: Cyclosporin A; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; ITT: <i>Intention To Treat</i>; IVIg: Intravenös verabreichte Immunglobuline; MMF: Mycophenolat-Mofetil; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>

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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie erhielten“ 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
302	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie 302 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie erhielten“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es gibt zwar keine fehlenden Werte, allerdings ist die Behandlungs- und Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlich. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie erhielten“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie erhielten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%)	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Placebo				2,10 [0,38; 11,46] 1,86 [0,43; 7,98]
17	2 (11,8)	15 (88,2)	0	
Avatrombopag				0,10 [-0,11; 0,31] 0,4668
32	7 (21,9)	25 (78,1)	0	
Der p-Wert beruht auf dem Exakten Fisher-Test. Das OR und das RR wurden <i>post-hoc</i> berechnet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

Insgesamt erhielten zwei Studienteilnehmer (11,8 %) der Placebo-Gruppe und sieben Studienteilnehmer (21,9 %) der Avatrombopag-Gruppe eine Notfallmedikation während der sechsmonatigen Behandlungsphase. Das RR beträgt 1,86 [95 %-KI: 0,43; 7,98], die präspezifizierte RD beträgt 0,10 [95 %-KI: -0,11; 0,31]. Dabei ist der Behandlungseffekt nicht statistisch signifikant für diesen Endpunkt (p-Wert: 0,4668) (Tabelle 4-54). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass der geringere Anteil von mit Placebo behandelten Studienteilnehmern, die eine Notfall-Therapie erhielten, höchstwahrscheinlich auf die ungefähr 2,6-fach kürzere Behandlungsdauer bzw. die ungefähr 2,1-fach kürzere Beobachtungsdauer in der Placebo-Gruppe im Vergleich zur Avatrombopag-Gruppe zurückzuführen ist (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 und Bewertung des Verzerrungspotenzials in Tabelle 4-53).

Die folgende Tabelle 4-55 gibt einen Überblick über die erhaltene Notfallmedikation in den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-55: Überblick über Notfallmedikationen in der Kernstudie 302

	Placebo (N = 17) n (%)	Avatrombopag (N = 32) n (%)
Kernstudie 302		
Studienteilnehmer, die mindestens eine Notfallmedikation erhielten	2 (11,8)	7 (21,9)
Dapson	0	1 (3,1)
Humanes normales Immunglobulin	1 (5,9)	2 (6,3)
Methylprednisolon	0	2 (6,3)
Prednisolon	0	1 (3,1)

	Placebo (N = 17) n (%)	Avatrombopag (N = 32) n (%)
Prednison	0	2 (6,3)
Thrombozytentransfusion	1 (5,9)	1 (3,1)

N: Full Analysis Set-Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3). Für die Studie 305 liegen darüber hinaus keine Ergebnisse für diesen Endpunkt vor.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studie 302 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.7 Anteil der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzen

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzen“

Studie	Operationalisierung
302	<p>Jede begleitende Medikation inklusive der ITP-Begleitmedikation und deren Dosierung wurde im CRF eingetragen.</p> <p>Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation zu Studienbeginn erhielten, konnten diese Medikation abdosieren und letztlich absetzen. Dies konnte in der Kernstudie nur während der Studienphase der Reduktion der ITP-Begleitmedikation (Visite 8 bis 13) vorgenommen werden.</p> <p>Die folgenden ITP-Begleitmedikationen waren erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroide und/oder Azathioprin mit einer stabilen Dosierung für mindestens vier Wochen vor Randomisierung • MMF oder Danazol mit einer stabilen Dosierung für mindestens zwölf Wochen vor Randomisierung • CsA mit einer stabilen Dosierung für mindestens zwölf Wochen vor Randomisierung. Aufgrund der Tatsache, dass CsA ein Inhibitor des P-gp-vermittelten Transports ist, sollte die Einnahme von CsA, wenn möglich, vermieden werden, es sei denn, die Einnahme erschien

medizinisch notwendig und/oder es gab keine andere geeignete alternative Behandlungsoption.

Die Abdosierung der ITP-Begleitmedikation wurde auf Basis der Einschätzung des Prüfarztes durchgeführt und konnte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn die Thrombozytenwerte bei gleichbleibend $> 150 \times 10^9/L$ lagen. Die Abdosierung der ITP-Begleitmedikation war der Abdosierung der Studienmedikation vorzuziehen. Jede Abdosierung der ITP-Medikation sollte in einer kontrollierten Art und Weise geschehen, um einen exzessiven und unsicheren Abfall der Thrombozytenwerte des Studienteilnehmers zu vermeiden. Bei der Abdosierung der ITP-Begleitmedikation sollten folgende Regeln beachtet werden:

- Thrombozytenwert $\leq 150 \times 10^9/L$: Beibehalten der derzeitigen Dosis
- Thrombozytenwert $> 150 \times 10^9/L$ bis $\leq 250 \times 10^9/L$: Abdosierung, ≤ 25 % der initialen Dosierung für 14 Tage
- Thrombozytenwert $> 250 \times 10^9/L$: Abdosierung, ≤ 50 % der initialen Dosierung für 14 Tage
- Die Abdosierung der ITP-Begleitmedikation erfolgte nicht schneller als einmal alle 14 Tage.
- Wenn ein Studienteilnehmer zwei oder mehr ITP-Begleitmedikationen erhielt, wurde nur eine Medikation auf einmal abdosiert.
- Dabei wurde bevorzugt eine ITP-Begleitmedikation abgesetzt, bevor eine zweite ITP-Begleitmedikation abdosiert wurde, es sei denn, der Prüfarzt erachtete es als vorteilhaft für den Studienteilnehmer, weiterhin niedrig dosierte Steroide zu erhalten.
- Keine Abdosierung durfte größer als 25 bis 50 % der initialen Dosierung der ITP-Begleitmedikation sein, es sei denn, der Studienteilnehmer erhielt eine niedrige Dosierung einer ITP-Begleitmedikation, die abdosiert werden sollte.

Hatte ein Studienteilnehmer einen Thrombozytenwert $> 250 \times 10^9/L$ und erfolgte eine Abdosierung einer ITP-Begleitmedikation, durfte die Studienmedikation (Avatrombopag) nicht abgesetzt werden, um einen gefährlichen Abfall der Thrombozytenwerte zu vermeiden.

Bezugszeitraum und Analysepopulation:

Dieser Endpunkt wurde im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt (*Baseline*) erhoben. Studienteilnehmer mit einer Notfall-Therapie während der sechsmonatigen Behandlungsphase wurden als Non-Responder gewertet. Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt hatten, keine Notfall-Therapie während der sechsmonatigen Behandlungsphase erhielten, und die mindestens eine ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt während der Erhaltungsphase der Kernstudie nicht mehr erhielten, wurden als Responder gewertet. Studienteilnehmer, die vor der Erhaltungsphase aus der Kernstudie ausgeschieden sind, wurden als Non-Responder angesehen. Dabei fließen nur Studienteilnehmer mit einer ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt in die Analyse ein.

Stratifizierung:

Die Analyse wurde nicht stratifiziert durchgeführt.

Umgang mit fehlenden Werten:

Es gibt keine fehlenden Werte. Studienteilnehmer, die vor der Erhaltungsphase aus der Kernstudie ausgeschieden sind, wurden als Non-Responder angesehen.

Darstellung im Dossier:

- OR, RR und RD, p-Wert (Exakter Fisher-Test)

CRF: Prüfbogen (*Case Report Form*); CsA: Cyclosporin A; MMF: Mycophenolat-Mofetil; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzten“ 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
302	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie 302 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzten“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Aufgrund der Definition des Endpunktes fließen dabei nur Studienteilnehmer mit einer ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt in die Analyse ein. Insgesamt wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine fehlenden Werte, und vorzeitig aus der Studie ausgeschiedene Studienteilnehmer wurden dem SAP entsprechend konservativ als Non-Responder gewertet. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzten“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Anteil der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%)	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Placebo				4,20 [0,19; 93,08] 3,50 [0,20; 59,85]
7	0	7 (100,0)	0	
Avatrombopag				0,20 [-0,00; 0,40] 0,5227
15	3 (20,0)	12 (80,0)	0	
Das OR und das RR wurden auf Basis einer Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel) berechnet. Der p-Wert beruht auf dem Exakten Fisher-Test. Das OR und das RR wurden <i>post-hoc</i> berechnet.				
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer mit einer ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt; n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

Für die Analyse dieses Wirksamkeitsendpunktes gingen insgesamt 22 Studienteilnehmer mit einer ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt ein. Dabei hatten sieben der 17 Studienteilnehmer der Placebo-Gruppe (41,2 %) und 15 der 32 Studienteilnehmer der Avatrombopag-Gruppe (46,9 %) eine ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt (Tabelle 4-14 und Tabelle 4-17).

Während kein Studienteilnehmer der Placebo-Gruppe als Responder kategorisiert werden kann, konnten drei Studienteilnehmer (20,0 %) der Avatrombopag-Gruppe ihre ITP-Begleitmedikation absetzen. Das RR beträgt 3,50 [95 %-KI: 0,20; 59,85], die präspezifizierte RD beträgt 0,20 [95 %-KI: -0,00; 0,40]. Dabei ist der Behandlungseffekt aber nicht statistisch signifikant für diesen Endpunkt (p-Wert: 0,5227), was sehr wahrscheinlich auf die geringe Anzahl der in die Analyse eingegangenen Studienteilnehmer zurückzuführen ist (Tabelle 4-58).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3). Für die Studie 305 liegen darüber hinaus keine Ergebnisse für diesen Endpunkt vor.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studie 302 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.8 EQ-5D-VAS

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunktes „EQ-5D-VAS“

Studie	Operationalisierung
302	<p>Die EQ-5D-VAS ist Teil des EQ-5D-Fragebogens, auf der der Studienteilnehmer den aktuellen Gesundheitsstatus vom schlechtesten Gesundheitszustand (0) bis zum bestmöglichen Gesundheitszustand (100) eintragen konnte.</p> <p><i>Bezugszeitraum und Analysepopulation:</i></p> <p>Der EQ-5D wurde zum Ausgangszeitpunkt (Ausgangswert; Visite 2; Tag 1) sowie im Verlauf der sechsmonatigen Behandlungsphase der Kernstudie während der Reduktion der ITP-Begleitmedikation (Visite 11; Woche 12) und zum Abschluss der Behandlung (Visite 22; Woche 26) erhoben. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht. Darüber hinaus wurde der EQ-5D nur erhoben, falls eine validierte Version in der jeweiligen Landessprache vorlag.</p> <p><i>Stratifizierung:</i></p> <p>Der Endpunkt wird deskriptiv dargestellt.</p> <p><i>Umgang mit fehlenden Werten:</i></p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausgangswert, Wert zur jeweiligen Visite und Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert auf Basis des MW (SD)
<p>EQ-5D: <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; ITT: <i>Intention To Treat</i>; MW: <i>Mittelwert</i>; SD: <i>Standardabweichung</i>; VAS: <i>Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)</i></p>	

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 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ 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
302	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie 302 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „EQ-5D-VAS“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven Statistik. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „EQ-5D-VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo (N = 17)			Avatrombopag (N = 32)		
Ausgangswert	Wert zur Visite	Veränderung zum Ausgangswert	Ausgangswert	Wert zur Visite	Veränderung zum Ausgangswert
Berichtete Werte: n (%) MW (SD)	Berichtete Werte: n (%) MW (SD)	Analysierte Werte: n (%) MW (SD)	Berichtete Werte: n (%) MW (SD)	Berichtete Werte: n (%) MW (SD)	Analysierte Werte: n (%) MW (SD)
Kernstudie 302					
Ausgangswert					
17 (100,0) 76,1 (14,15)			30 (93,8) 77,3 (15,29)		

Placebo (N = 17)			Avatrombopag (N = 32)		
Ausgangswert	Wert zur Visite	Veränderung zum Ausgangswert	Ausgangswert	Wert zur Visite	Veränderung zum Ausgangswert
Visite 11 (Woche 12)					
3 (17,6)	3 (17,6)	3 (17,6)	24 (75,0)	26 (81,3)	24 (75,0)
68,3 (12,58)	55,0 (25,98)	-13,3 (17,56)	77,6 (13,32)	69,4 (25,19)	-8,8 (25,87)
Visite 22 (Woche 26)					
1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	19 (59,4)	21 (65,6)	19 (59,4)
70,0 (N/E)	40,0 (N/E)	-30,0 (N/E)	76,3 (13,93)	77,7 (15,59)	0,6 (7,65)
MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>); SD: Standardabweichung					

Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte lassen sich keine Aussagen aus diesem Endpunkt ableiten (Tabelle 4-61).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3). Für die Studie 305 liegen darüber hinaus keine Ergebnisse für diesen Endpunkt vor.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studie 302 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.9 SF-36

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunktes „SF-36“

Studie	Operationalisierung
302	Die acht Domänen des SF-36 (Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperlicher Schmerz, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden) wurden basierend auf den 36 individuellen Items dieses Fragebogens berechnet und auf eine Skala von 0 bis 100

transformiert. Aus diesen transformierten Werten wurden darüber hinaus die Summenskalen PCS und MCS berechnet.

Bezugszeitraum und Analysepopulation:

Der SF-36 wurde zum Ausgangszeitpunkt (Ausgangswert; Visite 2; Tag 1) sowie im Verlauf der sechsmonatigen Behandlungsphase der Kernstudie während der Reduktion der ITP-Begleitmedikation (Visite 11; Woche 12) und zum Abschluss der Behandlung (Visite 22; Woche 26) erhoben. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht. Darüber hinaus wurde der SF-36 nur erhoben, falls eine validierte Version in der jeweiligen Landessprache vorlag.

Stratifizierung:

Der Endpunkt wird deskriptiv dargestellt.

Umgang mit fehlenden Werten:

Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.

Darstellung im Dossier:

- Ausgangswert, Wert zur jeweiligen Visite und Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert auf Basis des MW (SD)

FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention To Treat; MCS: Psychische Summenskala (Mental Component Summary); MW: Mittelwert; PCS: Körperliche Summenskala (Physical Component Summary); SD: Standardabweichung; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short Term Health Survey

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 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SF-36“ 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
302	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie 302 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „SF-36“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven

Statistik. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „SF-36“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo (N = 17)			Avatrombopag (N = 32)		
Ausgangswert	Wert zur Visite	Veränderung zum Ausgangswert	Ausgangswert	Wert zur Visite	Veränderung zum Ausgangswert
Berichtete Werte: n (%) MW (SD)	Berichtete Werte: n (%) MW (SD)	Analysierte Werte: n (%) MW (SD)	Berichtete Werte: n (%) MW (SD)	Berichtete Werte: n (%) MW (SD)	Analysierte Werte: n (%) MW (SD)
Kernstudie 302					
Körperliche Funktionsfähigkeit					
Ausgangswert					
17 (100,0) 75,6 (27,44)			31 (96,9) 76,7 (22,81)		
Visite 11 (Woche 12)					
3 (17,6) 65,0 (10,00)	3 (17,6) 66,7 (2,89)	3 (17,6) 1,7 (10,41)	25 (78,1) 78,8 (20,68)	26 (81,3) 82,7 (18,29)	25 (78,1) 4,2 (15,39)
Visite 22 (Woche 26)					
1 (5,9) 65,0 (N/E)	1 (5,9) 75,0 (N/E)	1 (5,9) 10,0 (N/E)	21 (65,6) 80,4 (18,29)	21 (65,6) 82,6 (20,95)	21 (65,6) 2,2 (17,95)
Körperliche Rollenfunktion					
Ausgangswert					
17 (100,0) 66,5 (30,37)			32 (100,0) 66,0 (26,13)		
Visite 11 (Woche 12)					
3 (17,6) 43,8 (16,54)	3 (17,6) 54,2 (3,61)	3 (17,6) 10,4 (13,01)	26 (81,3) 66,6 (25,67)	26 (81,3) 78,6 (20,85)	26 (81,3) 12,0 (21,93)
Visite 22 (Woche 26)					
1 (5,9) 25,0 (N/E)	1 (5,9) 50,0 (N/E)	1 (5,9) 25,0 (N/E)	21 (65,6) 61,9 (24,99)	21 (65,6) 75,3 (20,20)	21 (65,6) 13,4 (20,28)
Körperlicher Schmerz					
Ausgangswert					
17 (100,0) 67,6 (26,33)			31 (96,9) 73,0 (25,96)		

Placebo (N = 17)			Avatrombopag (N = 32)		
Ausgangswert	Wert zur Visite	Veränderung zum Ausgangswert	Ausgangswert	Wert zur Visite	Veränderung zum Ausgangswert
Visite 11 (Woche 12)					
3 (17,6) 64,0 (31,58)	3 (17,6) 55,7 (16,80)	3 (17,6) -8,3 (36,23)	25 (78,1) 70,4 (25,30)	26 (81,3) 74,3 (23,49)	25 (78,1) 4,5 (21,94)
Visite 22 (Woche 26)					
1 (5,9) 41,0 (N/E)	1 (5,9) 52,0 (N/E)	1 (5,9) 11,0 (N/E)	21 (65,6) 69,3 (25,15)	21 (65,6) 76,0 (23,73)	21 (65,6) 6,6 (22,70)
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung					
Ausgangswert					
17 (100,0) 52,3 (17,31)			31 (96,9) 56,9 (23,10)		
Visite 11 (Woche 12)					
3 (17,6) 48,0 (15,10)	3 (17,6) 44,7 (7,51)	3 (17,6) -3,3 (7,64)	25 (78,1) 57,3 (22,30)	26 (81,3) 62,7 (19,68)	25 (78,1) 5,8 (13,40)
Visite 22 (Woche 26)					
1 (5,9) 32,0 (N/E)	1 (5,9) 25,0 (N/E)	1 (5,9) -7,0 (N/E)	21 (65,6) 54,2 (22,42)	21 (65,6) 61,3 (19,87)	21 (65,6) 7,1 (15,48)
Vitalität					
Ausgangswert					
17 (100,0) 58,1 (21,51)			32 (100,0) 57,8 (21,82)		
Visite 11 (Woche 12)					
3 (17,6) 41,7 (25,26)	3 (17,6) 45,8 (13,01)	3 (17,6) 4,2 (13,01)	26 (81,3) 59,4 (19,70)	26 (81,3) 66,8 (17,83)	26 (81,3) 7,5 (19,12)
Visite 22 (Woche 26)					
1 (5,9) 12,5 (N/E)	1 (5,9) 43,8 (N/E)	1 (5,9) 31,3 (N/E)	21 (65,6) 58,6 (21,60)	21 (65,6) 65,2 (11,11)	21 (65,6) 6,5 (22,23)
Soziale Funktionsfähigkeit					
Ausgangswert					
17 (100,0) 73,5 (24,16)			32 (100,0) 74,2 (21,05)		
Visite 11 (Woche 12)					
3 (17,6) 70,8 (26,02)	3 (17,6) 58,3 (14,43)	3 (17,6) -12,5 (37,50)	26 (81,3) 74,0 (19,66)	26 (81,3) 85,1 (15,42)	26 (81,3) 11,1 (20,10)
Visite 22 (Woche 26)					
1 (5,9) 62,5 (N/E)	1 (5,9) 50,0 (N/E)	1 (5,9) -12,5 (N/E)	21 (65,6) 72,6 (19,21)	21 (65,6) 83,9 (17,29)	21 (65,6) 11,3 (27,07)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Placebo (N = 17)			Avatrombopag (N = 32)		
Ausgangswert	Wert zur Visite	Veränderung zum Ausgangswert	Ausgangswert	Wert zur Visite	Veränderung zum Ausgangswert
Emotionale Rollenfunktion					
Ausgangswert					
17 (100,0) 71,6 (27,96)			32 (100,0) 75,8 (26,89)		
Visite 11 (Woche 12)					
3 (17,6) 58,3 (22,05)	3 (17,6) 52,8 (9,62)	3 (17,6) -5,6 (17,35)	26 (81,3) 76,0 (26,60)	26 (81,3) 85,6 (17,88)	26 (81,3) 9,6 (21,30)
Visite 22 (Woche 26)					
1 (5,9) 41,7 (N/E)	1 (5,9) 41,7 (N/E)	1 (5,9) 0,0 (N/E)	21 (65,6) 72,6 (26,89)	21 (65,6) 80,6 (20,13)	21 (65,6) 7,9 (21,65)
Psychisches Wohlbefinden					
Ausgangswert					
17 (100,0) 68,2 (17,85)			32 (100,0) 67,5 (17,27)		
Visite 11 (Woche 12)					
3 (17,6) 46,7 (15,28)	3 (17,6) 55,0 (5,00)	3 (17,6) 8,3 (10,41)	26 (81,3) 67,5 (16,87)	26 (81,3) 76,2 (12,91)	26 (81,3) 8,7 (13,46)
Visite 22 (Woche 26)					
1 (5,9) 30,0 (N/E)	1 (5,9) 60,0 (N/E)	1 (5,9) 30,0 (N/E)	21 (65,6) 64,5 (17,10)	21 (65,6) 72,9 (15,13)	21 (65,6) 8,3 (18,53)
PCS					
Ausgangswert					
17 (100,0) 46,0 (9,88)			32 (100,0) 47,2 (9,24)		
Visite 11 (Woche 12)					
3 (17,6) 43,6 (4,61)	3 (17,6) 43,4 (2,53)	3 (17,6) -0,2 (5,45)	26 (81,3) 47,4 (8,59)	26 (81,3) 48,9 (8,93)	26 (81,3) 1,6 (7,16)
Visite 22 (Woche 26)					
1 (5,9) 39,2 (N/E)	1 (5,9) 41,9 (N/E)	1 (5,9) 2,6 (N/E)	21 (65,6) 47,1 (8,59)	21 (65,6) 49,4 (8,24)	21 (65,6) 2,3 (7,77)
MCS					
Ausgangswert					
17 (100,0) 45,5 (9,80)			32 (100,0) 45,8 (10,06)		

Placebo (N = 17)			Avatrombopag (N = 32)		
Ausgangswert	Wert zur Visite	Veränderung zum Ausgangswert	Ausgangswert	Wert zur Visite	Veränderung zum Ausgangswert
Visite 11 (Woche 12)					
3 (17,6)	3 (17,6)	3 (17,6)	26 (81,3)	26 (81,3)	26 (81,3)
36,9 (10,58)	36,8 (5,04)	-0,1 (7,42)	45,9 (9,43)	51,2 (6,75)	5,3 (7,92)
Visite 22 (Woche 26)					
1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	21 (65,6)	21 (65,6)	21 (65,6)
26,6 (N/E)	34,4 (N/E)	7,8 (N/E)	44,3 (9,52)	49,1 (8,06)	4,8 (11,18)

MCS: Psychische Summenskala (*Mental Component Summary*); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmer (*Full Analysis Set*); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (*Not Estimable*); PCS: Körperliche Summenskala (*Physical Component Summary*); SD: Standardabweichung;

Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte können keine Aussagen zum Behandlungseffekt aus diesem Endpunkt abgeleitet werden (Tabelle 4-64). Für Studienteilnehmer der Avatrombopag-Gruppe lässt sich jedoch festhalten, dass die durchschnittliche Veränderung ihrer Werte im Vergleich zum Ausgangswert für beide Messzeitpunkte positiv ist, also eine Verbesserung der Lebensqualität darstellt. Dies gilt sowohl für die einzelnen Domänen, als auch für die Summenskalen. Dabei liegt die Rücklaufquote in der Avatrombopag-Gruppe für die Visite 11 bei 81,3 % und für die Visite 22 bei 65,6 % (Tabelle 4-64). Außerdem unterstützen die Ausgangswerte der Patienten zu Beginn der Studie 302 die Beobachtung, dass bei der Anwendung von Messinstrumenten für die Lebensqualität wie dem SF-36 geringere Werte für Patienten mit einer ITP im Vergleich zur Normalbevölkerung verzeichnet werden. Die Reduktion der Lebensqualität ist dabei ähnlich stark ausgeprägt wie bei Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen bzw. sogar Krebserkrankungen [26].

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3). Für die Studie 305 liegen darüber hinaus keine Ergebnisse für diesen Endpunkt vor.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studie 302 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.10 Gesundheitsökonomische Parameter

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunktes „Gesundheitsökonomische Parameter“

Studie	Operationalisierung
302	<p>Bei der Erhebung der gesundheitsökonomischen Parameter wurden folgende Aspekte einzeln berücksichtigt und im CRF eingetragen: Hospitalisierung, Notfallversorgung, Arztvisite, häusliche Gesundheitspflege, Fehltage am Arbeitsplatz, Fehltage in der Schule sowie verpasste oder aufgeschobene soziale und sportliche Aktivitäten, Freizeitaktivitäten oder Freiwilligenarbeit.</p> <p><i>Bezugszeitraum und Analysepopulation:</i></p> <p>Dieser Endpunkt wurde für alle Visiten zwischen der Visite 3 (Tag 5) und Visite 22 (Woche 26) der Kernstudie erfasst. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht.</p> <p><i>Stratifizierung:</i></p> <p>Der Endpunkt wird deskriptiv dargestellt.</p> <p><i>Umgang mit fehlenden Werten:</i></p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für binäre Endpunkte: Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis • Für kontinuierliche Endpunkte: Anzahl der Fehltage bzw. der verpassten oder aufgeschobenen Aktivitäten
CRF: Prüfbogen (Case Report Form); FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention To Treat	

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 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsökonomische Parameter“ 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
302	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie 302 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „Gesundheitsökonomische Parameter“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven Statistik. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als hoch einzustufen.

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

Insgesamt ist die Anzahl der berichteten Ereignisse bzw. Tage für die einzelnen gesundheitsökonomischen Parameter gering. Darüber hinaus können aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte, vor allem in der Placebo-Gruppe, keine näheren Aussagen zu diesem Endpunkt getroffen werden. Auch da detaillierte Angaben zur Erhebung dieses Endpunktes nicht getroffen werden können, wird auf eine Darstellung unter Verwendung von Effektschätzern im Hauptteil dieses Moduls verzichtet, eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse findet sich in Anhang 4-G (Tabelle 4-115, Tabelle 4-116).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3). Für die Studie 305 liegen darüber hinaus keine Ergebnisse für diesen Endpunkt vor.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studie 302 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.11 Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse (UE)“

Studie	Operationalisierung
302	<p><i>Bezugszeitraum und Analysepopulation:</i></p> <p>Ein UE war definiert als jedes schädliche medizinische Ereignis, das einem Studienteilnehmer widerfährt, dem eine Studienmedikation verabreicht wurde. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Studienmedikation musste dabei nicht bestehen. Dabei wurden folgende Kriterien zur Identifizierung eines UE angewandt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede ungünstige oder unbeabsichtigte Reaktion (inkl. anomaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede vorübergehend mit der Verabreichung der Studienmedikation einhergehende Erkrankung, unabhängig von der Beurteilung eines Kausalzusammenhangs mit der Studienmedikation • Jede neu auftretende Erkrankung oder Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung • Jede Verschlechterung bei der Messung von Laborwerten oder klinischen Tests, die laut Studienprotokoll nicht erforderlich waren und die Symptome, eine geänderte Behandlung oder einen Abbruch der Studienmedikation zur Folge hatten • Wiederauftreten einer intermittierenden Erkrankung, die vor der Dosierung mit der Studienmedikation (<i>Baseline</i>) nicht vorhanden war • Ein anomales Laborergebnis wurde als UE erachtet, wenn die identifizierte Anomalität eine Intervention bedingte, unabhängig davon, ob diese Intervention im Prüfprotokoll vorgeschrieben war oder nicht. <p>Ein Laborbefund wurde als UE erachtet, wenn dieser Befund</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zu dem Absetzen der Studienmedikation führte • Zu einer Pausierung der Studienmedikation führte, bis weitere Untersuchungsergebnisse erhältlich waren (ausgenommen einer Pausierung auf Basis des flexiblen Dosierungsschemas) • Basierend auf der medizinischen Einschätzung zu einer Intervention führte • Zu Werten außerhalb des Normalbereiches führte, die nach Beurteilung des Prüfarztes die Definition eines UE in Hinblick auf das Gesundheitsprofil des Studienteilnehmers erfüllten • In der Schwere im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt (<i>Baseline</i>) um mindestens zwei CTCAE-Grade zunahm, mit Ausnahme von Lymphozyten, Albumin, Cholesteroll, Glukose und Phosphat. Für diese Labortests musste jede Veränderung um mindestens zwei Grade durch den Prüfarzt in Hinblick auf die klinische Signifikanz und im Weiteren auf die Klassifizierung als UE beurteilt werden. <p>Ein anomaler Laborbefund wurde nicht als gesondertes UE aufgelistet, wenn dieser Befund Teil eines klinischen Syndroms ist, das bereits als UE berichtet wurde.</p> <p>Es wurden nur solche Ereignisse als UE gewertet, die während der Behandlung auftraten (TEAE). Für TEAE der Kernstudie musste dafür eine der folgenden Bedingungen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, das zum Zeitpunkt der ersten Dosierung oder nach der ersten Dosierung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung der Studienmedikation innerhalb der Kernstudie, aber gegebenenfalls vor der ersten Dosierung der Extensionsphase, erstmalig auftrat und das in der Vorbehandlungsphase nicht vorhanden war • UE, das sich zum Zeitpunkt der ersten Dosierung oder nach der ersten Dosierung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung der Studienmedikation innerhalb der Kernstudie, aber gegebenenfalls vor der ersten Dosierung der Extensionsphase, im Vergleich zur Vorbehandlungsphase verschlimmerte

Für TEAE der Gesamtstudie galten folgende Bedingungen:

- UE, das zum Zeitpunkt der ersten Dosierung oder nach der ersten Dosierung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung mit Avatrombopag erstmalig auftrat und das in der Vorbehandlungsphase nicht vorhanden war
- UE, das sich zum Zeitpunkt der ersten Dosierung oder nach der ersten Dosierung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung mit Avatrombopag im Vergleich zur Vorbehandlungsphase verschlimmerte

Alle TEAE wurden nach der MedDRA-Version 16.1 auf Ebene der SOC und PT codiert. Dabei wurde ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer SOC oder PT in der entsprechenden Kategorie nur einmal gezählt. In einem solchen Fall wurde bei der Differenzierung nach Schweregrad nur das UE mit dem höchsten CTCAE-Grad gewertet.

Alle Sicherheitsanalysen werden für die *Safety Analysis Set*-Population durchgeführt.

Differenzierung nach Schweregrad:

Zur Differenzierung von UE nach Schweregrad wurden die CTCAE in der Version 4.0 zugrunde gelegt.

- Grad 1: Gering / leicht – asymptomatische oder leichte Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht erforderlich
- Grad 2: Mäßig / deutlich – minimale, lokale oder nichtinvasive Intervention erforderlich; Einschränkung der dem jeweiligen Alter entsprechenden zweckdienlichen Aktivitäten des täglichen Lebens
- Grad 3: Stark / ausgeprägt – Schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich; behindernd; Einschränkung der der Selbstversorgung dienenden Aktivitäten des täglichen Lebens
- Grad 4: Lebensbedrohlich – lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende Intervention erforderlich
- Grad 5: Tödlich – Tod in Zusammenhang mit einem UE

Alle als CTCAE-Grad 4 oder 5 klassifizierten UE wurden als schwerwiegend betrachtet. Dabei weichen die Kriterien zur Beurteilung der Schwere eines Ereignisses von denen zur Klassifizierung eines Ereignisses als SUE ab.

Für dieses Dossier gelten UE mit einem CTCAE-Grad von 1 und 2 als nicht schwere UE und UE mit einem CTCAE-Grad 3 und 4 als schwere UE.

Die Definition von SUE beruht auf den allgemein international anerkannten Kriterien für die Erhebung von SUE in klinischen Prüfungen. Dabei wurden SUE definiert als jedes schädliche medizinische Ereignisse, die unabhängig von der Dosierung tödlich oder lebensbedrohend waren, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machten, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität oder zu kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führten. Jedes andere bedeutsame medizinische Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich oder tödlich war oder eine stationäre Behandlung erforderlich machte, jedoch nach angemessener medizinischer Beurteilung den Studienteilnehmer gefährdete oder eine Intervention notwendig machte, um einen SUE nach der obigen Definition zu verhindern, wurde ebenfalls als SUE betrachtet.

Beurteilung des Kausalzusammenhangs mit der Studienmedikation:

Ein Kausalzusammenhang wurde klassifiziert als:

- Zusammenhängend: Es besteht ein begründeter Kausalzusammenhang zwischen Studienmedikation und UE. Der Prüfarzt musste weiterhin das Ausmaß der Wahrscheinlichkeit als möglich oder wahrscheinlich klassifizieren.
- Nicht zusammenhängend: Es besteht kein begründeter Kausalzusammenhang zwischen Studienmedikation und UE

Definition der AESI:

- Wiederauftreten einer Thrombozytopenie
 - Das Wiederauftreten einer Thrombozytopenie ist definiert als Thrombozytenwert $< 10 \times 10^9/L$ innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Gabe der Studienmedikation, wenn dieser Wert gleichzeitig um mindestens $10 \times 10^9/L$ gegenüber dem Ausgangswert (*Baseline*) reduziert ist. Das Wiederauftreten einer Thrombozytopenie schließt UE ein, deren entsprechende PT zu dem Unter-SMQ „Haematopoetische Thrombozytopenie“ (SMQ der zweiten Ebene) gehören, und die als „*Event of Special Interest per Protocol Definition*“ im CRF für UE kategorisiert sind.
- Thromboembolische Ereignisse
 - Thromboembolische Ereignisse schließen UE ein, deren entsprechende PT zu dem SMQ „Embolie- und Thromboseereignisse“ gehören.
- Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 3 und 4
 - Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 3 und 4 schließen UE ein, deren entsprechende PT zu dem Unter-SMQ „Blutungsbegriffe (ausschl Laborbegriffe)“ (SMQ der zweiten Ebene) gehören, und die einen WHO-Blutungsgrad von 3 oder 4 haben.
- Neoplasien
 - Neoplasien beinhalten UE, deren entsprechende PT zu dem SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ gehören.
- Klinisch signifikante anomale Lebertests
 - Klinisch signifikante anomale Labortests beinhalten UE, deren PT zu dem SMQ „Erkrankungen der Leber“ gehören, und die als „*Event of Special Interest per Protocol Definition*“ im CRF für UE kategorisiert sind.
- Gastrische Atrophie
 - Gastrische Atrophien beinhalten UE, deren PT „Gastritis atrophisch“ ist.
- Pathologie des Knochenmarks (ohne Neoplasien)
 - Pathologien des Knochenmarks (ohne Neoplasien) beinhalten UE, deren PT zu einer der beiden folgenden Gruppen gehört, und die als „*Event of Special Interest per Protocol Definition*“ im CRF für UE kategorisiert sind:
 - Unter-SMQ „Prämaligene Erkrankungen des Blutes“ (SMQ der zweiten Ebene) ohne PT, die zur SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ gehören
 - PT: Aase-Syndrom, Therapie mit allogener Knochenmarkstransplantation, *Pure red cell aplasia*, Anämie aplastisch, Aspiration des Knochenmarks anomal, Autoimmune aplastische Anämie, Autoimmune Panzytopenie, Therapie mit autologer Knochenmarkstransplantation, Knochenmarkbiopsie anomal, Blastenzellzahl erhöht, Stabkernige im Knochenmark erhöht, Basophile im Knochenmark erhöht, Knochenmark-erkrankung, Eosinophile im Knochenmark erhöht, Knochenmarksversagen, Knochenmarksgranulom, Knochenmarksblutung, Knochenmarksgewinnung missglückt, Knochenmarksischämie, Metamyelozyten im Knochenmark erhöht, Knochenmarksmyelogramm anomal, Knochenmarksnekrose, Knochenmarködem, Syndrom des transienten Knochenmarksödem, Plasmozyten im Knochenmark erhöht, Polymorphkernige Leukozyten im Knochenmark erhöht, Retikulinfibrose im Knochenmark, Knochenmarktoxizität, Knochenmarktransplantatabstoßung, Kongenitale aplastische Anämie, Dyskeratosis congenita, Dubowitz-Syndrom, Erythroblastenzahl erhöht, Erythroblastenmorphologie anomal, Maturationsarrest der Erythrozyten, Febrile Knochenmarksaplasie, Granulozytenreifungsstopp, Anämie hypoplastisch, Leukoerythroblastische Anämie, Megakaryozyten anomal, Megakaryozyten erniedrigt, Megakaryozyten vermehrt, Megaloblasten erhöht, Knochenmarkstransplantation von ungeeigneter Spende, Monoblastenzahl erhöht, Myeloblasten erhöht, Myelozytenzahl erhöht, Myelozytose, Myeloider Maturationsarrest, Panzytopenie, Panmyelopathie,

Pearson-Syndrom, Maturationsarrest der Thrombozyten, Proerythroblastenzahl erhöht, Promyelozyten erhöht, Hypoplasie der Granulozytopoese, Knochenmarkscan abnormal, Shwachman-Diamond-Syndrom

Darstellung im Dossier:

- Endpunkte:
 - Gesamtrate UE, unabhängig vom Schweregrad
 - Darstellung auf Ebene der SOC und PT für UE, die bei mindestens 10 % der Studienteilnehmer in einer Behandlungsgruppe aufgetreten sind
 - Gesamtrate nicht schwerer UE (CTCAE-Grad ≤ 2)
 - Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad 3 und 4)
 - Darstellung auf Ebene der SOC und PT für schwere UE, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmer in einer Behandlungsgruppe aufgetreten sind
 - Gesamtrate SUE: (a) SUE, (b) Todesfälle und (c) SUE ohne Todesfälle
 - Darstellung auf Ebene der SOC und PT für SUE, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmer in einer Behandlungsgruppe aufgetreten sind
 - UE, die zu einer Anpassung der Dosierung: (a) Gesamtrate UE, die zu einer Anpassung der Dosierung führten, (b) Therapieabbrüche aufgrund von UE, (c) UE, die zu einer Erhöhung der Studienmedikation führten, (d) UE, die zu einer Reduktion der Studienmedikation führten oder (e) UE, die zu einer Pausierung der Studienmedikation führten
 - Deskriptive Darstellung auf Ebene der SOC und PT
 - AESI – Wiederauftreten einer Thrombozytopenie: (a) unabhängig vom Schweregrad, (b) nicht schwere Ereignisse, (c) schwere Ereignisse und (d) schwerwiegende Ereignisse
 - AESI – Thromboembolische Ereignisse: (a) unabhängig vom Schweregrad, (b) nicht schwere Ereignisse, (c) schwere Ereignisse und (d) schwerwiegende Ereignisse
 - AESI – Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 3 und 4: (a) unabhängig vom Schweregrad, (b) nicht schwere Ereignisse, (c) schwere Ereignisse und (d) schwerwiegende Ereignisse
 - AESI – Neoplasien: (a) unabhängig vom Schweregrad, (b) nicht schwere Ereignisse, (c) schwere Ereignisse und (d) schwerwiegende Ereignisse
 - AESI – Klinisch signifikante anomale Lebertests: (a) unabhängig vom Schweregrad, (b) nicht schwere Ereignisse, (c) schwere Ereignisse und (d) schwerwiegende Ereignisse
 - AESI – Gastrische Atrophie: (a) unabhängig vom Schweregrad, (b) nicht schwere Ereignisse, (c) schwere Ereignisse und (d) schwerwiegende Ereignisse
 - AESI – Pathologie des Knochenmarks (ohne Neoplasien): (a) unabhängig vom Schweregrad, (b) nicht schwere Ereignisse, (c) schwere Ereignisse und (d) schwerwiegende Ereignisse
- Art der Darstellung:
 - Kernstudie:
 - Kaplan-Meier-Kurve und mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses inklusive p-Wert des Log-Rank-Tests auf Basis des Kaplan-Meier-Schätzers
 - HR adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert, p-Wert
 - Gesamtstudie (Kernstudie und Extensionsphase): Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis

Sensitivitätsanalysen:

- Sensitivitätsanalysen für die Gesamtraten UE, schwere UE und SUE unter Ausschluss der folgenden PT: Immunthrombozytopenische Purpura, Blut im Urin nachweisbar, Ekchymose, Epistaxis, Magenblutung, Zahnfleischbluten, Hämatom, Hämaturie, Erhöhte Neigung zu blauen Flecken, Blutung Mund, Petechien, Uterusblutung, Wundblutung, Thrombozytenzahl vermindert und Thrombozytopenie

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (*Adverse Event of Special Interest*); CRF: Prüfbogen (*Case Report Form*); CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*); PT: *Preferred Terms* nach MedDRA; SMQ: *Standardised MedDRA Queries*; SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; TEAE: *Treatment-Emergent Adverse Event*; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: *World Health Organization*

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 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ 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
302	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie 302 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung der im nachfolgenden dargestellten UE wurde verblindet durchgeführt. Die Analysen basieren auf der *Safety Analysis Set*-Population und stellen für UE eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.11.1 UE differenziert nach Schweregrad

Gesamtraten

Kernstudie 302

In der folgenden Tabelle 4-69 sowie den dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-4 bis Abbildung 4-6) werden die Gesamtraten für UE, nicht schwere UE (CTCAE-Grad ≤ 2) sowie schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4) der Kernstudie 302 dargestellt. Ereignisse mit einem CTCAE-Grad 5 (Todesfälle) wurden für die Studie 302 nicht berichtet, eine gesonderte Darstellung erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.1.11.2 im Rahmen der SUE.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „UE differenziert nach Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo (N = 17)		Avatrombopag (N = 32)		Behandlungseffekt
n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
UE, unabhängig vom Schweregrad				
10 (58,8)	28,00 [6,00; N/E]	31 (96,9)	11,50 [4,00; 39,00]	1,56 [0,74; 3,28] 0,2380
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad ≤ 2)				
10 (58,8)	28,00 [6,00; N/E]	31 (96,9)	11,50 [4,00; 39,00]	1,56 [0,74; 3,28] 0,2380
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4)				
0	N/E	6 (18,8)	N/E	Inf.
<p>Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Das HR wurde adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert. Der p-Wert beruht auf dem HR. Für den Fall, dass in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis aufgetreten ist, ist das HR aufgrund der numerischen Optimierung nicht berechenbar und wird mit „Inf.“ gekennzeichnet. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; Inf.: <i>Infinite</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)</p>				

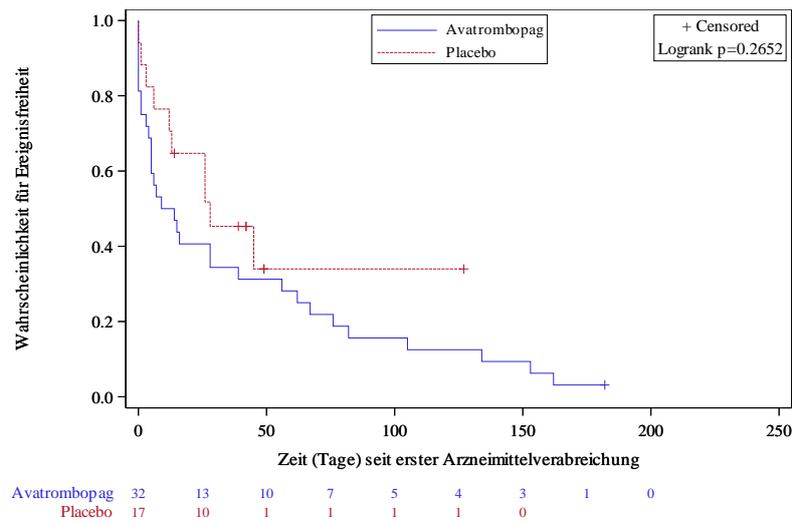


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

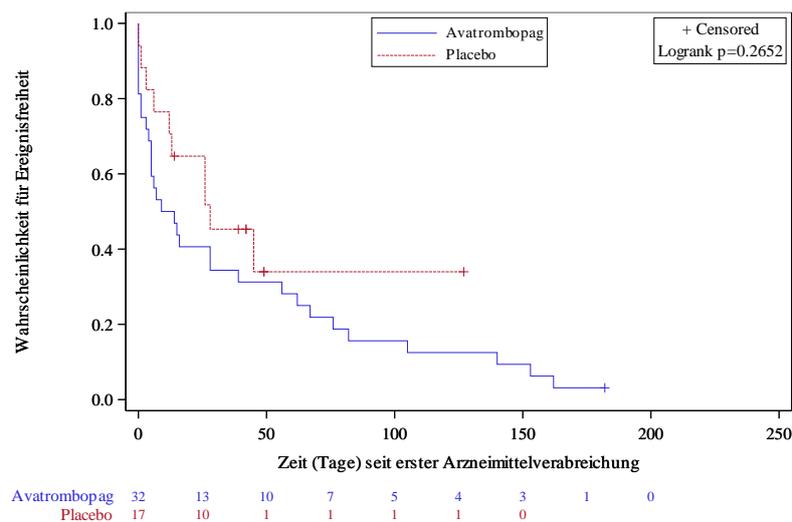


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für „Nicht schwere UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

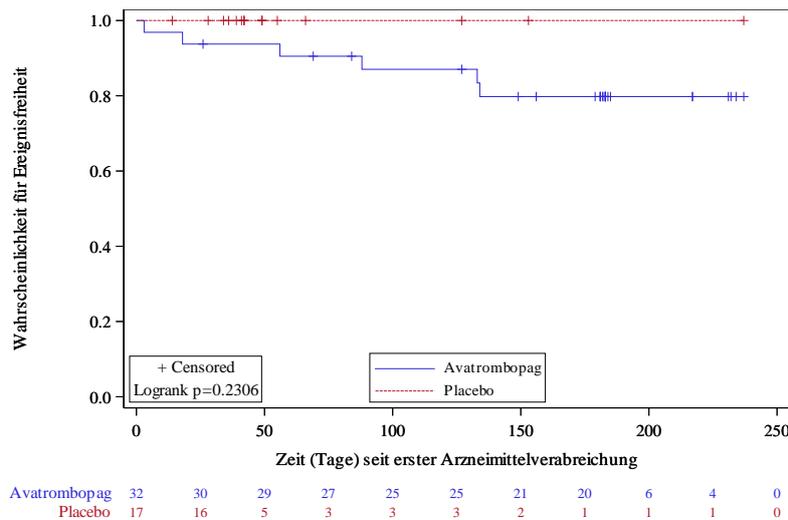


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für „Schwere UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt hatten jeweils 31 Studienteilnehmer (96,9 %) in der Avatrombopag-Gruppe und zehn Studienteilnehmer (58,8 %) in der Placebo-Gruppe ein UE unabhängig vom Schweregrad bzw. ein nicht schwere UE mit einem CTCAE-Grad ≤ 2 in der Kernstudie 302. Schwere UE mit einem CTCAE-Grad 3 und 4 wurde für sechs Studienteilnehmer (18,8 %) der Avatrombopag-Gruppe berichtet (Tabelle 4-69).

Studienteilnehmer der Avatrombopag-Gruppe hatten bezogen auf die Kernstudie 302 eine um das 2,6-fache höhere Expositionsdauer im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Dementsprechend war auch die Beobachtungsdauer in der Avatrombopag-Gruppe um das ungefähr 2,1-fache gegenüber der Placebo-Gruppe erhöht (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1). Das zeigt sich auch in dem Vergleich der Studienteilnehmer-Wochen unter Behandlung, die sich mit 729 Wochen in der Avatrombopag-Gruppe und 152 Wochen in der Placebo-Gruppe erheblich unterscheiden [35]. Daher könnten die oben beschriebenen höheren Gesamtraten für mit Avatrombopag behandelte Studienteilnehmer durch diese größere Exposition bzw. Beobachtungsdauer erklärt werden. Dementsprechend wurde eine Ereigniszeitanalyse für diese Endpunkte durchgeführt. Dabei zeigte sich weder für UE unabhängig vom Schweregrad noch für nicht schwere UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p-Wert: 0,2380). Für schwere UE wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht, ein Behandlungseffekt konnte basierend auf dem HR nicht bestimmt werden.

In Einklang mit der Ereigniszeitanalyse der oben beschriebenen UE steht eine Analyse der Expositions-adjustierten Inzidenzraten. Für UE unabhängig vom Schweregrad zeigt diese Analyse eine niedrigere Inzidenz in der Avatrombopag-Gruppe (4,3 % pro Studienteilnehmer-Woche) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (6,6 % pro Studienteilnehmer-Woche). Bei der Expositions-adjustierten Inzidenzrate für schwere UE ergibt sich eine Inzidenz von 0,8 % in der Avatrombopag-Gruppe bzw. 0,0 % in der Placebo-Gruppe pro Studienteilnehmer-Woche

[35]. Insgesamt demonstrieren diese Expositions-adjustierten Inzidenzraten in Zusammenhang mit den Ereigniszeitanalysen, dass Avatrombopag gut verträglich ist.

Bezieht man einen möglichen Kausalzusammenhang zwischen Ereignis und Behandlung in die Analyse mit ein, ergeben sich für die Gesamtrate von mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehende UE, unabhängig vom Schweregrad, Anteile von 62,5 % in der Avatrombopag-Gruppe bzw. 17,6 % in der Placebo-Gruppe [35].

Gesamtstudie 302

In der folgenden Tabelle 4-70 werden die Gesamtraten für UE, nicht schwere UE (CTCAE-Grad ≤ 2) sowie schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4) der Gesamtstudie 302 dargestellt. Ereignisse mit einem CTCAE-Grad 5 (Todesfälle) wurden für diese Studie nicht berichtet.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „UE differenziert nach Schweregrad“ aus der Gesamtstudie 302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Alle Studienteilnehmer (N = 47)	Kernstudie: Placebo (N = 15)	Kernstudie: Avatrombopag (N = 32)
	n (%)	n (%)	n (%)
Gesamtstudie 302 (Kernstudie + Extensionsphase)			
UE, unabhängig vom Schweregrad	45 (95,7)	13 (86,7)	32 (100,0)
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad ≤ 2)	45 (95,7)	13 (86,7)	32 (100,0)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4)	14 (29,8)	4 (26,7)	10 (31,3)
Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt. N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N			

Insgesamt hatten jeweils 45 Studienteilnehmer (95,7 %) in der Gesamtstudie 302 ein UE unabhängig vom Schweregrad bzw. ein nicht schwere UE mit einem CTCAE-Grad ≤ 2 . Schwere UE mit einem CTCAE-Grad 3 und 4 wurden für 14 Studienteilnehmer (29,8 %) in diesem Zeitraum berichtet (Tabelle 4-70). Dabei wurde für insgesamt 31 Studienteilnehmer (66,0 %) der Gesamtstudie 302 ein möglicher Kausalzusammenhang zwischen Ereignis und Behandlung festgestellt [35].

UE unabhängig vom Schweregrad sowie schwere UE auf Ebene der SOC und PT

Kernstudie 302

Den Anforderungen des G-BA entsprechend werden UE unabhängig vom Schweregrad bzw. schwere UE auf Ebene der SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % bzw. 5 % der Patienten in einem Studienarm der Kernstudie 302 aufgetreten sind (Tabelle 4-117 sowie Abbildung 4-26 bis Abbildung 4-48).

Die am häufigsten berichteten UE unabhängig vom Schweregrad auf Ebene der PT in der Kernstudie 302 sind Kopfschmerzen (37,5 % unter Avatrombopag; 11,8 % unter Placebo), Kontusionen (31,3 % unter Avatrombopag; 23,5 % unter Placebo), Infektionen der oberen Atemwege (18,8 % unter Avatrombopag; 5,9 % unter Placebo), Epistaxis (12,5 % unter Avatrombopag; 17,6 % unter Placebo), Fatigue (12,5 % unter Avatrombopag; 5,9 % unter Placebo), Petechien (12,5 % unter Avatrombopag; 5,9 % unter Placebo), Arthralgien (12,5 % unter Avatrombopag) und Zahnfleischbluten (12,5 % unter Avatrombopag). Statistisch signifikante Unterschiede auf Basis des HR konnten dabei weder für UE unabhängig vom Schweregrad noch für schwere UE auf Ebene der SOC oder PT festgestellt werden (Tabelle 4-117). In Bezug auf schwere UE wurden am häufigsten Thrombozytopenien (6,3 % unter Avatrombopag) berichtet. Auch hier gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede auf Basis des HR (Tabelle 4-117).

Gesamtstudie 302

Zusätzlich werden UE unabhängig vom Schweregrad bzw. schwere UE auf Ebene der SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % bzw. 5 % der Patienten in der Gesamtstudie 302 aufgetreten sind (Tabelle 4-118).

Die am häufigsten berichteten UE unabhängig vom Schweregrad auf Ebene der PT in der Gesamtstudie 302 sind Kontusionen (40,4 %), Kopfschmerzen (29,8 %), Infektionen der oberen Atemwege (23,4 %), Thrombozytopenien (19,1 %), Epistaxis (17,0 %), Zahnfleischbluten (17,0 %), Fatigue (14,9 %), Petechien (14,9 %), Pharyngitis (12,8 %), Arthralgien (10,6 %), Hypertonie (10,6 %) und Nasopharyngitis (10,6 %) (Tabelle 4-118). In Bezug auf schwere UE wurden am häufigsten Thrombozytopenien (10,6 %) berichtet (Tabelle 4-118).

Sensitivitätsanalysen für UE unabhängig vom Schweregrad sowie schwere UE

Als Teil der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte wurden die Änderung der Thrombozytenwerte sowie Blutungsereignisse erfasst. Daher wurden Sensitivitätsanalysen für die UE unabhängig vom Schweregrad sowie die schweren UE durchgeführt, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben.

Kernstudie 302

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen für „UE differenziert nach Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo (N = 17)		Avatrombopag (N = 32)		Behandlungseffekt
n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Sensitivitätsanalyse für UE, unabhängig vom Schweregrad				
9 (52,9)	45,00 [6,00; N/E]	31 (96,9)	11,50 [5,00; 39,00]	1,75 [0,81; 3,76] 0,1523

Sensitivitätsanalyse für Schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4)				
0	N/E	4 (12,5)	N/E	Inf.
<p>Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Das HR wurde adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert. Der p-Wert beruht auf dem HR. Für den Fall, dass in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis aufgetreten ist, ist das HR aufgrund der numerischen Optimierung nicht berechenbar und wird mit „Inf.“ gekennzeichnet. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>Für die Sensitivitätsanalysen wurden folgende PT von der Analyse ausgeschlossen: Immunthrombozytopenische Purpura, Blut im Urin nachweisbar, Ekchymose, Epistaxis, Magenblutung, Zahnfleischbluten, Hämatom, Hämaturie, Erhöhte Neigung zu blauen Flecken, Blutung Mund, Petechien, Uterusblutung, Wundblutung, Thrombozytenzahl vermindert und Thrombozytopenie.</p> <p>HR: Hazard Ratio; Inf.: <i>Infinite</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)</p>				

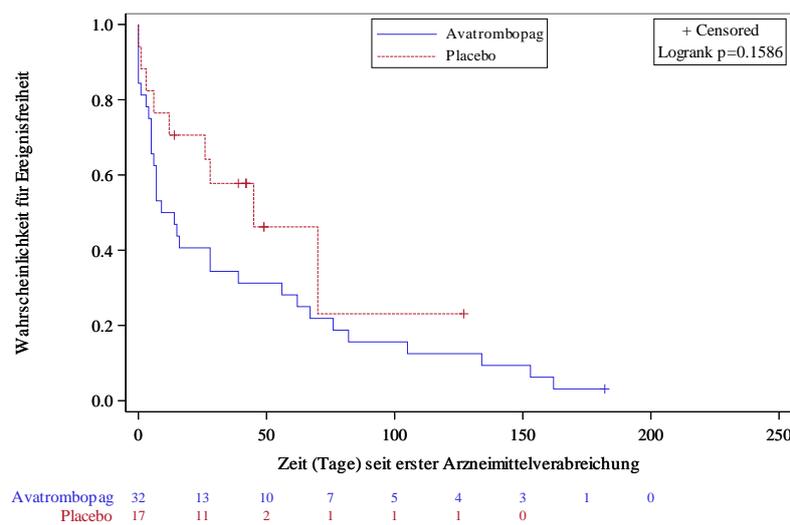


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Sensitivitätsanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

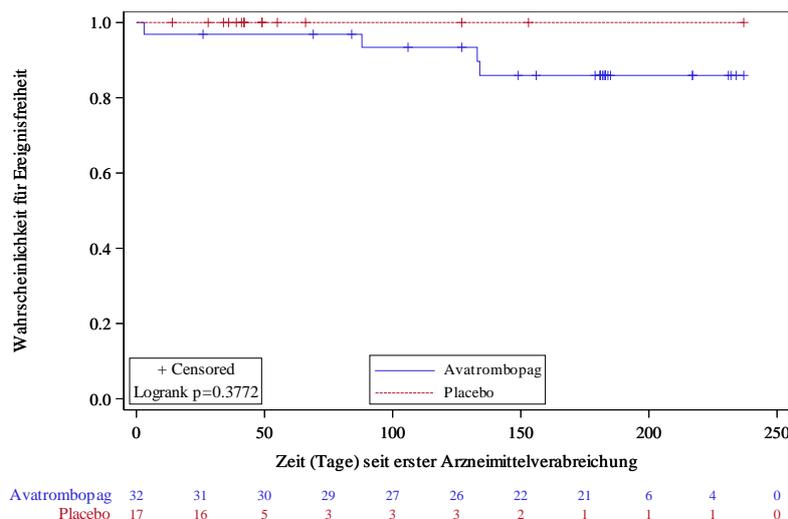


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Sensitivitätsanalyse für „Schwere UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-71 und Abbildung 4-7 sowie Abbildung 4-8) unterstützen die in Tabelle 4-69 dargestellten Ergebnisse der Hauptanalyse.

Gesamtstudie 302

Auch für die Gesamtstudie 302 wurden entsprechende Sensitivitätsanalysen durchgeführt, auch hier unterstützen die Ergebnisse (Tabelle 4-72) die Ergebnisse der Hauptanalyse (Tabelle 4-70).

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen für „UE differenziert nach Schweregrad“ aus der Gesamtstudie 302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Alle Studienteilnehmer (N = 47)	Kernstudie: Placebo (N = 15)	Kernstudie: Avatrombopag (N = 32)
	n (%)	n (%)	n (%)
Gesamtstudie 302 (Kernstudie + Extensionsphase)			
Sensitivitätsanalyse für UE, unabhängig vom Schweregrad	45 (95,7)	13 (86,7)	32 (100,0)
Sensitivitätsanalyse für schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4)	9 (19,1)	1 (6,7)	8 (25,0)
Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt. Für die Sensitivitätsanalysen wurden folgende PT von der Analyse ausgeschlossen: Immunthrombozytopenische Purpura, Blut im Urin nachweisbar, Ekchymose, Epistaxis, Magenblutung, Zahnfleischbluten, Hämatom, Hämaturie, Erhöhte Neigung zu blauen Flecken, Blutung Mund, Petechien, Uterusblutung, Wundblutung, Thrombozytenzahl vermindert und Thrombozytopenie. N: Anzahl der Studienteilnehmer (Safety Analysis Set); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N			

4.3.1.3.1.11.2 SUE

Gesamtraten

Kernstudie 302

In der folgenden Tabelle 4-73 sowie der dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 4-9) werden die Gesamtraten für SUE, Todesfälle sowie SUE ohne Todesfälle für die Kernstudie 302 dargestellt.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für „SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo (N = 17)		Avatrombopag (N = 32)		Behandlungseffekt
n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
SUE – Gesamtraten				
1 (5,9)	N/E	9 (28,1)	N/E [228,00; N/E]	2,73 [0,32; 22,94] 0,3555
SUE – Todesfälle				
0	N/E	0	N/E	N/A
SUE – ohne Todesfälle				
1 (5,9)	N/E	9 (28,1)	N/E [228,00; N/E]	2,73 [0,32; 22,94] 0,3555
<p>Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Das HR wurde adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert. Der p-Wert beruht auf dem HR. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/A: Nicht anwendbar (<i>Not Applicable</i>); N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)</p>				

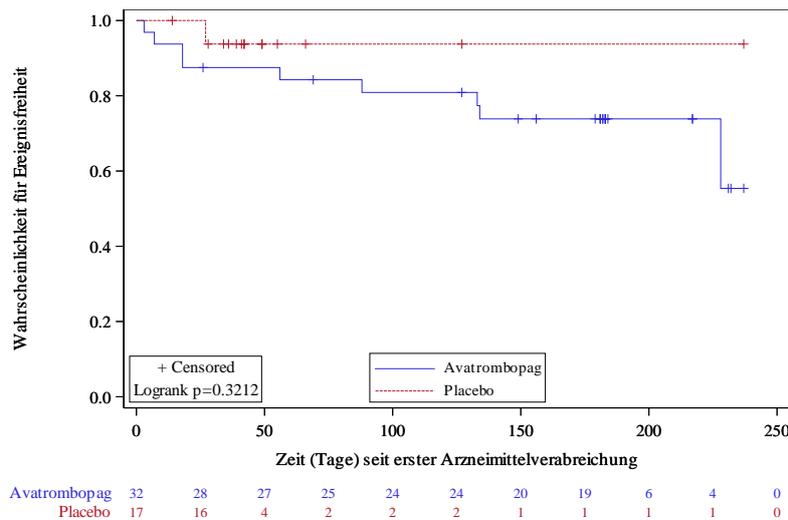


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für „SUE (Gesamtraten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt hatten neun Studienteilnehmer (28,1 %) in der Avatrombopag-Gruppe und ein Studienteilnehmer (5,9 %) in der Placebo-Gruppe ein SUE in der Kernstudie 302, Todesfälle wurden in der Studie 302 nicht berichtet (Tabelle 4-73).

Studienteilnehmer der Avatrombopag-Gruppe hatten bezogen auf die Kernstudie 302 eine um das 2,6-fache höhere Expositionsdauer im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Dementsprechend war auch die Beobachtungsdauer in der Avatrombopag-Gruppe um das ungefähr 2,1-fache gegenüber der Placebo-Gruppe erhöht (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1). Das zeigt sich auch in dem Vergleich der Studienteilnehmer-Wochen unter Behandlung, die sich mit 729 Wochen in der Avatrombopag-Gruppe und 152 Wochen in der Placebo-Gruppe erheblich unterscheiden [35]. Daher könnte die oben beschriebene höhere Gesamtrate für mit Avatrombopag behandelte Studienteilnehmer durch diese größere Exposition bzw. Beobachtungsdauer erklärt werden. Dementsprechend wurde eine Ereigniszeitanalyse für SUE durchgeführt. Dabei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p-Wert: 0,3555).

In Einklang mit der Ereigniszeitanalyse der SUE steht eine Analyse der Expositions-adjustierten Inzidenzraten, die eine nur leicht erhöhte Inzidenz in der Avatrombopag-Gruppe (1,2 % pro Studienteilnehmer-Woche) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (0,7 % pro Studienteilnehmer-Woche) zeigt [35]. Zusammen mit den in Abschnitt 4.3.1.3.1.11.1 gezeigten Analysen demonstrieren die Expositions-adjustierten Inzidenzraten, dass Avatrombopag gut verträglich ist.

Dabei wurde ein möglicher Kausalzusammenhang zwischen Ereignis und Behandlung für keinen Studienteilnehmer der Placebo-Gruppe und für fünf Studienteilnehmer (15,6 %) der Avatrombopag-Gruppe berichtet [35].

Gesamtstudie 302

In der folgenden Tabelle 4-74 werden die Gesamtraten für SUE, Todesfälle sowie SUE ohne Todesfälle für die Kernstudie 302 dargestellt.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für „SUE“ aus der Gesamtstudie 302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Alle Studienteilnehmer (N = 47)	Kernstudie: Placebo (N = 15)	Kernstudie: Avatrombopag (N = 32)
	n (%)	n (%)	n (%)
Gesamtstudie 302 (Kernstudie + Extensionsphase)			
SUE – Gesamtraten	15 (31,9)	2 (13,3)	13 (40,6)
SUE – Todesfälle	0	0	0
SUE – ohne Todesfälle	15 (31,9)	2 (13,3)	13 (40,6)
Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt. N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N			

Insgesamt hatten 15 Studienteilnehmer (31,9 %) in der Gesamtstudie 302 ein SUE, Todesfälle wurden in der Studie 302 nicht berichtet (Tabelle 4-74). Dabei wurde für insgesamt sieben Studienteilnehmer (14,9 %) der Gesamtstudie 302 ein möglicher Kausalzusammenhang zwischen Ereignis und Behandlung diskutiert [35].

SUE auf Ebene der SOC und PT**Kernstudie 302**

Den Anforderungen des G-BA entsprechend werden SUE auf Ebene der SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm der Kernstudie 302 aufgetreten sind (Tabelle 4-117 sowie Abbildung 4-49 bis Abbildung 4-54).

Die am häufigsten berichteten SUE auf Ebene der PT in der Kernstudie 302 sind Erbrechen (6,3 % unter Avatrombopag), Kopfschmerzen (6,3 % unter Avatrombopag) und eine Purpura idiopathisch thrombozytopenisch (5,9 % unter Placebo). Statistisch signifikante Unterschiede auf Basis des HR konnten dabei für SUE auf Ebene der SOC oder PT nicht festgestellt werden (Tabelle 4-117).

Gesamtstudie 302

Zusätzlich werden SUE auf Ebene der SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patienten in der Gesamtstudie 302 aufgetreten sind (Tabelle 4-118).

Die am häufigsten berichteten SUE auf Ebene der PT in der Gesamtstudie 302 sind Thrombozytopenien (6,4 %) und auf Ebene der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (10,6 %),

Erkrankungen des Nervensystems (8,5 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (6,4 %) sowie Untersuchungen (6,4 %) (Tabelle 4-118).

Sensitivitätsanalysen für SUE (Gesamtraten)

Kernstudie 302

Als Teil der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte wurden die Änderung der Thrombozytenwerte sowie Blutungsereignisse erfasst. Daher wurden Sensitivitätsanalysen für die Gesamtraten der SUE durchgeführt, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben (Tabelle 4-75 und Abbildung 4-10).

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen für „SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo (N = 17)		Avatrombopag (N = 32)		Behandlungseffekt
n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Sensitivitätsanalyse für SUE – Gesamtraten				
0	N/E	7 (21,9)	N/E	Inf.
<p>Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Das HR wurde adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert. Der p-Wert beruht auf dem HR. Für den Fall, dass in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis aufgetreten ist, ist das HR aufgrund der numerischen Optimierung nicht berechenbar und wird mit „Inf.“ gekennzeichnet. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>Für die Sensitivitätsanalysen wurden folgende PT von der Analyse ausgeschlossen: Immunthrombozytopenische Purpura, Blut im Urin nachweisbar, Ekchymose, Epistaxis, Magenblutung, Zahnfleischbluten, Hämatom, Hämaturie, Erhöhte Neigung zu blauen Flecken, Blutung Mund, Petechien, Uterusblutung, Wundblutung, Thrombozytenzahl vermindert und Thrombozytopenie.</p> <p>HR: Hazard Ratio; Inf.: <i>Infinite</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)</p>				

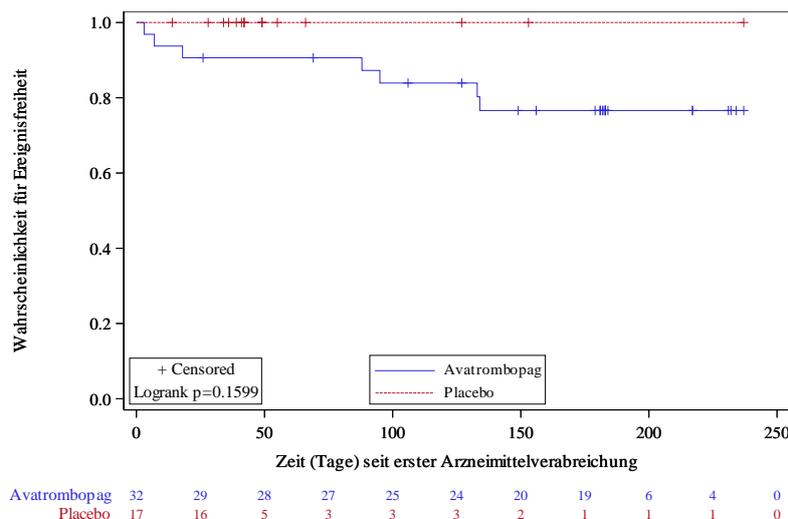


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Sensitivitätsanalyse für „SUE (Gesamtraten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-75 und Abbildung 4-10) unterstützen die in Tabelle 4-73 dargestellten Ergebnisse der Hauptanalyse.

Gesamtstudie 302

Auch für die Gesamtstudie wurde eine entsprechende Sensitivitätsanalyse durchgeführt, auch hier unterstützen die Ergebnisse (Tabelle 4-76) die Ergebnisse der Hauptanalyse (Tabelle 4-74).

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen für „SUE“ aus der Gesamtstudie 302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Alle Studienteilnehmer (N = 47)	Kernstudie: Placebo (N = 15)	Kernstudie: Avatrombopag (N = 32)
	n (%)	n (%)	n (%)
Gesamtstudie 302 (Kernstudie + Extensionsphase)			
Sensitivitätsanalyse für SUE – Gesamtraten	12 (25,5)	1 (6,7)	11 (34,4)
Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt. Für die Sensitivitätsanalysen wurden folgende PT von der Analyse ausgeschlossen: Immunthrombozytopenische Purpura, Blut im Urin nachweisbar, Ekchymose, Epistaxis, Magenblutung, Zahnfleischbluten, Hämatom, Hämaturie, Erhöhte Neigung zu blauen Flecken, Blutung Mund, Petechien, Uterusblutung, Wundblutung, Thrombozytenzahl vermindert und Thrombozytopenie. N: Anzahl der Studienteilnehmer (Safety Analysis Set); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N			

4.3.1.3.1.11.3 UE, die zu einer Anpassung der Dosierung führten**Kernstudie 302**

Im Folgenden werden für die Kernstudie die UE dargestellt, die zu einer Anpassung der Dosierung führten, darunter auch Therapieabbrüche aufgrund von UE (Tabelle 4-77).

Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo (N = 17)		Avatrombopag (N = 32)		Behandlungseffekt
n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
UE, die zu einer Anpassung der Dosierung führten				
0	N/E	5 (15,6)	N/E	Inf.
Therapieabbrüche aufgrund von UE				
0	N/E	3 (9,4)	N/E	Inf.
UE, die zu einer Erhöhung der Studienmedikation führten				
0	N/E	1 (3,1)	N/E	Inf.
UE, die zu einer Reduktion der Studienmedikation führten				
0	N/E	1 (3,1)	N/E	Inf.
UE, die zu einer Pausierung der Studienmedikation führten				
0	N/E	0	N/E	N/A
<p>Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Das HR wurde adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert. Der p-Wert beruht auf dem HR. Für den Fall, dass in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis aufgetreten ist, ist das HR aufgrund der numerischen Optimierung nicht berechenbar und wird mit „Inf.“ gekennzeichnet. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; Inf.: <i>Infinite</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/A: Nicht anwendbar (<i>Not Applicable</i>); N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)</p>				

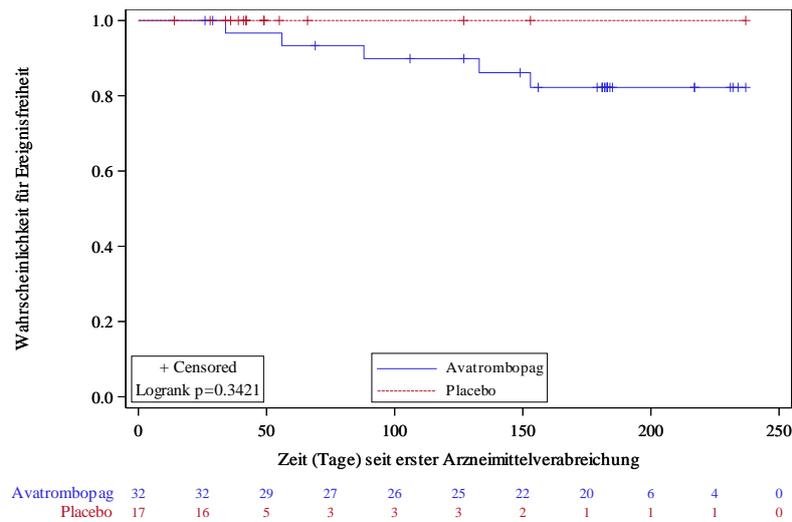


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, die zu einer Anpassung der Dosierung führen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

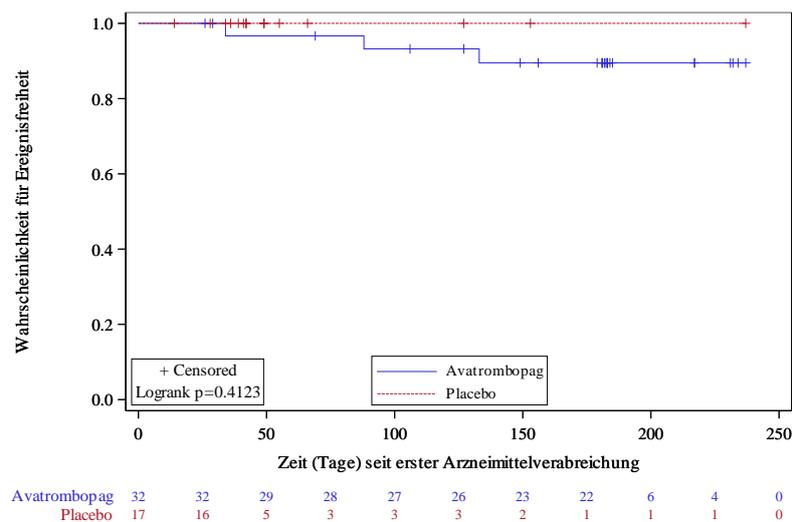


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

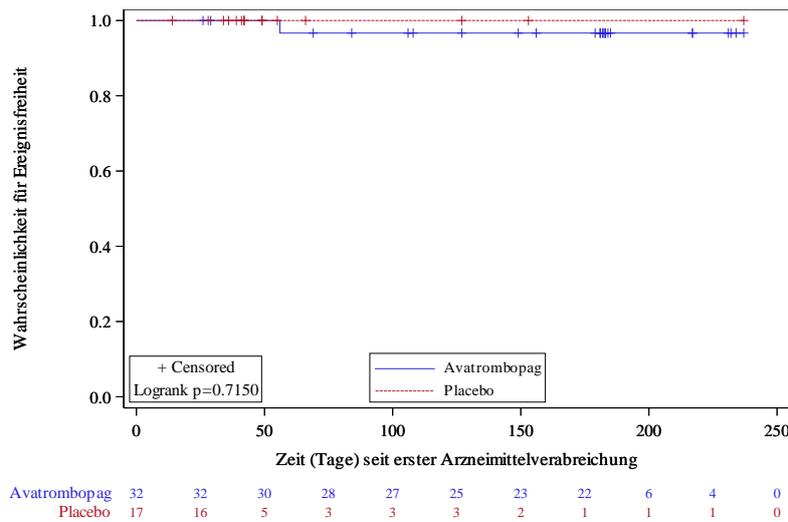


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, die zu einer Erhöhung der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

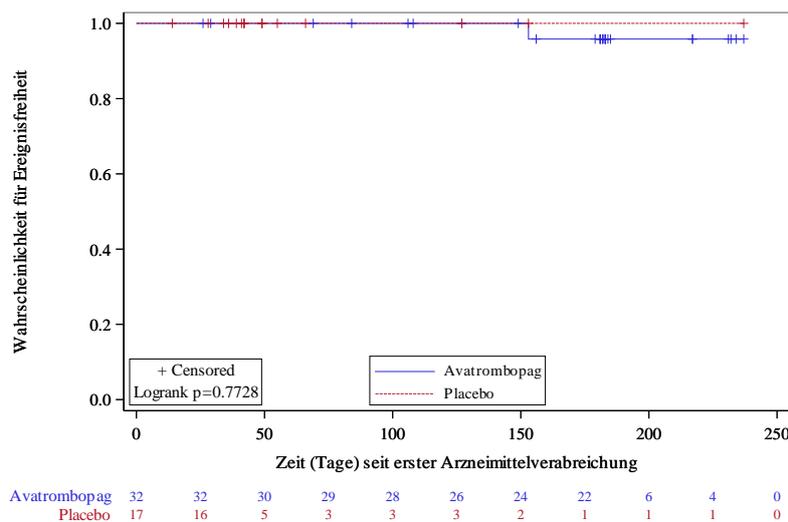


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, die zu einer Reduktion der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt hatten drei Studienteilnehmer (9,4 %) in der Avatrombopag-Gruppe einen Therapieabbruch aufgrund von UE (Tabelle 4-77 und Abbildung 4-12). Auf Ebene der SOC und PT stellen sich diese Therapieabbrüche wie folgt dar: Ein Studienteilnehmer hatte ein als SUE eingestuftes Ereignis einer Polyserositis, die nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. Ein weiterer Studienteilnehmer hatte ein als SUE eingestuftes Ereignis eines apoplektischen Insults, für den ein Zusammenhang mit der Studienmedikation als möglich klassifiziert wurde. Der dritte Studienteilnehmer brach die Therapie aufgrund eines als SUE eingestuftes Kopfschmerzes ab, der einen als wahrscheinlich klassifizierten Zusammenhang mit der Studienmedikation aufwies [35].

Gesamtstudie 302

Zusätzlich werden auch für die Gesamtstudie 302 die UE dargestellt, die zu einer Anpassung der Dosierung führten, darunter auch Therapieabbrüche aufgrund von UE (Tabelle 4-78).

Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ aus der Gesamtstudie 302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Alle Studienteilnehmer (N = 47)	Kernstudie: Placebo (N = 15)	Kernstudie: Avatrombopag (N = 32)
	n (%)	n (%)	n (%)
Gesamtstudie 302 (Kernstudie + Extensionsphase)			
UE, die zu einer Anpassung der Dosierung führten	11 (23,4)	3 (20,0)	8 (25,0)
Therapieabbrüche aufgrund von UE	6 (12,8)	1 (6,7)	5 (15,6)
UE, die zu einer Erhöhung der Studienmedikation führten	3 (6,4)	1 (6,7)	2 (6,3)
UE, die zu einer Reduktion der Studienmedikation führten	2 (4,3)	1 (6,7)	1 (3,1)
UE, die zu einer Pausierung der Studienmedikation führten	0	0	0
Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt. N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N			

Zusätzlich zu den bereits für die Kernstudie 302 dargestellten Therapieabbrüchen aufgrund von UE kam es in der Extensionsphase zu den folgenden Ereignissen: Ein Studienteilnehmer hatte ein als SUE eingeordnetes Ereignis einer chronischen myelomonozytischen Leukämie, die nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. Ein weiterer Studienteilnehmer, der während der Kernstudie mit Placebo behandelt worden war, hatte ein als SUE eingeordnetes Ereignis eines Schwindelgefühls, für das ein Zusammenhang mit der Studienmedikation als möglich klassifiziert wurde. Der dritte Studienteilnehmer brach die Therapie aufgrund einer als SUE eingeordneten hämorrhagischen Gastritis und erosiven Duodenitis ab, für die kein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt wurde [35].

4.3.1.3.1.11.4 AESI

In den Studie 302 wurden folgende Ereignisse als AESI definiert: das Wiederauftreten einer Thrombozytopenie, thromboembolische Ereignisse, Blutungsergebnisse mit einem WHO-Blutungsgrad 3 und 4, Neoplasien sowie klinisch signifikante anomale Lebertests. Diese AESI werden nachfolgend jeweils als Gesamtraten unabhängig vom Schweregrad sowie getrennt nach ihrer Einteilung in nicht schwere, schwere und schwerwiegende Ereignisse sowohl für die

Kernstudie 302 (Tabelle 4-79, Tabelle 4-80, Tabelle 4-81, Tabelle 4-82) als auch die Gesamtstudie 302 (Tabelle 4-83) dargestellt.

Die ebenfalls als AESI definierten Ereignisse einer gastrischen Atrophie und einer Pathologie des Knochenmarks (ohne Neoplasien) traten weder in der Kernstudie noch in der Extensionsphase der Studie 302 auf.

Kernstudie 302

Wiederauftreten einer Thrombozytopenie

Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Wiederauftreten einer Thrombozytopenie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo (N = 17)		Avatrombopag (N = 32)		Behandlungseffekt
n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Wiederauftreten einer Thrombozytopenie, unabhängig vom Schweregrad				
0	N/E	1 (3,1)	N/E	Inf.
Wiederauftreten einer Thrombozytopenie – nicht schwere Ereignisse				
0	N/E	0	N/E	N/A
Wiederauftreten einer Thrombozytopenie – schwere Ereignisse				
0	N/E	1 (3,1)	N/E	Inf.
Wiederauftreten einer Thrombozytopenie – schwerwiegende Ereignisse				
0	N/E	0	N/E	N/A
Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Das HR wurde adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert. Der p-Wert beruht auf dem HR. Für den Fall, dass in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis aufgetreten ist, ist das HR aufgrund der numerischen Optimierung nicht berechenbar und wird mit „Inf.“ gekennzeichnet. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.				
HR: Hazard Ratio; Inf.: <i>Infinite</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/A: Nicht anwendbar (<i>Not Applicable</i>); N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)				

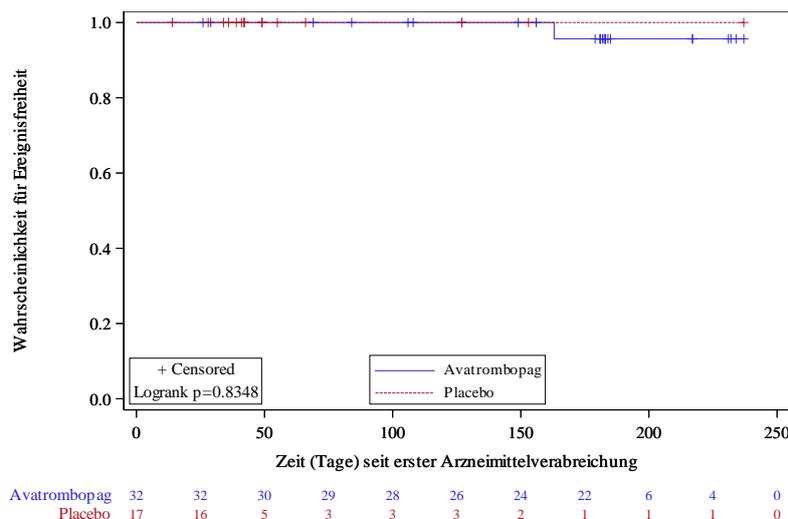


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für „Wiederauftreten einer Thrombozytopenie, unabhängig vom Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Kaplan-Meier-Kurve für schwere Ereignisse eines Wiederauftretens einer Thrombozytopenie ist identisch mit der in Abbildung 4-15 gezeigten Kurve.

In der Kernstudie 302 zeigte ein Studienteilnehmer (3,1 %) der Avatrombopag-Gruppe ein als schweres Ereignis klassifiziertes Wiederauftreten einer Thrombozytopenie (Tabelle 4-79).

Thromboembolische Ereignisse

Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Thromboembolische Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo (N = 17)		Avatrombopag (N = 32)		Behandlungseffekt
n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Thromboembolische Ereignisse, unabhängig vom Schweregrad				
0	N/E	3 (9,4)	N/E	Inf.
Thromboembolische Ereignisse – nicht schwere Ereignisse				
0	N/E	2 (6,3)	N/E	Inf.
Thromboembolische Ereignisse – schwere Ereignisse				
0	N/E	1 (3,1)	N/E	Inf.
Thromboembolische Ereignisse – schwerwiegende Ereignisse				
0	N/E	2 (6,3)	N/E	Inf.
Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in				

der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Das HR wurde adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert. Der p-Wert beruht auf dem HR. Für den Fall, dass in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis aufgetreten ist, ist das HR aufgrund der numerischen Optimierung nicht berechenbar und wird mit „Inf.“ gekennzeichnet. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.

HR: Hazard Ratio; Inf.: *Infinite*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (*Safety Analysis Set*); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/A: Nicht anwendbar (*Not Applicable*); N/E: Nicht bestimmbar (*Not Estimable*)

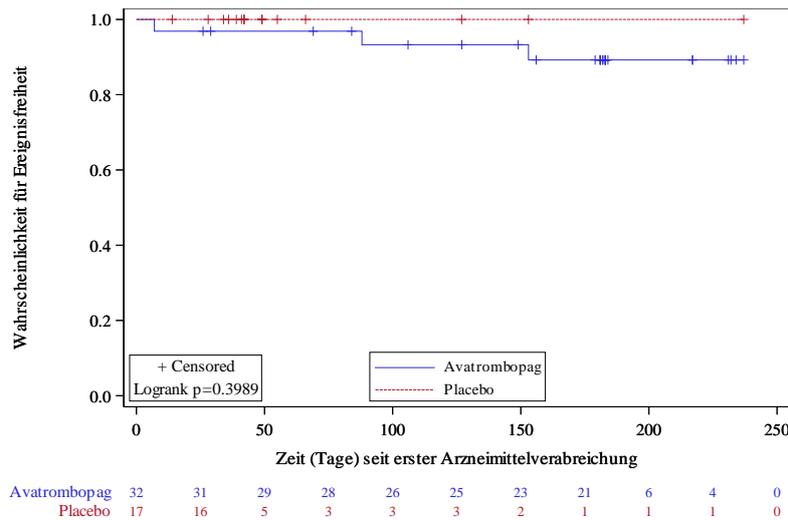


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für „Thromboembolische Ereignisse, unabhängig vom Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

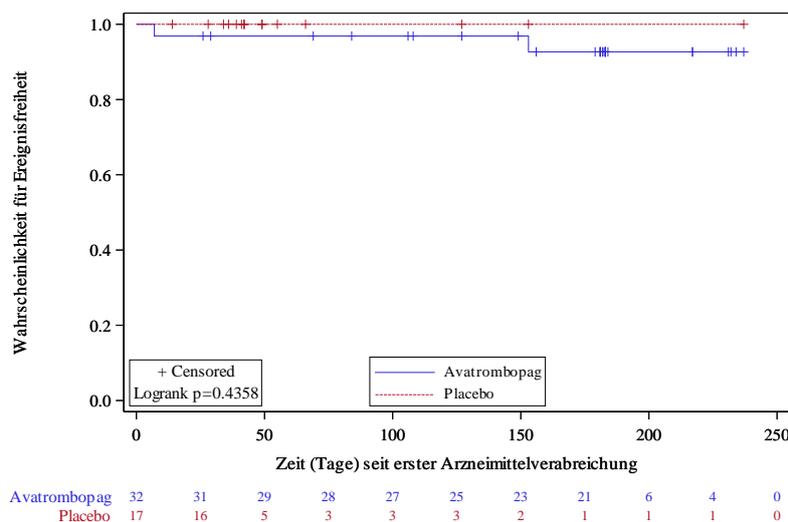


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für „Thromboembolische Ereignisse – nicht schwere Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

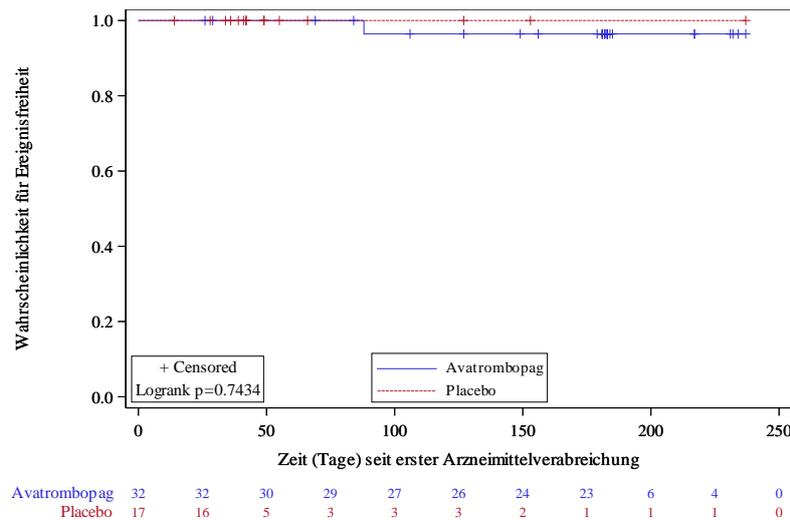


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für „Thromboembolische Ereignisse – schwere Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

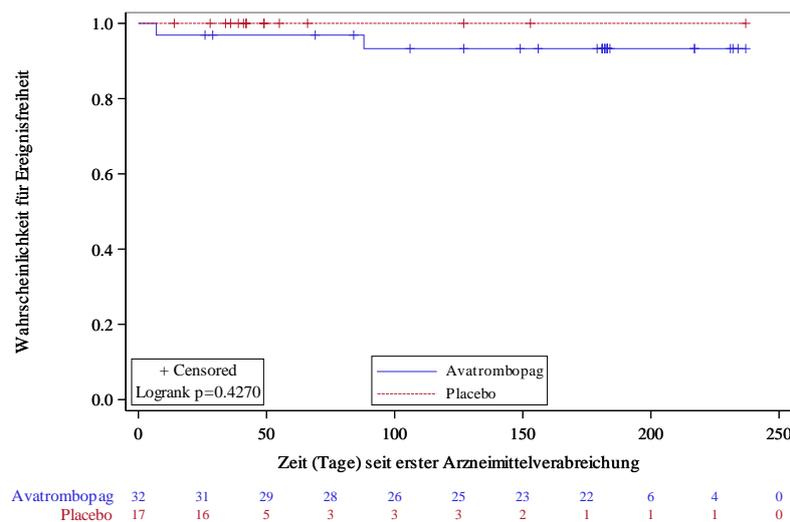


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für „Thromboembolische Ereignisse – schwerwiegende Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Kernstudie 302 wurden thromboembolische Ereignisse für drei Studienteilnehmer (9,4 %) der Avatrombopag-Gruppe berichtet, wovon ein Studienteilnehmer ein schweres und zwei Studienteilnehmer ein schwerwiegendes Ereignis hatten (Tabelle 4-80). Bei der Betrachtung dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass Studienteilnehmer der Avatrombopag-Gruppe bezogen auf die Kernstudie 302 eine um das 2,6-fache höhere Expositionsdauer im Vergleich zur Placebo-Gruppe hatten (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1). Darüber hinaus wird für Patienten mit einer ITP ein ohnehin erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse beobachtet [12, 15].

Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 3 und 4

Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 3 und 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo (N = 17)		Avatrombopag (N = 32)		Behandlungseffekt
n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 3 und 4, unabhängig vom Schweregrad				
0	N/E	1 (3,1)	N/E	Inf.
Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 3 und 4 – nicht schwere Ereignisse				
0	N/E	0	N/E	N/A
Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 3 und 4 – schwere Ereignisse				
0	N/E	1 (3,1)	N/E	Inf.
Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 3 und 4 – schwerwiegende Ereignisse				
0	N/E	1 (3,1)	N/E	Inf.
<p>Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Das HR wurde adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert. Der p-Wert beruht auf dem HR. Für den Fall, dass in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis aufgetreten ist, ist das HR aufgrund der numerischen Optimierung nicht berechenbar und wird mit „Inf.“ gekennzeichnet. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; Inf.: <i>Infinite</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/A: Nicht anwendbar (<i>Not Applicable</i>); N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)</p>				

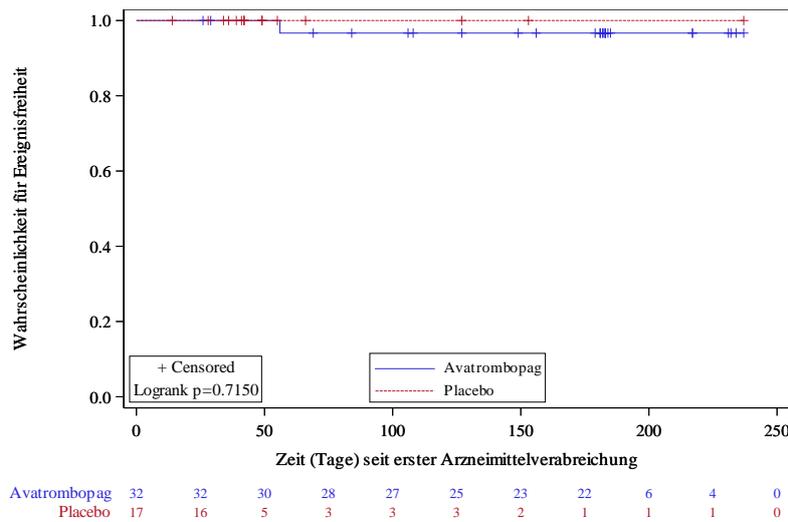


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 3 und 4, unabhängig vom Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Kaplan-Meier-Kurven für schwere und schwerwiegende Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 3 und 4 sind identisch mit der in Abbildung 4-20 gezeigten Kurve.

In der Kernstudie 302 zeigte ein Studienteilnehmer (3,1 %) der Avatrombopag-Gruppe als schwere bzw. schwerwiegende Ereignisse klassifizierte Blutungen mit einem WHO-Blutungsgrad 3 und 4 (Tabelle 4-81).

Neoplasien

Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Neoplasien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo (N = 17)		Avatrombopag (N = 32)		Behandlungseffekt
n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Neoplasien, unabhängig vom Schweregrad				
0	N/E	1 (3,1)	N/E [208,00; N/E]	Inf.
Neoplasien – nicht schwere Ereignisse				
0	N/E	1 (3,1)	N/E [208,00; N/E]	Inf.
Neoplasien – schwere Ereignisse				
0	N/E	0	N/E	N/A
Neoplasien – schwerwiegende Ereignisse				
0	N/E	0	N/E	N/A
Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in				

der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Das HR wurde adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert. Der p-Wert beruht auf dem HR. Für den Fall, dass in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis aufgetreten ist, ist das HR aufgrund der numerischen Optimierung nicht berechenbar und wird mit „Inf.“ gekennzeichnet. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.

HR: Hazard Ratio; Inf.: *Infinite*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (*Safety Analysis Set*); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/A: Nicht anwendbar (*Not Applicable*); N/E: Nicht bestimmbar (*Not Estimable*)

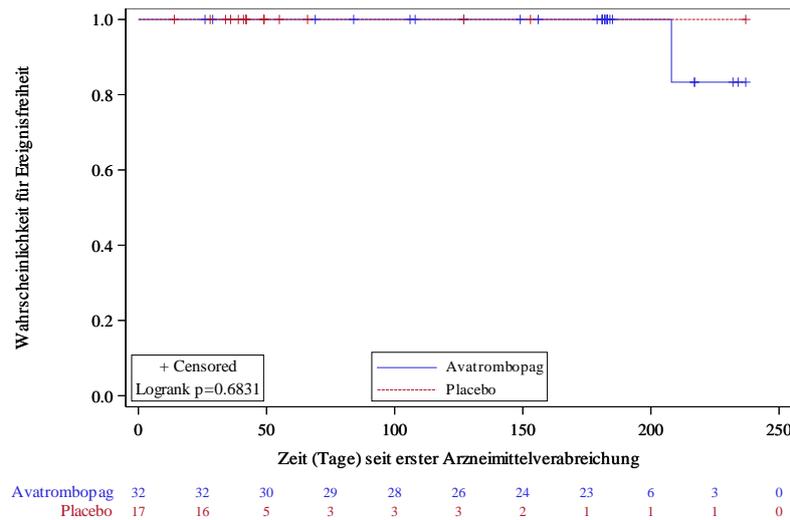


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für „Neoplasien, unabhängig vom Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Kaplan-Meier-Kurve für nicht schwere Ereignisse einer Neoplasie ist identisch mit der in Abbildung 4-21 gezeigten Kurve.

In der Kernstudie 302 zeigte ein Studienteilnehmer (3,1 %) der Avatrombopag-Gruppe eine nicht schwere Ereignis klassifizierte Neoplasie (Tabelle 4-82).

Klinisch signifikante anomale Lebertests

In der Kernstudie 302 wurde kein AESI für klinisch signifikante anomale Lebertests berichtet.

Gesamtstudie 302

Tabelle 4-83: Ergebnisse für AESI aus der Gesamtstudie 302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Alle Studienteilnehmer (N = 47)	Kernstudie: Placebo (N = 15)	Kernstudie: Avatrombopag (N = 32)
	n (%)	n (%)	n (%)
Gesamtstudie 302 (Kernstudie + Extensionsphase)			
Wiederauftreten einer Thrombozytopenie			
Unabhängig vom Schweregrad	7 (14,9)	5 (33,3)	2 (6,3)
Nicht schwere Ereignisse	3 (6,4)	2 (13,3)	1 (3,1)
Schwere Ereignisse	4 (8,5)	3 (20,0)	1 (3,1)
Schwerwiegende Ereignisse	2 (4,3)	2 (13,3)	0
Thromboembolische Ereignisse			
Unabhängig vom Schweregrad	4 (8,5)	0	4 (12,5)
Nicht schwere Ereignisse	3 (6,4)	0	3 (9,4)
Schwere Ereignisse	1 (2,1)	0	1 (3,1)
Schwerwiegende Ereignisse	3 (6,4)	0	3 (9,4)
Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 3 und 4			
Unabhängig vom Schweregrad	3 (6,4)	0	3 (9,4)
Nicht schwere Ereignisse	0	0	0
Schwere Ereignisse	3 (6,4)	0	3 (9,4)
Schwerwiegende Ereignisse	3 (6,4)	0	3 (9,4)
Neoplasien			
Unabhängig vom Schweregrad	2 (4,3)	0	2 (6,3)
Nicht schwere Ereignisse	1 (2,1)	0	1 (3,1)
Schwere Ereignisse	1 (2,1)	0	1 (3,1)
Schwerwiegende Ereignisse	1 (2,1)	0	1 (3,1)
Klinisch signifikante anomale Lebertests			
Unabhängig vom Schweregrad	2 (4,3)	0	2 (6,3)
Nicht schwere Ereignisse	1 (2,1)	0	1 (3,1)
Schwere Ereignisse	1 (2,1)	0	1 (3,1)
Schwerwiegende Ereignisse	1 (2,1)	0	1 (3,1)
<p>Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N</p>			

Für insgesamt sieben Studienteilnehmer (14,9 %) wurde in der Gesamtstudie 302 ein Wiederauftreten einer Thrombozytopenie berichtet (Tabelle 4-83). Davon trat ein solches Ereignis für einen Studienteilnehmer bereits in der Kernstudie 302 auf (Tabelle 4-79). Von diesen insgesamt sieben Studienteilnehmern zeigten vier Studienteilnehmer einen Thrombozytenausgangswert von weniger als $20 \times 10^9/L$ [35].

Bei vier Studienteilnehmern (8,5 %) wurden thromboembolische Ereignisse in der Gesamtstudie 302 berichtet (Tabelle 4-83). Dabei lag der Thrombozytenwert bei zwei Studienteilnehmern zum Zeitpunkt des Ereignisses (apoplektischer Insult bzw. Jugularvenenthrombose) unterhalb von $150 \times 10^9/L$. Das ist in Einklang damit, dass für Patienten mit einer ITP ein ohnehin erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse beobachtet wird [12, 15]. Ein Studienteilnehmer hatte eine tiefe Venenthrombose bei einem Thrombozytenwert von $271 \times 10^9/L$ und wurde zudem mit einer chronischen myelomonozytären Leukämie diagnostiziert (siehe weiter unten). Für einen Studienteilnehmer wurde eine asymptomatische Lungenembolie bei einem Thrombozytenwert von $316 \times 10^9/L$ berichtet. Von den insgesamt vier hier dargestellten Studienteilnehmern mit einem thromboembolischen Ereignis hatten drei Studienteilnehmer andere Risikofaktoren für Thrombosen, und es gab keinen Zusammenhang zwischen diesen Ereignissen und erhöhten Thrombozytenwerten [35].

Insgesamt drei Studienteilnehmer (6,4 %) hatten in der Gesamtstudie 302 Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 3 und 4 (Tabelle 4-83). Damit sind folgende Ereignisse verbunden: Epistaxis, Zahnfleischbluten sowie Magenblutung. Die Studienteilnehmer mit einer berichteten Epistaxis bzw. einem Zahnfleischbluten hatten zum Zeitpunkt der Blutung Thrombozytenwerte von $1 \times 10^9/L$. Für den Studienteilnehmer mit einer Magenblutung lag zum Zeitpunkt der Blutung kein Wert vor, jedoch wurde eine Woche vor der Blutung ein Thrombozytenwert von $3,9 \times 10^9/L$ berichtet [35].

Für zwei Studienteilnehmer (4,3 %) wurden Neoplasien berichtet (Tabelle 4-83), wovon für ein Ereignis einer chronischen myelomonozytären Leukämie kein Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht. Für ein Ereignis einer Myelofibrose (Retikulinfibrose) besteht nach Ansicht des Prüfarztes ein Zusammenhang mit der Gabe von Avatrombopag, wobei nicht ausgeschlossen werden kann, dass eine Ansammlung von Retikulin nicht schon zum Ausgangszeitpunkt bestand [35].

Zwei Studienteilnehmer (4,3 %) zeigten klinisch signifikante anomale Lebertests in der Gesamtstudie 302 (Tabelle 4-83). Davon hatte ein Studienteilnehmer eine entsprechende Krankengeschichte und berichtete von Alkoholkonsum während der Zeit des anomalen Lebertests. Die Leberwerte dieses Studienteilnehmers normalisierten sich wieder unter Avatrombopag. Ein weiterer Studienteilnehmer hatte mäßige Abweichungen des Wertes für die Alanin-Aminotransferase (ALT). Bereits drei Tage nach Absetzen der Therapie waren die Werte wieder nahe dem Normbereich [35].

4.3.1.3.1.11.5 Zusammenfassung

Insgesamt traten mehr UE, schwere UE und SUE in der Avatrombopag-Gruppe der Studie 302 im Vergleich zu Placebo auf; bezieht man aber die unterschiedliche Expositionsdauer mit ein und betrachtet die Ereigniszeitanalysen bzw. die Expositions-adjustierten Inzidenzen, zeigen sich bei vergleichbaren Inzidenzen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus sind die meisten Ereignisse nicht schweren Ausmaßes. Todesfälle wurden in der Studie 302 einschließlich der Extensionsphase nicht berichtet. Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden nur für insgesamt drei Studienteilnehmer verzeichnet. Die Inzidenz von als AESI definierten Ereignissen in der Kernstudie 302 ist gering, es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das Sicherheitsprofil ist im Allgemeinen konsistent mit den Ergebnissen der Phase II-Studien für Avatrombopag im Anwendungsgebiet ITP [35]. Insgesamt stellt Avatrombopag eine gut verträgliche Therapie für Patienten mit einer ITP dar [33].

Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der supportiven Studie 305

Die supportive Studie 305 ist eine vergleichende Studie zwischen Avatrombopag und Eltrombopag bei erwachsenen Patienten mit primärer chronischer ITP, die einen durchschnittlichen Thrombozytenausgangswert $< 30 \times 10^9/L$ und mindestens eine vorhergehende ITP-Therapie erhalten hatten. Diese Studie wurde aufgrund von Rekrutierungsproblemen abgebrochen, aber unterstützt als supportive Studie die Zulassung von Avatrombopag in der hier relevanten Indikation [6]. Die Studienergebnisse der Studie 305 in Bezug auf die Inzidenz und den Schweregrad von Blutungsereignissen werden daher basierend auf dem Studienbericht [4] nur ergänzend und in zusammenfassender Form im Folgenden dargestellt.

In der Kernstudie 305 sind die Gesamtraten für UE unabhängig vom Schweregrad sowie für schwere UE mit einem CTCAE-Grad 3 und 4 für beide Behandlungsgruppen vergleichbar. Insgesamt hatten jeweils elf Studienteilnehmer der Avatrombopag-Gruppe (91,7 %) und der Eltrombopag-Gruppe (100,0 %) ein UE jeglichen Schweregrads und jeweils drei Studienteilnehmer ein schweres UE (25,0 % bzw. 27,3 %). Die am häufigsten berichteten UE auf Ebene der SOC waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit 75,0 % in der Avatrombopag-Gruppe bzw. 72,7 % in der Eltrombopag-Gruppe. Für zwei Studienteilnehmer (16,7 %) der Avatrombopag-Gruppe wurde ein SUE berichtet, Todesfälle traten in der Studie 305 nicht auf. In der Kernstudie 305 führten UE bei fünf Studienteilnehmern (41,7 %) der Avatrombopag-Gruppe und bei drei Studienteilnehmern (27,3 %) der Eltrombopag-Gruppe zu einer Anpassung der Dosierung, wobei jeweils ein Studienteilnehmer (8,3 % bzw. 9,1 %) einen Therapieabbruch aufgrund eines UE hatte. Bei der Betrachtung dieser Anteile ist zu beachten, dass die durchschnittliche Behandlungsdauer in der Avatrombopag-Gruppe bei 15,63 Wochen und in der Eltrombopag-Gruppe bei 10,51 Wochen lag. Dieser ungefähr eineinhalbfache Unterschied ist im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass es mit fünf Studienteilnehmern (45,5 %) in der Eltrombopag-Gruppe mehr Abbrüche aufgrund eines nicht ausreichenden therapeutischen Effekts gab im Vergleich zu nur einem Studienteilnehmer (8,3 %) in der Avatrombopag-

Gruppe. Die insgesamt kurze Behandlungsdauer beruht dagegen auf dem vorzeitigen Abbruch der Studie 305 aufgrund von Rekrutierungsproblemen.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studie 302 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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.

¹⁶ unbesetzt

- 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 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 4-84: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnie	Region	Thrombozytenausgangswert	Splenektomiert	ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt
Kernstudie 302							
Morbidität							
Primärer Endpunkt und sekundäre Endpunkte							
Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen	n.d. ^d	●	n.d. ^d	n.d. ^d	●	●	●
Thrombozytenansprechen an Tag 8	n.d. ^a	○	n.d. ^a	n.d. ^a	○	○	○
Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation	n.d. ^a	n.d. ^b	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnie	Region	Thrombozytenausgangswert	Splenektomiert	ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt
Kernstudie 302							
Thrombozyten-assoziierte Endpunkte							
Anhaltendes Thrombozytenansprechen	n.d. ^a	n.d. ^b	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens	n.d. ^a	○	n.d. ^a	n.d. ^a	○	○	○
Weitere Thrombozyten-assoziierte Endpunkte							
Vollständiges Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG	n.d. ^{a,c}	n.d. ^c	n.d. ^{a,c}	n.d. ^{a,c}	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c
Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG	n.d. ^{a,c}	n.d. ^c	n.d. ^{a,c}	n.d. ^{a,c}	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c
Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite	n.d. ^{a,c}	n.d. ^c	n.d. ^{a,c}	n.d. ^{a,c}	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c
Thrombozytenansprechen	n.d. ^{a,c}	n.d. ^c	n.d. ^{a,c}	n.d. ^{a,c}	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c
Thrombozytenwert $\geq 10 \times 10^9/L$ oder Thrombozytenwert $\geq 400 \times 10^9/L$	n.d. ^{a,c}	n.d. ^c	n.d. ^{a,c}	n.d. ^{a,c}	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c
Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen							
Blutungsereignisse unabhängig vom Blutungsgrad	n.d. ^a	○	n.d. ^a	n.d. ^a	○	○	○
WHO-Blutungsgrad 1	n.d. ^a	○	n.d. ^a	n.d. ^a	○	○	○
Weitere mit Blutungen assoziierte Endpunkte ^e	n.d. ^a	n.d. ^b	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Weitere Morbiditätsendpunkte							
Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie erhielten	n.d. ^a	n.d. ^b	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Anteil der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzten	n.d. ^a	n.d. ^b	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
EQ-5D-VAS	n.d. ^{a,c}	n.d. ^c	n.d. ^{a,c}	n.d. ^{a,c}	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36	n.d. ^{a,c}	n.d. ^c	n.d. ^{a,c}	n.d. ^{a,c}	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c
Gesundheitsökonomische Parameter	n.d. ^{a,c}	n.d. ^c	n.d. ^{a,c}	n.d. ^{a,c}	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c
Sicherheit							
UE differenziert nach Schweregrad							
UE, unabhängig vom Schweregrad	n.d. ^a	○	n.d. ^a	n.d. ^a	○	○	○
Nicht schwere UE	n.d. ^a	○	n.d. ^a	n.d. ^a	○	○	○

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnie	Region	Thrombozytenausgangswert	Splenektomiert	IITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt
Kernstudie 302							
Schwere UE	n.d. ^a	n.d. ^b	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UE, unabhängig vom Schweregrad, auf Ebene der SOC und PT ^f	n.d. ^a	n.d. ^g	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^g	n.d. ^g	n.d. ^g
Schwere UE auf Ebene der SOC und PT ^f	n.d. ^a	n.d. ^g	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^g	n.d. ^g	n.d. ^g
Sensitivitätsanalyse: UE, unabhängig vom Schweregrad	n.d. ^a	○	n.d. ^a	n.d. ^a	○	○	○
Sensitivitätsanalyse: Schwere UE	n.d. ^a	n.d. ^b	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
SUE^g							
SUE – Gesamtraten	n.d. ^a	○	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
SUE auf Ebene der SOC und PT ^f	n.d. ^a	n.d. ^g	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^g	n.d. ^g	n.d. ^g
Sensitivitätsanalyse: SUE – Gesamtraten	n.d. ^a	n.d. ^b	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UE, die zu einer Anpassung der Dosierung führten, inklusive Therapieabbrüche aufgrund von UE							
Diverse Endpunkte ^h	n.d. ^a	n.d. ^b	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
AESI							
Diverse Endpunkte ⁱ	n.d. ^a	n.d. ^b	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
<p>●: <i>A priori</i> geplante Subgruppenanalyse ○: <i>Post-hoc</i> durchgeführte Subgruppenanalyse n.d.: Subgruppenanalyse den Vorgaben des G-BA entsprechend nicht durchgeführt a: Kriterium 1 nicht erfüllt: „Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.“ b: Kriterium 2 nicht erfüllt: „Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.“ c: Endpunkt ist nur deskriptiv dargestellt. d: Präspezifizierte Subgruppe, aber Kriterium 1 (siehe Fußnote a) ist nicht erfüllt. e: Keiner der weiteren mit Blutungen assoziierten Endpunkte erfüllt das Kriterium 2 (siehe Fußnote b). f: Keiner der Endpunkte auf Ebene der SOC und PT erfüllt das Kriterium 3: „Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.“ g: Subgruppen für SUE: Auf eine Darstellung der Subgruppen „SUE – Todesfälle“ sowie „SUE – ohne Todesfälle“ wird verzichtet, da es in der Studie 302 zu keinen Todesfällen gekommen ist. Es werden daher nur Angaben zu „SUE – Gesamtraten“ gemacht. h: Keiner der hierunter aufgeführten Endpunkte erfüllt das Kriterium 2 (siehe Fußnote b). i: Keines der AESI erfüllt das Kriterium 2 (siehe Fußnote b).</p>							

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-85 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 4-85: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie 302

Endpunkt Kernstudie 302	Geschlecht	Thrombozyten- ausgangswert	Splenektomiert	ITP-Begleitmedika- tion zum Ausgangs- zeitpunkt
Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozyten- ansprechen	0,5600	0,2544	0,2742	0,1498
Thrombozytenansprechen an Tag 8	0,9547	0,9964	0,5973	0,7356
Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombo- zytenansprechens	0,9160	0,8968	0,5529	0,7777
Blutungsereignisse unabhängig vom Blutungsgrad	0,8963	0,0577	0,0627	0,2244
Ereigniszeitanalyse für Blutungsereignisse unab- hängig vom WHO-Blutungsgrad	0,8984	0,0794	0,0316	0,9212
WHO-Blutungsgrad 1	0,8371	0,1966	0,2175	0,0508
UE, unabhängig vom Schweregrad	0,8278	0,0748	0,1364	0,1908
Nicht schwere UE	0,8278	0,0748	0,1364	0,1908
Sensitivitätsanalyse: UE, unabhängig vom Schwere- grad	0,9509	0,2255	0,1935	0,0842
SUE – Gesamtraten	k.A.	n.d.	n.d.	n.d.
k.A.: keine Angabe. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt (siehe Tabelle 4-84).				

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.

Vorbemerkung

Für den primären Endpunkt „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“ wurden präspezifizierte Subgruppenanalysen. Die Subgruppen „Alter“, „Ethnie“ und „Region“ erfüllen dabei allerdings nicht das folgende Kriterium des G-BA: „Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z. B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.“ Daher werden diese Analysen in Modul 4 B nicht dargestellt. Allerdings ist festzuhalten, dass für diesen Endpunkt der p-Wert des Behandlungseffekts für alle Subgruppen mit mindestens zehn Patienten statistisch signifikant zugunsten von Avatrombopag ist. Lediglich für die Subgruppe „Alter“ in der Ausprägung „ ≥ 65 Jahre“ mit insgesamt nur vier Patienten sowie für die Subgruppe „Region“ in der Ausprägung (Andere) mit insgesamt nur sechs Patienten ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen [35].

Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktions-p-Wert

Ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert ($p < 0,05$) besteht lediglich für die Subgruppe „Splenektomiert“ in Zusammenhang mit der Ereigniszeitanalyse für Blutungsereignisse unabhängig vom WHO-Blutungsgrad. Die Ergebnisse werden nachfolgend dargestellt (Tabelle 4-86 und Abbildung 4-22), alle weiteren Subgruppenanalysen finden sich den Vorgaben des G-BA entsprechend in Anhang 4-H.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für die Subgruppe „Splenektomiert“ Ereigniszeitanalyse für Blutungsereignisse unabhängig vom WHO-Blutungsgrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo		Avatrombopag		Behandlungseffekt
N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Subgruppe „Splenektomiert“, Interaktions-p-Wert: 0,0316				
Ja (N_{gesamt} = 16)				
5 1 (20,0)	N/E [39,00; N/E]	11 7 (63,6)	28,00 [5,00; N/E]	3,89 [0,46; 32,65] 0,2101
Nein (N_{gesamt} = 33)				
12 8 (66,7)	26,00 [5,00; N/E]	21 7 (33,3)	N/E [83,00; N/E]	0,29 [0,10; 0,83] 0,0212
Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Der p-Wert beruht auf dem HR.				
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)				

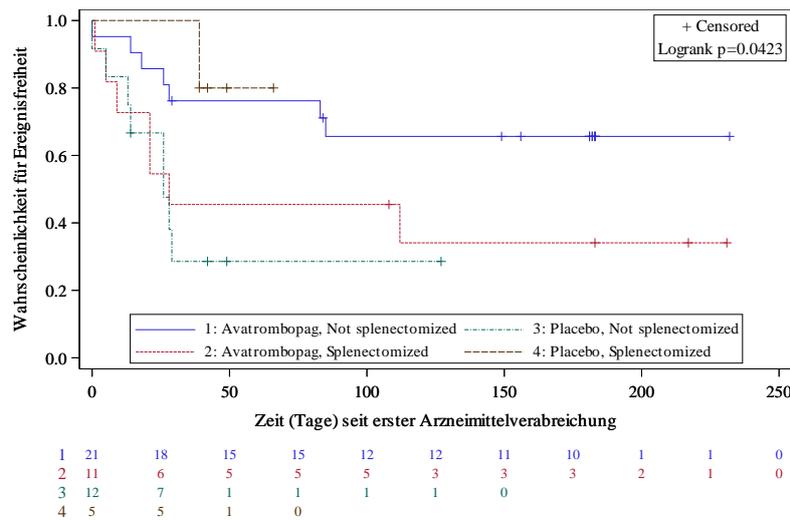


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Subgruppe „Splenuktomiert“ für Ereigniszeitanalyse für Blutungsereignisse unabhängig vom WHO-Blutungsgrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Subgruppenanalyse für Studienteilnehmer, die nicht splenuktomiert sind, zeigt mit einem HR von 0,29 [95 %-KI: 0,10; 0,83] und einem p-Wert von 0,0212 einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zugunsten von Avatrombopag (Tabelle 4-86). Die Ergebnisse für splenuktomierte Studienteilnehmer (p-Wert: 0,2101) sind wie auch die Analyse der Gesamtpopulation (p-Wert: 0,2802; siehe Tabelle 4-51) nicht statistisch signifikant.

Zusammenfassung

Auf Basis der Interaktions-p-Werte ergibt sich lediglich eine Effektmodifikation für die Subgruppe „Splenuktomiert“ für die Ereigniszeitanalyse für Blutungsereignisse unabhängig vom WHO-Blutungsgrad. Weitere und damit systematische, d. h. endpunktübergreifende Effektmodifikationen können nicht festgestellt werden. Darüber hinaus ist allgemein bei der Interpretation von *post-hoc* berechneten Subgruppenanalysen, die nach den Vorgaben des G-BA durchzuführen sind, das Problem des multiplen Testens zu beachten. So sind schon allein aufgrund der hohen Anzahl der *post-hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen bei einem Signifikanzniveau von 0,05 entsprechend viele falsch positive Ergebnisse zu erwarten.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

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).

Für die Nutzenbewertung wurde die Placebo-kontrollierte pivotale Studie 302 unter Berücksichtigung der folgenden Quellen herangezogen:

- Studienbericht [35]
- Publikation: Jurczak et al. (2018) [33], Al-Samkari & Nagalla (2021) [60]
- Studienregistereinträge [61-66]

Des Weiteren wurden ergänzend Ergebnisse aus der aktivkontrollierten supportiven Studie 305 dargestellt:

- Studienbericht [4], CTD 2.7.3 [5], EPAR [6]
- Studienregistereinträge [67-71]

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 Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.					

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. Beispielfähig 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.		
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurde kein indirekter Vergleich 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>	
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.	

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>
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurde kein indirekter Vergleich 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>	
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.	

Es wurde kein indirekter Vergleich 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.

Es wurde kein indirekter Vergleich 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.

Es wurde kein indirekter Vergleich 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).

Es wurde kein indirekter Vergleich 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 Internetseite*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.2 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>
Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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
Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.					

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>	
Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.	

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>
Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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).

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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 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 G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

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

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

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Es werden keine weiteren Untersuchungen 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.

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

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.

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

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).

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

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 Nutzenbewertung von Avatrombopag zur Behandlung einer primären chronischen ITP bei erwachsenen Patienten beruht auf der pivotalen Studie 302 sowie der ergänzenden Darstellung der supportiven Studie 305. Bei beiden Studien handelt es sich um globale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase III-Studien im Parallelgruppen-Design. Diese Studien entsprechen daher gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV jeweils der Evidenzstufe Ib und weisen folglich den höchsten Evidenzgrad für klinische Studien auf [3].

In dem hier relevanten Anwendungsgebiet von Avatrombopag erfüllt die supportive Studie 305 alle in Abschnitt 4.2.2 aufgelisteten Einschlusskriterien. Diese Studie, die Avatrombopag mit Eltrombopag vergleicht, wurde allerdings aufgrund von Rekrutierungsproblemen abgebrochen. Die Studienergebnisse der Studie 305 werden daher basierend auf dem Studienbericht, dem CTD 2.7.3 und dem EPAR nur ergänzend und in zusammenfassender Form dargestellt.

Die Placebo-kontrollierte Studie 302 ermöglicht zwar keinen Vergleich mit der zVT, stellt aber als pivotale Studie die bestverfügbare Evidenz für Avatrombopag in dem hier relevanten Anwendungsgebiet dar und wurde daher in vollem Umfang in diesem Dossier abgebildet.

Gemäß den Erläuterungen in Abschnitt 4.3.1 sowie in Anhang 4-F hat die Studie 302 aufgrund ihres niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene eine hohe Ergebnissicherheit [7]. Der Nachweis zum Zusatznutzen von Avatrombopag erfolgt, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich

beschrieben, anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird individuell in Abschnitt 4.3.1.3.1 diskutiert.

Zusätzlich zu den Ergebnissen der Studien 302 und 305 werden in Abschnitt 4.4.2.3 weitere Nachweise für die Wirksamkeit von Avatrombopag dargestellt, die als supportive Evidenz Teil der Zulassung von Avatrombopag in dem Anwendungsgebiet ITP ist.

Die Aussagekraft der in diesem Dossier dargestellten Nachweise sind insgesamt als Anhaltspunkt einzustufen [7].

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.

Avatrombopag (Doptelet®) wird angewendet zur Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen [1]. Am 18.01.2021 hat die Europäische Kommission die Zulassung für Doptelet®

in dieser Indikation erteilt [8]. Mit der Zulassung ist der medizinische Nutzen bereits belegt. In dem hier vorliegenden Modul 4 B wird der Zusatznutzen von Avatrombopag in dem oben genannten Anwendungsgebiet anhand der pivotalen Placebo-kontrollierten Phase III-Studie 302 und darüber hinaus ergänzend im Vergleich zur zVT „Eltrombopag oder Romiplostim“ [2] dargestellt.

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 [9-11]. Zu den Blutungssymptomen kommen weitere belastende Komplikationen, die nicht nur auf die Erkrankung selbst, sondern oftmals auch auf die immunsuppressive Therapie zurückzuführen sind. Der Einsatz von Glukokortikoiden und anderen Immunsuppressiva bedingt ein erhöhtes Infektionsrisiko, das auch zur höheren Mortalität von Patienten mit einer ITP beiträgt, zumal vermutlich die ITP *per se* bereits ein Infektionsrisiko darstellt [11-14]. Darüber hinaus wird bei Patienten mit einer ITP ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse beobachtet. Dabei scheint das Risiko schon vor der Diagnose ITP und vor der Gabe von ITP-spezifischen Therapien erhöht zu sein [12, 15]. Die Ursache für das erhöhte Risiko für thromboembolische Ereignisse ist unbekannt, und es werden verschiedene Faktoren diskutiert, die zu diesem erhöhten Risiko beitragen könnten [16-20].

Aufgrund der gravierenden Krankheitslast umfasst die Symptomatik der ITP neben körperlichen Beschwerden auch Symptome mit einer ausgeprägten psychischen Komponente wie eine eingeschränkte Lebensqualität und Fatigue [21-24]. Die Ursachen für Fatigue sind unklar und wahrscheinlich multifaktoriell [12, 16, 25], und grundsätzlich kann dieses Symptom als Folge der psychosozialen Belastung durch die Erkrankung angesehen werden und ist lediglich ein Teil der insgesamt sehr umfassenden Beeinträchtigung der Lebensqualität [22]. Dabei wurde auch ein Zusammenhang zwischen Thrombozytenzahl und Fatigue festgestellt [22]. Die Reduktion der Lebensqualität ist ähnlich stark ausgeprägt wie bei Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen bzw. sogar Krebserkrankungen [26]. Ursächlich dafür sind die erlebten körperlichen Einschränkungen und deren soziale Folgen. Das schließt auch die Scham angesichts offen sichtbarer Hämatome und eine beständige Angst vor Blutungen ein [22], also Faktoren, die wiederum in einem direkten Zusammenhang mit dem Thrombozytenwert des Patienten stehen.

Mit Zulassung der beiden TRA Eltrombopag und Romiplostim gab es für Patienten mit einer ITP erstmals eine spezifische therapeutische Option ohne immunsuppressive Wirkung. Im Allgemeinen sind TRA besser verträglich als die anderen verfügbaren Therapien und eignen sich daher auch für eine langfristige Behandlung [12]. Mit den bisher eingesetzten TRA, Eltrombopag und Romiplostim, wird bei bis zu 90 % der Patienten zumindest ein kurzfristiges Ansprechen erzielt [12]. Etwa 40 bis 60 % der Patienten erreichen jedoch kein dauerhaftes Ansprechen im Sinne einer anhaltenden Erhöhung der Thrombozytenzahl [27]. 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 [28]. 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 [29].

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. Romiplostim muss einmal wöchentlich als subkutane Injektion verabreicht werden, was in der Regel durch einen Arzt erfolgen muss. Nur bei Eignung und nach erfolgtem Training kann der Patient die Injektionen selbst übernehmen, wobei die Anwendung vergleichsweise kompliziert ist, da das Arzneimittel nach genauen Anweisungen rekonstituiert werden muss [30]. Eltrombopag steht zwar als oral einzunehmende Tablette zur Verfügung, die Resorption wird aber durch mehrwertige Kationen wie Kalzium, Eisen, Magnesium, Aluminium, Selen und Zink beeinflusst. Aus diesem Grund muss auf entsprechende Nahrungsmittel, wie beispielsweise Milchprodukte, verzichtet werden oder die Einnahme muss zwei Stunden vor oder frühestens vier Stunden nach der Einnahme solcher Nahrungsmittel erfolgen [29]. Restriktionen wie diese machen die Einnahme kompliziert und beeinträchtigen den Alltag der Patienten [31]. Darüber hinaus können diese Einschränkungen letztendlich auch negative Effekte auf die Wirksamkeit der Therapie haben.

Avatrombopag stellt eine neue Therapiealternative aus der Substanzklasse der TRA dar. Wie Eltrombopag bindet Avatrombopag nichtkompetitiv an den TPO-Rezeptor und stimuliert so die Thrombozyten-Neubildung [32, 33]. Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Avatrombopag bei der Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen, erfolgt auf Basis der in diesem Nutzendossier beschriebenen Evidenz für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden im Folgenden sowohl für die pivotale Placebo-kontrollierte Phase III-Studie 302 (Abschnitt 4.4.2.1) als auch ergänzend auf Basis der aktiv-kontrollierten Phase III-Studie 305 (Abschnitt 4.4.2.2) sowie weiterer Evidenz (Abschnitt 4.4.2.3) dargestellt. Studiendesign und Patientencharakteristika der zugrundeliegenden Studien erlauben dabei eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

4.4.2.1 Daten der zulassungsbegründenden Studie 302

Die Placebo-kontrollierte Studie 302 ermöglicht zwar keinen Vergleich mit der zVT, stellt aber als pivotale Studie die bestverfügbare Evidenz für Avatrombopag in dem hier relevanten Anwendungsgebiet dar. Daher werden die Ergebnisse dieser Studie zu patientenrelevanten Endpunkten nachfolgend zusammengefasst (Tabelle 4-98).

Tabelle 4-98: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Avatrombopag bei der Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen

Studie 302 (Kernstudie)	Effektschätzer
Mortalität	
Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erhoben. In der Studie 302 trat kein Todesfall auf.	
Morbidität	
Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen	HL: 11,36 [4,86; 18,43] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,60 [0,94; 2,27]
Thrombozytenansprechen an Tag 8	RR: 23,45 [1,51; 364,84] p-Wert: < 0,0001
Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation	RR: 5,50 [0,35; 87,59] p-Wert: 0,1348
Anhaltendes Thrombozytenansprechen	RR: 12,70 [0,79; 203,49] p-Wert: 0,0090
Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens (in Wochen)	HL: 4,00 [2,14; 8,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,23 [0,59; 1,86]
Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen	HR: 0,62 [0,26; 1,47] p-Wert: 0,2802
Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie erhielten	RR: 1,86 [0,43; 7,98] p-Wert: 0,4668
Anteil der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzten	RR: 3,50 [0,20; 59,85] p-Wert: 0,5227
Sicherheit	
UE differenziert nach Schweregrad	
UE, unabhängig vom Schweregrad	HR: 1,56 [0,74; 3,28] p-Wert: 0,2380
Nicht schwere UE	HR: 1,56 [0,74; 3,28] p-Wert: 0,2380
Schwere UE	Inf.
SUE	
SUE	HR: 2,73 [0,32; 22,94] p-Wert: 0,3555
UE, die zu einer Anpassung der Dosierung führten	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	Inf.

Studie 302 (Kernstudie)	Effektschätzer
AESI	
<p>Der Anteil der Studienteilnehmer mit einem AESI (Wiederauftreten einer Thrombozytopenie, thromboembolische Ereignisse, Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 3 und 4, Neoplasien) ist gering, das HR konnte in keinem Fall berechnet werden. Als AESI definierte klinisch signifikante anomale Lebertests sowie Ereignisse einer gastrischen Atrophie und einer Pathologie des Knochenmarks (ohne Neoplasien) traten in der Kernstudie 302 nicht auf.</p>	
<p>Anmerkungen und Abkürzungen:</p> <p>Dargestellt sind generell die Hauptanalysen aller Endpunkte, die nicht rein deskriptiv dargestellt sind. Für unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC und PT liegen keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte vor.</p> <p>Für binäre Effektschätzer ist entweder das RR oder das HR inkl. 95 %-KI und p-Wert dargestellt, für kontinuierliche Endpunkte der HL inkl. 95 %-KI und p-Wert sowie die SMD basierend auf dem Hedges' g inkl. 95 %-KI. Für den Fall, dass in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis aufgetreten ist, ist das HR aufgrund der numerischen Optimierung nicht berechenbar und wird mit „Inf.“ gekennzeichnet.</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (<i>Adverse Event of Special Interest</i>); HL: Hodges-Lehmann-Schätzer; HR: Hazard Ratio; Inf.: <i>Infinite</i>; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>); PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: <i>World Health Organization</i></p>	

Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erhoben. In der Studie 302 trat kein Todesfall auf.

Morbidität

Änderung der Thrombozytenwerte

Thrombozytenwerte spielen nicht nur für die Diagnose einer ITP eine zentrale Rolle, sondern stützen in der klinischen Praxis auch routinemäßig die Abschätzung des Blutungsrisikos eines Patienten [12]. Zudem ist das Ziel der Therapie einer ITP eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, die wiederum an eine Anhebung der Thrombozytenzahl und die damit verbundene Verminderung des Blutungsrisikos geknüpft ist [12, 22, 34]. Dabei ist eine Minimierung des Blutungsrisikos durch die Erhöhung der Thrombozytenzahl nicht gleichbedeutend mit einer Normalisierung der Thrombozytenzahl [34]; der angestrebte Zielbereich der Thrombozyten liegt zwischen 50 und $150 \times 10^9/L$ [12], wohingegen der Normbereich zwischen 150 und $400 \times 10^9/L$ liegt [9].

Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen

Die durchschnittliche kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen während der sechsmonatigen Behandlungsphase der Kernstudie 302 beträgt 12,0 Wochen für die Avatrombopag-Gruppe, aber nur 0,1 Wochen für die Placebo-Gruppe. Der mediane Wert für diesen Endpunkt liegt bei 12,4 Wochen für die Avatrombopag-Gruppe und 0,0 Wochen für die Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch hoch signifikant (p-Wert: $< 0,0001$) zugunsten von Avatrombopag und darüber hinaus auf Basis des Hedges' g von 1,60 (95 %-KI: 0,94; 2,27) auch als klinisch relevant einzustufen.

Thrombozytenansprechen an Tag 8

Während kein Studienteilnehmer der Placebo-Gruppe als Responder kategorisiert werden kann, zeigten 21 Studienteilnehmer (65,6 %) der Avatrombopag-Gruppe an Tag 8 Thrombozytenwerte $> 50 \times 10^9/L$. Das RR beträgt 23,45 [95 %-KI: 1,51; 364,84], die präspezifizierte RD beträgt 0,66 [95 %-KI: 0,49; 0,82]. Dabei ist der Behandlungseffekt statistisch hoch signifikant (p-Wert: $< 0,0001$) zugunsten von Avatrombopag. Diese Analyse demonstriert darüber hinaus, dass eine messbare Erhöhung der Thrombozytenwerte früh nach Initiierung der Behandlung mit Avatrombopag induziert wird.

Anhaltendes Thrombozytenansprechen

Während kein Studienteilnehmer der Placebo-Gruppe als Responder kategorisiert werden kann, zeigten elf Studienteilnehmer (34,4 %) der Avatrombopag-Gruppe ein anhaltendes Thrombozytenansprechen. Das RR beträgt 12,70 [95 %-KI: 0,79; 203,49], die präspezifizierte RD beträgt dagegen 0,34 [95 %-KI: 0,18; 0,51]. Dabei ist der Behandlungseffekt insgesamt statistisch hoch signifikant (p-Wert: 0,0090) zugunsten von Avatrombopag. Diese Analyse zeigt darüber hinaus, dass Avatrombopag neben einem frühen Behandlungserfolg auch langfristig eine Kontrolle der Thrombozytenwerte im angestrebten Zielbereich und damit einen Therapieerfolg ermöglicht.

Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens (in Wochen)

Die durchschnittliche maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens während der sechsmonatigen Behandlungsphase der Kernstudie 302 beträgt 6,5 Wochen für die Avatrombopag-Gruppe, aber nur 0,1 Wochen für die Placebo-Gruppe. Der mediane Wert für diesen Endpunkt liegt bei 4,4 Wochen für die Avatrombopag-Gruppe und 0,0 Wochen für die Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch hoch signifikant (p-Wert: $< 0,0001$) zugunsten von Avatrombopag und darüber hinaus auf Basis des Hedges' g von 1,23 (95 %-KI: 0,59; 1,86) auch als klinisch relevant einzustufen.

Weitere Thrombozyten-assoziierte Endpunkte

Die weiteren Thrombozyten-assoziierten Endpunkte wurden deskriptiv dargestellt. Diese Erhebungen unterstützen die oben gefassten Aussagen und zeigen eine messbare Erhöhung der Thrombozytenwerte früh nach Initiierung der Behandlung mit Avatrombopag sowie die langfristige Wirksamkeit im anvisierten Zielbereich zwischen $\geq 50 \times 10^9/L$ und $\leq 150 \times 10^9/L$. Darüber hinaus zeigen diese Daten als auch die Langzeitdaten aus der Extensionsphase der Studie 302, dass die Behandlung mit Avatrombopag unter Anwendung eines flexiblen Dosierungsschemas nicht zu einem Überschießen der Therapieantwort führt. Dies ist umso bedeutender, da bei Patienten mit einer ITP ein ohnehin erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse beobachtet wird [12, 15].

Reduktion oder Absetzen der ITP-Begleitmedikation

In der Studie 302 waren ITP-Begleitmedikationen erlaubt. Dabei handelt es sich um das Immunsystem supprimierende Arzneimittel. Glukokortikoide werden als Monotherapie ausschließlich in der Erstlinientherapie eingesetzt, können jedoch in späteren Therapielinien weiterhin als Begleittherapie mit einer niedrigen Dosierung zum Einsatz kommen [12].

Generell ist die Therapie mit Immunsuppressiva mit starken Nebenwirkungen behaftet, zu denen unter anderem das Cushing-Syndrom sowie Infektionen zählen. Ein erhöhtes Infektionsrisiko trägt zur höheren Mortalität von Patienten mit einer ITP bei, zumal die ITP vermutlich *per se* bereits ein Infektionsrisiko darstellt [11-14]. Immunsuppressiva wie Azathioprin sind zudem mit Nebenwirkungen wie beispielsweise Übelkeit, Erbrechen oder Anämien verbunden [12, 55].

Für die Analyse der Endpunkte „Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation“ und „Anteil der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzten“ gingen insgesamt 22 Studienteilnehmer mit einer ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt ein. Dabei hatten sieben der 17 Studienteilnehmer der Placebo-Gruppe (41,2 %) und 15 der 32 Studienteilnehmer der Avatrombopag-Gruppe (46,9 %) eine ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt.

Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation

Während kein Studienteilnehmer der Placebo-Gruppe als Responder kategorisiert werden kann, konnten fünf Studienteilnehmer (33,3 %) der Avatrombopag-Gruppe die Dosis ihrer ITP-Begleitmedikation reduzieren. Das RR beträgt 5,50 [95 %-KI: 0,35; 87,59], die präspezifizierte RD beträgt 0,33 [95 %-KI: 0,09; 0,57]. Dabei ist der Behandlungseffekt nicht statistisch signifikant für diesen Endpunkt, was sehr wahrscheinlich auf die geringe Anzahl der in die Analyse eingegangenen Studienteilnehmer zurückzuführen ist.

Anteil der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzten

Auch für diesen Endpunkt kann kein Studienteilnehmer der Placebo-Gruppe als Responder kategorisiert werden. In der Avatrombopag-Gruppe konnten dagegen drei Studienteilnehmer (20,0 %) ihre ITP-Begleitmedikation absetzen. Das RR beträgt 3,50 [95 %-KI: 0,20; 59,85], die präspezifizierte RD beträgt 0,20 [95 %-KI: -0,00; 0,40]. Dabei ist der Behandlungseffekt aber nicht statistisch signifikant für diesen Endpunkt, was auch in diesem Fall sehr wahrscheinlich auf die geringe Anzahl der in die Analyse eingegangenen Studienteilnehmer zurückzuführen ist.

Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen

Das erhöhte Blutungsrisiko stellt das Hauptsymptom der ITP dar, obwohl nicht alle Patienten Blutungsereignisse erleben. Die Abschätzung des Blutungsrisikos wird in der klinischen Praxis routinemäßig über eine Bestimmung der Thrombozytenzahl gestützt [12]. Typischerweise berichten die Patienten von Schleimhautblutungen in Mund und Nase, zudem können Blutungen im Urogenitaltrakt und verstärkte Menstruationsblutungen auftreten. Es besteht stets das Risiko schwerer Blutungskomplikationen mit inneren Blutungen, wobei intrakranielle Blutungen besonders gefürchtet sind [10]. Solche schweren Ereignisse sind mit einer signifikanten Mortalität assoziiert [11].

Abgesehen von Blutungsereignissen an sich kann sich auch die Angst eines Patienten vor Blutungen auf sein alltägliches Leben auswirken. Neben körperlichen Beschwerden umfasst die Symptomatik der ITP auch eine eingeschränkte Lebensqualität, die ähnlich stark ausgeprägt

ist wie bei Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen bzw. sogar Krebserkrankungen [26]. Ursächlich dafür sind die erlebten körperlichen Einschränkungen und deren soziale Folgen, was auch die Scham angesichts offen sichtbarer Hämatome und eine beständige Angst vor Blutungen einschließt [22].

Die Inzidenz von Blutungsereignissen während der sechsmonatigen Behandlungsphase der Kernstudie 302 ist mit 52,9 % in der Placebo-Gruppe und 43,8 % in der Avatrombopag-Gruppe im Wesentlichen vergleichbar. Dabei handelt es sich in der Mehrheit um Ereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 1, nur zwei bzw. ein Studienteilnehmer der Avatrombopag-Gruppe hatten ein Ereignis mit einem WHO-Blutungsgrad 2 oder 3. Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 4 wurden dagegen nicht berichtet. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass die Daten durch die ungefähr 2,6-fach kürzere Behandlungsdauer bzw. die ungefähr 2,1-fach kürzere Beobachtungsdauer in der Placebo-Gruppe im Vergleich zur Avatrombopag-Gruppe konfundiert sein können. Es ist zudem zu beachten, dass in beiden Studienarmen neben der ITP-Begleitmedikation auch Notfall-Therapien erlaubt waren, wenn ein akuter Bedarf bestand, die Thrombozytenwerte zu erhöhen. Insgesamt ist nicht auszuschließen, dass diese Faktoren eine allgemeine Auswirkung auf die Inzidenzen der Blutungsereignisse hatten.

Eine ergänzend dargestellte Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Blutungsereignis unabhängig vom WHO-Blutungsgrad zeigt, dass die mediane Zeit bis zum ersten Blutungsereignis in der Placebo-Gruppe 39,00 Tage (95 %-KI: 14,00; N/E] beträgt, während die mediane Zeit bis zum ersten Blutungsereignis in der Avatrombopag-Gruppe nicht erreicht wurde. Allerdings ist auch dieses Ergebnis durch die hohe Anzahl zensierter Patienten vor allem in der Placebo-Gruppe konfundiert.

Reduktion von Notfall-Therapien

Notfall-Therapien wurden in der Studie 302 basierend auf der klinischen Einschätzung durch den Prüfarzt dann in Betracht gezogen, wenn ein akuter Bedarf bestand, die Thrombozytenwerte zu erhöhen, z. B. bei lebensbedrohenden Thrombozytopenien wie einem Thrombozytenwert $< 10 \times 10^9/L$, bei starken Blutungen oder bei klinischen Anzeichen oder Symptomen einer potenziellen Blutung (d. h. Schleimhautblutungen). Da Notfall-Therapien direkt durch eine akut zu antizipierende oder eine bereits bestehende Gefahr für den Patienten ausgelöst werden, ist die Vermeidung jeder Notfall-Therapie auch als direkt patientenrelevant einzustufen. Darüber hinaus ist in der Studie 302 als Notfall-Therapie auch eine Erhöhung der Dosierung einer ITP-Begleitmedikation im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt zu verstehen. Da diese Therapien mit zahlreichen und starken Nebenwirkungen verbunden sind [11-14, 55], ist eine Vermeidung von Notfall-Therapien auch in Hinblick auf diesen Aspekt patientenrelevant.

Insgesamt erhielten zwei Studienteilnehmer (11,8 %) der Placebo-Gruppe und sieben Studienteilnehmer (21,9 %) der Avatrombopag-Gruppe eine Notfallmedikation während der sechsmonatigen Behandlungsphase der Kernstudie 302. Das RR beträgt 1,86 [95 %-KI: 0,43; 7,98], die präspezifizierte RD beträgt 0,10 [95 %-KI: -0,11; 0,31]. Dabei ist der Behandlungseffekt nicht statistisch signifikant. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu

beachten, dass der geringere Anteil von mit Placebo behandelten Studienteilnehmern, die eine Notfall-Therapie erhielten, höchstwahrscheinlich auf die ungefähr 2,6-fach kürzere Behandlungsdauer bzw. die ungefähr 2,1-fach kürzere Beobachtungsdauer in der Placebo-Gruppe im Vergleich zur Avatrombopag-Gruppe zurückzuführen ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte können für den Fragebogen SF-36 und für die gesundheitsökonomischen Parameter keine Aussagen zum Behandlungseffekt von Avatrombopag abgeleitet werden. Dennoch lässt sich für Studienteilnehmer der Avatrombopag-Gruppe festhalten, dass die durchschnittliche Veränderung der Werte für den SF-36 im Vergleich zum Ausgangswert für beide Messzeitpunkte positiv ist, also eine Verbesserung der Lebensqualität darstellt. Dies gilt sowohl für die einzelnen Domänen, als auch für die Summenskalen. Darüber hinaus unterstützen die Ausgangswerte der Patienten zu Studienbeginn die Beobachtung, dass bei der Anwendung von Messinstrumenten für die Lebensqualität wie dem SF-36 geringere Werte für Patienten mit einer ITP im Vergleich zur Normalbevölkerung verzeichnet werden. Die Reduktion der Lebensqualität ist dabei ähnlich stark ausgeprägt wie bei Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen bzw. sogar Krebserkrankungen [26].

Sicherheit

Insgesamt traten mehr UE, schwere UE und SUE in der Avatrombopag-Gruppe der Studie 302 im Vergleich zu Placebo auf; bezieht man aber die unterschiedliche Expositionsdauer und Beobachtungszeit mit ein und betrachtet die Ereigniszeitanalysen bzw. die Expositions-adjustierten Inzidenzen, zeigen sich bei vergleichbaren Inzidenzen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus sind die meisten Ereignisse nicht schweren Ausmaßes. Todesfälle wurden in der Studie 302, einschließlich der Extensionsphase, nicht berichtet. Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden nur für insgesamt drei Studienteilnehmer verzeichnet.

Die Inzidenz von als AESI definierten Ereignissen (Wiederauftreten einer Thrombozytopenie, thromboembolische Ereignisse, Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 3 und 4, Neoplasien) in der Kernstudie 302 ist gering, es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die anderen untersuchten AESI (klinisch signifikante anomale Lebertests, gastrische Atrophie sowie die Pathologie des Knochenmarks [ohne Neoplasien]) traten in der Kernstudie 302 nicht auf.

Das Sicherheitsprofil ist im Allgemeinen konsistent mit den Ergebnissen der Phase II-Studien für Avatrombopag im Anwendungsgebiet ITP [35]. Insgesamt stellt Avatrombopag eine gut verträgliche Therapie für Patienten mit einer ITP dar [33]. Die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte schränken in ihrer Gesamtheit den für die Morbiditätsendpunkte beschriebenen medizinischen Nutzen von Avatrombopag nicht ein.

4.4.2.2 Daten der supportiven Studie 305

Die Studie 305 ermöglicht zwar einen direkten Vergleich mit der zVT Eltrombopag, wurde aufgrund von Rekrutierungsproblemen allerdings abgebrochen. In der Kernstudie wurden insgesamt zwölf Studienteilnehmer mit Avatrombopag und elf Studienteilnehmer mit Eltrombopag behandelt. Trotz der limitierten Daten dieser Studie erlauben die Ergebnisse dennoch eine Einschätzung der Wirksamkeit von Avatrombopag im Vergleich zu Eltrombopag und unterstützten die Zulassung von Avatrombopag in der hier relevanten Indikation [6].

Änderung der Thrombozytenwerte

Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen

Die Werte für die kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen lassen sich aufgrund des Studienabbruchs der Studie 305 nicht direkt mit den Ergebnissen aus der pivotalen Studie 302 vergleichen. In Bezug auf die Wirksamkeit der untersuchten TRA lässt sich dennoch feststellen, dass die durchschnittliche kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen in beiden Studienarmen mit 5,4 Wochen (Median: 5,1 Wochen) in der Avatrombopag-Gruppe und 4,3 Wochen (Median: 0,0 Wochen) in der Eltrombopag-Gruppe vergleichbar ist. Darüber hinaus gab es mit fünf Studienteilnehmern (45,5 %) in der Eltrombopag-Gruppe mehr Abbrüche aufgrund eines nicht ausreichenden therapeutischen Effekts im Vergleich zu nur einem Studienteilnehmer (8,3 %) in der Avatrombopag-Gruppe.

Thrombozytenansprechen an Tag 8

Bei der Auswertung des Thrombozytenansprechens mit Werten $\geq 50 \times 10^9/L$ an Tag 8 konnten in beiden Behandlungsgruppen Werte von jeweils elf Studienteilnehmern erhoben werden. Dabei ist der Anteil der Responder mit fünf Studienteilnehmern (45,5 %) in der Avatrombopag-Gruppe höher als in der Eltrombopag-Gruppe mit vier Studienteilnehmern (36,4 %). Der Anteil an Studienteilnehmern mit einem Thrombozytenwert $\geq 100 \times 10^9/L$ an Tag 8 ist in beiden Behandlungsgruppen mit 27,3 % gleich. Diese Ergebnisse unterstreichen erneut den frühen Behandlungserfolg, der mit Avatrombopag erzielt werden kann.

Das Thrombozytenansprechen wurde auch für Tag 28 der Kernstudie 305 ausgewertet. Zu diesem Zeitpunkt konnten Werte von zwölf Studienteilnehmern in der Avatrombopag-Gruppe und neun Studienteilnehmern in der Eltrombopag-Gruppe erhoben werden. Dabei ist der Anteil mit einem Thrombozytenwert $\geq 50 \times 10^9/L$ mit fünf Studienteilnehmern (41,7 %) in der Avatrombopag-Gruppe vergleichbar mit drei Studienteilnehmern (33,3 %) in der Eltrombopag-Gruppe. Der Anteil an Studienteilnehmern mit einem Thrombozytenwert $\geq 100 \times 10^9/L$ an Tag 28 ist ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen mit 25,0 % in der Avatrombopag-Gruppe bzw. 22,2 % in der Eltrombopag-Gruppe ähnlich.

Weitere Thrombozyten-assoziierte Endpunkte

Der mittlere Thrombozytenausgangswert in der Avatrombopag-Gruppe ist mit $13,0 \times 10^9/L$ niedriger als in der Eltrombopag-Gruppe mit $18,2 \times 10^9/L$. Eine leichte Erhöhung der Thrombozytenwerte konnte bereits ab der Visite 3 (Tag 5) festgestellt werden. Zur Visite 5 (Woche 2) beträgt die mittlere Veränderung der Thrombozytenwerte im Vergleich zum

Ausgangswert in der Avatrombopag-Gruppe $184,8 \times 10^9/L$, in der Eltrombopag-Gruppe lag diese im Vergleich dazu bei $91,6 \times 10^9/L$. Diese Ergebnisse unterstreichen nochmals den frühen Behandlungserfolg, der mit Avatrombopag erzielt werden kann.

Im Verlauf der Studie wurde eine Erhöhung der Thrombozytenwerte in beiden Behandlungsgruppen berichtet, wobei es einen Trend zu höheren Thrombozytenwerten in der Avatrombopag-Gruppe gibt. Während der Kernstudie 305 liegt die Mehrheit der beobachteten Thrombozytenwerte für beide Behandlungsgruppen im anvisierten Zielbereich zwischen $\geq 50 \times 10^9/L$ und $\leq 150 \times 10^9/L$. Darüber hinaus zeigten fünf Studienteilnehmer (45,5 %) in der Eltrombopag-Gruppe keine Antwort auf die Studienmedikation und schieden daher aufgrund eines nicht ausreichenden therapeutischen Effekts frühzeitig aus der Kernstudie 305 aus. In der Avatrombopag-Gruppe betraf dies nur dagegen nur einen Studienteilnehmer (8,3 %).

Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen

Während der Kernstudie 305 wurden in der Avatrombopag-Gruppe Blutungsereignisse für insgesamt sechs Studienteilnehmern (50,0 %) beobachtet, wohingegen der Anteil in der Eltrombopag-Gruppe mit neun Studienteilnehmern (81,8 %) deutlich höher ausfiel. Dabei gab es in der Avatrombopag-Gruppe zwei Studienteilnehmer (16,7 %) mit einem WHO-Blutungsgrad 1 und vier Studienteilnehmer (33,3 %) mit einem WHO-Blutungsgrad 2. In der Eltrombopag-Gruppe wurde für fünf Studienteilnehmer (45,5 %) ein Ereignis mit einem WHO-Blutungsgrad 1 und vier Studienteilnehmer (36,4 %) ein Ereignis mit einem WHO-Blutungsgrad 2 berichtet. Bei der Betrachtung dieser Anteile ist außerdem zu beachten, dass die durchschnittliche Behandlungsdauer in der Avatrombopag-Gruppe bei 15,63 Wochen und in der Eltrombopag-Gruppe bei 10,51 Wochen lag. Dieser ungefähr eineinhalbfache Unterschied ist im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass es mit fünf Studienteilnehmern (45,5 %) in der Eltrombopag-Gruppe mehr Abbrüche aufgrund eines nicht ausreichenden therapeutischen Effekts gab im Vergleich zu nur einem Studienteilnehmer (8,3 %) in der Avatrombopag-Gruppe. Die insgesamt kurze Behandlungsdauer beruht dagegen auf dem vorzeitigen Abbruch der Studie 305 aufgrund von Rekrutierungsproblemen.

Sicherheit

In der Kernstudie 305 sind die Gesamtraten für UE unabhängig vom Schweregrad sowie für schwere UE mit einem CTCAE-Grad 3 und 4 für beide Behandlungsgruppen vergleichbar. Insgesamt hatten jeweils elf Studienteilnehmer der Avatrombopag-Gruppe (91,7 %) und der Eltrombopag-Gruppe (100,0 %) ein UE jeglichen Schweregrads und jeweils drei Studienteilnehmer ein schweres UE (25,0 % bzw. 27,3 %). Für zwei Studienteilnehmer (16,7 %) der Avatrombopag-Gruppe wurde ein SUE berichtet, Todesfälle traten in der Studie 305 nicht auf. Jeweils ein Studienteilnehmer (8,3 % bzw. 9,1 %) in jeder Behandlungsgruppe hatte einen Therapieabbruch aufgrund eines UE. Bei der Betrachtung dieser Anteile ist zu beachten, dass die durchschnittliche Behandlungsdauer in der Avatrombopag-Gruppe bei 15,63 Wochen und in der Eltrombopag-Gruppe bei 10,51 Wochen lag.

Fazit

Trotz der limitierten Daten dieser Studie kann dennoch aufgrund numerischer Vorteile für Avatrombopag von einer mindestens vergleichbaren Wirksamkeit mit Eltrombopag ausgegangen werden.

4.4.2.3 Weitere Evidenz zum Vergleich von Avatrombopag mit Eltrombopag und Romiplostim

Die vom G-BA festgelegte zVT für Avatrombopag in dem Anwendungsgebiet ITP lautet Eltrombopag oder Romiplostim [2]. Neben den Daten aus der aktiv-kontrollierten Studie 305 (Abschnitt 4.4.2.2) wird im Folgenden weiterführende Evidenz zum Vergleich der Wirksamkeit von Avatrombopag mit Eltrombopag und Romiplostim dargestellt. Hierbei handelt es sich um eine unabhängige Netzwerk-Metaanalyse unter Einbeziehung von klinischen Daten zu Avatrombopag und Eltrombopag (Abschnitt 4.4.2.3.1) sowie um eine Gegenüberstellung der Daten aus den pivotalen Studien für Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim (Abschnitt 4.4.2.3.2). Diese Evidenz wurde durch die EMA bewertet und begründet als supportive Evidenz die Zulassung von Avatrombopag in dem Anwendungsgebiet ITP [6].

4.4.2.3.1 Netzwerk-Metaanalyse

Zum Vergleich der Wirksamkeit von Avatrombopag und Eltrombopag wurde eine unabhängige Netzwerk-Metaanalyse durchgeführt. Dazu wurden präspezifizierte, Thrombozyten-assoziierte Endpunkte in vergleichbaren Patientenpopulationen herangezogen. Die Daten basieren einerseits auf der pivotalen Phase III-Studie und den supportiven Phase II- und Phase III-Studien für Avatrombopag und andererseits auf sechs verschiedenen Studien für Eltrombopag. Untersucht wurden der kontinuierliche Endpunkt „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“ sowie verschieden operationalisierte binäre Endpunkte in Bezug auf ein Thrombozytenansprechen [5, 6].

Im Folgenden werden insbesondere die Ergebnisse des primären Endpunktes „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“ der Studie 302 dargestellt. Aufgrund der großen Spanne für die beobachteten Standardabweichungen und Behandlungszeiten dieser Studien wurde die Netzwerk-Metaanalyse auf Basis drei unterschiedlicher Modelle durchgeführt:

- Modell „Raw“ basierend auf der Verwendung der Rohdaten, aber unter der Annahme einer trunkierten Normalverteilung des Priors, da der Endpunkt keine negativen Werte annehmen kann
- Modell „Log-Transformed“ basierend auf der Verwendung logarithmisch transformierter Daten und unter der Annahme, dass die zufällige Variable der kumulativen Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen auf einer logarithmischen Skala normalverteilt ist

- Modell „Standardized“ basierend auf der Verwendung standardisierter Daten, wobei die kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen mittels der durchschnittlichen Behandlungsdauer standardisiert wurde, und unter Annahme einer trunkierten Normalverteilung des Priors

Alle Modelle liefern konsistente Ergebnisse und zeigen, dass unter Avatrombopag eine höhere kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen im Vergleich zu Eltrombopag erzielt wurde (Abbildung 4-23).

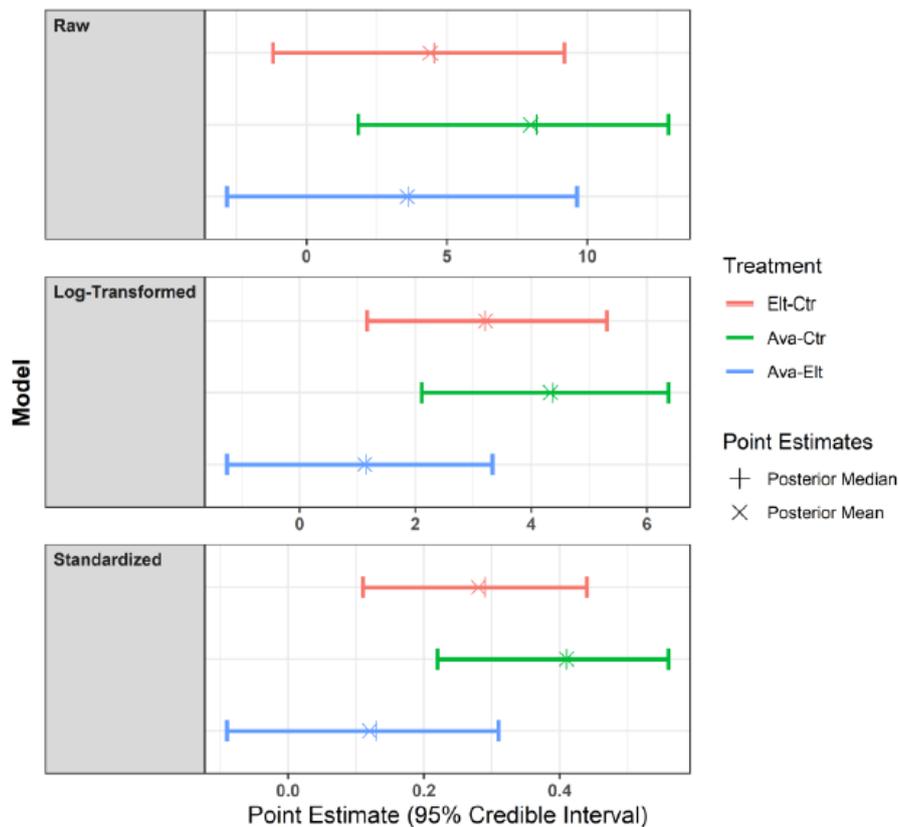


Abbildung 4-23: Posteriorverteilung der Schätzer für den paarweisen Unterschied zwischen den Interventionen für den Endpunkt „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“

Quelle: CTD 2.7.3 [5]

Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse einer Netzwerk-Metaanalyse ist ein Vergleichs-ranking von Interventionen ein nützliches und gebräuchliches Instrument. Dafür wird der SUCRA-Wert herangezogen. Dieses Maß ist eine numerische Präsentation des Gesamtrankings einer Intervention und kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Dabei zeigt ein SUCRA-Wert von 0 an, dass die betreffende Intervention immer die schlechteste Behandlung ist, während ein SUCRA-Wert von 1 bedeutet, dass die Intervention immer die beste Behandlung darstellt. Die SUCRA-Werte für Avatrombopag sind für die verwendeten Modelle vergleichbar und größer im Vergleich zu den SUCRA-Werten für Eltrombopag (Abbildung 4-24).

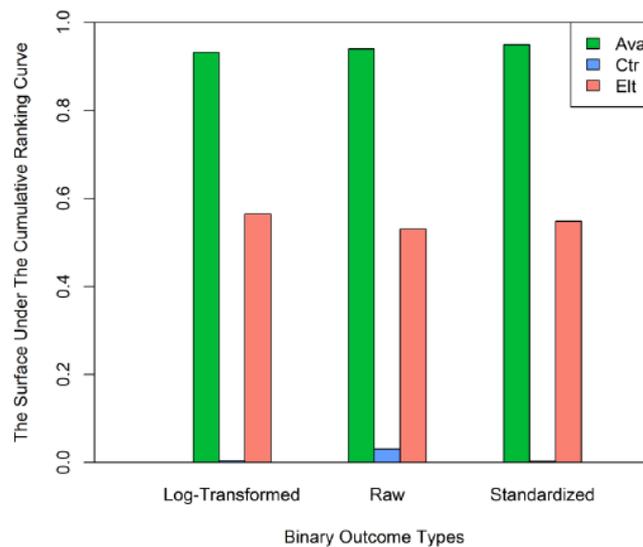


Abbildung 4-24: SUCRA-Werte für den Endpunkt „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“

Quelle: CTD 2.7.3 [5]

Insgesamt demonstrieren die Ergebnisse dieser Netzwerk-Metaanalyse, dass die Wirksamkeit von Avatrombopag mindestens vergleichbar mit Eltrombopag ist [5, 6]. Diese Ergebnisse sind darüber hinaus auch in Einklang mit einem kürzlich veröffentlichten systematischen Review zur Wirksamkeit von Avatrombopag, Eltrombopag, Romiplostim und Rituximab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer ITP [36].

4.4.2.3.2 Gegenüberstellung der Daten aus den pivotalen Studien für Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim

Die Daten aus den Fachinformationen und weiteren Zulassungstexten sowie Publikationen für Eltrombopag [29, 37, 38] und Romiplostim [30, 39, 40] ermöglichen eine Gegenüberstellung mit den pivotalen Wirksamkeitsdaten für Avatrombopag [35]:

- Die pivotale Studie für Eltrombopag ist eine 26-wöchige Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie (RAISE) bei erwachsenen Patienten mit einer ITP, die bereits eine vorhergehende Behandlung erhalten hatten.
- Die pivotalen Studien für Romiplostim sind zwei 24-wöchige Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studien bei erwachsenen Patienten mit einer ITP, die vor Beginn der Studien mindestens eine Behandlung abgeschlossen hatten. Dabei wurden in der Studie S1 (212) nicht-splenektomierte Patienten untersucht, die auf vorhergehende Therapien unzureichend angesprochen haben oder diese Therapien nicht vertrugen. Dagegen waren in der Studie S2 (105) splenektomierte Patienten eingeschlossen, deren Thrombozytopenie trotz Splenektomie bestehen blieb.

Die pivotalen Studien für Eltrombopag [37] und Romiplostim [39] hatten ähnliche Einschlusskriterien als auch eine ähnliche Behandlungsdauer im Vergleich zur zulassungsbegründenden Studie 302 für Avatrombopag [35]. Aufgrund ihrer ähnlichen Operationalisierung können die Endpunkte „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“ und „Anhaltendes Thrombozytenansprechen“ auf Basis dieser pivotalen Daten miteinander verglichen werden (Tabelle 4-99).

Tabelle 4-99: Daten der pivotalen Studien für Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim

	Avatrombopag Studie 302	Eltrombopag (Studie RAISE)	Romiplostim (Studie S1 und S2)
Studiendauer [Wochen]	26	26	24
Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen			
TRA			
n	32	135	83
Durchschnittliche Anzahl der Wochen mit Thrombozytenwerten $\geq 50 \times 10^9/L$, MW (SD)	12,0 (8,75)	11,3 (9,46)	14 (7,8)
Placebo			
n	17	62	42
Durchschnittliche Anzahl der Wochen mit Thrombozytenwerten $\geq 50 \times 10^9/L$, MW (SD)	0,1 (0,49)	2,4 (5,95)	1 (2,5)
Behandlungsunterschied			
Durchschnittliche Anzahl der Wochen mit Thrombozytenwerten $\geq 50 \times 10^9/L$, MW	11,9	8,9	13
Anhaltendes Thrombozytenansprechen			
TRA			
n	32 ^a bzw. 22 (von 32) ^b	135 ^c bzw. 95 (von 135) ^d	83 ^e
Anhaltendes Thrombozytenansprechen, n (%)	11 (34) ^a bzw. 11 (50) ^b	57 (42) ^c bzw. 57 (60) ^d	41 (50) ^e
Placebo			
n	17 ^a bzw. 1 (von 17) ^b	62 ^c bzw. 39 (von 62) ^d	42 ^e
Anhaltendes Thrombozytenansprechen, n (%)	0 (0) ^a bzw. 0 (0) ^b	4 (6) ^c bzw. 4 (10) ^d	1 (2) ^e
Behandlungsunterschied			
Anhaltendes Thrombozytenansprechen, %	34 ^a bzw. 50 ^b	36 ^c bzw. 50 ^d	48 ^e
a: Bezogen auf alle Studienteilnehmer (ITT-Population). Entspricht der primären Analyse dieses Endpunktes.			
b: Bezogen auf die Anzahl der Studienteilnehmer, die die Studie abgeschlossen haben. <i>Post-hoc</i> -Analyse, um die Angaben mit den veröffentlichten Zahlen zu Eltrombopag vergleichen zu können.			
c: Bezogen auf alle Studienteilnehmer (ITT-Population). <i>Post-hoc</i> -Analyse, um die Angaben mit den für Avatrombopag berichteten Studiendaten vergleichen zu können.			
d: Bezogen auf die Anzahl der Studienteilnehmer, die die Studie abgeschlossen haben.			

e: Bezogen auf alle Studienteilnehmer (ITT-Population).

Quellen: Studienbericht der Studie 302 für Avatrombopag [35], Fachinformation und Cheng et al. (2011) für Eltrombopag [29, 38], Fachinformation für Romiplostim [30]

ITT: *Intention To Treat*; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe; %: Anteil bezogen auf n; SD: Standardabweichung; TRA: Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist

Die durchschnittliche kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen für Avatrombopag in der Studie 302 beträgt 12,0 Wochen und ist damit vergleichbar mit den für Eltrombopag und Romiplostim berichteten Daten von 11,3 bzw. 14 Wochen. Die Ergebnisse der Placebo-Gruppen und damit auch der Behandlungsunterschied in den jeweiligen Studien sind ebenfalls miteinander vergleichbar (Tabelle 4-99).

Bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse für ein anhaltendes Thrombozytenansprechen zeigen alle drei Wirkstoffe einen vergleichbaren Behandlungsunterschied. Bezieht man die Analyse auf die ITT-Population, ergeben sich dabei Werte von 34 % für Avatrombopag, 36 % für Eltrombopag und 48 % für Romiplostim. Die für Eltrombopag veröffentlichten Werte wurden jedoch nicht für die ITT-Population erhoben, sondern nur für die Studienteilnehmer, die die Studie abgeschlossen haben [38]. Mit Bezug auf diese Patientenpopulation ergibt sich für Avatrombopag und Eltrombopag ein Behandlungsunterschied von jeweils 50 % (Tabelle 4-99).

4.4.2.4 Fazit und Ableitung des Zusatznutzens

Insgesamt ist die Wirksamkeit der drei zugelassenen TRA Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim vergleichbar [6, 36]. Avatrombopag zeichnet sich jedoch auch durch einen schnellen Wirkeintritt aus: Etwa zwei Drittel der Patienten erreichen bereits nach acht Tagen Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ und damit einen klinisch bedeutsamen Behandlungserfolg [33]. Unter Eltrombopag und Romiplostim ist der Anteil der Patienten mit einem derart frühen Ansprechen deutlich geringer [37, 40]. Das Sicherheitsprofil von Avatrombopag ist günstig; eine signifikante Lebertoxizität wie bei Eltrombopag trat in den Studien nicht auf [1, 33, 41].

Zudem kann Avatrombopag oral als Tablette eingenommen werden, was gegenüber der aufwendigen subkutanen Applikation von Romiplostim vorteilhaft ist. Des Weiteren bestehen bei der Anwendung von Avatrombopag keine Einschränkungen hinsichtlich der Mahlzeiten [1]. Damit ist keine für den Patienten belastende Injektion notwendig, und die beeinträchtigenden diätetischen Restriktionen oder Abstände zu den Mahlzeiten wie bei Eltrombopag entfallen. Hierdurch wird die Therapie für die Patienten sehr erleichtert und kann besser in den Alltag integriert werden. Weiterhin kann sich das Fehlen von diätetischen Restriktionen bei Patienten, die sich nicht an diese Einschränkungen halten können oder wollen, positiv auf die Wirksamkeit der Behandlung auswirken.

Die oben genannten Vorteile von Avatrombopag können sich zudem positiv in einer erhöhten Therapietreue widerspiegeln, welche insbesondere bei der Behandlung von chronischen Erkrankungen, wie die ITP, eine sehr große Rolle spielt. So weisen bis zu 60 % der Patienten mit chronischen Erkrankungen eine schlechte Therapietreue auf, was vor allem die Patienten

im Alter von über 75 Jahren betrifft [42]. Eine fehlende Therapietreue wirkt sich generell nicht nur negativ auf die Wirksamkeit einer Therapie aus, sondern kann auch die Krankheitsprognose verschlechtern und führt letztendlich zu erhöhten Kosten bei der Behandlung der Patienten [43].

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 dar. Zusammenfassend ermöglicht diese Behandlungsoption eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens gemäß den in § 5 Abs. 7 AM-NutzenV aufgeführten Kriterien. In der Gesamtschau der verfügbaren Evidenz ergibt sich für Avatrombopag bei der Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen, ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

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 4-100: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit primärer chronischer ITP, die auf andere Therapien nicht ansprechen	Ausmaß: Nicht quantifizierbar, Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

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.

Es wurde kein indirekter Vergleich 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.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen herangezogen.

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 angezeigt, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen.

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

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.

interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) 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.

Es werden keine Surrogatendpunkte herangezogen.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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. Swedish Orphan Biovitrum AB (2019): Doptelet 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2021. [Zugriff: 23.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-051. [VERTRAULICH].
3. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 16.07.2020]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_5.html.
4. Eisai Inc (2014): Clinical Study Report. 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). [VERTRAULICH].
 5. Dova Pharmaceuticals Ireland Limited (2020): CTD 2.7.3 - Summary of Clinical Efficacy: Avatrombopag [VERTRAULICH].
 6. 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.
 7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. [Zugriff: 10.11.2020]. URL: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
 8. 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.
 9. Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, Leebeek FWG, Jansen AJG (2018): Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. *Frontiers in Immunology*; 9:880.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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-itp/@@guideline/html/index.html>.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Doobaree IU, Nandigam R, Bennett D, Newland A, Provan D (2016): Thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia: a systematic literature review and meta-analysis. *European Journal of Haematology*; 97(4):321-30.
 16. Kistanguri G, McCrae KR (2013): Immune thrombocytopenia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*; 27(3):495-520.

17. Pierrot-Deseilligny Despujol C, Michel M, Khellaf M, Gouault M, Intrator L, Bierling P, et al. (2008): Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*; 142(4):638-43.
18. Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Sciarra A, Perrotti A, et al. (1994): Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*; 84(12):4203-8.
19. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kuhne T, et al. (2018): Immunthrombozytopenie – aktuelle Diagnostik und Therapie: Empfehlungen einer gemeinsamen Arbeitsgruppe der DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH und DGTI. *Oncology Research and Treatment*; 41(Suppl 2):5-36.
20. Matzdorff A, Beer J-H (2013): Immune Thrombocytopenia Patients Requiring Anticoagulation—Maneuvering Between Scylla and Charybdis. *Seminars in Hematology*; 50:S83.
21. 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.
22. Trotter P, Hill QA (2018): Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. *Patient Related Outcome Measures*; 9:369-84.
23. 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.
24. 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
25. Hill QA, Newland AC (2015): Fatigue in immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*; 170(2):141-9.
26. 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.
27. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB (2019): Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica*; 104(6):1112-23.
28. Gonzalez-Porras JR, Godeau B, Carpenedo M (2019): Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. *Therapeutic Advances in Hematology*; 10:1-9.
29. 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>.
30. 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>.
31. Al-Samkari H, Kuter DJ (2019): Optimal use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia. *Therapeutic Advances in Hematology*; 10:1-13.
32. Cheloff AZ, Al-Samkari H (2019): Avatrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia and thrombocytopenia of chronic liver disease. *Journal of Blood Medicine*; 10:313-21.
33. 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.
34. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2014): Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia. [Zugriff: 19.10.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-chronic-primary-immune_en.pdf.
35. Eisai Inc (2016): Clinical Study Report. E5501-G000-302. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Plus Standard Care for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura). [VERTRAULICH].
36. 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.
37. 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.
38. 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. *The Lancet*; 377(9763):393-402.
39. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2008): CHMP Assessment Report for Nplate; International Nonproprietary Name: Romiplostim. [Zugriff: 17.11.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nplate-epar-public-assessment-report_en.pdf.
40. 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.
41. 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>.
42. Dunbar-Jacob J, Mortimer-Stephens MK (2001): Treatment adherence in chronic disease. *Journal of Clinical Epidemiology*; 54(12 Suppl 1):S57-S60.
43. Davis KL, Candrilli SD, Edin HM (2008): Prevalence and cost of nonadherence with antiepileptic drugs in an adult managed care population. *Epilepsia*; 49(3):446-54.
44. Hod E, Schwartz J (2008): Platelet transfusion refractoriness. *British Journal of Haematology*; 142(3):348-60.
45. 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>.

46. 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.
47. Peck-Radosavljevic M (2017): Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver International*; 37(6):778–93.
48. Stasi R (2011): Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia. *Blood Transfusion*; 9(3):262-73.
49. Zufferey A, Kapur R, Semple WJ (2017): Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *Journal of Clinical Medicine*; 6(2):16.
50. 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.
51. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET (2009): The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*; 113(26):6511-21.
52. Cines DB, Blanchette VS (2002): Immune Thrombocytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine*; 346(13):995-1008.
53. 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.
54. Provan D, Newland AC (2015): Current Management of Primary Immune Thrombocytopenia. *Advances in Therapy*; 32(10):875-87.
55. Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG (2006): Azathioprin Heumann 50 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2019 [Zugriff: 22.01.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen). [Zugriff: 25.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6559/2020-05-14_AM-RL-XII_Dupilumab_D-505_TrG.pdf.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuer Wirkstoffkombination nach § 35a SGB V – Bictegravir/ Emtricitabin/Tenofovirafenamid. [Zugriff: 25.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5499/2018-12-20_AM-RL-XII_Bictegravir-Emtricitabin-Tenofovirafenamid_D-364_TrG.pdf.
58. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) (1994): ICH Topic E 7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics - Step 5. [Zugriff: 17.07.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf.
59. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) (1998): ICH Topic E 5 (R1) Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data - Step 5. [Zugriff: 17.07.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-5-r1-ethnic-factors-acceptability-foreign-clinical-data-step-5_en.pdf.

60. Al-Samkari H, Nagalla S (2021): Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: analyses of a phase III study and long-term extension. Platelets:1-8.
61. Eisai Inc (2012): E5501-G000-302 - Efficacy and Safety of Oral E5501 Plus Standard of Care for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (Amendment 02) (NCT01438840) [Zugriff: 04.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01438840>
62. Eisai Inc (2012): E5501-G000-302 - Efficacy and Safety of Oral E5501 Plus Standard of Care for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (Amendment 02) (NCT01438840) - Study Results [Zugriff: 07.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01438840>
63. Eisai Limited (2012): E5501-G000-302 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Plus Standard of Care for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) (EU-CTR 2011-000830-12) [Zugriff: 04.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000830-12
64. Eisai Limited (2012): E5501-G000-302 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Plus Standard of Care for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) (EU-CTR 2011-000830-12) - Study Results [Zugriff: 07.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000830-12
65. Eisai Inc (2011): E5501-G000-302 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Plus Standard of Care for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenia Purpura) (ICTRP NCT01438840) [Zugriff: 04.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01438840>
66. Eisai Limited (2011): E5501-G000-302 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Plus Standard of Care for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) (ICTRP 2011-000830-12) [Zugriff: 04.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000830-12
67. Eisai Inc (2012): 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) (NCT01433978) [Zugriff: 04.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01433978>
68. Eisai Inc (2012): 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)

- (NCT01433978) - Study Results [Zugriff: 07.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01433978>
69. Eisai Limited (2012): 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) (EU-CTR 2011-000831-10) [Zugriff: 04.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000831-10
70. Eisai Limited (2012): 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) (EU-CTR 2011-000831-10) - Study Results [Zugriff: 07.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000831-10
71. 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) (ICTRP NCT01433978) [Zugriff: 04.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01433978>

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

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 4-101 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.02.2021	
Zeitsegment	Embase 1974 to 2021 February 22	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp avatrombopag/	165
2	Doptelet.mp.	11
3	Avatrombopag*.mp.	166
4	(E-5501 or E5501 or "E 5501").mp.	25
5	(AKR-501 or AKR501 or "AKR 501").mp.	83
6	(YM-477 or YM477 or "YM 477").mp.	22
7	(YM-301477 or YM301477 or "YM 301477").mp.	0
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	234
9	random*.tw.	1.643.439
10	placebo*.mp.	472.889
11	double-blind*.tw.	219.409
12	9 or 10 or 11	1.904.738
13	8 and 12	118

²² 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.

Tabelle 4-102 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.02.2021	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations 1946 to February 22, 2021; Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print February 22, 2021; Ovid MEDLINE(R) Daily Update February 22, 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Doptelet.mp.	3
2	Avatrombopag*.mp.	54
3	(E-5501 or E5501 or "E 5501").mp.	2
4	(AKR-501 or AKR501 or "AKR 501").mp.	12
5	(YM-477 or YM477 or "YM 477").mp.	3
6	(YM-301477 or YM301477 or "YM 301477").mp.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	62
8	randomized controlled trial.pt.	523.742
9	randomized.mp.	883.074
10	placebo.mp.	222.339
11	8 or 9 or 10	947.886
13	7 and 11	22

²³ 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.

Tabelle 4-103 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) in Cochrane

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Datum der Suche	23.02.2021	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Doptelet):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
2	(Avatrombopag*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	65
3	((E-5501 or E5501 or "E 5501")):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
4	((AKR-501 or AKR501 or "AKR 501")):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
5	((YM-477 or YM477 or "YM 477")):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
6	((YM-301477 or YM301477 or "YM 301477")):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	75
8	#7 in Trials	75

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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](http://www.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 4-104 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.01.2021
Eingabeoberfläche	Standardsuche
Suchstrategie	Doptelet OR Avatrombopag OR E-5501 OR AKR-501 OR YM-477 OR YM-301477
Treffer	29
Die Suche mit alternativen Schreibweisen der Wirkstoffnamen E-5501, AKR-501, YM-477 oder YM-301477 ergab keine weiteren Treffer.	

Die Suche in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ergab 29 Treffer. Unter den Treffern befanden sich auch die pivotale RCT 302 (NCT01438840) und die supportive RCT 305 (NCT01433978), die in Abschnitt 4.3.1 beschrieben werden. Die übrigen Treffer erfüllen nicht die in Tabelle 4-2 genannten Einschlusskriterien.

Tabelle 4-105 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) in dem *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.01.2021
Eingabeoberfläche	Standardsuche
Suchstrategie	Doptelet OR Avatrombopag OR E-5501 OR AKR-501 OR YM-477 OR YM-301477
Treffer	8
Die Suche mit alternativen Schreibweisen der Wirkstoffnamen E-5501, AKR-501, YM-477 oder YM-301477 ergab keine weiteren Treffer.	

Die Suche in dem *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) ergab acht Treffer. Unter den Treffern befanden sich auch die pivotale RCT 302 (*EudraCT Number* 2011-000830-12) und die supportive RCT 305 (*EudraCT Number* 2011-000831-10), die in Abschnitt 4.3.1 beschrieben werden. Die übrigen Treffer erfüllen nicht die in Tabelle 4-2 genannten Einschlusskriterien.

Tabelle 4-106 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) mittels der *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (WHO ICTRP)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	11.03.2021
Eingabeoberfläche	Standardsuche
Suchstrategie	Doptelet OR Avatrombopag OR E5501 OR E 5501 OR AKR-501 OR YM-477 OR YM-301477
Treffer	95 Treffer zu 51 Studien
Die Suche mit alternativen Schreibweisen der Wirkstoffnamen E5501, AKR-501, YM-477 oder YM-301477 ergab keine weiteren Treffer.	

Die Suche mittels der *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (WHO ICTRP) ergab 95 Treffer zu 51 Studien. Unter den Treffern befanden sich auch die pivotale RCT 302 (NCT01438840, *EudraCT Number* 2011-000830-12) und die supportive RCT 305 (NCT01433978), die in Abschnitt 4.3.1 beschrieben werden. Die übrigen Treffer erfüllen nicht die in Tabelle 4-2 genannten Einschlusskriterien.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

Bei der bibliographischen Literaturrecherche nach RCT wurden keine Treffer über im Volltext gesichtete Dokumente ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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 4-107 (Anhang): Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken nach RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) – Liste der eingeschlossenen und ausgeschlossenen Studien

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
<i>clinicaltrials.gov</i>			
1	Dova Pharmaceuticals (2021): AVA-ITP-401 - Open-label Study Measuring Safety and Treatment Satisfaction in Adult Subjects With Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) After Switching to Avatrombopag From Eltrombopag or Romiplostim.	NCT04638829	A5
2	Anhui Provincial Cancer Hospital (2020): SKXCIT001 - Avatrombopag on the Treatment of Thrombocytopenia Induced by Chemotherapy of Malignant Tumors.	NCT04609891	A1
3	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Dova Pharmaceuticals (2020): 19-483 - Avatrombopag for Thrombocytopenia in People With Cancer.	NCT04437953	A1
4	Dova Pharmaceuticals (2020): AVA-PED-301 - Avatrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Pediatric Subjects With Immune Thrombocytopenia for ≥ 6 Months.	NCT04516967	A1
5	Basem W, Dova Pharmaceuticals, Ohio State University Comprehensive Cancer Center (2020): OSU-19328 NCI-2020-01035 - Avatrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia After Donor Hematopoietic Stem Cell Transplant.	NCT04312789	A1
6	Dova Pharmaceuticals (2018): AVA-PST-320 - Avatrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults Scheduled for a Surgical Procedure.	NCT03326843	A1
7	Dova Pharmaceuticals (2018): AVA-CIT-330 - Avatrombopag for the Treatment of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in Adults With Active Non-Hematological Cancers.	NCT03471078	A1
8	Eisai Inc (2016): E5501-A001-019 - Study to Assess Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Between Avatrombopag When Co-Administered With Fluconazole, Itraconazole, or Rifampin in Healthy Subjects.	NCT02809768	A1, A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
9	Dova Pharmaceuticals (2018): AVA-CLD-401 - Avatrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults With Chronic Liver Disease Undergoing a Procedure.	NCT03554759	A1
10	Eisai Co, Ltd., Eisai Inc (2014): E5501-J081-204 - A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Once-daily Oral Avatrombopag in Japanese Subjects With Chronic Liver Diseases and Thrombocytopenia.	NCT02227693	A1
11	Eisai Inc (2012): E5501-A001-017 - A Open-label, Three-period, Partial-replicate Design Study to Evaluate the Inter- and Intrasubject Variability of the Avatrombopag To-be-marketed Formulation Administered as Single Doses of 40 mg to Healthy Subjects Receiving a Low-fat Meal.	NCT01759394	A1
12	Eisai Inc (2013): E5501-A001-018 - A Five-Treatment-Period Study to Evaluate the Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Avatrombopag in Healthy Japanese and White Subjects.	NCT02039076	A1
13	Eisai Inc (2012): E5501-G000-302 - Efficacy and Safety of Oral E5501 Plus Standard of Care for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (Amendment 02).	NCT01438840	A3, aber in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.
14	Eisai Inc (2012): 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).	NCT01433978	Eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1).
15	Eisai Inc (2007): AKR-501-CL-003 - Study of AKR-501 Tablets Taken Orally Once Daily for 28 Days in Patients With Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP).	NCT00441090	A2, A3, A6
16	Eisai Inc (2007): AKR-501-CL-004 - Phase 2, Parallel Group, Rollover Study of AKR-501 in Patients With Chronic ITP Who Completed 28 Days of Study Treatment in Protocol 501-CL-003.	NCT00625443	A2, A5
17	Eisai Inc (2009): E5501-G000-202 - Once-Daily Oral Avatrombopag Tablets Used in Subjects With Chronic Liver Diseases and Thrombocytopenia Prior to Elective Surgical or Diagnostic Procedures.	NCT00914927	A1
18	Eisai Inc (2011): E5501-A001-008 - Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study in Healthy Subjects Comparing the Interactions Between E5501 and Verapamil and Cyclosporine.	NCT01437384	A1
19	Eisai Inc (2013): E5501-G000-311 2013-000934-36 - Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing an Elective Procedure.	NCT01976104	A1
20	Eisai Inc (2014): E5501-G000-310 2013-000965-34 - Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing an Elective Procedure.	NCT01972529	A1
21	Eisai Inc (2010): E5501-A001-007 - A Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Intra-Subject Variability of Two Lots of E5501 40 mg Tablets Administered Twice as Single Oral Doses to Healthy Subjects.	NCT01289509	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
22	Eisai Inc (2011): E5501-G000-203 - Chronic Hepatitis C Virus Related Thrombocytopenia to Evaluate the Effects of E5501.	NCT01355289	A1
23	Eisai Inc (2010): E5501-A001-005 - A Single-Center, Open-Label, Randomized, 3-Treatment Crossover Bioavailability Study of Single Oral Doses of E5501 Old Tablet Formulation Under Fasted Conditions and a New Tablet Formulation Under Fed and Fasted Conditions in Healthy Subjects.	NCT01260155	A1
24	Eisai Co, Ltd., Eisai Inc (2013): E5501-J081-015 - A Single-dose Study in Healthy Japanese Male Adults to Evaluate Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of E5501 5 mg Tablet (Study E5501-J081-015).	NCT01774773	A1
25	Eisai Inc (2010): E5501-A001-006 - Single and Multiple Dose Asian Bridging Study.	NCT01251731	A1
26	Eisai Inc (2012): E5501-G000-012 - A Study in Healthy Subjects to Evaluate Bioavailability of 4 Formulations of E5501.	NCT01549054	A1
27	Eisai Inc (2011): E5501-G000-010 - Subject Variability in Two Lots of E5501 Administered to Fed and Fasted Healthy Subjects.	NCT01327872	A1
28	Hvidovre University Hospital (2021): UmbiCirr21 - Elective Umbilical Hernia Repair in Patients With Cirrhosis.	NCT04687579	A1, A2
29	Eastern Cooperative Oncology Group, National Cancer Institute (2004): CDR0000276590 U10CA021115 E5501 - Comparison of Two Combination Chemotherapy Regimens in Treating Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer.	NCT00057837	A1
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)			
30	Eisai Limited (2011): E5501-G000-203 - A Phase 2, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group Study, with an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of E5501 in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Related Thrombocytopenia who are Potential Candidates for Antiviral Treatment.	2010-024479-20	A1
31	Eisai Limited (2012): E5501-G000-302 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Plus Standard of Care for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura).	2011-000830-12	A3, aber in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.
32	Eisai Limited (2014): E5501-G000-311 - A Randomized, Global, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults with Thrombocytopenia.	2013-000934-36	A1
33	Eisai Limited (2012): 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).	2011-000831-10	Eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1).

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
34	Eisai Limited (2014): E5501-G000-310 - A Randomized, Global, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults with Thrombocytopenia.	2013-000965-34	A1
35	Dova Pharmaceuticals, Inc. (2020): AVA-PED-301 - A Phase 3b, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Pediatric Subjects with Immune Thrombocytopenia for ≥ 6 Months.	2020-003232-24	A1
36	Dova Pharmaceuticals (2018): AVA-CIT-330 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in Subjects With Active Non-Hematological Cancers.	2018-000023-13	A1
37	Millennium Pharmaceuticals, Inc (2020): TAK-079-1004 - A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of TAK-079 in Patients with Persistent/Chronic Primary Immune Thrombocytopenia.	2019-004103-12	A1, A2
WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)			
38	Peking Union Medical College Hospital (2020): Efficacy and Safety of Avatrombopag in Non-severe Aplastic Anemia - a Multicenter Prospective Single Arm Study.	NCT04728789	A1
39	Dova Pharmaceuticals (2020): Prospective, Multi-center, Open-label Study Measuring Safety and Treatment Satisfaction in Adult Subjects With Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) After Switching to Avatrombopag From Eltrombopag or Romiplostim.	NCT04638829	A5
40	Dova Pharmaceuticals, Inc (2020): A Phase 3b, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Pediatric Subjects with Immune Thrombocytopenia for ≥ 6 Months.	EUCTR2020-003232-24-HU	A1
41	Anhui Provincial Cancer Hospital (2020): A Single-arm, Multi-center, Open Clinical Study of Avatrombopag on the Treatment of Thrombocytopenia Induced by Chemotherapy of Malignant Tumors.	NCT04609891	A1
42	Dova Pharmaceuticals (2020): Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study With Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Pediatric Subjects With Immune Thrombocytopenia for ≥ 6 Months.	NCT04516967	A1
43	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2020): Clinical Trial of Avatrombopag for Thrombocytopenia in Cancer, A Phase II Single Arm Study.	NCT04437953	A1
44	Basem W (2020): A Phase II Trial of Avatrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant.	NCT04312789	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
45	Monash University (2019): Avatrombopag in Relapsed or Refractory Severe Aplastic Anaemia as Extra Therapy – A Bayesian Optimal Phase II Study.	ACTRN 12619001043123	A1
46	Monash University (2019): Avatrombopag plus upfront immunosuppressive therapy in treatment-naïve severe aplastic anaemia (AA) – A Bayesian Optimal Phase II Study.	ACTRN 12619001042134	A1
47	University of Taubate (2019): Effects of Tongue Bacterial Dysbiosis Related to Periodontal Therapy on Arterial Pressure Control Based on Salivary Nitrite Availability: a Periodontitis Patients Randomized Controlled Clinical Trial.	NCT04027179	A1, A2
48	University of Sao Paulo General Hospital (2019): Preemptive US Guided Brachial Plexus Blockade Can Reduce Postoperative Pain. A Randomized Trial.	NCT04005534	A1, A2
49	University of Sao Paulo General Hospital (2019): Strategy to Calculate Magnesium Sulfate Dose in Obese Patients. A Randomized and Blind Trial.	NCT04003688	A1, A2
50	Zagazig University (2019): Impact of Coenzyme Q10 and Meclofenoxate on Frequency and Severity of Hepatic Encephalopathy.	NCT03961087	A1, A2
51	Dova Pharmaceuticals (2018): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in Subjects With Active Non-Hematological Cancers.	EUCTR2018- 000023-13-PL	A1
52	Dova Pharmaceuticals (2018): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in Subjects With Active Non-Hematological Cancers.	EUCTR2018- 000023-13-HU	A1
53	Dova Pharmaceuticals (2018): An Observational Cohort Study of the Use of Avatrombopag in Patients With Thrombocytopenia Associated With Chronic Liver Disease Undergoing a Procedure.	NCT03554759	A1
54	Dova Pharmaceuticals (2018): Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in Subjects With Active Non-Hematological Cancers.	NCT03471078	A1
55	Dova Pharmaceuticals (2017): An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of Subjects With Thrombocytopenia Scheduled for a Surgical Procedure.	NCT03326843	A1
56	Eisai Inc (2016): A 3-Part, Open-Label Study to Assess Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Between Avatrombopag When Co-Administered With Fluconazole (Moderate Inhibitor of CYP2C9 and CYP3A), Itraconazole (Strong CYP3A Inhibitor), or Rifampin (Strong CYP3A and Moderate CYP2C9 Inducer) in Healthy Subjects.	NCT02809768	A1, A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
57	Christian Medical College, Hospital India (2015): To evaluate the efficacy and safety of omeprazole in laryngitis due to laryngopharyngeal reflux.	CTRI/2015/02/005501	A1, A2
58	Eisai Co, Ltd (2014): Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing an Elective Procedure.	JPRN-JapicCTI-142746	A1
59	Eisai Co, Ltd (2014): A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Once-daily Oral Avatrombopag in Japanese Subjects With Chronic Liver Diseases and Thrombocytopenia.	JPRN-JapicCTI-142737	A1
60	Eisai Co, Ltd (2014): A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Once-daily Oral Avatrombopag in Japanese Subjects With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia.	NCT02227693	A1
61	Eisai Inc (2014): A Five-Treatment-Period Study to Evaluate the Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Avatrombopag in Healthy Japanese and White Subjects.	NCT02039076	A1
62	Novo Nordisk A/S (2014): A Multi-centre Non-interventional Study of Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa (rFVIII) During Long-Term Treatment of Severe and Moderately Severe Haemophilia A.	NCT02035384	A1, A2
63	Eisai Inc (2013): A Randomized, Global, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults With Thrombocytopenia Associated With Liver Disease Prior to an Elective Procedure.	NCT01976104	A1
64	Eisai Inc (2013): A Randomized, Global, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults With Thrombocytopenia Associated With Liver Disease Prior to an Elective Procedure.	NCT01972529	A1
65	Universidade do Vale do Paraíba (2013): Applicability of Video Games and Vibrational Therapy in Reducing Pain Secondary to Breast Cancer.	NCT01893944	A1, A2
66	Eisai Co, Ltd (2013): A single-dose study in healthy Japanese male adults to evaluate pharmacokinetics and pharmacodynamics of E5501 5 mg tablet.	JPRN-JapicCTI-132070	A1
67	Eisai Co, Ltd (2013): A Single-dose Study in Healthy Japanese Male Adults to Evaluate Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of E5501 5 mg Tablet.	NCT01774773	A1
68	Eisai Inc (2012): A Randomized, Open-label, Three-period, Partial-replicate Design Study to Evaluate the Inter- and Intrasubject Variability of the Avatrombopag To-be-marketed Formulation Administered as Single Doses of 40 mg to Healthy Subjects Receiving a Low-fat Meal.	NCT01759394	A1
69	Eisai Inc (2012): A Single-center, Randomized, Open-label, Two-part Study to Evaluate Bioavailability of Prototype Third-generation Formulations of E5501 Relative to Second-generation Tablet Formulation in Healthy Subjects.	NCT01549054	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
70	Eisai Inc (2011): A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Plus Standard of Care for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenia Purpura).	NCT01438840	A3, aber in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.
71	Eisai Inc (2011): An Open-label, Single-sequence, Four-treatment Period Study to Evaluate Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between E5501 and Verapamil, and E5501 and Cyclosporine, Known P-glycoprotein Inhibitors in Healthy Subjects.	NCT01437384	A1, A2
72	Eisai Inc (2011): 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).	NCT01433978	Eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1).
73	Eisai Limited (2011): A Phase 2, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group Study, with an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of E5501 in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Related Thrombocytopenia who are Potential Candidates for Antiviral Treatment.	EUCTR2010-024479-20-DE	A1
74	Eisai Limited (2011): A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Plus Standard of Care for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura).	EUCTR2011-000830-12-NL	A3, aber in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.
75	Eisai Inc (2011): A Phase II, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group Study, With an Open-Label Extension, to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of E5501 in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Related Thrombocytopenia Who Are Potential Candidates for Antiviral Treatment.	NCT01355289	A1
76	Eisai Inc (2011): A Randomized, Open-Label, 4-Group, 2-Period Replicate Design Study to Evaluate Within- and Between-Subject Variability in Exposure of Two Lots of E5501 20 mg Tablets, Administered as Single Doses of 40 mg, in the Fasted and Fed Conditions to Healthy Subjects.	NCT01327872	A1
77	Eisai Inc (2011): A Randomized, Open-Label, 4-Way Crossover Replicate Design Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Intra-Subject Variability of Two Lots of E5501 40 mg Tablets Administered Twice as Single Oral Doses to Healthy Subjects.	NCT01289509	A1
78	Eisai Inc (2010): A Single-Center, Open-Label, Randomized, 3-Treatment Crossover Bioavailability Study of Single Oral Doses of E5501 Old Tablet Formulation Under Fasted Conditions and a New Tablet Formulation Under Fed and Fasted Conditions in Healthy Subjects.	NCT01260155	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
79	Eisai Inc (2010): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Crossover Study to Evaluate the Single-Dose Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of 10, 40, and 80 mg E5501 Followed by a Selected Dose for Multiple Dosing Administered to Healthy Japanese, Chinese, and Caucasian Subjects.	NCT01251731	A1
80	Eisai Inc (2009): A Phase 2, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Population Pharmacokinetics of Once-Daily Oral E5501 Tablets Used Up to 7 Days in Subjects With Chronic Liver Diseases and Thrombocytopenia Prior to Elective Surgical or Diagnostic Procedures.	NCT00914927	A1
81	Leo Pharmaceuticals Products Ltd. A/S (2008): Effect of Calcipotriol Plus Hydrocortisone Ointment on the HPA Axis and Calcium Metabolism in Patients with Psoriasis Vulgaris on the Face and on the Intertriginous Areas.	EUCTR2007-005501-22-GB	A1, A2
82	Eisai Inc (2008): A Phase 2, Parallel Group, Rollover Study of AKR-501 in Patients With Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) Who Completed 28 Days of Study Treatment in Protocol 501-CL-003.	NCT00625443	A2, A5
83	Leo Pharma A/S (2008): Effect of Calcipotriol Plus Hydrocortisone Ointment on the HPA Axis and Calcium Metabolism in Patients with Psoriasis Vulgaris on the Face and on the Intertriginous Areas.	EUCTR2007-005501-22-DE	A1, A2
84	Eisai Inc (2007): A Phase 2 Double-Blind, Randomized, Dose-Ranging, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of AKR-501 Tablets Taken Orally Once Daily for 28 Days in Patients With Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP).	NCT00441090	A2, A3, A6
85	Pfizer Ab (2005): Six week, double-blind, placebo controlled Phase III trial evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of flexible doses of oral ziprasidone in adolescent subjects with schizophrenia.	EUCTR2005-005501-28-SE	A1, A2
86	Cordis Corporation (2005): A Multicenter Trial of Localized Radiation Therapy to Inhibit Restenosis (GAMMA V).	NCT00232778	A1, A2
87	Studienzentrale Ago Austria (2005): A Multi-National, Randomized, Phase III, GCIG Intergroup Study Comparing Pegylated Liposomal Doxorubicin (CAELYX®) and Carboplatin vs. Paclitaxel and Carboplatin in Patients with Epithelial Ovarian Cancer in Late Relapse - Calypso study.	EUCTR2004-004456-39-AT	A1, A2
88	Eastern Cooperative Oncology Group (2003): A Randomized Phase II Study: Sequencing Topoisomerase Inhibitors for Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC): Topotecan Sequenced With Etoposide/Cisplatin, and Irinotecan/Cisplatin Sequenced With Etoposide.	NCT00057837	A1, A2

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

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

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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 4-108 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 4-108 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 302

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das Hauptziel der Studie E5501-G000-302 (302) war es, die Überlegenheit von Avatrombopag (zusätzlich zum Versorgungsstandard) gegenüber Placebo (zusätzlich zum Versorgungsstandard) bei der Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Immuntrombozytopenie (<i>Immune Thrombocytopenic Purpura</i>, ITP) zu demonstrieren hinsichtlich der kumulativen Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen bei einer über sechs Monate andauernden täglichen Behandlung erwachsener Patienten, die mindestens eine vorhergehende ITP-Therapie erhalten hatten.</p> <p>Dabei war die Nullhypothese folgendermaßen definiert: Die kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen ist für Avatrombopag (zusätzlich zum Versorgungsstandard) und Placebo (zusätzlich zum Versorgungsstandard) gleich. Die entsprechende Alternativhypothese lautete: Die kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen ist unterschiedlich zwischen Avatrombopag (zusätzlich zum Versorgungsstandard) und Placebo (zusätzlich zum Versorgungsstandard).</p> <p>Die sekundären Ziele der Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demonstration, dass Avatrombopag (zusätzlich zum Versorgungsstandard) gegenüber Placebo (zusätzlich zum Versorgungsstandard) überlegen ist hinsichtlich der Wirksamkeit gemessen anhand des Thrombozytenansprechens an Tag 8. • Demonstration, dass Avatrombopag (zusätzlich zum Versorgungsstandard) gegenüber Placebo (zusätzlich zum Versorgungsstandard) überlegen ist hinsichtlich der Wirksamkeit gemessen anhand des Anteils der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation. • Bewertung der Sicherheit von Avatrombopag im Vergleich zu Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie 302 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppen-Design (Kernstudie, <i>Core Study</i>) mit einer sich anschließenden offenen Extensionsphase zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von oralem E5501 (Avatrombopag) zusätzlich zum Versorgungsstandard bei erwachsenen Patienten mit chronischer ITP.</p> <p>Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 2:1 auf Avatrombopag oder Placebo randomisiert. Dabei wurde die Randomisierung stratifiziert nach dem Splenektomiestatus (ja oder nein), dem Thrombozytenausgangswert ($\leq 15 \times 10^9/L$ oder $> 15 \times 10^9/L$ bis $< 30 \times 10^9/L$) und einer ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt (<i>Baseline</i>) (ja oder nein).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Die Originalversion des Prüfprotokolls stammt vom 07.06.2011. Im Folgenden sind die wesentlichen Änderungen aufgelistet, die durch das <i>Amendment 1</i> vom 15.06.2012 sowie das <i>Amendment 2</i> vom 25.03.2013 bedingt wurden.</p>

		<p>Amendment 1 vom 15.06.2012:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Möglichkeit, nach Beurteilung des Prüfarztes solche Studienteilnehmer dauerhaft aus der Studie zu nehmen, die nach einer maximalen Dosierung über einen Zeitraum von sieben Tagen gefährlich niedrige Thrombozytenwerte hatten. • Der Wortlaut rund um die P-Glykoproteine (P-gp) wurde derart angepasst, dass bei einer Gabe von P-gp-Inhibitoren zusätzlich zur Therapie mit Avatrombopag oder bei einer Änderung der Dosierung eines begleitend eingenommenen P-gp-Inhibitors die Thrombozytenwerte für die folgenden drei Wochen wöchentlich überwacht werden müssen, wenn eine Anpassung der Dosierung von Avatrombopag notwendig war. • Zusätzliche Beschreibung der Einschlusskriterien, sodass Patienten mit einer Anzahl der Neutrophilen oberhalb des Referenzbereichs nach Prüfung und Diskussion mit dem medizinischen Monitor von Eisai in die Studie aufgenommen werden konnten. • Das Ausschlusskriterium bezüglich der Werte für Nüchtern-Gastrin-17 wurde für Patienten mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) oder H2-Blockern auf das Eineinhalbfache der oberen Grenze des Normalbereiches (<i>Upper Limit of Normal, ULN</i>) angehoben. • Um die Studie 302 an das Protokoll der Studie E5501-G000-305 anzugleichen, wurden die Endpunkte <i>Zeit bis zum ersten Blutungsereignis</i> und <i>Zeit bis zum ersten Blutungsereignis mit einem World Health Organization (WHO) -Blutungsgrad</i> aufgenommen. • Wiederholte Messungen der Laborwerte im Rahmen des <i>Screenings</i> sollten bei potenziellen Laborfehlern oder aufgrund eines vorübergehenden und/oder reversiblen Zustands vor der Randomisierung ermöglicht werden. • Die Möglichkeit, Studienteilnehmer aufgrund gastrischer Biomarker aus der Studie zu nehmen, wurde hinzugefügt. • Ein nicht ausreichender therapeutischer Effekt wurde definiert, um Studienteilnehmern mit sehr niedrigen Thrombozytenwerten zu ermöglichen, aufgrund eines nicht ausreichenden therapeutischen Effekts die Studie früher abzubrechen und in die Extensionsphase zu wechseln. • Eine nachfolgende Endoskopie war notwendig, wenn eine signifikant abnormale Endoskopie während der Studie aufgetreten war. <p>Amendment 2 vom 25.03.2013:</p> <p>Basierend auf dem <i>Amendment 2</i> war die Studie 302 beendet, sobald der letzte Studienteilnehmer die Kernstudie abgeschlossen hatte. Diese Änderung hatte folgende Auswirkungen auf das Prüfprotokoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine sekundäre Zielsetzung wurde als explorative Zielsetzung definiert. • Die sekundäre Zielsetzung der Extensionsstudie (Reduktion von Steroiden und ITP-Begleitmedikation) wurde entfernt. • Die Beurteilungen der Wirksamkeit in der Extensionsphase wurden überarbeitet. • Der sekundäre Endpunkt wurde als explorativer Endpunkt definiert. • Die Gesamtfallzahl wurde auf 45 Studienteilnehmer abgeändert.
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Das Kriterium, dass 35 % der in die Studie eingeschlossenen Studienteilnehmer splenektomiert sein sollten, wurde entfernt. • Das Einschlusskriterium für Studienteilnehmer der Extensionsphase wurde derart erläutert, dass es mit der Definition des Studienendes übereinstimmte. • Die Analysepopulation zur Messung von Pharmakokinetik/Pharmakodynamik wurde überarbeitet. • Das Studienende wurde definiert. <p>Dieses <i>Amendment 2</i> wurde nicht von der Ethikkommission in den Niederlanden genehmigt. Ein Studienteilnehmer aus den Niederlanden verblieb in der zweijährigen Extensionsphase der Studie unter dem <i>Amendment 1</i>. Zu dem Zeitpunkt, als alle weiteren Studienteilnehmer die Studie unter dem <i>Amendment 2</i> beendeten, wurde die klinische Datenbank geschlossen (<i>database lock</i> am 10.03.2014), und die Daten, inklusive der Daten des oben erwähnten Studienteilnehmers bis zu diesem Zeitpunkt, wurden analysiert.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien der Kernstudie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männer und Frauen ≥ 18 Jahre. 2. Diagnostiziert mit chronischer ITP (Dauer ≥ 12 Monate) nach den Leitlinien der <i>American Society for Hematology (ASH)</i>/<i>British Committee for Standards in Haematology (BCSH)</i>, mit einem durchschnittlichen Thrombozytenausgangswert $< 30 \times 10^9/L$ aus zwei Messungen (keine einzelne Messung $> 35 \times 10^9/L$). Zusätzlich sollte ein peripherer Blutausschlag die Diagnose einer ITP ohne Anzeichen anderer Ursachen einer Thrombozytopenie (z. B. Pseudothrombozytopenie und Myelofibrose) unterstützt haben. Die körperliche Untersuchung durfte keinen Hinweis auf eine andere Erkrankung als Ursache für die Thrombozytopenie als eine ITP ergeben haben. 3. Vorhergehende Behandlung mit einer oder mehreren ITP-Therapien (einschließlich, aber nicht limitiert auf Kortikosteroide, Immunglobuline, Azathioprin, Danazol, Cyclophosphamid und/oder Rituximab). 4. Initiale Therapieantwort (Thrombozytenwert $> 50 \times 10^9/L$) auf eine vorhergehende ITP-Behandlung oder Untersuchung des Knochenmarks, die in Übereinstimmung mit einer ITP innerhalb von 3 Jahren war, um ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder eine andere Ursache einer Thrombozytopenie auszuschließen. 5. Die Thromboplastinzeit/<i>International Normalized Ratio</i> (INR) und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit mussten innerhalb von 80 bis 120 % des Normalbereichs liegen ohne Krankengeschichte eines hyperkoagulierbaren Zustands. 6. Vollständiges quantitatives Blutbild (ohne Thrombozytenwerte) innerhalb des Referenzbereichs (mit einem Differentialblutbild für die Anzahl der Leukozyten (<i>White Blood Count</i>, WBC), das keinen Hinweis auf größere hämatologische Erkrankungen gibt) mit den folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobin: Patienten mit einem Hämoglobinwert zwischen 10 g/dL (100 g/L) und einem konnten in die Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eingeschlossen werden, wenn die Anämie klar auf die ITP zurückzuführen war (exzessiver Blutverlust)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Anzahl der Neutrophilen (<i>Absolute Neutrophil Count</i>, ANC) $\geq 1500/\mu\text{L}$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$) • Erhöhte Werte für WBC und ANC (z. B. aufgrund einer Behandlung mit Kortikosteroiden) unter der Voraussetzung, dass diese Werte mit dem medizinischen Monitor diskutiert werden <p>7. Weibliche Patienten durften nicht schwanger sein zum Zeitpunkt des <i>Screenings</i> oder zum Ausgangszeitpunkt (<i>Baseline</i>), dokumentiert durch einen negativen β-humanes Choriongonadotropin [β-hCG] -Test im Serum mit einer Mindestempfindlichkeit von 25 IU/L oder äquivalenten Einheiten von β-hCG. Eine davon unabhängige Erhebung zum Ausgangszeitpunkt war notwendig, wenn der negative Test zum Zeitpunkt des <i>Screenings</i> mehr als 72 Stunden vor der ersten Dosierung mit der Studienmedikation durchgeführt wurde.</p> <p>8. Alle weiblichen Patienten wurden als gebärfähig eingestuft, es sei denn, sie waren postmenopausal (Amenorrhoe für mindestens zwölf aufeinanderfolgende Monate in der entsprechenden Altersgruppe und ohne andere bekannte oder vermutete Ursache) oder wurden chirurgisch sterilisiert (d. h. bilaterale Tubenligatur, Hysterektomie oder bilaterale Oophorektomie mindestens einen Monat vor Dosierung).</p> <p>9. Frauen im gebärfähigen Alter durften innerhalb von 30 Tagen vor Eintritt in die Studie keinen ungeschützten Geschlechtsverkehr haben und mussten sich bereit erklären, eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden (z. B. Abstinenz, Intrauterinpeessar, Doppelbarriere-Methode wie z. B. ein Kondom plus Spermizid oder ein Kondom plus Diaphragma mit Spermizid, kontrazeptives Implantat/Injektion oder vasktomierter Partner mit bestätigter Azoospermie) während des gesamten Studienzeitraums und für 30 Tage nach Absetzen des Studienmedikation. Bei aktueller Abstinenz mussten sich Patienten bereit erklärt haben, eine Doppelbarriere-Methode wie oben beschrieben anzuwenden, wenn sie während des Studienzeitraums oder 30 Tage nach Absetzen des Studienmedikaments sexuell aktiv werden würden. Weibliche Patienten, die hormonelle Kontrazeptiva einsetzen, mussten eine stabile Dosierung desselben hormonellen Kontrazeptivums für mindestens vier Wochen vor der Dosierung haben oder mussten dasselbe Kontrazeptivum für die Studiendauer und bis zu 30 Tage nach Absetzen der Studienmedikation verwenden.</p> <p>10. Schriftliche Einwilligungserklärung.</p> <p>11. Gewillt und in der Lage, allen Aspekten des Prüfprotokolls nachzukommen.</p> <p>Einschlusskriterien der Extensionsphase</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Abschluss der sechsmonatigen Behandlung in der Randomisierungsphase der Kernstudie unter der Voraussetzung, dass die offene Extensionsphase zu diesem Zeitpunkt noch laufend war. 2. Vorzeitiger Abbruch der Kernstudie aufgrund eines nicht ausreichenden therapeutischen Effekts (Definition siehe Item 5)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unter der Voraussetzung, dass die offene Extensionsphase zu diesem Zeitpunkt noch laufend war.</p> <p>3. Es gab nach Ansicht des Prüfarztes keine wesentlichen Sicherheits- oder Verträglichkeitsbedenken für den Patienten während der Randomisierungsphase.</p> <p>Ausschlusskriterien der Kernstudie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit einer bekannten sekundären ITP (z. B. Patienten mit einer bekannten durch <i>Helicobacter pylori</i> induzierten ITP, Patienten mit einer bekannten Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus [HIV] oder dem Hepatitis C-Virus [HCV] oder Patienten mit einem bekannten systemischen Lupus erythematodes). 2. Patienten, die nach Ansicht des Prüfarztes nicht in der Lage oder gewillt waren, dem Prüfprotokoll nachzukommen oder eine Einwilligungserklärung abzugeben. 3. Patienten mit einer wesentlichen Erkrankung, die die Sicherheit des Patienten oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen können (z. B. akute Hepatitis, aktive chronische Hepatitis, lymphoproliferative Erkrankung, myeloproliferative Erkrankungen, Leukämie). 4. Krankengeschichte eines MDS. 5. Krankengeschichte einer gastrischen Atrophie. 6. Krankengeschichte einer perniziösen Anämie oder Patienten mit einem Vitamin B12-Mangel (definiert als Werte < untere Grenze des Normalbereichs (<i>Lower Limit of Normal</i>, LLN), für die keine perniziöse Anämie als Ursache ausgeschlossen wurde). 7. Jede Krankengeschichte einer arteriellen oder venösen Thrombose (Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Myokardinfarkt, tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie) und mehr als zwei der folgenden Risikofaktoren: östrogenhaltige Hormonersatztherapien oder Kontrazeptiva, Rauchen, Diabetes, Hypercholesterinämie, Arzneimittel gegen Bluthochdruck, Krebs, angeborene Thrombophilie (z. B. Faktor-V-Leiden, ATIII-Mangel usw.) oder jede andere familiäre Krankengeschichte einer arteriellen oder venösen Thrombose. 8. Patienten mit einer Krankengeschichte wesentlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz mit Grad III/IV der <i>New York Heart Association</i>, Arrhythmie, von der bekannt ist, dass sie das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht [z. B. Vorhofflimmern], Patienten mit einem frequenzkorrigierten QT-Intervall (QTc) > 450 ms, Angina, Stentimplantation in der Koronararterie, Angioplastie, Koronararterien-Bypass). 9. Patienten mit einer Krankengeschichte einer Zirrhose, einer portalen Hypertension oder einer chronischen aktiven Hepatitis. 10. Patienten mit einer aktuellen malignen Erkrankung. 11. Einnahme von Immunglobulinen (intravenös verabreichte Immunglobuline [IVIg] oder Anti-D-Immunglobulin) innerhalb von einer Woche vor Randomisierung. 12. Splenektomie oder Einnahme von Rituximab innerhalb von zwölf Wochen vor Randomisierung. 13. Einnahme von Romiplostim oder Eltrombopag innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>14. Patienten, die mit Kortikosteroiden oder Azathioprin behandelt wurden, aber keine stabile Dosierung für mindestens vier Wochen vor Randomisierung erhalten hatten, oder die eine solche Therapie nicht mindestens vier Wochen vor Randomisierung abgeschlossen hatten.</p> <p>15. Patienten, die mit Mycophenolat-Mofetil (MMF), Cyclosporin A (CsA) oder Danazol behandelt wurden, aber keine stabile Dosierung für mindestens zwölf Wochen vor Randomisierung erhalten hatten, oder die eine solche Therapie nicht mindestens vier Wochen vor Randomisierung abgeschlossen hatten.</p> <p>16. Einnahme von Cyclophosphamid oder Vinca-Alkaloiden innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung.</p> <p>17. Patienten, die mit PPI oder H₂-Blocker behandelt wurden, aber keine stabile Dosierung für mindestens sechs Wochen vor Randomisierung erhalten hatten, oder die eine solche Therapie nicht mindestens zwei Wochen vor Randomisierung abgeschlossen hatten.</p> <p>18. Patienten ohne PPI oder H₂-Blocker: Blutwerte für Nüchtern-Gastrin-17, die die ULN beim <i>Screening</i> übersteigen.</p> <p>19. Patienten mit PPI oder H₂-Blockern: Blutwerte für Nüchtern-Gastrin-17, die die ULN beim <i>Screening</i> um das Eineinhalbfache übersteigen.</p> <p>20. Blutkreatinin, das mehr als 20 % über der ULN liegt, oder totales Albumin, das 10 % unterhalb der LLN liegt.</p> <p>21. Werte für Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST), die die ULN um das Dreifache überstiegen, oder Gesamtbilirubin, die die ULN um das Zweifache überstiegen.</p> <p>22. Patienten mit einer Krankengeschichte einer Krebsbehandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie und/oder Radiotherapie. Patienten mit einer Krankengeschichte einer ITP-Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie konnten in die Studie aufgenommen werden.</p> <p>23. Weibliche Patienten, die schwanger waren (positiver β-hCG-Test) oder stillten.</p> <p>24. Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Avatrombopag oder einem der Hilfsstoffe.</p> <p>25. Evidenz für eine klinisch bedeutsame Erkrankung (z. B. Herzkrankung, Atemwegserkrankung, gastrointestinale Erkrankung, Nierenerkrankung), die nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten oder die Studiendurchführung beeinträchtigen könnte.</p> <p>26. Jegliche Krankengeschichte von Erkrankungen oder derzeit bestehende Erkrankungen, die nach Ansicht des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten beeinträchtigen würden, die Studie sicher abzuschließen.</p> <p>27. Patienten, die an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1 (Ausgangszeitpunkt (<i>Baseline</i>)/Randomisierung) teilgenommen hatten.</p> <p>Ausschlusskriterien der Extensionsphase</p> <p>1. Patienten, für die die Teilnahme an der Extensionsphase nach Ansicht des Prüfarztes als nicht sicher erachtet wurde.</p> <p>2. Patienten, die nach Ansicht des Prüfarztes nicht in der Lage oder gewillt waren, dem Prüfprotokoll nachzukommen oder eine Einwilligungserklärung abzugeben.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3. Patienten, die die folgenden Arzneimittel oder Behandlungen zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Extensionsphase benötigten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab • Splenektomie • Andere Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TRA)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrisch; Studie wurde an 27 Studienzentren in den folgenden Ländern durchgeführt: Australien, Belgien, Bulgarien, Tschechien, Niederlande, Neuseeland, Polen, Singapur, Slowakei, Südafrika, Ukraine</p> <p>Leiter der klinischen Prüfung: Wojciech Jurczak, MD, PhD, Associated Professor, Department of Hematology, Jagiellonian University Krakow, Poland</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Intervention – Prüfarzneimittel und Placebo:</p> <p>Das Prüfarzneimittel in dieser Studie war Avatrombopag (Tablettenformulierung der zweiten Generation [2G-Formulierung]).</p> <p><u>Kernstudie:</u></p> <p>Avatrombopag oder Placebo wurde einmal täglich oral in einem flexiblen Dosierungsschema mit folgenden Dosierungen gegeben: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg oder 40 mg. Die Anfangsdosierung betrug 20 mg, wobei die Dosierungen nach dem folgenden flexiblen Dosierungsschema auf bis zu 5 mg abdosiert bzw. auf bis zu 40 mg aufdosiert werden konnten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenwert < 50 × 10⁹/L: Aufdosierung um eine Dosierungsstufe (5 mg auf 10 mg, 10 mg auf 20 mg, 20 mg auf 30 mg, 30 mg auf 40 mg) • Thrombozytenwert ≥ 50 × 10⁹/L bis ≤ 150 × 10⁹/L: Beibehalten der derzeitigen Dosis • Thrombozytenwert > 150 × 10⁹/L bis ≤ 250 × 10⁹/L: Abdosierung um eine Dosierungsstufe (10 mg auf 5 mg, 20 mg auf 10 mg, 30 mg auf 20 mg, 40 mg auf 30 mg) • Thrombozytenwert > 250 × 10⁹/L: Unterbrechung der Dosierung, zweiwöchentliche Bestimmung der Thrombozytenwerte, bei einem Thrombozytenwert ≤ 150 × 10⁹/L Abdosierung um eine Dosierungsstufe (10 mg auf 5 mg, 20 mg auf 10 mg, 30 mg auf 20 mg, 40 mg auf 30 mg) <p>Dabei beziehen sich die Mengenangaben für Avatrombopag auf die freie Base.</p> <p>Aus den folgenden Gründen konnte von diesem Dosierungsschema abgewichen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Aufdosierung der Studienmedikation war nicht angebracht, wenn ein Studienteilnehmer kürzlich eine Notfall-Therapie erhalten hatte und erwartet wurde, dass der Thrombozytenwert des Studienteilnehmers ansteigen sollte. • Eine Abdosierung der Studienmedikation war nicht angebracht, wenn der Thrombozytenwert eines Studienteilnehmers aufgrund einer Notfall-Therapie gestiegen war, und wenn dieser Anstieg nur vorübergehend war und ein Rückgang des Thrombozytenwertes erwartet wurde. • Wenn die Studienmedikation eines Studienteilnehmers aufgrund eines erhöhten Thrombozytenwertes (d. h. Thrombozytenwert > 250 × 10⁹/L) unterbrochen wurde, konnte der Prüfarzt sich dazu entscheiden, dem Studienteilnehmer nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dieselbe Dosierung zu verabreichen, die initial zu diesem hohen Thrombozytenwert geführt hatte. So sollten große Schwankungen der Thrombozytenwerte vermieden werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn der Thrombozytenwert eines Studienteilnehmers $\geq 50 \times 10^9/L$ bis $\leq 150 \times 10^9/L$ betrug, und wenn der Prüfarzt die ITP-Begleitmedikation abdosierte, konnte die Studienmedikation aufdosiert werden. <p>Die maximale Dosierung lag bei 40 mg Avatrombopag oder Placebo, die minimale Dosierung bei 5 mg Avatrombopag oder Placebo. Lagen die Thrombozytenwerte für drei aufeinanderfolgende Wochen gleichbleibend bei $> 250 \times 10^9/L$, wurde die ITP-Begleitmedikation des Studienteilnehmers, wenn möglich, abdosiert,</p> <ul style="list-style-type: none"> • falls sich der Studienteilnehmer in der Studienphase der Reduktion der ITP-Begleitmedikation der Kernstudie (d. h. Visite 8 bis 13) befand, oder • falls sich der Studienteilnehmer in der Erhaltungsphase / Studienphase der Reduktion der ITP-Begleitmedikation der Extensionsphase (d. h. Visite E9 bis E31) befand. <p>Andernfalls musste der Studienteilnehmer die Studie abbrechen.</p> <p>Dieses flexible Dosierungsschema diente dazu, das Risiko der Entwicklung einer Thrombozytose zu minimieren. Dazu sollte die Dosierung derart angepasst werden, dass ein Ziel-Thrombozytenwert $\geq 50 \times 10^9/L$ bis $\leq 150 \times 10^9/L$ beibehalten wurde. Die Beurteilung durch den Prüfarzt basierte dabei auf einer zweiwöchentlichen Messung der Thrombozytenwerte. Diese Zeitspanne beruht darauf, dass Studienteilnehmer ungefähr zehn bis 14 Tage brauchen, bis sich der vollständige Effekt der Studienmedikation auf den Thrombozytenwert durchschlägt. Für Studienteilnehmer mit einem Thrombozytenwert $< 50 \times 10^9/L$ oder $> 250 \times 10^9/L$ musste die Dosierungsanpassung wöchentlich erfolgen.</p> <p>Studienteilnehmer, die die Definition eines nicht ausreichenden therapeutischen Effekts erfüllten, gingen direkt in die Extensionsphase über. Dabei wurde ein nicht ausreichender therapeutischer Effekt folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenwert gleichbleibend bei $< 30 \times 10^9/L$ nach mehr als drei Wochen mit einer maximalen Dosierung (Studienteilnehmer konnten die Studie nach sieben Tagen Behandlung mit der maximalen Dosierung abbrechen, wenn sie nach Ansicht des Prüfarztes gefährlich niedrige Thrombozytenwerte hatten) oder • Studienteilnehmer, die mehr als dreimal eine Notfall-Therapie benötigten oder die eine kontinuierliche Notfall-Therapie für mehr als drei Wochen benötigten (nur in der Kernstudie). <p><u>Extensionsphase:</u></p> <p>Studienteilnehmer erhielten eine Anfangsdosierung von einmal täglich 20 mg Avatrombopag und folgten im weiteren Verlauf dem oben genannten flexiblen Dosierungsschema.</p> <p>Studienteilnehmer, die die Kernstudie aufgrund eines nicht ausreichenden therapeutischen Effekts abgebrochen haben und in die Extensionsphase eingeschlossen wurden, erhielten ebenfalls eine Anfangsdosierung von 20 mg Avatrombopag.</p> <p>ITP-Begleitmedikation:</p> <p>Die folgenden ITP-Begleitmedikationen waren erlaubt:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroide und/oder Azathioprin mit einer stabilen Dosierung für mindestens vier Wochen vor Randomisierung • MMF oder Danazol mit einer stabilen Dosierung für mindestens zwölf Wochen vor Randomisierung • CsA mit einer stabilen Dosierung für mindestens zwölf Wochen vor Randomisierung. Aufgrund der Tatsache, dass CsA ein Inhibitor des P-gp-vermittelten Transports ist, sollte die Einnahme von CsA, wenn möglich, vermieden werden, es sei denn, die Einnahme erschien medizinisch notwendig und/oder es gab keine andere geeignete alternative Behandlungsoption <p>Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation zu Studienbeginn erhielten, konnten diese Medikation abdosieren und letztlich absetzen. Dies konnte nur während der Studienphase der Reduktion der ITP-Begleitmedikation (Visite 8 bis 13) der Kernstudie und während der Erhaltungsphase/Studienphase der Reduktion der ITP-Begleitmedikation der Extensionsphase (Visite E9 bis E31) vorgenommen werden.</p> <p>Die Abdosierung der ITP-Begleitmedikation wurde auf Basis der Einschätzung des Prüfarztes durchgeführt und konnte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn die Thrombozytenwerte bei gleichbleibend $> 150 \times 10^9/L$ lagen. Die Abdosierung der ITP-Begleitmedikation war der Abdosierung der Studienmedikation vorzuziehen. Jede Abdosierung der ITP-Medikation sollte in einer kontrollierten Art und Weise geschehen, um einen exzessiven und unsicheren Abfall der Thrombozytenwerte des Studienteilnehmers zu vermeiden. Bei der Abdosierung der ITP-Begleitmedikation sollten folgende Regeln beachtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenwert $\leq 150 \times 10^9/L$: Beibehalten der derzeitigen Dosis • Thrombozytenwert $> 150 \times 10^9/L$ bis $\leq 250 \times 10^9/L$: Abdosierung, ≤ 25 % der initialen Dosierung für 14 Tage • Thrombozytenwert $> 250 \times 10^9/L$: Abdosierung, ≤ 50 % der initialen Dosierung für 14 Tage • Die Abdosierung der ITP-Begleitmedikation erfolgte nicht schneller als einmal alle 14 Tage. • Wenn ein Studienteilnehmer zwei oder mehr ITP-Begleitmedikationen erhielt, wurde nur eine Medikation auf einmal abdosiert. • Dabei wurde bevorzugt eine ITP-Begleitmedikation abgesetzt, bevor eine zweite ITP-Begleitmedikation abdosiert wurde, es sei denn, der Prüfarzt erachtete es als vorteilhaft für den Studienteilnehmer, weiterhin niedrig dosierte Steroide zu erhalten. • Keine Abdosierung durfte größer als 25 bis 50 % der initialen Dosierung der ITP-Begleitmedikation sein, es sei denn, der Studienteilnehmer erhielt eine niedrige Dosierung einer ITP-Begleitmedikation, die abdosiert werden sollte. <p>Hatte ein Studienteilnehmer einen Thrombozytenwert $> 250 \times 10^9/L$ und erfolgte eine Abdosierung einer ITP-Begleitmedikation, durfte die Studienmedikation (Avatrombopag) nicht abgesetzt werden, um einen gefährlichen Abfall der Thrombozytenwerte zu vermeiden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Notfall-Therapie:</p> <p>Basierend auf der klinischen Einschätzung konnten Studienteilnehmer eine Notfall-Therapie nach Beurteilung des Prüfarztes oder des beauftragten Arztes erhalten. Notfall-Therapien wurden in Betracht gezogen, wenn ein akuter Bedarf bestand, die Thrombozytenwerte zu erhöhen, z. B. bei lebensbedrohenden Thrombozytopenien wie einem Thrombozytenwert $< 10 \times 10^9/L$, bei starken Blutungen oder bei klinischen Anzeichen oder Symptomen einer potenziellen Blutung (d. h. Schleimhautblutungen).</p> <p>Notfall-Therapien waren wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Hinzufügen jeder neuen ITP-Medikation oder Medikation zur Behandlung einer Thrombozytopenie, z. B. <ul style="list-style-type: none"> ○ Kortikosteroide ○ IVIg ○ Anti-D-Immunglobulin ○ MMF ○ Azathioprin ○ Danazol ○ Dapson ○ CsA (Aufgrund der Tatsache, dass CsA ein Inhibitor des P-gp-vermittelten Transports ist, sollte die Einnahme von CsA, wenn möglich, vermieden werden, es sei denn, die Einnahme erschien medizinisch notwendig und/oder es gab keine andere geeignete alternative Behandlungsoption.) ○ Thrombozytentransfusion • Jede Erhöhung der Dosierung einer ITP-Begleitmedikation im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt (<i>Baseline</i>). <p>TRA waren nicht zur Notfall-Therapie erlaubt.</p>
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	<p>Studiendesign:</p> <p><u>Kernstudie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit vor Randomisierung: Visite 1; Tag -28 bis Tag -1 • Ausgangszeitpunkt (<i>Baseline</i>)/Randomisierung: Visite 2; Tag 1 • Dosisanpassung: Visite 3 bis Visite 7; Tag 5 ± 1 bis Tag 28 • Reduktion der ITP-Begleitmedikation: Visite 8 bis Visite 13; Woche 6 bis Woche 16 • Erhaltungsphase: Visite 14 bis Visite 22; Woche 18 bis Woche 26 <ul style="list-style-type: none"> ○ Zum Zeitpunkt der Visite 22 (<i>End-of-Treatment, EOT</i>) konnten die Studienteilnehmer entscheiden, ob sie in die Extensionsphase übergehen wollten. Studienteilnehmer, die nicht in die Extensionsphase gewechselt sind, gingen in die Ausschleichphase und das <i>Follow-Up</i> über. • Ausschleichphase: Visite 23 bis Visite 26; Woche 27 bis Woche 30; nur für Studienteilnehmer, die nicht in die Extensionsphase gewechselt sind • <i>Follow-Up</i>: Visite 27 bis Visite 30; Woche 31 bis Woche 34; nur für Studienteilnehmer, die nicht in die Extensionsphase gewechselt sind

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienteilnehmer, die die Kernstudie vorzeitig beenden und die Definition eines nicht ausreichenden therapeutischen Effekts erfüllen, können direkt in die offene Extensionsphase wechseln.</p> <p><u>Extensionsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Konversion: Anfangsdosierung mit 20 mg Avatrombopag; Visite E1 bis Visite E8; Tag 1 bis Woche 6 <ul style="list-style-type: none"> ○ Studienteilnehmer, die die Kernstudie abgeschlossen haben: Visite E1 entspricht der Visite 22 der Kernstudie ○ Studienteilnehmer, die einen nicht ausreichenden therapeutischen Effekt hatten: Visite E1 entspricht der EOT-Visite der Kernstudie • Erhaltungsphase/Reduktion der ITP-Begleitmedikation: Visite E9 bis Visite E31; Woche 8 bis Woche 96 <ul style="list-style-type: none"> ○ EOT: Nach Abschluss dieser Studienphase • Ausschleichphase: Visite E32 bis Visite E35; Woche 97 bis Woche 100 • <i>Follow-Up</i>: Visite E36 bis Visite E39; Woche 101 bis Woche 104 <p>Kernstudie:</p> <p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen, definiert als kumulative Anzahl der Wochen während der sechsmonatigen Behandlungsphase (d. h. Visite 3 bis einschließlich Visite 22) mit Thrombozytenwerten $\geq 50 \times 10^9/L$ und in Abwesenheit einer Notfall-Therapie <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenansprechen an Tag 8, definiert als Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ an Tag 8 erreicht hatten • Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt (<i>Baseline</i>) <p><u>Weitere Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltendes Thrombozytenansprechen, definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die mindestens 6 von 8 (d. h. $\geq 75\%$) wöchentliche Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ während der letzten 8 Wochen der sechsmonatigen Behandlungsphase (d. h. von Visite 15 bis einschließlich Visite 22) bei Abwesenheit einer Notfall-Therapie hatten • Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen, die mit einer chronischen ITP assoziiert sind (einschließlich Blutungen, Petechien und blauer Flecken), bewertet anhand des WHO-Blutungsgrades • Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens (in Wochen) • Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie erhielten (innerhalb der sechsmonatigen Behandlungsphase der Studie) • Anteil der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzten, im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt (<i>Baseline</i>) • Vollständiges Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der <i>International Working Group (IWG)</i>, definiert als ein Thrombozytenwert $\geq 100 \times 10^9/L$ in Abwesenheit einer Blutung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG, definiert als ein Thrombozytenwert $\geq 30 \times 10^9/L$ und ein mindestens zweifacher Anstieg der Thrombozytenwerte im Vergleich zum Ausgangswert (<i>Baseline</i>) und in Abwesenheit einer Blutung • <i>Medical Outcomes Study 36-Item Short Term Health Survey (SF-36)</i> • <i>European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)</i> • Gesundheitsökonomische Parameter <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebungen zur Sicherheit bestanden aus der Überwachung und Aufzeichnung aller: <ul style="list-style-type: none"> ○ unerwünschten Ereignisse (UE) ○ schwerwiegenden UE (SUE) ○ UE von besonderem Interesse (<i>Adverse Event of Special Interest, AESI</i>) <p>Dabei wurden die allgemeinen Terminologiekriterien von UE (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE</i>) Version 4.0 zugrunde gelegt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des Weiteren wurde eine regelmäßige Überwachung im Bereich Hämatologie, Koagulation, Blutchemie und Urinwerte, eine regelmäßige Messung von Vitalzeichen und Elektrokardiogrammen sowie körperliche Untersuchungen durchgeführt. Außerdem wurde gastrische Biomarker untersucht. Bei Einwilligung des Studienteilnehmers wurde außerdem eine Knochenmarkbiopsie vorgenommen. <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik • Pharmakodynamik • Pharmakogenetik <p>Extensionsphase:</p> <p><u>Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenwerte <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebungen zur Sicherheit bestanden aus der Überwachung und Aufzeichnung aller: <ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ SUE ○ AESI <p>Dabei wurden die CTCAE Version 4.0 zugrunde gelegt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des Weiteren wurde eine regelmäßige Überwachung im Bereich Hämatologie, Koagulation, Blutchemie und Urinwerte, eine regelmäßige Messung von Vitalzeichen und Elektrokardiogrammen sowie körperliche Untersuchungen durchgeführt. Darüber hinaus wurde die Inzidenz und der Schweregrad von Blutungsereignissen aufgezeichnet. Außerdem wurden gastrische Biomarker untersucht. Bei Einwilligung des Studienteilnehmers wurde zudem eine Knochenmarkbiopsie vorgenommen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Originalversion des statistischen Analyseplans SAP für die Kernstudie (Version 1.1) basierte auf der Originalversion des Prüfprotokolls. Die Originalversion des SAP für die Extensions-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>phase (Version 1.0) basierte auf dem <i>Amendment 1</i> des Prüfprotokolls. Im Zuge der wesentlichen Änderungen durch das <i>Amendment 2</i> wurde der SAP aktualisiert (Version 2.0). Die SAP-Version 2.1 wurde vor dem Schließen der klinischen Datenbank (<i>database lock</i> am 10.03.2014) und der anschließenden Entblindung erstellt.</p> <p>Die folgenden Änderungen wurden mit der SAP-Version 2.1 eingeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Definition des AESI „Pathologie des Knochenmarks“ wurde ergänzt, um eine Überlappung mit dem AESI „Neoplasien“ auszuschließen. Die neue Definition lautet „Pathologie des Knochenmarks (ohne Neoplasien)“. • Folgende Endpunkte der Kernstudie wurden nicht erhoben: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Per Protocol Set</i> und Sensitivitätsanalysen basierend auf dieser Analysepopulation ○ Alternative Rate des anhaltenden Thrombozytenansprechens ○ Anteil der Studienteilnehmer, die mindestens 6 von 8 (d. h. $\geq 75\%$) wöchentliche Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ während der letzten 8 Wochen der sechsmonatigen Behandlungsphase (d. h. von Visite 15 bis einschließlich Visite 22) bei Abwesenheit einer Notfall-Therapie hatten, und die keine exzessive Blutung (WHO-Blutungsgrad ≥ 3) hatten ○ Zeit bis zum ersten Blutungsereignis ○ Zeit bis zum ersten Blutungsereignis mit WHO-Blutungsgrad ≥ 3 ○ <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> (TSQM) • Folgende Endpunkte der Extensionsphase wurden nicht erhoben: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie benötigten ○ Inzidenz und Schweregrad von Blutungen nach WHO-Blutungsgrad
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Basierend auf den Daten der abgeschlossenen Phase II-Studie 501-CL-003 mit Avatrombopag in der Indikation chronische ITP wurde die kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen während der vierwöchigen Behandlungsphase (primärer Endpunkt, <i>Last Observation Carried Forward</i> [LOCF], <i>Full Analysis Set</i> [FAS] -Population) für Placebo und 20 mg Avatrombopag wie folgt bestätigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (n = 5): <ul style="list-style-type: none"> ○ 0 Wochen: 4 (80 %) ○ 1 Woche: 1 (20 %) ○ 2 Wochen: 0 ○ 3 Wochen: 0 ○ 4 Wochen: 0 • Avatrombopag (n = 15): <ul style="list-style-type: none"> ○ 0 Wochen: 1 (7 %) ○ 1 Woche: 0 ○ 2 Wochen: 1 (7 %) ○ 3 Wochen: 1 (7 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ 4 Wochen: 12 (80 %) <p>Auf Basis einer <i>Resampling</i>-Methode der Ergebnisse der Studie 501-CL-003 und unter der Annahme einer Abbruchrate von 15 %, bei der alle Studienteilnehmer mit einem Studienabbruch als Studienteilnehmer mit einem Thrombozytenansprechen von 0 Wochen betrachtet werden, würde eine Gesamtfallzahl von 45 Studienteilnehmern (15 Studienteilnehmer in der Placebo-Gruppe und 30 Studienteilnehmer in der Avatrombopag-Gruppe) eine Power von mehr als 95 % haben, um einen Behandlungsunterschied für die kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen während einer vierwöchigen Behandlungsphase zwischen Avatrombopag und Placebo unter Verwendung des Wilcoxon-Rangsummentests mit einem zweiseitigen $\alpha = 0,05$ zu detektieren. Unter der konservativen Annahme, dass der Behandlungsunterschied für die kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen bei einer längeren Behandlung erhalten bleibt, würde eine Gesamtfallzahl von 45 Studienteilnehmern eine Power von mehr als 95 % haben, um einen Behandlungsunterschied für die kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen während der sechsmonatigen Behandlung zwischen Avatrombopag und Placebo unter Verwendung des Wilcoxon-Rangsummentests mit einem zweiseitigen $\alpha = 0,05$ zu detektieren.</p> <p>Unter der Annahme, dass das Thrombozytenansprechen an Tag 8 20 % für Placebo und 86 % für Avatrombopag beträgt, würde eine Gesamtfallzahl von 45 Studienteilnehmern eine Power von mehr als 99 % haben, um einen Behandlungsunterschied für das Thrombozytenansprechen an Tag 8 unter Verwendung der exakten Methode nach Fisher mit einem zweiseitigen $\alpha = 0,05$ zu detektieren.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Im Rahmen dieser Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt. Es wurden keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch definiert.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Studienteilnehmer wurden zentral mittels <i>Interactive Voice and Web Response System</i> (IxRS) randomisiert. Das Randomisierungsschema basierte dabei auf einem Pseudozufallszahlengenerator und wurde von einem unabhängigen Statistiker des Sponsors überprüft und bewilligt und nach dieser Bewilligung gesperrt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 auf Avatrombopag oder Placebo. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> • dem Splenektomiestatus (ja oder nein), • dem Thrombozytenausgangswert ($\leq 15 \times 10^9/L$ oder $> 15 \times 10^9/L$ bis $< 30 \times 10^9/L$), • einer ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt (<i>Baseline</i>) (ja oder nein).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels IxRS. Das Randomisierungsschema und die Zuteilung der einzelnen Studienteilnehmer wurden bis zum Schließen der klinischen Datenbank der Kernstudie (10.03.2014) und der Entblindung streng vertraulich behandelt.
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 Randomisierung erfolgte zentral mittels IxRS. Die randomisierten Studienteilnehmer erhielten einmal täglich Avatrombopag oder passendes Placebo. Der Anbieter für <i>Clinical Supplies</i> hat dafür Blisterkarten mit randomisierten Identifikationsnummern erstellt. Bei Einschluss eines Studienteilnehmers registrierte der Prüfarzt oder ein Beauftragter die Informationen des Studienteilnehmers durch einen Anruf bei dem IxRS. Zum Zeitpunkt der Randomisierung (Visite 2) teilte das IxRS jedem Studienteilnehmer eine einmalige sechsstellige Randomisierungsnummer zu. Bei jeder nachfolgenden Änderung der Dosierung kontaktierte der Prüfarzt oder ein Beauftragter den IxRS, um Anweisungen zur Ausgabe der Studienmedikation zu erhalten und um die Visite des Studienteilnehmers zu registrieren.
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?	a) Ja b) Ja c) Ja Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfarzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet. Aufgrund des flexiblen Dosierungsschemas bestand die Verblindung nur gegenüber der Studienmedikation (Avatrombopag oder Placebo), nicht gegenüber der Dosierung der Studienmedikation. Die Randomisierungsdaten wurden streng vertraulich behandelt und von der dafür zuständigen Gruppe beim Sponsor oder der beauftragten <i>Contract Research Organization</i> (CRO) sicher abgelegt. Diese Daten waren bis zum Zeitpunkt der Entblindung gemäß <i>Standard Operating Procedures</i> (SOP) nur für autorisierte Personen (z. B. Eisai Global Safety) zugänglich. Eine Stammliste aller Behandlungen wurde in einem versiegelten Umschlag beim Sponsor hinterlegt. Die mit der Behandlung assoziierten Identifikationsnummern der Studienteilnehmer waren in der IxRS verblindet. Für Notfälle, bei denen Kenntnis über die gegebene Studienmedikation erforderlich war, konnte die Verblindung über die <i>Code Break</i> -Einrichtung des IxRS aufgehoben werden. Die Extensionsphase war nicht verblindet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Avatrombopag oder entsprechendes Placebo wurden als 5 mg-, 10 mg-, 20 mg-, 30 mg- oder 40 mg-Tabletten durch den Sponsor in einer doppelblinden Gestaltung zur Verfügung gestellt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysepopulation:</p> <p><u>Kernstudie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FAS: Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer. Die FAS-Population wurde gemäß der Randomisierung analysiert. • <i>Safety Analysis Set</i>: Gruppe aller Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und mindestens eine Sicherheitsbeurteilung nach der Dosierung hatten. Die <i>Safety Set Analysis</i>-Population wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. <p><u>Extensionsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Modifiziertes FAS (mFAS): Gruppe aller Studienteilnehmer, die die Studienmedikation erhielten und mindestens einen Thrombozytenwert hatten, aus dem sich mindestens eine Erhebung der Wirksamkeit in der Extensionsphase ableiten ließ. • <i>Safety Analysis Set</i>: Gruppe aller Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Avatrombopag entweder in der Kernstudie oder in der Extensionsphase erhielten und mindestens eine Sicherheitsbeurteilung nach der Dosierung hatten. <p>Statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte der Kernstudie:</p> <p>Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte der Kernstudie basieren auf der FAS-Population. Sofern nicht anders vermerkt, werden alle Analysen mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ durchgeführt.</p> <p>Wenn nicht anders angemerkt, werden fehlende Werte für Thrombozytenwerte einer spezifischen Visite als Non-Response für diese Visite gewertet. Für Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig beendeten oder nach dem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation keine Nachbeobachtung vor Ende der sechsmonatigen Behandlungsphase hatten, werden alle nachfolgenden nicht beobachteten, aber laut Prüfprotokoll geplanten Erhebungen der Thrombozytenwerte als fehlende Werte angesehen.</p> <p><u>Auswertung des primären Wirksamkeitsendpunktes:</u></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen. Dieser Endpunkt ist definiert als die kumulative Anzahl der Wochen während der sechsmonatigen Behandlungsphase (d. h. Visite 3 bis einschließlich Visite 22) mit Thrombozytenwerten $\geq 50 \times 10^9/L$ und in Abwesenheit einer Notfall-Therapie.</p> <p>Studienteilnehmer, die zu einem beliebigen Zeitpunkt der sechsmonatigen Behandlungsphase eine Notfall-Therapie erhielten, wurden für alle nach dieser Notfall-Therapie folgenden Zeitpunkte als Non-Responder gewertet. Thrombozytenwerte $< 50 \times 10^9/L$ und fehlende Thrombozytenwerte werden ebenfalls als Non-Response gewertet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Als Analyse wird der Wilcoxon-Rangsummentest mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ durchgeführt.</p> <p><u>Auswertung der sekundären Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <p>Die Analyse der beiden sekundären Wirksamkeitsendpunkte wird nach einem sequentiellen Testverfahren durchgeführt. Dabei wird zuerst der erste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ getestet. Ist dieses Ergebnis statistisch signifikant, wird auch der zweite sekundäre Wirksamkeitsendpunkt mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ getestet.</p> <p><i>Erster sekundärer Endpunkt – Thrombozytenansprechen an Tag 8:</i></p> <p>Das Thrombozytenansprechen an Tag 8 ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ an Tag 8 erreicht hatten. Studienteilnehmer mit fehlenden Werten an Tag 8 oder Studienteilnehmer, die an oder vor Tag 8 eine Notfall-Therapie erhielten, wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>Die Analyse wird unter Verwendung des Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) -Tests und adjustiert nach Splenektomiestatus (ja oder nein) und dem Thrombozytenausgangswert ($\leq 15 \times 10^9/L$ oder $> 15 \times 10^9/L$ bis $< 30 \times 10^9/L$) mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ durchgeführt, falls keine der Randzellen einen Nullwert aufweist. Sollte eine der Randzellen einen Nullwert aufweisen, wird der Exakte Fisher-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ verwendet. Eine Überlegenheit von Avatrombopag wird durch einen p-Wert von $< 0,05$ demonstriert. Für den Unterschied zwischen Avatrombopag und Placebo wird ein zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall (KI) unter Verwendung einer Normal-Approximation berechnet.</p> <p><i>Zweiter sekundärer Endpunkt – Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation:</i></p> <p>Eine Reduktion der ITP-Begleitmedikation wird im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt (<i>Baseline</i>) erhoben. Dabei fließen nur Studienteilnehmer mit einer ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt in die Analyse ein.</p> <p>Studienteilnehmer mit einer Notfall-Therapie während der sechsmonatigen Behandlungsphase werden als Non-Responder gewertet. Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt hatten, keine Notfall-Therapie während der sechsmonatigen Behandlungsphase erhalten, und die für mindestens eine ITP-Begleitmedikation eine Reduktion der Dosis während der gesamten Erhaltungsphase der Kernstudie im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt haben, werden als Responder gewertet. Studienteilnehmer, die vor der Erhaltungsphase aus der Kernstudie ausgeschieden sind, werden als Non-Responder angesehen.</p> <p>Dieser Endpunkt wird basierend auf derselben Methodik wie der erste sekundäre Endpunkt analysiert. Eine Überlegenheit von Avatrombopag wird durch einen p-Wert $< 0,05$ demonstriert. Für den Unterschied zwischen Avatrombopag und Placebo wird ein zweiseitiges 95 %-KI unter Verwendung einer Normal-Approximation berechnet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Auswertung der weiteren Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <p><i>Anhaltendes Thrombozytenansprechen:</i></p> <p>Ein anhaltendes Thrombozytenansprechen ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die mindestens 6 von 8 (d. h. $\geq 75\%$) wöchentliche Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ während der letzten acht Wochen der sechsmonatigen Behandlungsphase (d. h. von Visite 15 bis einschließlich Visite 22) bei Abwesenheit einer Notfall-Therapie hatten.</p> <p>Fehlende Thrombozytenwerte werden als Non-Response für den entsprechenden Zeitpunkt gewertet. Für Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig beenden oder nach dem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation keine Nachbeobachtung vor Ende der sechsmonatigen Behandlungsphase haben, werden alle nachfolgenden nicht beobachteten, aber laut Prüfprotokoll geplanten Erhebungen der Thrombozytenwerte als fehlende Werte angesehen. Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb der sechsmonatigen Behandlungsphase erhalten, werden als Non-Responder gewertet. Dieser Endpunkt wird basierend auf derselben Methodik wie der erste sekundäre Endpunkt analysiert.</p> <p><i>Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen:</i></p> <p>Bei diesem Endpunkt werden die Inzidenz und der Schweregrad von Blutungsereignissen erfasst, die mit einer chronischen ITP assoziiert sind. Dies schließt Blutungen, Petechien und blaue Flecken ein. Die Bewertung des Schweregrads erfolgt anhand des WHO-Blutungsgrades.</p> <p>Die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit Blutungsereignissen wird für den Zeitraum der sechsmonatigen Behandlungsphase auf Ebene der Behandlungsgruppen und des WHO-Blutungsgrades zusammengefasst. Sollte ein Studienteilnehmer mehrere Blutungsereignisse haben, zählt nur der höchste Blutungsgrad.</p> <p><i>Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens:</i></p> <p>Die maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens wird in Wochen angegeben und ist definiert als die maximale Anzahl der aufeinanderfolgenden Wochen mit Thrombozytenwerten $\geq 50 \times 10^9/L$ während der sechsmonatigen Behandlungsphase bei Abwesenheit einer Notfall-Therapie.</p> <p>Studienteilnehmer, die zu keinem Zeitpunkt ein Thrombozytenansprechen zeigten, gehen mit 0 Wochen in die Analyse ein. Fehlende Thrombozytenwerte werden als Non-Response gewertet. Dieser Endpunkt wird auf Ebene der Behandlungsgruppen zusammengefasst und zusätzlichen unter Verwendung des Wilcoxon-Rangsummentests analysiert.</p> <p><i>Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie erhielten:</i></p> <p>Dieser Endpunkt ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie innerhalb der sechsmonatigen Behandlungsdauer erhielten. Zur Beschreibung von Notfall-Therapien siehe Item 5.</p> <p>Bei der Analyse dieses Endpunktes wird für jede Behandlungsgruppe das zweiseitige 95 %-KI unter Verwendung einer Normal-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Approximation angegeben. Dabei wird der Exakte Fisher-Test mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ verwendet, um zu testen, ob es einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gibt. Zusätzlich werden die Notfall-Therapien für jede Behandlungsgruppe auf Basis der <i>Preferred Term</i> (PT) zusammengefasst.</p> <p><i>Anteil der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzen:</i></p> <p>Für die Auswertung des Anteils der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzten, werden nur Studienteilnehmer herangezogen, die eine ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt (<i>Baseline</i>) hatten.</p> <p>Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie während der sechsmonatigen Behandlungsphase erhalten, werden als Non-Responder gewertet. Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt hatten, keine Notfall-Therapie während der sechsmonatigen Behandlungsphase erhalten, und die mindestens eine ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt während der Erhaltungsphase der Kernstudie nicht mehr erhalten, werden als Responder gewertet. Studienteilnehmer, die vor der Erhaltungsphase aus der Kernstudie ausgeschieden sind, werden als Non-Responder angesehen. Dieser Endpunkt wird basierend auf derselben Methodik wie der zweite sekundäre Endpunkt analysiert.</p> <p><i>Vollständiges Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG:</i></p> <p>Ein vollständiges Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG ist definiert als ein Thrombozytenwert $\geq 100 \times 10^9/L$ in Abwesenheit einer Blutung. Sollte ein Blutungsereignis innerhalb des Zeitfenster einer Visite aufgetreten sein, wird diese Visite als Non-Response definiert.</p> <p><i>Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG:</i></p> <p>Ein Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG ist definiert als Thrombozytenwert $\geq 30 \times 10^9/L$ bei einem mindestens zweifachen Anstieg des Wertes im Vergleich zum Ausgangswert (<i>Baseline</i>) und in Abwesenheit einer Blutung. Sollte ein Blutungsereignis innerhalb des Zeitfenster einer Visite aufgetreten sein, wird diese Visite als Non-Response definiert.</p> <p><i>Explorativer Endpunkt – Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite:</i></p> <p>Die Thrombozytenwerte und die Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert (<i>Baseline</i>) zu jeder Visite werden deskriptiv nach Behandlungsgruppe zusammenfassend dargestellt. Die Änderung der Thrombozytenwerte wird unter Verwendung des Wilcoxon-Rangsummentests analysiert.</p> <p><i>Explorativer Endpunkt – Thrombozytenansprechen:</i></p> <p>Ein Thrombozytenansprechen ist definiert als ein Thrombozytenwert $\geq 50 \times 10^9/L$. Dabei wird ein Thrombozytenwert innerhalb von acht Wochen nach einer Notfall-Therapie als Non-Response gewertet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Explorativer Endpunkt – Thrombozytenwert $\geq 10 \times 10^9/L$ oder Thrombozytenwert $\geq 400 \times 10^9/L$:</i></p> <p>Die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Thrombozytenwert $< 10 \times 10^9/L$ oder $\geq 10 \times 10^9/L$ bzw. mit einem Thrombozytenwert $< 400 \times 10^9/L$ oder $\geq 400 \times 10^9/L$ werden für jede Visite nach Behandlungsgruppe zusammenfassend dargestellt.</p> <p><i>SF-36:</i></p> <p>Die acht Domänen des SF-36 (Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperlicher Schmerz, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden) werden basierend auf den 36 individuellen Items dieses Fragebogens berechnet und auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Aus diesen transformierten Werten wird darüber hinaus die Körperliche Summenskala (<i>Physical Component Summary, PCS</i>) und die Psychische Summenskala (<i>Mental Component Summary, MCS</i>) berechnet.</p> <p><i>EQ-5D:</i></p> <p>Die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer werden für jedes Item nach Kategorie und Behandlungsgruppe zusammenfassend dargestellt. Für die visuelle Analogskala (<i>Visual Analog Scale, VAS</i>) wird der Wert und die Änderung im Vergleich zum Ausgangswert (<i>Baseline</i>) deskriptiv für jede Visite nach Behandlungsgruppe zusammenfassend dargestellt.</p> <p><i>Gesundheitsökonomische Parameter:</i></p> <p>Gesundheitsökonomische Parameter, bewertet anhand der Ressourcennutzung oder anhand der Fehltage in Beruf oder Schule oder anhand der verpassten sozialen Aktivitäten, werden für jede Visite nach Item und Behandlungsgruppe zusammenfassend dargestellt.</p> <p>Statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte der Extensionsphase:</p> <p>Die folgenden Erhebungen der Extensionsphase werden basierend auf der mFAS-Population und ohne Vergleich der Behandlungsgruppen zusammenfassend dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenwerte und Änderung der Thrombozytenwerte im Vergleich zum Ausgangswert (<i>Baseline</i>) zu jeder Visite • Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Thrombozytenwert $< 10 \times 10^9/L$ oder $\geq 10 \times 10^9/L$ bzw. mit einem Thrombozytenwert $< 400 \times 10^9/L$ oder $\geq 400 \times 10^9/L$ zu jeder Visite <p>Statistische Auswertung wesentlicher Sicherheitsendpunkte:</p> <p>Alle Sicherheitsanalysen werden für die <i>Safety Analysis Set</i>-Population durchgeführt. Sicherheitsdaten werden gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung unter Verwendung einer deskriptiven Statistik zusammengefasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Exposition:</u></p> <p>Das Ausmaß der Exposition gegenüber der Studienmedikation wird durch die Expositionsdauer in Tagen und der mittleren täglichen Dosis in mg für jede Behandlungsgruppe charakterisiert. Dabei werden folgende Zeiträume zugrunde gelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sechsmontatige Behandlungsphase der Kernstudie (ohne Ausschleichphase) • Kernstudie • Gesamtstudie (Kernstudie und Extensionsphase), nur für Avatrombopag <p><u>Unerwünschte Ereignisse (UE):</u></p> <p>Ein während der Behandlung aufgetretenes UE (<i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>, TEAE) der Kernstudie ist definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein UE, das zum Zeitpunkt der ersten Dosierung oder nach der ersten Dosierung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung der Studienmedikation innerhalb der Kernstudie, aber gegebenenfalls vor der ersten Dosierung der Extensionsphase, erstmalig auftrat und das in der Vorbehandlungsphase nicht vorhanden war <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine UE, das sich zum Zeitpunkt der ersten Dosierung oder nach der ersten Dosierung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung der Studienmedikation innerhalb der Kernstudie, aber gegebenenfalls vor der ersten Dosierung der Extensionsphase, im Vergleich zur Vorbehandlungsphase verschlimmerte. <p>Ein TEAE für Avatrombopag während der Gesamtstudie ist definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein UE, das zum Zeitpunkt der ersten Dosierung oder nach der ersten Dosierung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung mit Avatrombopag erstmalig auftrat und das in der Vorbehandlungsphase nicht vorhanden war <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine UE, das sich zum Zeitpunkt der ersten Dosierung oder nach der ersten Dosierung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung mit Avatrombopag im Vergleich zur Vorbehandlungsphase verschlimmerte. <p>In den zusammenfassenden Tabellen werden nur TEAE berichtet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Endpunkt wurden die folgenden Subgruppenanalysen präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich / weiblich) • Ethnie (weiß / schwarz oder afroamerikanisch / andere) • Region (Asien / Europa / andere) • Thrombozytenausgangswert ($\leq 15 \times 10^9/L$ / > 15 bis $< 30 \times 10^9/L$) • Splenektomiert (ja / nein) • ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt (<i>Baseline</i>) (ja / nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	<p>a) Randomisierte Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kernstudie:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 17 ○ Avatrombopag: 32 • <i>Extensionsphase:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo/Avatrombopag: 15 ○ Avatrombopag/Avatrombopag: 24 <p>b) Studienteilnehmer, die die Behandlung erhalten haben</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kernstudie:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 17 ○ Avatrombopag: 32 • <i>Extensionsphase:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo/Avatrombopag: 15 ○ Avatrombopag/Avatrombopag: 24 <p>c) Studienteilnehmer, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kernstudie – FAS-Population:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 17 ○ Avatrombopag: 32 • <i>Extensionsphase – mFAS-Population:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo/Avatrombopag: 15 ○ Avatrombopag/Avatrombopag: 24
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Kernstudie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (N = 17): <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht behandelt: n = 0 ○ Behandlung vorzeitig abgebrochen: n = 16 <i>Abbruchgründe:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nicht ausreichender therapeutischer Effekt (n = 15) ▪ Widerruf der Einwilligung (n = 1) • Avatrombopag (N = 32): <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht behandelt: n = 0 ○ Behandlung vorzeitig abgebrochen: n = 10 <i>Abbruchgründe:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ UE (n = 3) ▪ Nicht ausreichender therapeutischer Effekt (n = 7) <p>Extensionsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N = 39: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht behandelt: n = 0 ○ Behandlung vorzeitig abgebrochen: n = 9 <i>Abbruchgründe:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ UE (n = 3) ▪ <i>Lost to Follow-Up</i> (n = 1) ▪ Entscheidung des Studienteilnehmers (n = 3) ▪ Nicht ausreichender therapeutischer Effekt (n = 2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 06.02.2012 Studienende Kernstudie: 28.11.2013; <i>Database lock</i> : 10.03.2014 Studienende gesamt: 09.04.2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie 302 wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

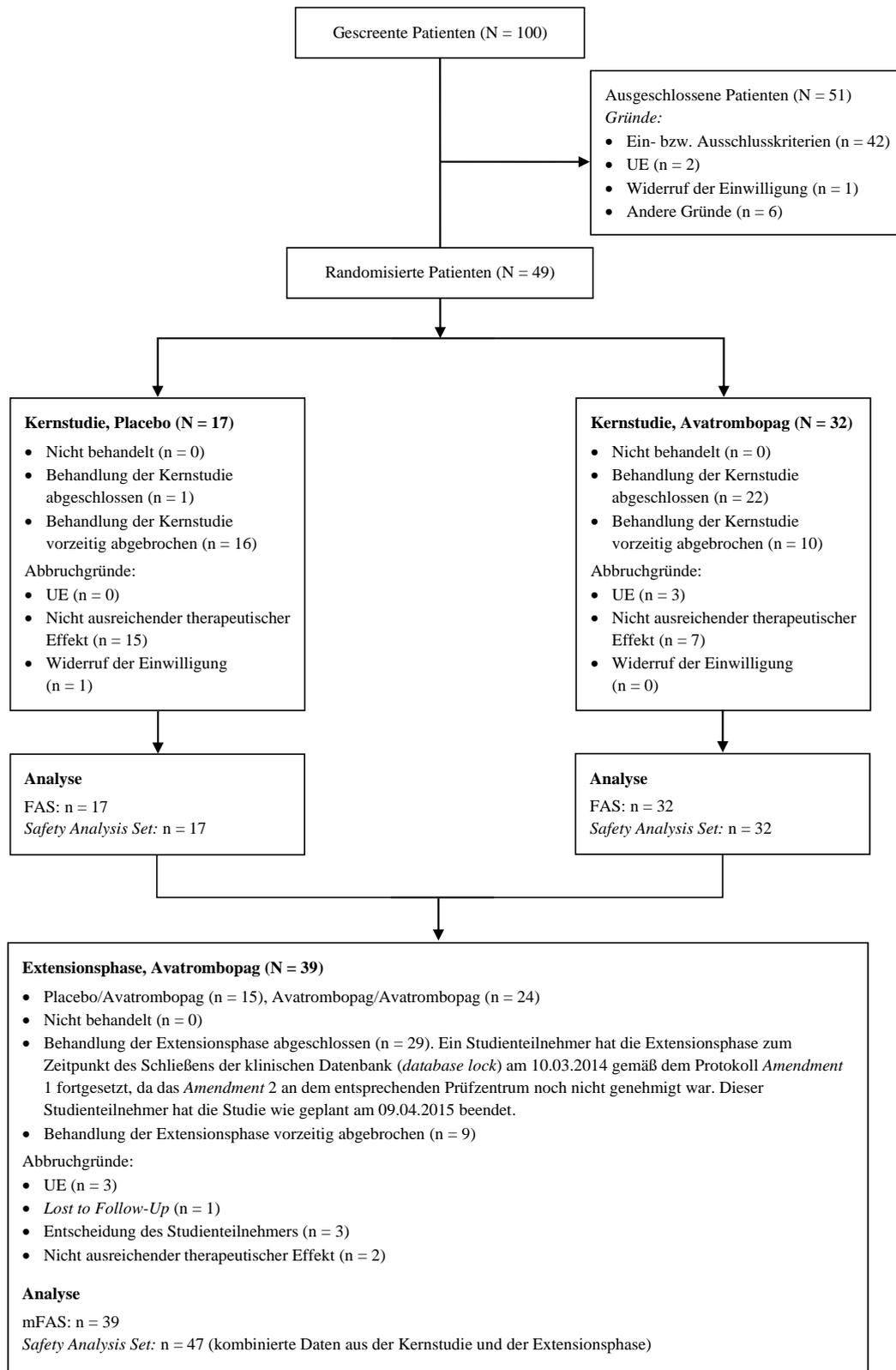


Abbildung 4-25: Patientenfluss der Studie 302 gemäß CONSORT.

FAS: Full Analysis Set; mFAS: modified Full Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

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 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie 302

Studie: 302

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Eisai (2016) Study 302 Study Protocol Number: E5501-G000-302 Clinical study report: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Plus Standard Care for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura). Report Date: 20 Jan 2016	A

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:

Bei der Studie 302 handelt es sich um eine randomisierte Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral unter Verwendung eines IxRS.

1.

für randomisierte Studien: 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:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 302 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfarzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 302 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfarzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben 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 der Studie 302 handelt es sich um globale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppen-Design. Die Randomisierung erfolgte zentral unter Verwendung eines IxRS. Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfarzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene somit als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Bewertet wir das Verzerrungspotenzial der Endpunkte der kontrollierten Studienphase (Kernstudie).

Endpunkt: Primärer Endpunkt – Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfarzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet.

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 neinAngaben 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 Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend konservativ ersetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Sekundärer Endpunkt – Thrombozytenansprechen an Tag 8**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfärzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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 Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine fehlenden Werte, und fehlende Werte wären dem SAP entsprechend konservativ ersetzt worden. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Sekundärer Endpunkt – Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der ITP-Begleitmedikation**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfarzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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 Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine fehlenden Werte, und vorzeitig aus der Studie ausgeschiedene Studienteilnehmer wurden dem SAP entsprechend konservativ als Non-Responder gewertet. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Thrombozyten-assoziierte Endpunkte – Anhaltendes Thrombozytenansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfarzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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 Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend konservativ ersetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Thrombozyten-assoziierte Endpunkte – Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfarzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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 Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend konservativ ersetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Vollständiges Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfärzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven Statistik.

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

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven Statistik. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als hoch einzustufen.

Endpunkt: Thrombozytenansprechen nach den Kriterien der IWG**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfärzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven Statistik.

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

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven Statistik. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als hoch einzustufen.

Endpunkt: Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfarzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven Statistik.

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

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven Statistik. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als hoch einzustufen.

Endpunkt: Thrombozytenansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfärzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven Statistik.

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

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven Statistik. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als hoch einzustufen.

Endpunkt: Thrombozytenwert $\geq 10 \times 10^9/L$ oder Thrombozytenwert $\geq 400 \times 10^9/L$ **1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfärzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven Statistik.

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

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven Statistik. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als hoch einzustufen.

Endpunkt: Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfarzte, der Mitarbeiter an den Prüfszentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt zwar keine fehlenden Werte, allerdings ist die Behandlungs- und Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlich.

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

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es gibt zwar keine fehlenden Werte, allerdings ist die Behandlungs- und Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlich. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als hoch einzustufen.

Endpunkt: Anteil der Studienteilnehmer, die eine Notfall-Therapie erhielten**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfarzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt zwar keine fehlenden Werte, allerdings ist die Behandlungs- und Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlich.

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

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es gibt zwar keine fehlenden Werte, allerdings ist die Behandlungs- und Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlich. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als hoch einzustufen.

Endpunkt: Anteil der Studienteilnehmer, die eine ITP-Begleitmedikation absetzten**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfarzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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 Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine fehlenden Werte, und vorzeitig aus der Studie ausgeschiedene Studienteilnehmer wurden dem SAP entsprechend konservativ als Non-Responder gewertet. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: EQ-5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfarzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven Statistik.

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

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven Statistik. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als hoch einzustufen.

Endpunkt: SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfarzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven Statistik.

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

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven Statistik. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als hoch einzustufen.

Endpunkt: Gesundheitsökonomische Parameter**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfärzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven Statistik.

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

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven Statistik. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als hoch einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfarzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben 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 Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als niedrig einzustufen.

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: endpunkübergreifend; 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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen 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: Detaillierte Darstellung weiterer Ergebnisse**4.7 Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite – Extensionsphase**

Detaillierte Darstellung der Endpunkte der Extensionsphase aus Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3.3.

Tabelle 4-110 (Anhang): Ergebnisse für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“ aus Extensionsphase der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Studienteilnehmer (N = 39)			Kernstudie: Placebo (N = 15)			Kernstudie: Avatrombopag (N = 24)		
Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a
Analysierte Werte: n (%) MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	Analysierte Werte: n (%) MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	Analysierte Werte: n (%) MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
Extensionsphase 302								
Ausgangswert								
39 (100,0) 13,141 (8,4636)			15 (100,0) 12,267 (7,1661)			24 (100,0) 13,688 (9,2887)		
Visite E1 (Tag 1)								
39 (100,0) 13,141 (8,4636)	40,887 (66,7565)	27,746 (63,6723)	15 (100,0) 12,267 (7,1661)	11,800 (9,1823)	-0,467 (5,1181)	24 (100,0) 13,688 (9,2887)	59,067 (80,0927)	45,379 (76,4114)
Visite E2 (Tag 5)								
33 (84,6) 12,924 (8,8752)	48,252 (61,2344)	35,328 (57,7356)	13 (86,7) 12,038 (7,5152)	31,462 (36,4957)	19,423 (34,4256)	20 (83,3) 13,500 (9,8034)	59,167 (71,8032)	45,667 (67,6761)
Visite E3 (Tag 8)								
38 (97,4) 13,053 (8,5589)	65,845 (60,2749)	52,792 (55,7873)	14 (93,3) 11,964 (7,3366)	73,357 (62,3866)	61,393 (59,9760)	24 (100,0) 13,688 (9,2887)	61,463 (59,9184)	47,775 (53,8718)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Alle Studienteilnehmer (N = 39)			Kernstudie: Placebo (N = 15)			Kernstudie: Avatrombopag (N = 24)		
Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a
Visite E4 (Woche 2)								
38 (97,4) 13,276 (8,5343)	89,598 (110,9984)	76,322 (108,0147)	15 (100,0) 12,267 (7,1661)	90,733 (119,3928)	78,467 (116,7839)	23 (95,8) 13,935 (9,4163)	88,858 (107,9283)	74,923 (104,5842)
Visite E5 (Woche 3)								
38 (97,4) 13,382 (8,4410)	68,234 (56,1195)	54,853 (53,1817)	15 (100,0) 12,267 (7,1661)	55,733 (47,6542)	43,467 (48,9101)	23 (95,8) 14,109 (9,2602)	76,387 (60,6263)	62,278 (55,5728)
Visite E6 (Woche 4)								
37 (94,9) 12,892 (7,9915)	76,995 (71,6925)	64,103 (70,1815)	15 (100,0) 12,267 (7,1661)	73,400 (42,4934)	61,133 (45,1622)	22 (91,7) 13,318 (8,6473)	79,445 (87,1309)	66,127 (84,1028)
Visite E7 (Woche 5)								
37 (94,9) 13,716 (8,2979)	71,135 (53,8363)	57,419 (50,1728)	15 (100,0) 12,267 (7,1661)	76,600 (58,4732)	64,333 (56,9400)	22 (91,7) 14,705 (9,0155)	67,409 (51,5102)	52,705 (45,7877)
Visite E8 (Woche 6)								
36 (92,3) 13,667 (8,4101)	79,467 (62,5329)	65,800 (58,9677)	15 (100,0) 12,267 (7,1661)	71,933 (68,0614)	59,667 (65,4792)	21 (87,5) 14,667 (9,2363)	84,848 (59,3930)	70,181 (55,0949)
Visite E9 (Woche 8)								
35 (89,7) 13,800 (8,4942)	76,991 (82,3129)	63,191 (80,5918)	15 (100,0) 12,267 (7,1661)	77,200 (77,5198)	64,933 (77,4795)	20 (83,3) 14,950 (9,3822)	76,835 (87,7295)	61,885 (84,8245)
Visite E10 (Woche 12)								
33 (84,6) 14,182 (8,5895)	62,276 (54,9735)	48,094 (52,4317)	14 (93,3) 12,464 (7,3940)	52,214 (39,1234)	39,750 (39,4675)	19 (79,2) 15,447 (9,3645)	69,689 (64,2680)	54,242 (60,5658)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Alle Studienteilnehmer (N = 39)			Kernstudie: Placebo (N = 15)			Kernstudie: Avatrombopag (N = 24)		
Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a
Visite E11 (Woche 16)								
33 (84,6) 14,212 (8,5706)	78,721 (100,5071)	64,509 (100,0589)	15 (100,0) 12,267 (7,1661)	71,333 (108,0071)	59,067 (109,6090)	18 (75,0) 15,833 (9,4792)	84,878 (96,5388)	69,044 (94,3600)
Visite E12 (Woche 20)								
31 (79,5) 13,645 (8,5208)	57,252 (47,8679)	43,606 (44,9431)	15 (100,0) 12,267 (7,1661)	43,200 (36,2219)	30,933 (36,7209)	16 (66,7) 14,938 (9,6746)	70,425 (54,5487)	55,488 (49,6997)
Visite E13 (Woche 24)								
25 (64,1) 12,222 (7,5323)	65,356 (52,6166)	53,134 (51,5454)	14 (93,3) 11,857 (7,2521)	59,286 (44,1648)	47,429 (44,7080)	11 (45,8) 12,686 (8,2079)	73,082 (63,1783)	60,395 (60,6185)
Visite E14 (Woche 28)								
23 (59,0) 12,654 (7,6805)	85,961 (79,8741)	73,307 (80,7109)	13 (86,7) 12,038 (7,5152)	90,923 (82,4211)	78,885 (84,1267)	10 (41,7) 13,455 (8,2240)	79,510 (80,3478)	66,055 (79,8996)
Visite E15 (Woche 32)								
21 (53,8) 12,245 (7,4039)	63,462 (52,6311)	51,217 (51,9420)	14 (93,3) 11,857 (7,2521)	62,143 (50,4821)	50,286 (49,0391)	7 (29,2) 13,021 (8,2292)	66,100 (60,8246)	53,079 (61,4549)
Visite E16 (Woche 36)								
20 (51,3) 12,483 (7,5139)	90,005 (137,8157)	77,523 (135,6936)	13 (86,7) 12,192 (7,4345)	100,692 (168,5889)	88,500 (166,0594)	7 (29,2) 13,021 (8,2292)	70,157 (50,9268)	57,136 (49,0880)
Visite E17 (Woche 40)								
13 (33,3) 10,473 (6,9929)	42,231 (46,3306)	31,758 (44,3807)	10 (66,7) 9,750 (6,4345)	28,600 (28,0682)	18,850 (29,4204)	3 (12,5) 12,883 (9,7860)	87,667 (72,8583)	74,783 (65,6736)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Alle Studienteilnehmer (N = 39)			Kernstudie: Placebo (N = 15)			Kernstudie: Avatrombopag (N = 24)		
Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a
Visite E18 (Woche 44)								
10 (25,6) 8,965 (5,5753)	48,820 (61,1658)	39,855 (61,4857)	7 (46,7) 7,286 (1,9334)	46,286 (72,0271)	39,000 (73,1790)	3 (12,5) 12,883 (9,7860)	54,733 (34,5979)	41,850 (30,6299)
Visite E19 (Woche 48)								
6 (15,4) 12,858 (8,6395)	54,900 (25,0372)	42,042 (20,0502)	5 (33,3) 10,600 (7,4196)	51,000 (25,8747)	40,400 (21,9613)	1 (4,2) 24,150 (N/E)	74,400 (N/E)	50,250 (N/E)
Visite E20 (Woche 52)								
4 (10,3) 7,375 (2,0156)	20,250 (15,4785)	12,875 (17,4517)	4 (26,7) 7,375 (2,0156)	20,250 (15,4785)	12,875 (17,4517)	0 N/E	N/E	N/E
Visite E21 (Woche 56)								
3 (7,7) 7,667 (2,3629)	44,333 (53,4072)	36,667 (55,7233)	3 (20,0) 7,667 (2,3629)	44,333 (53,4072)	36,667 (55,7233)	0 N/E	N/E	N/E
Visite E22 (Woche 60)								
3 (7,7) 7,667 (2,3629)	37,667 (32,0052)	30,000 (33,8194)	3 (20,0) 7,667 (2,3629)	37,667 (32,0052)	30,000 (33,8194)	0 N/E	N/E	N/E
Visite E23 (Woche 64)								
3 (7,7) 7,667 (2,3629)	24,667 (17,6163)	17,000 (17,8955)	3 (20,0) 7,667 (2,3629)	24,667 (17,6163)	17,000 (17,8955)	0 N/E	N/E	N/E
Visite E24 (Woche 68)								
2 (5,1) 7,250 (3,1820)	44,000 (9,8995)	36,750 (13,0815)	2 (13,3) 7,250 (3,1820)	44,000 (9,8995)	36,750 (13,0815)	0 N/E	N/E	N/E

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Alle Studienteilnehmer (N = 39)			Kernstudie: Placebo (N = 15)			Kernstudie: Avatrombopag (N = 24)		
Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a
Visite E25 (Woche 72)								
1 (2,6) 5,000 (N/E)	11,000 (N/E)	6,000 (N/E)	1 (6,7) 5,000 (N/E)	11,000 (N/E)	6,000 (N/E)	0 N/E	N/E	N/E
Visite E32 (Woche 97), Ausschleichphase								
28 (71,8) 12,175 (7,7475)	86,764 (131,6414)	74,589 (130,2957)	14 (93,3) 11,857 (7,2521)	96,929 (162,2332)	85,071 (161,0845)	14 (58,3) 12,493 (8,4767)	76,600 (97,2103)	64,107 (95,2626)
Visite E33 (Woche 98), Ausschleichphase								
26 (66,7) 11,169 (7,0776)	39,504 (52,7955)	28,335 (51,4287)	14 (93,3) 11,857 (7,2521)	28,000 (24,4855)	16,143 (23,3184)	12 (50,0) 10,367 (7,0983)	52,925 (72,5357)	42,558 (70,4177)
Visite E34 (Woche 99), Ausschleichphase								
21 (53,8) 9,476 (5,8555)	22,048 (26,6936)	12,571 (23,6597)	10 (66,7) 9,850 (6,1781)	21,100 (18,6276)	11,250 (15,8189)	11 (45,8) 9,136 (5,8271)	22,909 (33,3330)	13,773 (29,8499)
Visite E35 (Woche 100), Ausschleichphase								
16 (41,0) 7,875 (3,8751)	12,250 (17,2182)	4,375 (15,2758)	9 (60,0) 8,222 (3,6238)	14,889 (22,1554)	6,667 (19,1556)	7 (29,2) 7,429 (4,4293)	8,857 (7,9252)	1,429 (8,7246)
Visite E36 (Woche 101), <i>Follow-Up</i>								
30 (76,9) 13,000 (8,7966)	38,593 (57,5744)	25,593 (56,0270)	13 (86,7) 12,154 (7,6004)	46,769 (78,8735)	34,615 (79,2326)	17 (70,8) 13,647 (9,7929)	32,341 (35,3057)	18,694 (29,4010)
Visite E37 (Woche 102), <i>Follow-Up</i>								
30 (76,9) 13,150 (8,6933)	26,753 (41,2816)	13,603 (38,0910)	13 (86,7) 12,500 (7,3456)	12,077 (11,4051)	-0,423 (7,9342)	17 (70,8) 13,647 (9,7929)	37,976 (51,7919)	24,329 (47,9635)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Alle Studienteilnehmer (N = 39)			Kernstudie: Placebo (N = 15)			Kernstudie: Avatrombopag (N = 24)		
Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Ausgangswert ^a	Wert zur Visite ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a
Visite E38 (Woche 103), <i>Follow-Up</i>								
31 (79,5) 13,323 (8,8333)	30,894 (36,5356)	17,571 (33,4870)	14 (93,3) 11,964 (7,3366)	16,857 (16,4450)	4,893 (16,7460)	17 (70,8) 14,441 (9,9812)	42,453 (44,3705)	28,012 (40,2277)
Visite E39 (Woche 104), <i>Follow-Up</i>								
32 (82,1) 13,969 (8,9036)	36,081 (46,8445)	22,113 (43,3610)	15 (100,0) 12,267 (7,1661)	32,600 (54,8098)	20,333 (53,6792)	17 (70,8) 15,471 (10,1759)	39,153 (40,0209)	23,682 (33,4064)
EOT								
39 (100,0) 13,141 (8,4636)	46,014 (44,7824)	32,873 (40,4897)	15 (100,0) 12,267 (7,1661)	40,600 (40,5671)	28,333 (39,1529)	24 (100,0) 13,688 (9,2887)	49,397 (47,7556)	35,710 (41,8767)
<p>Die Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite ist deskriptiv für (a) alle Studienteilnehmer, (b) die in der Kernstudie mit Placebo behandelten Studienteilnehmer und (c) die in der Kernstudie mit Avatrombopag behandelten Studienteilnehmer dargestellt. Dabei ist der Ausgangswert der gemittelte Wert der <i>Screening</i>-Visite und der Visite 2 (Tag 1) der Kernstudie. Der EOT-Wert für die Extensionsphase ist als der letzte berichtete Wert am Tag oder vor dem Tag der letzten Dosierung in der Extensionsphase definiert. Für jede Visite beziehen sich der Ausgangswert, der Wert zur Visite und die Veränderung zum Ausgangswert auf die Studienteilnehmer mit berichteten Werten zu der jeweiligen Visite.</p> <p>a: Thrombozytenwerte angegeben als Wert × 10⁹/L.</p> <p>EOT: <i>End-of-Treatment</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmer (modifiziertes <i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit berichteten Werten, die in die Analyse eingegangen sind; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>); SD: Standardabweichung</p>								

4.8 Thrombozytenwert $\geq 10 \times 10^9/L$ oder Thrombozytenwert $\geq 400 \times 10^9/L$

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 (Anhang): Operationalisierung des Endpunktes „Thrombozytenwert $\geq 10 \times 10^9/L$ oder Thrombozytenwert $\geq 400 \times 10^9/L$ “

Studie	Operationalisierung
302	<p>Thrombozytenwerte wurden durch lokale Labore gemessen und die Ergebnisse im CRF eingetragen.</p> <p><i>Bezugszeitraum und Analysepopulation:</i></p> <p>Dieser Endpunkt ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Thrombozytenwert $\geq 10 \times 10^9/L$ bzw. mit einem Thrombozytenwert $\geq 400 \times 10^9/L$. Dieser Endpunkt wurde für alle Visiten zwischen der Visite 3 (Tag 5) und Visite 30 (Woche 34) der Kernstudie erfasst. Dies schließt die Visiten der Ausschleichphase (Visite 23 bis 26) sowie des <i>Follow-Up</i> (Visite 27 bis 30) ein. Zusätzlich wurde dieser Endpunkt für den Ausgangszeitpunkt ermittelt, also für den gemittelten Wert der <i>Screening</i>-Visite und der Visite 2 (Tag 1).</p> <p>Außerdem wurde dieser Endpunkt auch in der Extensionsphase für die Visiten E1 (Tag 1) bis E25 (Woche 72) sowie für die Visiten E32 (Woche 97) bis E39 (Woche 104) der Ausschleichphase bzw. des <i>Follow-Up</i> erfasst. Zusätzlich wurde dieser Endpunkt für den Ausgangszeitpunkt ermittelt, also für den gemittelten Wert der <i>Screening</i>-Visite und der Visite 2 (Tag 1) der Kernstudie. Für Studienteilnehmer, die die Kernstudie abgeschlossen haben, entspricht die Visite E1 der Visite 22 der Kernstudie. Für Studienteilnehmer, die einen nicht ausreichenden therapeutischen Effekt hatten, entspricht die Visite E1 der EOT-Visite der Kernstudie.</p> <p>Zusätzlich wurde der jeweilige EOT-Wert der Studienteilnehmer in der Kernstudie bzw. in der Extensionsphase berichtet. Dabei ist der EOT-Wert für die Kernstudie oder die Extensionsphase als der letzte berichtete Wert am Tag oder vor dem Tag der letzten Dosierung in der Kernstudie bzw. der Extensionsphase definiert.</p> <p>Die Analyse der in der Kernstudie erfassten Werte erfolgte auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht. Die Analyse der in Extensionsphase erfassten Werte erfolgte auf Basis der mFAS-Population.</p> <p><i>Stratifizierung:</i></p> <p>Der Endpunkt wird deskriptiv dargestellt.</p> <p><i>Umgang mit fehlenden Werten:</i></p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Studienteilnehmer mit einem Thrombozytenwert $\geq 10 \times 10^9/L$ bzw. $\geq 400 \times 10^9/L$

CRF: Prüfbogen (*Case Report Form*); EOT: *End-of-Treatment*; FAS: *Full Analysis Set*; ITT: *Intention To Treat*; mFAS: modifiziertes *Full Analysis Set*

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 4-112 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Thrombozytenwert $\geq 10 \times 10^9/L$ oder Thrombozytenwert $\geq 400 \times 10^9/L$ “ 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
302	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie 302 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „Thrombozytenwert $\geq 10 \times 10^9/L$ oder Thrombozytenwert $\geq 400 \times 10^9/L$ “ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes im Rahmen der Kernstudie basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, und die Analyse dieses Endpunktes beruht auf einer deskriptiven Statistik. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes im Rahmen der offenen Extensionsphase wird nicht gesondert bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Thrombozytenwert $\geq 10 \times 10^9/L$ oder Thrombozytenwert $\geq 400 \times 10^9/L$ “ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-113 (Anhang): Ergebnisse für „Thrombozytenwert $\geq 10 \times 10^9/L$ oder Thrombozytenwert $\geq 400 \times 10^9/L$ “ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo (N = 17)			Avatrombopag (N = 32)		
	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	$\geq 10 \times 10^9/L$			$\geq 10 \times 10^9/L$		
	$\geq 400 \times 10^9/L$			$\geq 400 \times 10^9/L$		
Kernstudie 302						
Ausgangswert	7 (41,2)	10 (58,8)	0	17 (53,1)	15 (46,9)	0
	0	17 (100,0)	0	0	32 (100,0)	0

	Placebo (N = 17)			Avatrombopag (N = 32)		
	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	≥ 10 × 10 ⁹ /L			≥ 10 × 10 ⁹ /L		
	≥ 400 × 10 ⁹ /L			≥ 400 × 10 ⁹ /L		
Visite 3 (Tag 5)	11 (64,7)	6 (35,3)	0	19 (63,3)	11 (36,7)	2 (6,3)
	0	17 (100,0)	0	0	30 (100,0)	2 (6,3)
Visite 4 (Tag 8)	8 (47,1)	9 (52,9)	0	27 (84,4)	5 (15,6)	0
	0	17 (100,0)	0	0	32 (100,0)	0
Visite 5 (Woche 2)	6 (35,3)	11 (64,7)	0	31 (96,9)	1 (3,1)	0
	0	17 (100,0)	0	5 (15,6)	27 (84,4)	0
Visite 6 (Woche 3)	10 (62,5)	6 (37,5)	1 (5,9)	25 (78,1)	7 (21,9)	0
	0	16 (100,0)	1 (5,9)	1 (3,1)	31 (96,9)	0
Visite 7 (Woche 4)	7 (43,8)	9 (56,3)	1 (5,9)	28 (87,5)	4 (12,5)	0
	0	16 (100,0)	1 (5,9)	0	32 (100,0)	0
Visite 8 (Woche 6)	9 (64,3)	5 (35,7)	3 (17,6)	26 (86,7)	4 (13,3)	2 (6,3)
	0	14 (100,0)	3 (17,6)	1 (3,3)	29 (96,7)	2 (6,3)
Visite 9 (Woche 8)	5 (71,4)	2 (28,6)	10 (58,8)	26 (86,7)	4 (13,3)	2 (6,3)
	0	7 (100,0)	10 (58,8)	2 (6,7)	28 (93,3)	2 (6,3)
Visite 10 (Woche 10)	4 (100,0)	0	13 (76,5)	28 (93,3)	2 (6,7)	2 (6,3)
	0	4 (100,0)	13 (76,5)	2 (6,7)	28 (93,3)	2 (6,3)
Visite 11 (Woche 12)	3 (100,0)	0	14 (82,4)	25 (89,3)	3 (10,7)	4 (12,5)
	0	3 (100,0)	14 (82,4)	1 (3,6)	27 (96,4)	4 (12,5)
Visite 12 (Woche 14)	2 (66,7)	1 (33,3)	14 (82,4)	23 (92,0)	2 (8,0)	7 (21,9)
	0	3 (100,0)	14 (82,4)	0	25 (100,0)	7 (21,9)
Visite 13 (Woche 16)	3 (100,0)	0	14 (82,4)	27 (96,4)	1 (3,6)	4 (12,5)
	0	3 (100,0)	14 (82,4)	0	28 (100,0)	4 (12,5)
Visite 14 (Woche 18)	2 (66,7)	1 (33,3)	14 (82,4)	25 (100,0)	0	7 (21,9)
	0	3 (100,0)	14 (82,4)	0	25 (100,0)	7 (21,9)
Visite 15 (Woche 19)	2 (100,0)	0	15 (88,2)	21 (87,5)	3 (12,5)	8 (25,0)
	0	2 (100,0)	15 (88,2)	0	24 (100,0)	8 (25,0)
Visite 16 (Woche 20)	1 (50,0)	1 (50,0)	15 (88,2)	21 (95,5)	1 (4,5)	10 (31,3)
	0	2 (100,0)	15 (88,2)	1 (4,5)	21 (95,5)	10 (31,3)
Visite 17 (Woche 21)	2 (100,0)	0	15 (88,2)	24 (96,0)	1 (4,0)	7 (21,9)
	0	2 (100,0)	15 (88,2)	0	25 (100,0)	7 (21,9)

	Placebo (N = 17)			Avatrombopag (N = 32)		
	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	≥ 10 × 10 ⁹ /L			≥ 10 × 10 ⁹ /L		
	≥ 400 × 10 ⁹ /L			≥ 400 × 10 ⁹ /L		
Visite 18 (Woche 22)	1 (50,0)	1 (50,0)	15 (88,2)	20 (90,9)	2 (9,1)	10 (31,3)
	0	2 (100,0)	15 (88,2)	0	22 (100,0)	10 (31,3)
Visite 19 (Woche 23)	1 (100,0)	0	16 (94,1)	20 (87,0)	3 (13,0)	9 (28,1)
	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	23 (100,0)	9 (28,1)
Visite 20 (Woche 24)	1 (100,0)	0	16 (94,1)	23 (100,0)	0	9 (28,1)
	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	23 (100,0)	9 (28,1)
Visite 21 (Woche 25)	1 (100,0)	0	16 (94,1)	21 (91,3)	2 (8,7)	9 (28,1)
	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	23 (100,0)	9 (28,1)
Visite 22 (Woche 26)	1 (100,0)	0	16 (94,1)	19 (86,4)	3 (13,6)	10 (31,3)
	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	22 (100,0)	10 (31,3)
Visite 23 (Woche 27) Ausschleichphase	1 (100,0)	0	16 (94,1)	4 (80,0)	1 (20,0)	27 (84,4)
	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	5 (100,0)	27 (84,4)
Visite 24 (Woche 28) Ausschleichphase	1 (100,0)	0	16 (94,1)	4 (100,0)	0	28 (87,5)
	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	4 (100,0)	28 (87,5)
Visite 25 (Woche 29) Ausschleichphase	1 (100,0)	0	16 (94,1)	2 (66,7)	1 (33,3)	29 (90,6)
	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	3 (100,0)	29 (90,6)
Visite 26 (Woche 30) Ausschleichphase	1 (100,0)	0	16 (94,1)	1 (50,0)	1 (50,0)	30 (93,8)
	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	2 (100,0)	30 (93,8)
Visite 27 (Woche 31) <i>Follow-Up</i>	1 (100,0)	0	16 (94,1)	6 (100,0)	0	26 (81,3)
	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	6 (100,0)	26 (81,3)
Visite 28 (Woche 32) <i>Follow-Up</i>	1 (100,0)	0	16 (94,1)	7 (100,0)	0	25 (78,1)
	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	7 (100,0)	25 (78,1)
Visite 29 (Woche 33) <i>Follow-Up</i>	1 (100,0)	0	16 (94,1)	6 (100,0)	0	26 (81,3)
	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	6 (100,0)	26 (81,3)
Visite 30 (Woche 34) <i>Follow-Up</i>	1 (100,0)	0	16 (94,1)	7 (100,0)	0	25 (78,1)
	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	7 (100,0)	25 (78,1)
EOT	8 (47,1)	9 (52,9)	0	25 (78,1)	7 (21,9)	0
	0	17 (100,0)	0	0	32 (100,0)	0

a: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf die Anzahl der Studienteilnehmer mit berichteten Werten
b: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N
EOT: *End-of-Treatment*; N: Anzahl der Studienteilnehmer (*Full Analysis Set*); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie;
%: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N oder die Anzahl der Studienteilnehmer mit berichteten Werten

Zum Ausgangszeitpunkt der Kernstudie 302 zeigten sieben Studienteilnehmer (41,2 %) in der Placebo-Gruppe und 17 Studienteilnehmer (53,1 %) in der Avatrombopag-Gruppe Thrombozytenwerte $\geq 10 \times 10^9/L$ (Tabelle 4-113). Dies ist in Übereinstimmung mit den Einschlusskriterien, nach denen der durchschnittliche Thrombozytenausgangswert $< 30 \times 10^9/L$ sein musste. Weiterhin wurden während der sechsmonatigen Behandlungsphase für die überwiegende Mehrheit der Studienteilnehmer in der Avatrombopag-Gruppe Thrombozytenwerte $\geq 10 \times 10^9/L$ berichtet. Thrombozytenwerte $\geq 400 \times 10^9/L$ wurden hingegen nur vereinzelt und eher zu Studienbeginn in der Avatrombopag-Gruppe beobachtet.

Der EOT-Thrombozytenwert lag für acht Studienteilnehmer (47,1 %) in der Placebo-Gruppe bei $\geq 10 \times 10^9/L$, also bei einem im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt ähnlich hohem Anteil. Dagegen wurde ein solcher Wert für 25 Studienteilnehmer (78,1 %) in der Avatrombopag-Gruppe berichtet, der Anteil der Studienteilnehmer hat sich hier also im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt merkbar erhöht. Thrombozytenwerte $\geq 400 \times 10^9/L$ wurden zum Zeitpunkt der EOT-Visite für keinen Studienteilnehmer berichtet.

Ein ähnliches Bild ergibt sich für die Ergebnisse aus der Extensionsphase der Studie 302 (Tabelle 4-114). Der EOT-Thrombozytenwert lag hier für insgesamt 27 Studienteilnehmer (69,2 %) bei $\geq 10 \times 10^9/L$ im Vergleich zu 17 Studienteilnehmern (43,6 %) zum Ausgangszeitpunkt. Dabei waren die Anteile der Studienteilnehmer mit einem solchen Wert zur EOT-Visite zwischen der in der Kernstudie mit Placebo vorbehandelten Gruppe und der mit Avatrombopag vorbehandelten Gruppe mit 66,7 % bzw. 70,8 % vergleichbar. Auch in der Extensionsphase wurden keine Thrombozytenwerte $\geq 400 \times 10^9/L$ zum Zeitpunkt der EOT-Visite berichtet. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Behandlung mit Avatrombopag unter Anwendung eines flexiblen Dosierungsschemas nicht zu einem Überschießen der Therapieantwort führt. Dies ist umso bedeutender, da bei Patienten mit einer ITP ein ohnehin erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse beobachtet wird [12, 15].

Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der supportiven Studie 305

Die supportive Studie 305 ist eine vergleichende Studie zwischen Avatrombopag und Eltrombopag bei erwachsenen Patienten mit primärer chronischer ITP, die einen durchschnittlichen Thrombozytenausgangswert $< 30 \times 10^9/L$ und mindestens eine vorhergehende ITP-Therapie erhalten hatten. Diese Studie wurde aufgrund von Rekrutierungsproblemen abgebrochen, aber unterstützt als supportive Studie die Zulassung von Avatrombopag in der hier relevanten Indikation [6]. Die Studienergebnisse der Studie 305 in Bezug auf Thrombozytenwerte $\geq 10 \times 10^9/L$ oder Thrombozytenwerte $\geq 400 \times 10^9/L$ werden daher basierend auf dem Studienbericht [4] nur ergänzend und in zusammenfassender Form im Folgenden dargestellt.

In der Kernstudie 305 wurden insgesamt zwölf Studienteilnehmer mit Avatrombopag und elf Studienteilnehmer mit Eltrombopag behandelt. Zum Ausgangszeitpunkt zeigten sieben Studienteilnehmer (58,3 %) in der Avatrombopag-Gruppe Thrombozytenwerte $< 10 \times 10^9/L$ und dementsprechend fünf Studienteilnehmer (41,7 %) Thrombozytenwerte $\geq 10 \times 10^9/L$. Dagegen waren die Thrombozytenwerte in der Eltrombopag-Gruppe im Vergleich höher. So wurden nur für einen Studienteilnehmer (9,1 %) in dieser Gruppe Thrombozytenwerte

$< 10 \times 10^9/L$ berichtet, während zehn Studienteilnehmer (90,9 %) in der Eltrombopag-Gruppe Thrombozytenwerte $\geq 10 \times 10^9/L$ zum Ausgangszeitpunkt aufwiesen.

Während der sechsmonatigen Behandlungsphase hatte die Mehrheit der Studienteilnehmer in beiden Behandlungsgruppen Thrombozytenwerte $\geq 10 \times 10^9/L$, und zwischen Woche 10 und Woche 26 fiel dieser Wert für keinen Studienteilnehmer niedriger aus. Thrombozytenwerte $\geq 400 \times 10^9/L$ wurden nur für jeweils einen Studienteilnehmer in der Avatrombopag-Gruppe zu einzelnen Zeitpunkten innerhalb der ersten sechs Wochen der Kernstudie berichtet. In der offenen Extensionsphase, in der insgesamt sechs Studienteilnehmer mit Avatrombopag behandelt wurden, lagen keine Thrombozytenwerte $\geq 400 \times 10^9/L$ vor.

Der EOT-Thrombozytenwert war für zehn Studienteilnehmer (83,3 %) in der Avatrombopag-Gruppe und für ebenfalls zehn Studienteilnehmer (90,9 %) in der Eltrombopag-Gruppe bei $\geq 10 \times 10^9/L$ und somit vergleichbar. Thrombozytenwerte $\geq 400 \times 10^9/L$ wurden zum Zeitpunkt der EOT-Visite für keinen Studienteilnehmer berichtet.

Obwohl diese Ergebnisse auf limitierten Daten beruhen, kann man dennoch, auch unter Berücksichtigung weiterer Analysen (siehe Abschnitt 4.4.2), von einer mindestens vergleichbaren Wirksamkeit der TRA Avatrombopag und Eltrombopag ausgehen.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studie 302 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Ergebnisse der Extensionsphase

Detaillierte Darstellung der Endpunkte der Extensionsphase aus Abschnitt 4.8.

Tabelle 4-114 (Anhang): Ergebnisse für „Thrombozytenwert $\geq 10 \times 10^9/L$ oder Thrombozytenwert $\geq 400 \times 10^9/L$ “ aus Extensionsphase der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Alle Studienteilnehmer (N = 39)			Kernstudie: Placebo (N = 15)			Kernstudie: Avatrombopag (N = 24)		
	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	$\geq 10 \times 10^9/L$			$\geq 10 \times 10^9/L$			$\geq 10 \times 10^9/L$		
	$\geq 400 \times 10^9/L$			$\geq 400 \times 10^9/L$			$\geq 400 \times 10^9/L$		
Extensionsphase 302									
Ausgangswert	17 (43,6)	22 (56,4)	0	6 (40,0)	9 (60,0)	0	11 (45,8)	13 (54,2)	0
	0	39 (100,0)	0	0	15 (100,0)	0	0	24 (100,0)	0
Visite E1 (Tag 1)	26 (66,7)	13 (33,3)	0	7 (46,7)	8 (53,3)	0	19 (79,2)	5 (20,8)	0
	0	39 (100,0)	0	0	15 (100,0)	0	0	24 (100,0)	0
Visite E2 (Tag 5)	23 (69,7)	10 (30,3)	6 (15,4)	7 (53,8)	6 (46,2)	2 (13,3)	16 (80,0)	4 (20,0)	4 (16,7)
	0	33 (100,0)	6 (15,4)	0	13 (100,0)	2 (13,3)	0	20 (100,0)	4 (16,7)
Visite E3 (Tag 8)	30 (78,9)	8 (21,1)	1 (2,6)	13 (92,9)	1 (7,1)	1 (6,7)	17 (70,8)	7 (29,2)	0
	0	38 (100,0)	1 (2,6)	0	14 (100,0)	1 (6,7)	0	24 (100,0)	0
Visite E4 (Woche 2)	32 (84,2)	6 (15,8)	1 (2,6)	13 (86,7)	2 (13,3)	0	19 (82,6)	4 (17,4)	1 (4,2)
	1 (2,6)	37 (97,4)	1 (2,6)	1 (6,7)	14 (93,3)	0	0	23 (100,0)	1 (4,2)
Visite E5 (Woche 3)	32 (84,2)	6 (15,8)	1 (2,6)	11 (73,3)	4 (26,7)	0	21 (91,3)	2 (8,7)	1 (4,2)
	0	38 (100,0)	1 (2,6)	0	15 (100,0)	0	0	23 (100,0)	1 (4,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Alle Studienteilnehmer (N = 39)			Kernstudie: Placebo (N = 15)			Kernstudie: Avatrombopag (N = 24)		
	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	≥ 10 × 10 ⁹ /L			≥ 10 × 10 ⁹ /L			≥ 10 × 10 ⁹ /L		
	≥ 400 × 10 ⁹ /L			≥ 400 × 10 ⁹ /L			≥ 400 × 10 ⁹ /L		
Visite E6 (Woche 4)	32 (86,5)	5 (13,5)	2 (5,1)	13 (86,7)	2 (13,3)	0	19 (86,4)	3 (13,6)	2 (8,3)
	0	37 (100,0)	2 (5,1)	0	15 (100,0)	0	0	22 (100,0)	2 (8,3)
Visite E7 (Woche 5)	35 (94,6)	2 (5,4)	2 (5,1)	14 (93,3)	1 (6,7)	0	21 (95,5)	1 (4,5)	2 (8,3)
	0	37 (100,0)	2 (5,1)	0	15 (100,0)	0	0	22 (100,0)	2 (8,3)
Visite E8 (Woche 6)	31 (86,1)	5 (13,9)	3 (7,7)	12 (80,0)	3 (20,0)	0	19 (90,5)	2 (9,5)	3 (12,5)
	0	36 (100,0)	3 (7,7)	0	15 (100,0)	0	0	21 (100,0)	3 (12,5)
Visite E9 (Woche 8)	33 (94,3)	2 (5,7)	4 (10,3)	13 (86,7)	2 (13,3)	0	20 (100,0)	0	4 (16,7)
	0	35 (100,0)	4 (10,3)	0	15 (100,0)	0	0	20 (100,0)	4 (16,7)
Visite E10 (Woche 12)	32 (97,0)	1 (3,0)	6 (15,4)	14 (100,0)	0	1 (6,7)	18 (94,7)	1 (5,3)	5 (20,8)
	0	33 (100,0)	6 (15,4)	0	14 (100,0)	1 (6,7)	0	19 (100,0)	5 (20,8)
Visite E11 (Woche 16)	29 (87,9)	4 (12,1)	6 (15,4)	13 (86,7)	2 (13,3)	0	16 (88,9)	2 (11,1)	6 (25,0)
	2 (6,1)	31 (93,9)	6 (15,4)	1 (6,7)	14 (93,3)	0	1 (5,6)	17 (94,4)	6 (25,0)
Visite E12 (Woche 20)	26 (83,9)	5 (16,1)	8 (20,5)	12 (80,0)	3 (20,0)	0	14 (87,5)	2 (12,5)	8 (33,3)
	0	31 (100,0)	8 (20,5)	0	15 (100,0)	0	0	16 (100,0)	8 (33,3)
Visite E13 (Woche 24)	23 (92,0)	2 (8,0)	14 (35,9)	13 (92,9)	1 (7,1)	1 (6,7)	10 (90,9)	1 (9,1)	13 (54,2)
	0	25 (100,0)	14 (35,9)	0	14 (100,0)	1 (6,7)	0	11 (100,0)	13 (54,2)
Visite E14 (Woche 28)	21 (91,3)	2 (8,7)	16 (41,0)	12 (92,3)	1 (7,7)	2 (13,3)	9 (90,0)	1 (10,0)	14 (58,3)
	0	23 (100,0)	16 (41,0)	0	13 (100,0)	2 (13,3)	0	10 (100,0)	14 (58,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Alle Studienteilnehmer (N = 39)			Kernstudie: Placebo (N = 15)			Kernstudie: Avatrombopag (N = 24)		
	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	≥ 10 × 10 ⁹ /L			≥ 10 × 10 ⁹ /L			≥ 10 × 10 ⁹ /L		
	≥ 400 × 10 ⁹ /L			≥ 400 × 10 ⁹ /L			≥ 400 × 10 ⁹ /L		
Visite E15 (Woche 32)	19 (90,5)	2 (9,5)	18 (46,2)	12 (85,7)	2 (14,3)	1 (6,7)	7 (100,0)	0	17 (70,8)
	0	21 (100,0)	18 (46,2)	0	14 (100,0)	1 (6,7)	0	7 (100,0)	17 (70,8)
Visite E16 (Woche 36)	18 (90,0)	2 (10,0)	19 (48,7)	12 (92,3)	1 (7,7)	2 (13,3)	6 (85,7)	1 (14,3)	17 (70,8)
	1 (5,0)	19 (95,0)	19 (48,7)	1 (7,7)	12 (92,3)	2 (13,3)	0	7 (100,0)	17 (70,8)
Visite E17 (Woche 40)	11 (84,6)	2 (15,4)	26 (66,7)	8 (80,0)	2 (20,0)	5 (33,3)	3 (100,0)	0	21 (87,5)
	0	13 (100,0)	26 (66,7)	0	10 (100,0)	5 (33,3)	0	3 (100,0)	21 (87,5)
Visite E18 (Woche 44)	8 (80,0)	2 (20,0)	29 (74,4)	5 (71,4)	2 (28,6)	8 (53,3)	3 (100,0)	0	21 (87,5)
	0	10 (100,0)	29 (74,4)	0	7 (100,0)	8 (53,3)	0	3 (100,0)	21 (87,5)
Visite E19 (Woche 48)	6 (100,0)	0	33 (84,6)	5 (100,0)	0	10 (66,7)	1 (100,0)	0	23 (95,8)
	0	6 (100,0)	33 (84,6)	0	5 (100,0)	10 (66,7)	0	1 (100,0)	23 (95,8)
Visite E20 (Woche 52)	3 (75,0)	1 (25,0)	35 (89,7)	3 (75,0)	1 (25,0)	11 (73,3)	0	0	24 (100,0)
	0	4 (100,0)	35 (89,7)	0	4 (100,0)	11 (73,3)	0	0	24 (100,0)
Visite E21 (Woche 56)	3 (100,0)	0	36 (92,3)	3 (100,0)	0	12 (80,0)	0	0	24 (100,0)
	0	3 (100,0)	36 (92,3)	0	3 (100,0)	12 (80,0)	0	0	24 (100,0)
Visite E22 (Woche 60)	2 (66,7)	1 (33,3)	36 (92,3)	2 (66,7)	1 (33,3)	12 (80,0)	0	0	24 (100,0)
	0	3 (100,0)	36 (92,3)	0	3 (100,0)	12 (80,0)	0	0	24 (100,0)
Visite E23 (Woche 64)	2 (66,7)	1 (33,3)	36 (92,3)	2 (66,7)	1 (33,3)	12 (80,0)	0	0	24 (100,0)
	0	3 (100,0)	36 (92,3)	0	3 (100,0)	12 (80,0)	0	0	24 (100,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Alle Studienteilnehmer (N = 39)			Kernstudie: Placebo (N = 15)			Kernstudie: Avatrombopag (N = 24)		
	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	≥ 10 × 10 ⁹ /L			≥ 10 × 10 ⁹ /L			≥ 10 × 10 ⁹ /L		
	≥ 400 × 10 ⁹ /L			≥ 400 × 10 ⁹ /L			≥ 400 × 10 ⁹ /L		
Visite E24 (Woche 68)	2 (100,0)	0	37 (94,9)	2 (100,0)	0	13 (86,7)	0	0	24 (100,0)
	0	2 (100,0)	37 (94,9)	0	2 (100,0)	13 (86,7)	0	0	24 (100,0)
Visite E25 (Woche 72)	1 (100,0)	0	38 (97,4)	1 (100,0)	0	14 (93,3)	0	0	24 (100,0)
	0	1 (100,0)	38 (97,4)	0	1 (100,0)	14 (93,3)	0	0	24 (100,0)
Visite E32 (Woche 97) Ausschleichphase	21 (75,0)	7 (25,0)	11 (28,2)	10 (71,4)	4 (28,6)	1 (6,7)	11 (78,6)	3 (21,4)	10 (41,7)
	1 (3,6)	27 (96,4)	11 (28,2)	1 (7,1)	13 (92,9)	1 (6,7)	0	14 (100,0)	10 (41,7)
Visite E33 (Woche 98) Ausschleichphase	18 (69,2)	8 (30,8)	13 (33,3)	10 (71,4)	4 (28,6)	1 (6,7)	8 (66,7)	4 (33,3)	12 (50,0)
	0	26 (100,0)	13 (33,3)	0	14 (100,0)	1 (6,7)	0	12 (100,0)	12 (50,0)
Visite E34 (Woche 99) Ausschleichphase	9 (42,9)	12 (57,1)	18 (46,2)	5 (50,0)	5 (50,0)	5 (33,3)	4 (36,4)	7 (63,6)	13 (54,2)
	0	21 (100,0)	18 (46,2)	0	10 (100,0)	5 (33,3)	0	11 (100,0)	13 (54,2)
Visite E35 (Woche 100) Ausschleichphase	7 (43,8)	9 (56,3)	23 (59,0)	4 (44,4)	5 (55,6)	6 (40,0)	3 (42,9)	4 (57,1)	17 (70,8)
	0	16 (100,0)	23 (59,0)	0	9 (100,0)	6 (40,0)	0	7 (100,0)	17 (70,8)
Visite E36 (Woche 101) <i>Follow-Up</i>	17 (56,7)	13 (43,3)	9 (23,1)	7 (53,8)	6 (46,2)	2 (13,3)	10 (58,8)	7 (41,2)	7 (29,2)
	0	30 (100,0)	9 (23,1)	0	13 (100,0)	2 (13,3)	0	17 (100,0)	7 (29,2)
Visite E37 (Woche 102) <i>Follow-Up</i>	14 (46,7)	16 (53,3)	9 (23,1)	5 (38,5)	8 (61,5)	2 (13,3)	9 (52,9)	8 (47,1)	7 (29,2)
	0	30 (100,0)	9 (23,1)	0	13 (100,0)	2 (13,3)	0	17 (100,0)	7 (29,2)
Visite E38 (Woche 103) <i>Follow-Up</i>	17 (54,8)	14 (45,2)	8 (20,5)	6 (42,9)	8 (57,1)	1 (6,7)	11 (64,7)	6 (35,3)	7 (29,2)
	0	31 (100,0)	8 (20,5)	0	14 (100,0)	1 (6,7)	0	17 (100,0)	7 (29,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Alle Studienteilnehmer (N = 39)			Kernstudie: Placebo (N = 15)			Kernstudie: Avatrombopag (N = 24)		
	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b	Responder ^a	Non-Responder ^a	Fehlende Werte ^b
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	$\geq 10 \times 10^9/L$			$\geq 10 \times 10^9/L$			$\geq 10 \times 10^9/L$		
	$\geq 400 \times 10^9/L$			$\geq 400 \times 10^9/L$			$\geq 400 \times 10^9/L$		
Visite E39 (Woche 104) <i>Follow-Up</i>	20 (62,5)	12 (37,5)	7 (17,9)	10 (66,7)	5 (33,3)	0	10 (58,8)	7 (41,2)	7 (29,2)
	0	32 (100,0)	7 (17,9)	0	15 (100,0)	0	0	17 (100,0)	7 (29,2)
EOT	27 (69,2)	12 (30,8)	0	10 (66,7)	5 (33,3)	0	17 (70,8)	7 (29,2)	0
	0	39 (100,0)	0	0	15 (100,0)	0	0	24 (100,0)	0

a: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf die Anzahl der Studienteilnehmer mit berichteten Werten

b: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N

EOT: *End-of-Treatment*; N: Anzahl der Studienteilnehmer (modifiziertes *Full Analysis Set*); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N oder die Anzahl der Studienteilnehmer mit berichteten Werten

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.9 Gesundheitsökonomische Parameter – Kernstudie

Detaillierte Darstellung der Endpunkte der Kernstudie aus Abschnitt 4.3.1.3.1.10.

Tabelle 4-115 (Anhang): Ergebnisse für „Gesundheitsökonomische Parameter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teil I

	Placebo (N = 17)			Avatrombopag (N = 32)		
	Studienteilnehmer mit Ereignis ^a	Studienteilnehmer ohne Ereignis ^a	Fehlende Werte ^b	Studienteilnehmer mit Ereignis ^a	Studienteilnehmer ohne Ereignis ^a	Fehlende Werte ^b
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Kernstudie 302						
Hospitalisierungen						
Visite 3 (Tag 5)	0	17 (100,0)	0	0	30 (100,0)	2 (6,3)
Visite 4 (Tag 8)	0	17 (100,0)	0	1 (3,1)	31 (96,9)	0
Visite 5 (Woche 2)	0	17 (100,0)	0	0	31 (100,0)	1 (3,1)
Visite 6 (Woche 3)	0	16 (100,0)	1 (5,9)	2 (6,7)	28 (93,3)	2 (6,3)
Visite 7 (Woche 4)	0	16 (100,0)	1 (5,9)	0	32 (100,0)	0
Visite 8 (Woche 6)	0	14 (100,0)	3 (17,6)	0	30 (100,0)	2 (6,3)
Visite 9 (Woche 8)	0	7 (100,0)	10 (58,8)	0	29 (100,0)	3 (9,4)
Visite 10 (Woche 10)	0	4 (100,0)	13 (76,5)	1 (3,3)	29 (96,7)	2 (6,3)
Visite 11 (Woche 12)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	0	28 (100,0)	4 (12,5)
Visite 12 (Woche 14)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	0	25 (100,0)	7 (21,9)
Visite 13 (Woche 16)	1 (33,3)	2 (66,7)	14 (82,4)	1 (3,6)	27 (96,4)	4 (12,5)
Visite 14 (Woche 18)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	0	25 (100,0)	7 (21,9)
Visite 15 (Woche 19)	1 (50,0)	1 (50,0)	15 (88,2)	0	23 (100,0)	9 (28,1)
Visite 16 (Woche 20)	1 (50,0)	1 (50,0)	15 (88,2)	0	22 (100,0)	10 (31,3)
Visite 17 (Woche 21)	1 (50,0)	1 (50,0)	15 (88,2)	1 (4,0)	24 (96,0)	7 (21,9)
Visite 18 (Woche 22)	0	2 (100,0)	15 (88,2)	0	22 (100,0)	10 (31,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Placebo (N = 17)			Avatrombopag (N = 32)		
	Studienteilnehmer mit Ereignis ^a	Studienteilnehmer ohne Ereignis ^a	Fehlende Werte ^b	Studienteilnehmer mit Ereignis ^a	Studienteilnehmer ohne Ereignis ^a	Fehlende Werte ^b
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Visite 19 (Woche 23)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	22 (100,0)	10 (31,3)
Visite 20 (Woche 24)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	22 (100,0)	10 (31,3)
Visite 21 (Woche 25)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	1 (4,3)	22 (95,7)	9 (28,1)
Visite 22 (Woche 26)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	22 (100,0)	10 (31,3)
Notfallversorgung						
Visite 3 (Tag 5)	0	17 (100,0)	0	0	30 (100,0)	2 (6,3)
Visite 4 (Tag 8)	0	17 (100,0)	0	0	32 (100,0)	0
Visite 5 (Woche 2)	0	17 (100,0)	0	0	31 (100,0)	1 (3,1)
Visite 6 (Woche 3)	0	16 (100,0)	1 (5,9)	1 (3,3)	29 (96,7)	2 (6,3)
Visite 7 (Woche 4)	0	16 (100,0)	1 (5,9)	0	32 (100,0)	0
Visite 8 (Woche 6)	0	14 (100,0)	3 (17,6)	0	30 (100,0)	2 (6,3)
Visite 9 (Woche 8)	0	7 (100,0)	10 (58,8)	0	29 (100,0)	3 (9,4)
Visite 10 (Woche 10)	0	4 (100,0)	13 (76,5)	0	30 (100,0)	2 (6,3)
Visite 11 (Woche 12)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	0	28 (100,0)	4 (12,5)
Visite 12 (Woche 14)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	0	25 (100,0)	7 (21,9)
Visite 13 (Woche 16)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	1 (3,6)	27 (96,4)	4 (12,5)
Visite 14 (Woche 18)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	0	25 (100,0)	7 (21,9)
Visite 15 (Woche 19)	1 (50,0)	1 (50,0)	15 (88,2)	0	23 (100,0)	9 (28,1)
Visite 16 (Woche 20)	1 (50,0)	1 (50,0)	15 (88,2)	0	22 (100,0)	10 (31,3)
Visite 17 (Woche 21)	0	2 (100,0)	15 (88,2)	0	25 (100,0)	7 (21,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Placebo (N = 17)			Avatrombopag (N = 32)		
	Studienteilnehmer mit Ereignis ^a	Studienteilnehmer ohne Ereignis ^a	Fehlende Werte ^b	Studienteilnehmer mit Ereignis ^a	Studienteilnehmer ohne Ereignis ^a	Fehlende Werte ^b
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Visite 18 (Woche 22)	0	2 (100,0)	15 (88,2)	0	22 (100,0)	10 (31,3)
Visite 19 (Woche 23)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	22 (100,0)	10 (31,3)
Visite 20 (Woche 24)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	22 (100,0)	10 (31,3)
Visite 21 (Woche 25)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	23 (100,0)	9 (28,1)
Visite 22 (Woche 26)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	22 (100,0)	10 (31,3)
Arztvisite						
Visite 3 (Tag 5)	0	17 (100,0)	0	0	30 (100,0)	2 (6,3)
Visite 4 (Tag 8)	0	17 (100,0)	0	1 (3,1)	31 (96,9)	0
Visite 5 (Woche 2)	1 (5,9)	16 (94,1)	0	1 (3,2)	30 (96,8)	1 (3,1)
Visite 6 (Woche 3)	1 (6,3)	15 (93,8)	1 (5,9)	1 (3,3)	29 (96,7)	2 (6,3)
Visite 7 (Woche 4)	2 (12,5)	14 (87,5)	1 (5,9)	0	32 (100,0)	0
Visite 8 (Woche 6)	0	14 (100,0)	3 (17,6)	5 (16,7)	25 (83,3)	2 (6,3)
Visite 9 (Woche 8)	0	7 (100,0)	10 (58,8)	3 (10,3)	26 (89,7)	3 (9,4)
Visite 10 (Woche 10)	1 (25,0)	3 (75,0)	13 (76,5)	3 (10,0)	27 (90,0)	2 (6,3)
Visite 11 (Woche 12)	1 (33,3)	2 (66,7)	14 (82,4)	3 (10,7)	25 (89,3)	4 (12,5)
Visite 12 (Woche 14)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	1 (4,0)	24 (96,0)	7 (21,9)
Visite 13 (Woche 16)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	2 (7,1)	26 (92,9)	4 (12,5)
Visite 14 (Woche 18)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	0	25 (100,0)	7 (21,9)
Visite 15 (Woche 19)	0	2 (100,0)	15 (88,2)	0	23 (100,0)	9 (28,1)
Visite 16 (Woche 20)	0	2 (100,0)	15 (88,2)	1 (4,5)	21 (95,5)	10 (31,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Placebo (N = 17)			Avatrombopag (N = 32)		
	Studienteilnehmer mit Ereignis ^a	Studienteilnehmer ohne Ereignis ^a	Fehlende Werte ^b	Studienteilnehmer mit Ereignis ^a	Studienteilnehmer ohne Ereignis ^a	Fehlende Werte ^b
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Visite 17 (Woche 21)	0	2 (100,0)	15 (88,2)	0	25 (100,0)	7 (21,9)
Visite 18 (Woche 22)	0	2 (100,0)	15 (88,2)	0	22 (100,0)	10 (31,3)
Visite 19 (Woche 23)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	22 (100,0)	10 (31,3)
Visite 20 (Woche 24)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	1 (4,5)	21 (95,5)	10 (31,3)
Visite 21 (Woche 25)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	23 (100,0)	9 (28,1)
Visite 22 (Woche 26)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	22 (100,0)	10 (31,3)
Häusliche Gesundheitspflege						
Visite 3 (Tag 5)	0	17 (100,0)	0	0	30 (100,0)	2 (6,3)
Visite 4 (Tag 8)	0	17 (100,0)	0	0	32 (100,0)	0
Visite 5 (Woche 2)	0	17 (100,0)	0	0	31 (100,0)	1 (3,1)
Visite 6 (Woche 3)	0	16 (100,0)	1 (5,9)	0	30 (100,0)	2 (6,3)
Visite 7 (Woche 4)	0	16 (100,0)	1 (5,9)	0	32 (100,0)	0
Visite 8 (Woche 6)	0	14 (100,0)	3 (17,6)	0	30 (100,0)	2 (6,3)
Visite 9 (Woche 8)	0	7 (100,0)	10 (58,8)	0	29 (100,0)	3 (9,4)
Visite 10 (Woche 10)	0	4 (100,0)	13 (76,5)	0	30 (100,0)	2 (6,3)
Visite 11 (Woche 12)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	0	28 (100,0)	4 (12,5)
Visite 12 (Woche 14)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	0	25 (100,0)	7 (21,9)
Visite 13 (Woche 16)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	1 (3,6)	27 (96,4)	4 (12,5)
Visite 14 (Woche 18)	0	3 (100,0)	14 (82,4)	0	25 (100,0)	7 (21,9)
Visite 15 (Woche 19)	0	2 (100,0)	15 (88,2)	0	23 (100,0)	9 (28,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Placebo (N = 17)			Avatrombopag (N = 32)		
	Studienteilnehmer mit Ereignis ^a	Studienteilnehmer ohne Ereignis ^a	Fehlende Werte ^b	Studienteilnehmer mit Ereignis ^a	Studienteilnehmer ohne Ereignis ^a	Fehlende Werte ^b
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Visite 16 (Woche 20)	0	2 (100,0)	15 (88,2)	0	22 (100,0)	10 (31,3)
Visite 17 (Woche 21)	0	2 (100,0)	15 (88,2)	0	25 (100,0)	7 (21,9)
Visite 18 (Woche 22)	0	2 (100,0)	15 (88,2)	0	22 (100,0)	10 (31,3)
Visite 19 (Woche 23)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	22 (100,0)	10 (31,3)
Visite 20 (Woche 24)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	22 (100,0)	10 (31,3)
Visite 21 (Woche 25)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	23 (100,0)	9 (28,1)
Visite 22 (Woche 26)	0	1 (100,0)	16 (94,1)	0	22 (100,0)	10 (31,3)

a: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf die Anzahl der Studienteilnehmer mit berichteten Werten
b: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N
N: Anzahl der Studienteilnehmer (*Full Analysis Set*); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N oder die Anzahl der Studienteilnehmer mit berichteten Werten

Tabelle 4-116 (Anhang): Ergebnisse für „Gesundheitsökonomische Parameter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teil II

	Placebo (N = 17)		Avatrombopag (N = 32)	
	Berichtete Werte	Wert zur Visite ^a	Berichtete Werte	Wert zur Visite ^a
	n (%)	MW (SD) Median (Min; Max)	n (%)	MW (SD) Median (Min; Max)
Kernstudie 302				
Fehltage am Arbeitsplatz				
Visite 3 (Tag 5)	12 (70,6)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	23 (71,9)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 4 (Tag 8)	12 (70,6)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	25 (78,1)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 5 (Woche 2)	11 (64,7)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	25 (78,1)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 6 (Woche 3)	9 (52,9)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	25 (78,1)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Placebo (N = 17)		Avatrombopag (N = 32)	
	Berichtete Werte	Wert zur Visite ^a	Berichtete Werte	Wert zur Visite ^a
	n (%)	MW (SD) Median (Min; Max)	n (%)	MW (SD) Median (Min; Max)
Visite 7 (Woche 4)	9 (52,9)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	27 (84,4)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 8 (Woche 6)	8 (47,1)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	25 (78,1)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 9 (Woche 8)	5 (29,4)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	26 (81,3)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 10 (Woche 10)	3 (17,6)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	26 (81,3)	0,4 (1,65) 0,0 (0,0; 8,0)
Visite 11 (Woche 12)	2 (11,8)	2,0 (2,83) 2,0 (0,0; 4,0)	25 (78,1)	0,2 (1,00) 0,0 (0,0; 5,0)
Visite 12 (Woche 14)	2 (11,8)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	21 (65,6)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 13 (Woche 16)	2 (11,8)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	22 (68,8)	0,0 (0,21) 0,0 (0,0; 1,0)
Visite 14 (Woche 18)	2 (11,8)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	20 (62,5)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 15 (Woche 19)	2 (11,8)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	19 (59,4)	0,2 (0,92) 0,0 (0,0; 4,0)
Visite 16 (Woche 20)	2 (11,8)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	18 (56,3)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 17 (Woche 21)	2 (11,8)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	20 (62,5)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 18 (Woche 22)	2 (11,8)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	17 (53,1)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 19 (Woche 23)	1 (5,9)	0,0 (N/E) 0,0 (0,0; 0,0)	17 (53,1)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 20 (Woche 24)	1 (5,9)	0,0 (N/E) 0,0 (0,0; 0,0)	17 (53,1)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 21 (Woche 25)	1 (5,9)	0,0 (N/E) 0,0 (0,0; 0,0)	19 (59,4)	1,5 (6,42) 0,0 (0,0; 28,0)
Visite 22 (Woche 26)	1 (5,9)	0,0 (N/E) 0,0 (0,0; 0,0)	19 (59,4)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Fehltag in der Schule				
Visite 3 (Tag 5)	7 (41,2)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	9 (28,1)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Placebo (N = 17)		Avatrombopag (N = 32)	
	Berichtete Werte	Wert zur Visite ^a	Berichtete Werte	Wert zur Visite ^a
	n (%)	MW (SD) Median (Min; Max)	n (%)	MW (SD) Median (Min; Max)
Visite 4 (Tag 8)	6 (35,3)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	12 (37,5)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 5 (Woche 2)	5 (29,4)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	12 (37,5)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 6 (Woche 3)	4 (23,5)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	11 (34,4)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 7 (Woche 4)	5 (29,4)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	14 (43,8)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 8 (Woche 6)	5 (29,4)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	12 (37,5)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 9 (Woche 8)	2 (11,8)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	16 (50,0)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 10 (Woche 10)	1 (5,9)	0,0 (N/E) 0,0 (0,0; 0,0)	14 (43,8)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 11 (Woche 12)	0	N/E	13 (40,6)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 12 (Woche 14)	1 (5,9)	0,0 (N/E) 0,0 (0,0; 0,0)	11 (34,4)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 13 (Woche 16)	1 (5,9)	0,0 (N/E) 0,0 (0,0; 0,0)	10 (31,3)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 14 (Woche 18)	1 (5,9)	0,0 (N/E) 0,0 (0,0; 0,0)	10 (31,3)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 15 (Woche 19)	1 (5,9)	0,0 (N/E) 0,0 (0,0; 0,0)	9 (28,1)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 16 (Woche 20)	1 (5,9)	0,0 (N/E) 0,0 (0,0; 0,0)	9 (28,1)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 17 (Woche 21)	1 (5,9)	0,0 (N/E) 0,0 (0,0; 0,0)	9 (28,1)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 18 (Woche 22)	1 (5,9)	0,0 (N/E) 0,0 (0,0; 0,0)	10 (31,3)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 19 (Woche 23)	1 (5,9)	0,0 (N/E) 0,0 (0,0; 0,0)	8 (25,0)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 20 (Woche 24)	1 (5,9)	0,0 (N/E) 0,0 (0,0; 0,0)	8 (25,0)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 21 (Woche 25)	1 (5,9)	0,0 (N/E) 0,0 (0,0; 0,0)	8 (25,0)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Placebo (N = 17)		Avatrombopag (N = 32)	
	Berichtete Werte	Wert zur Visite ^a	Berichtete Werte	Wert zur Visite ^a
	n (%)	MW (SD) Median (Min; Max)	n (%)	MW (SD) Median (Min; Max)
Visite 22 (Woche 26)	1 (5,9)	0,0 (N/E) 0,0 (0,0; 0,0)	8 (25,0)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Verpasste oder aufgeschobene soziale und sportliche Aktivitäten, Freizeitaktivitäten oder Freiwilligenarbeit				
Visite 3 (Tag 5)	17 (100,0)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	28 (87,5)	0,1 (0,38) 0,0 (0,0; 2,0)
Visite 4 (Tag 8)	17 (100,0)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	32 (100,0)	0,1 (0,39) 0,0 (0,0; 2,0)
Visite 5 (Woche 2)	17 (100,0)	0,1 (0,24) 0,0 (0,0; 1,0)	31 (96,9)	0,2 (1,08) 0,0 (0,0; 6,0)
Visite 6 (Woche 3)	16 (94,1)	0,2 (0,75) 0,0 (0,0; 3,0)	29 (90,6)	0,2 (0,94) 0,0 (0,0; 5,0)
Visite 7 (Woche 4)	16 (94,1)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	32 (100,0)	0,1 (0,53) 0,0 (0,0; 3,0)
Visite 8 (Woche 6)	14 (82,4)	0,2 (0,58) 0,0 (0,0; 2,0)	30 (93,4)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 9 (Woche 8)	7 (41,2)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	28 (87,5)	0,1 (0,38) 0,0 (0,0; 2,0)
Visite 10 (Woche 10)	4 (23,5)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	30 (93,8)	0,7 (2,06) 0,0 (0,0; 8,0)
Visite 11 (Woche 12)	3 (17,6)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	26 (81,3)	0,2 (0,99) 0,0 (0,0; 5,0)
Visite 12 (Woche 14)	3 (17,6)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	25 (78,1)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 13 (Woche 16)	3 (17,6)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	27 (84,4)	0,7 (3,66) 0,0 (0,0; 19,0)
Visite 14 (Woche 18)	3 (17,6)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	24 (75,0)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 15 (Woche 19)	2 (11,8)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	22 (68,8)	0,2 (0,85) 0,0 (0,0; 4,0)
Visite 16 (Woche 20)	2 (11,8)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	22 (68,8)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 17 (Woche 21)	2 (11,8)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	25 (78,1)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 18 (Woche 22)	2 (11,8)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)	22 (68,8)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Placebo (N = 17)		Avatrombopag (N = 32)	
	Berichtete Werte	Wert zur Visite ^a	Berichtete Werte	Wert zur Visite ^a
	n (%)	MW (SD) Median (Min; Max)	n (%)	MW (SD) Median (Min; Max)
Visite 19 (Woche 23)	1 (5,9)	0,0 (N/E) 0,0 (0,0; 0,0)	22 (68,8)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 20 (Woche 24)	1 (5,9)	0,0 (N/E) 0,0 (0,0; 0,0)	22 (68,8)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 21 (Woche 25)	1 (5,9)	0,0 (N/E) 0,0 (0,0; 0,0)	22 (68,8)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)
Visite 22 (Woche 26)	1 (5,9)	0,0 (N/E) 0,0 (0,0; 0,0)	22 (68,8)	0,0 (0,00) 0,0 (0,0; 0,0)

a: Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Fehltage bzw. der verpassten oder aufgeschobenen Aktivitäten.
 Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmer (*Full Analysis Set*); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit berichteten Werten; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (*Not Estimable*); SD: Standardabweichung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.10 Unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC und PT

Detaillierte Darstellung der Sicherheitsendpunkte auf Ebene der SOC und PT für die Kernstudie 302 sowie die Gesamtstudie 302 aus Abschnitt 4.3.1.3.1.11.1 und Abschnitt 4.3.1.3.1.11.2.

Kernstudie 302

Tabelle 4-117 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo (N = 17)		Avatrombopag (N = 32)		Behandlungseffekt
n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
UE, unabhängig vom Schweregrad				
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
2 (11,8)	N/E [45,00; N/E]	6 (18,8)	N/E	0,99 [0,18; 5,35] 0,9930
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
1 (5,9)	N/E	12 (37,5)	N/E [119,00; N/E]	5,47 [0,70; 42,62] 0,1046
Zahnfleischbluten				
0	N/E	4 (12,5)	N/E	Inf.
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
1 (5,9)	N/E	7 (21,9)	N/E	1,97 [0,23; 16,78] 0,5358
Ermüdung				
1 (5,9)	N/E	4 (12,5)	N/E	0,74 [0,07; 7,95] 0,8018
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
2 (11,8)	N/E	13 (40,6)	N/E [95,00; N/E]	1,86 [0,40; 8,52] 0,4258
Infektion der oberen Atemwege				
1 (5,9)	N/E	6 (18,8)	N/E	1,58 [0,18; 13,52] 0,6770

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Placebo (N = 17)		Avatrombopag (N = 32)		Behandlungseffekt
n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
5 (29,4)	70,00 [28,00; N/E]	12 (37,5)	225,00 [112,00; N/E]	0,52 [0,16; 1,69] 0,2764
Kontusion				
4 (23,5)	N/E [28,00; N/E]	10 (31,3)	225,00 [112,00; N/E]	0,77 [0,22; 2,68] 0,6847
SOC: Untersuchungen				
Untersuchungen				
1 (5,9)	N/E	5 (15,6)	N/E	1,32 [0,14; 12,11] 0,8038
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
1 (5,9)	N/E	8 (25,0)	N/E	2,63 [0,32; 21,86] 0,3721
Arthralgie				
0	N/E	4 (12,5)	N/E	Inf.
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
Erkrankungen des Nervensystems				
2 (11,8)	N/E	16 (50,0)	208,00 [69,00; N/E]	2,51 [0,55; 11,32] 0,2324
Kopfschmerz				
2 (11,8)	N/E	12 (37,5)	208,00 [76,00; N/E]	2,44 [0,53; 11,24] 0,2525
SOC: Psychiatrische Erkrankungen				
Psychiatrische Erkrankungen				
1 (5,9)	N/E	4 (12,5)	N/E	2,09 [0,23; 18,81] 0,5095
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
3 (17,6)	N/E [39,00; N/E]	7 (21,9)	N/E	0,70 [0,17; 2,94] 0,6269
Epistaxis				
3 (17,6)	N/E [39,00; N/E]	4 (12,5)	N/E	0,59 [0,13; 2,75] 0,5032

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Placebo (N = 17)		Avatrombopag (N = 32)		Behandlungseffekt
n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
1 (5,9)	N/E	7 (21,9)	N/E	1,70 [0,20; 14,59] 0,6286
Petechien				
1 (5,9)	N/E	4 (12,5)	N/E	0,45 [0,04; 5,61] 0,5327
SOC: Gefäßerkrankungen				
Gefäßerkrankungen				
1 (5,9)	N/E	4 (12,5)	N/E	1,12 [0,11; 11,29] 0,9217
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4)				
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
0	N/E	2 (6,3)	N/E	Inf.
Thrombozytopenie				
0	N/E	2 (6,3)	N/E	Inf.
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
Erkrankungen des Nervensystems				
0	N/E	2 (6,3)	N/E	Inf.
SUE				
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
1 (5,9)	N/E	1 (3,1)	0,52 [0,03; 8,35]	0,6460
Purpura idiopathisch thrombozytopenisch				
1 (5,9)	N/E	0	N/E	Inf.
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
0	N/E	3 (9,4)	N/E	Inf.
Erbrechen				
0	N/E	2 (6,3)	N/E	Inf.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Placebo (N = 17)		Avatrombopag (N = 32)		Behandlungseffekt
n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
Erkrankungen des Nervensystems				
0	N/E	3 (9,4)	N/E	Inf.
Kopfschmerz				
0	N/E	2 (6,3)	N/E	Inf.
<p>Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Das HR wurde adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert. Der p-Wert beruht auf dem HR. Für den Fall, dass in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis aufgetreten ist, ist das HR aufgrund der numerischen Optimierung nicht berechenbar und wird mit „Inf.“ gekennzeichnet. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; Inf.: <i>Infinite</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)</p>				

Kaplan-Meier-Kurven für UE unabhängig vom Schweregrad

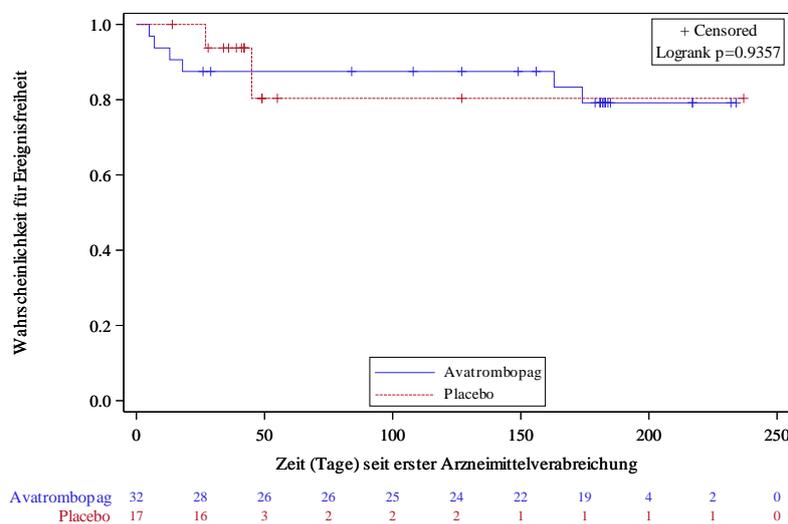


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

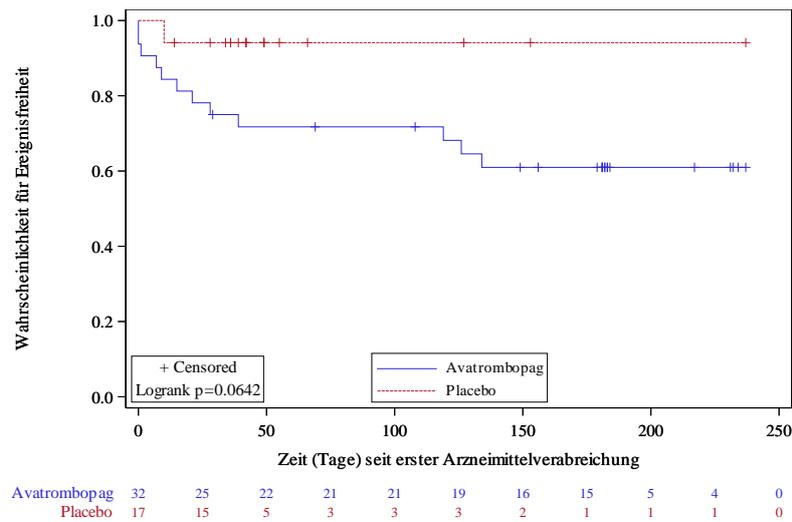


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

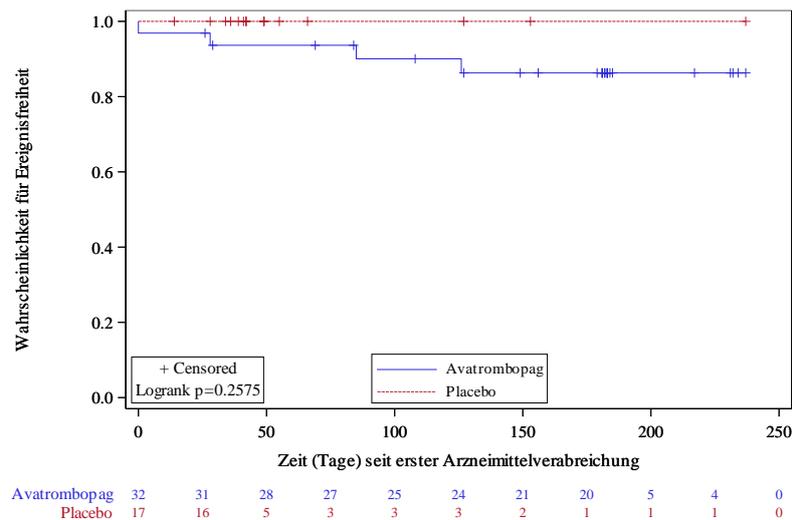


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Zahnfleischbluten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

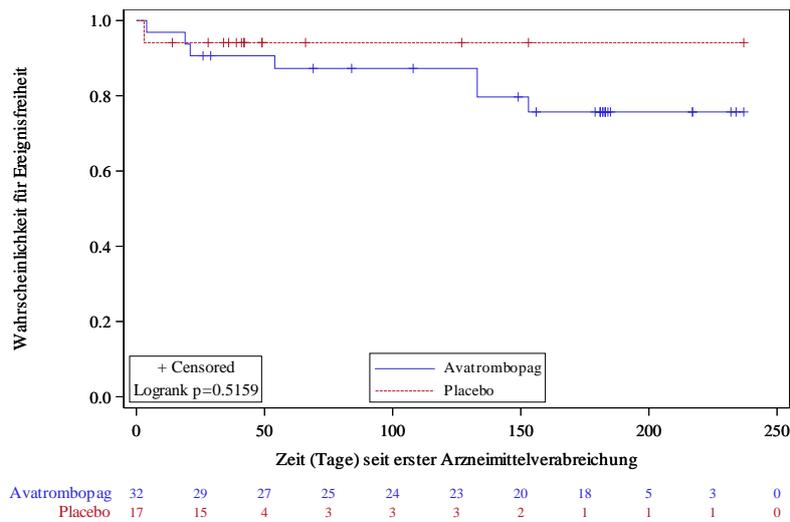


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

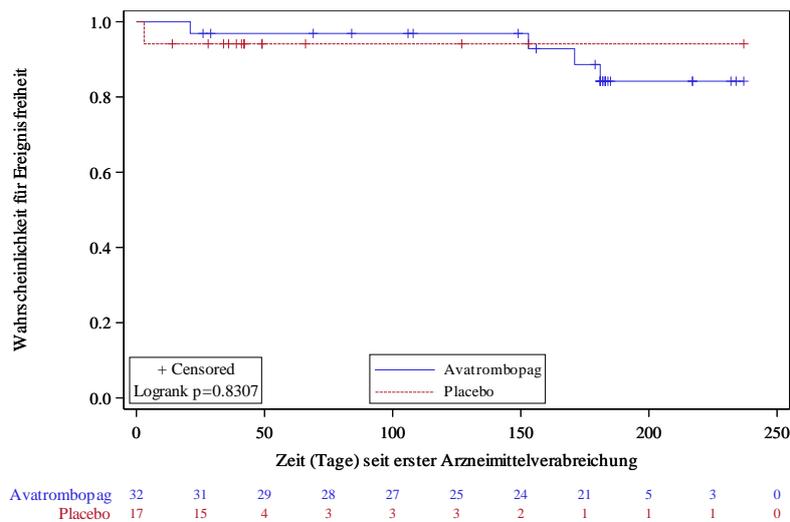


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Ermüdung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

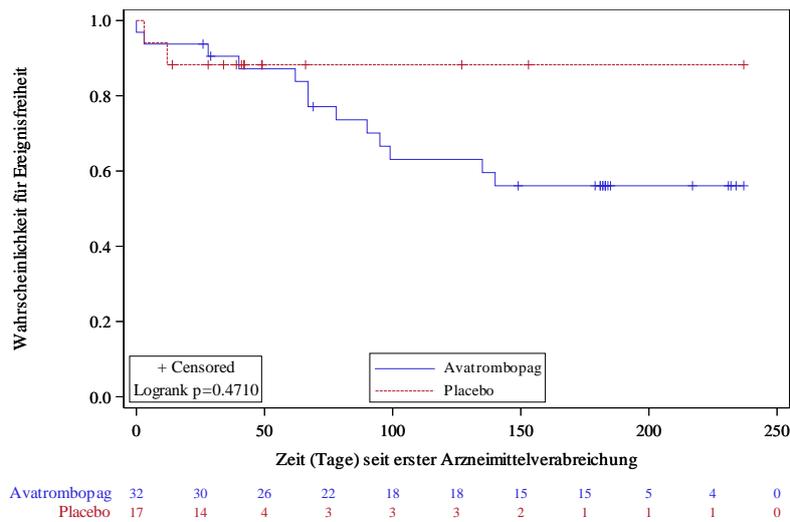


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

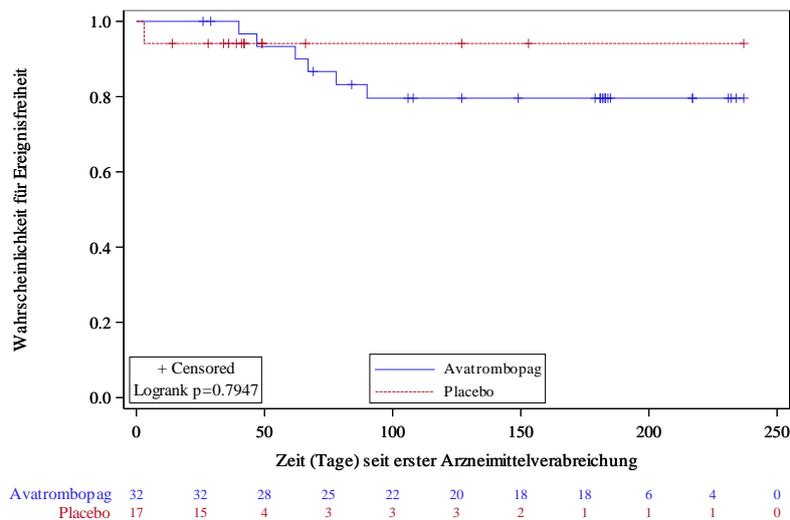


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Infektion der oberen Atemwege“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

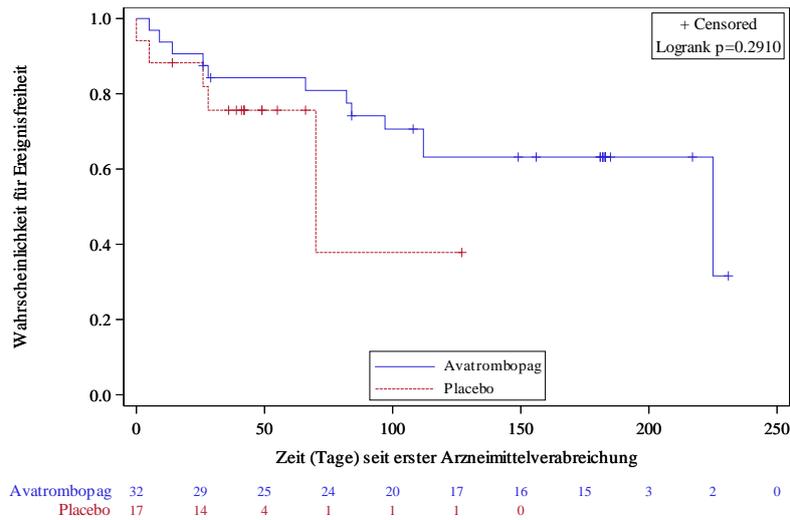


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

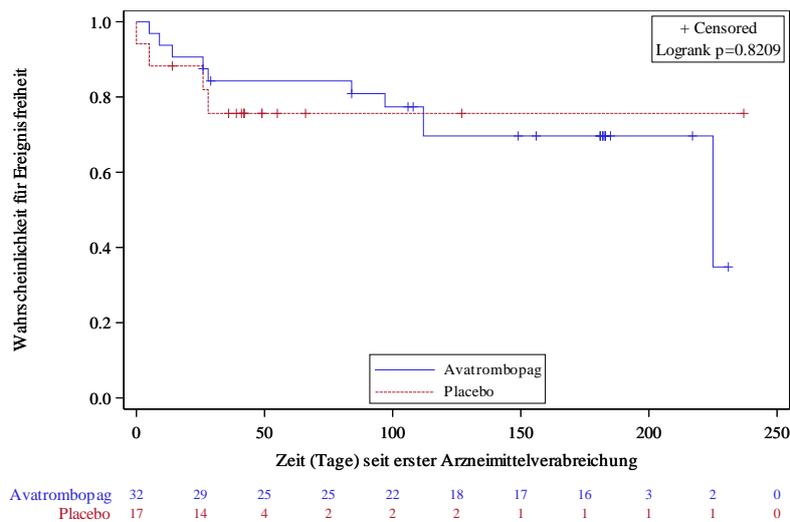


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Kontusion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

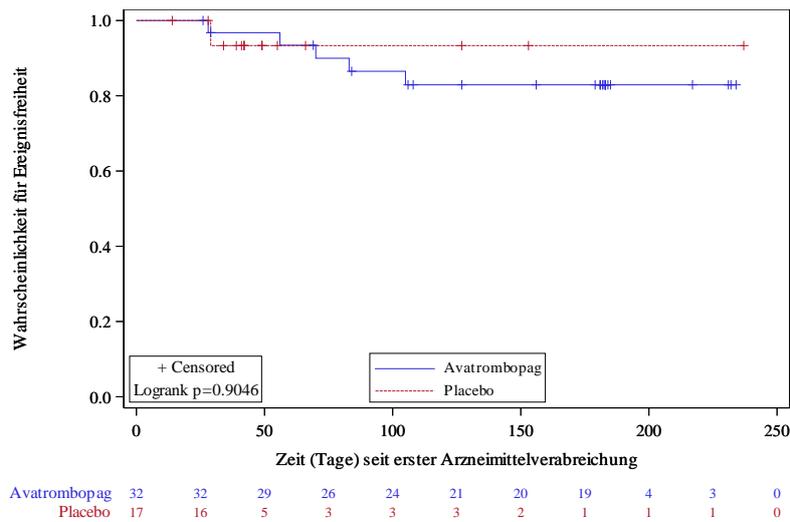


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

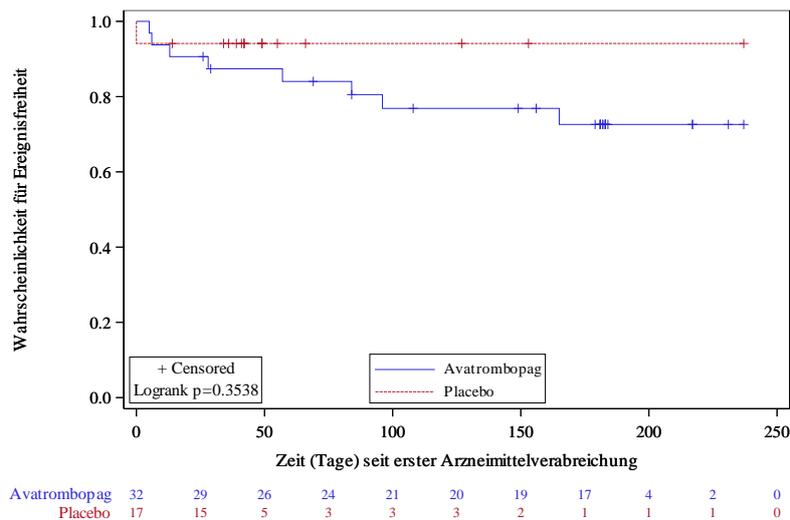


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

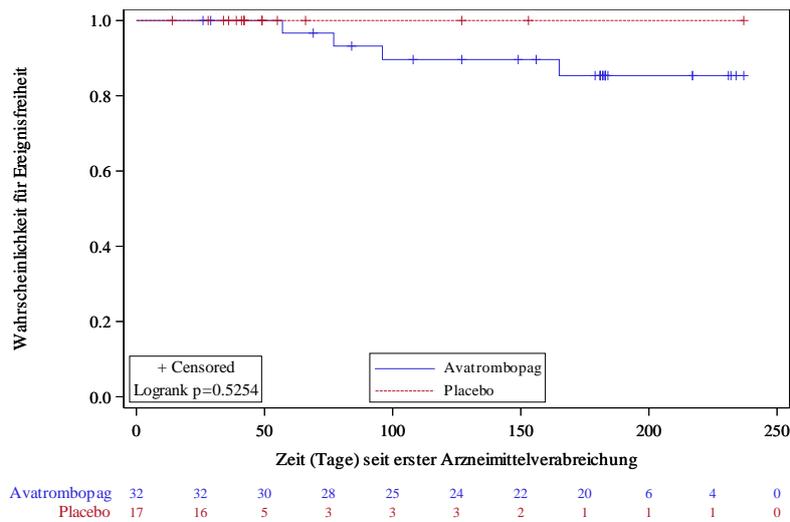


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Arthralgie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

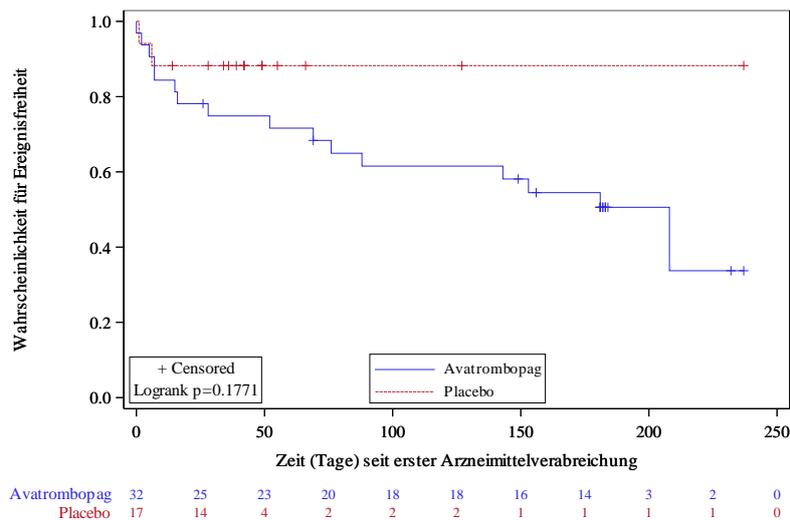


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

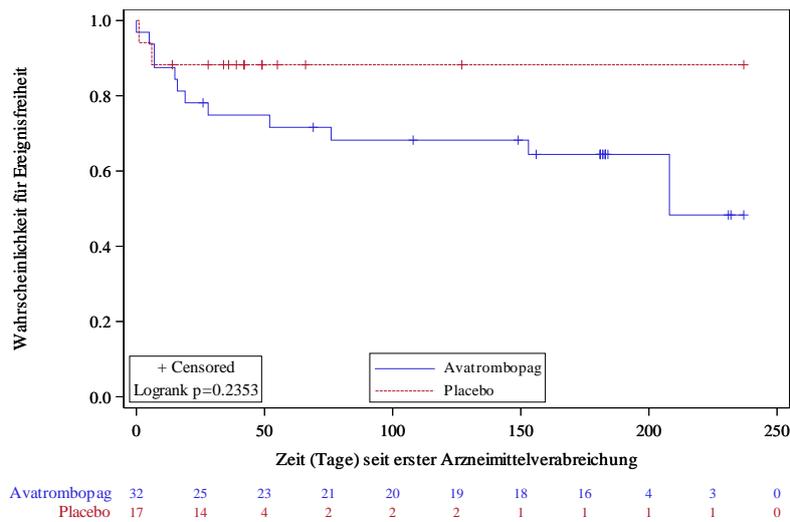


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Kopfschmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

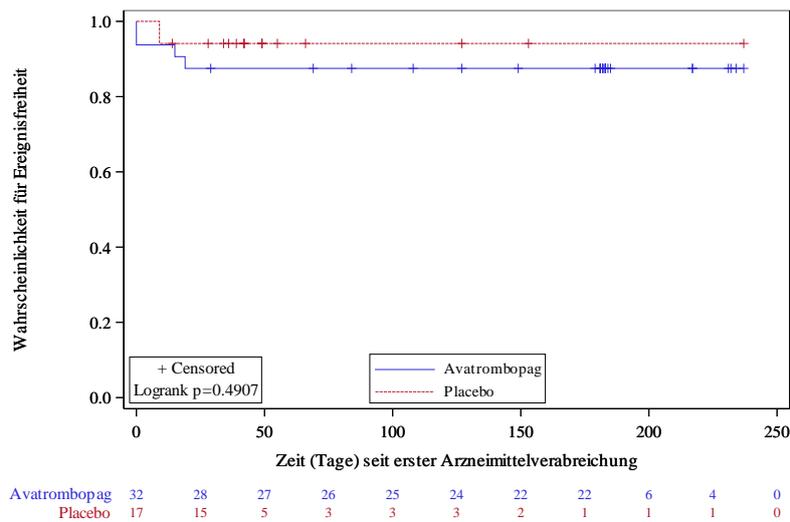


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Psychiatrische Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

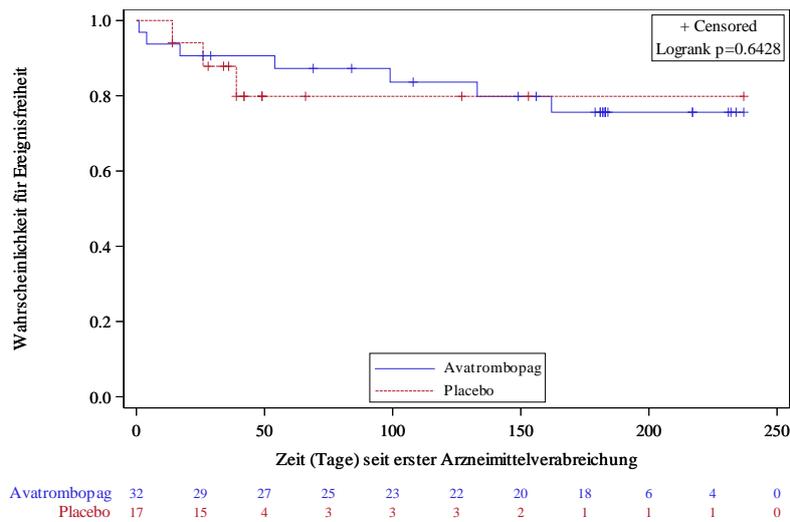


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

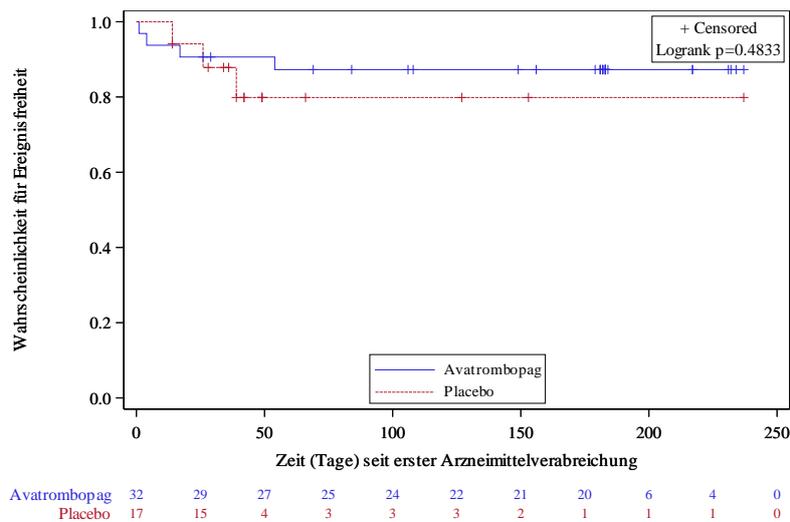


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Epistaxis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

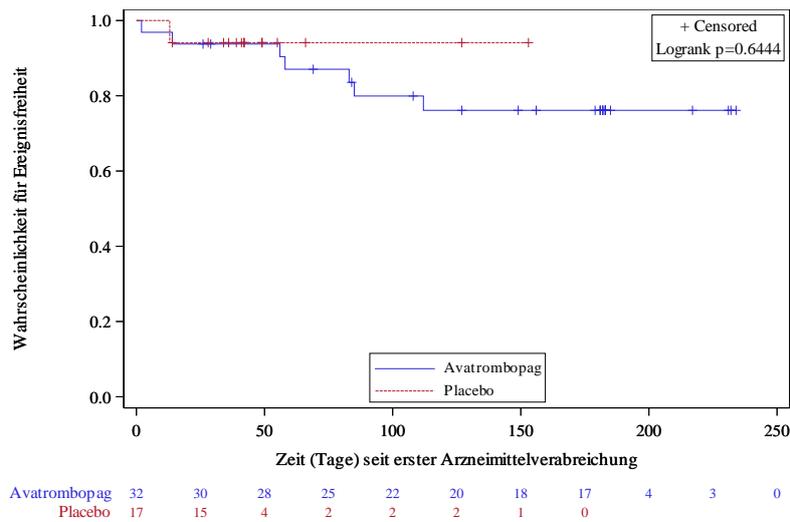


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

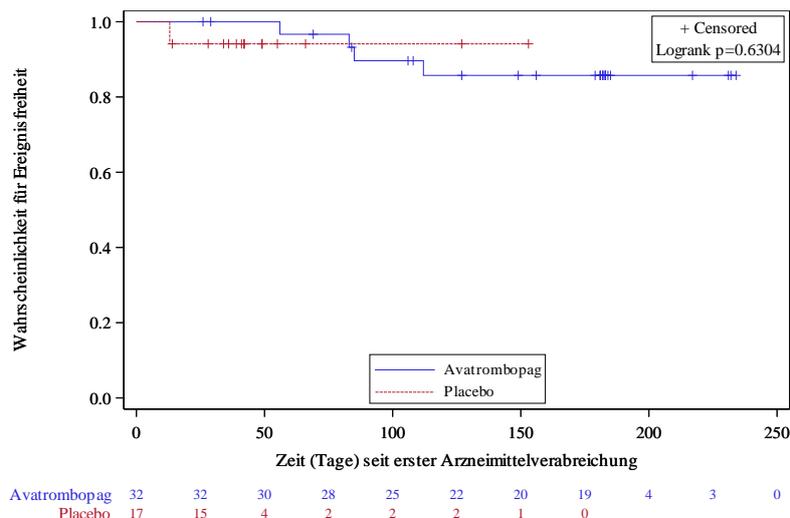


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Petechien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

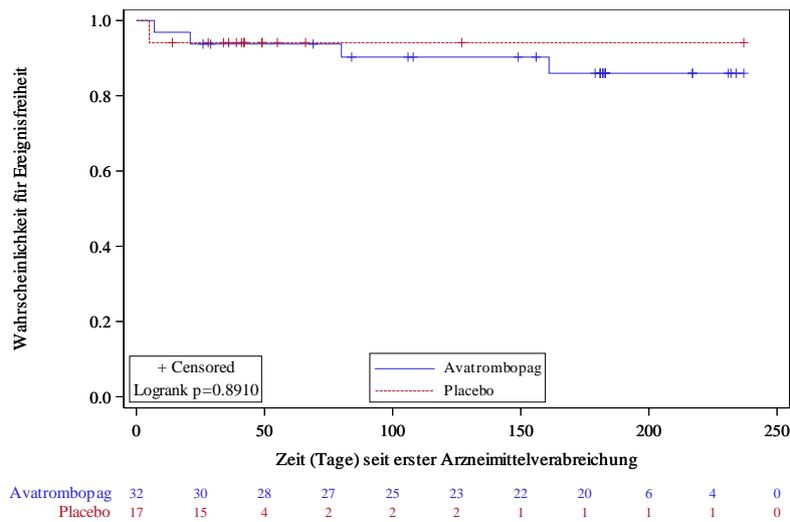


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Gefäßkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE

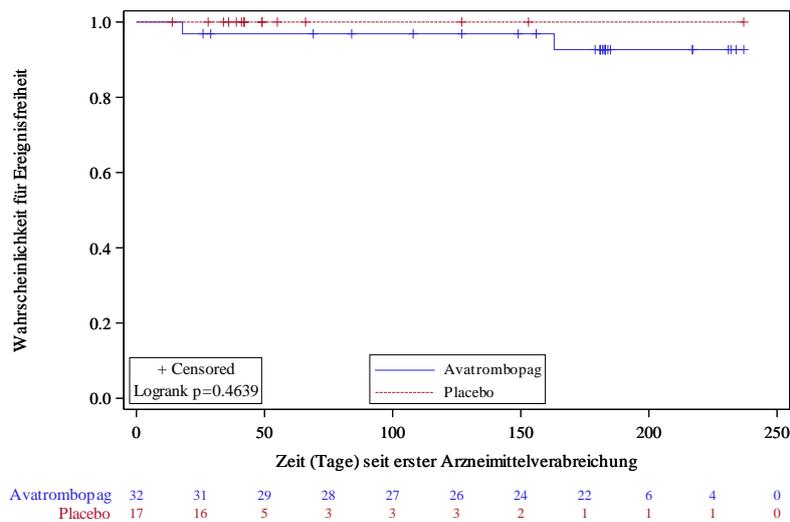


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für „Schwere UE – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

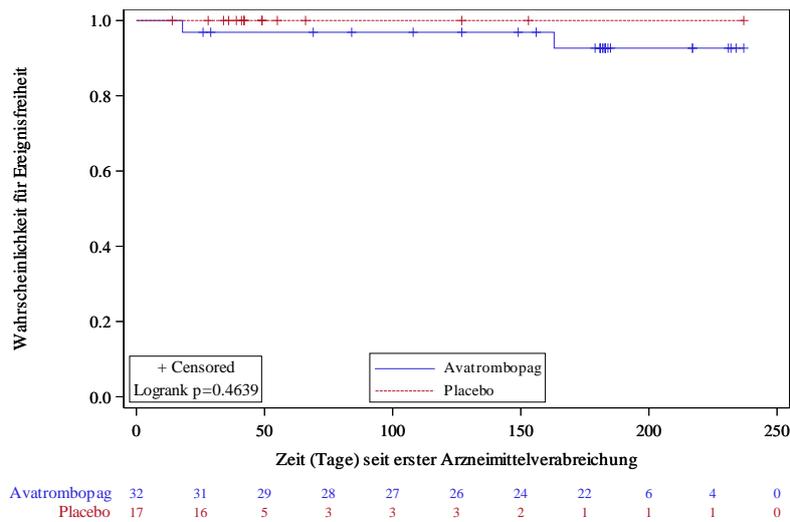


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für „Schwere UE – PT: Thrombozytopenie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

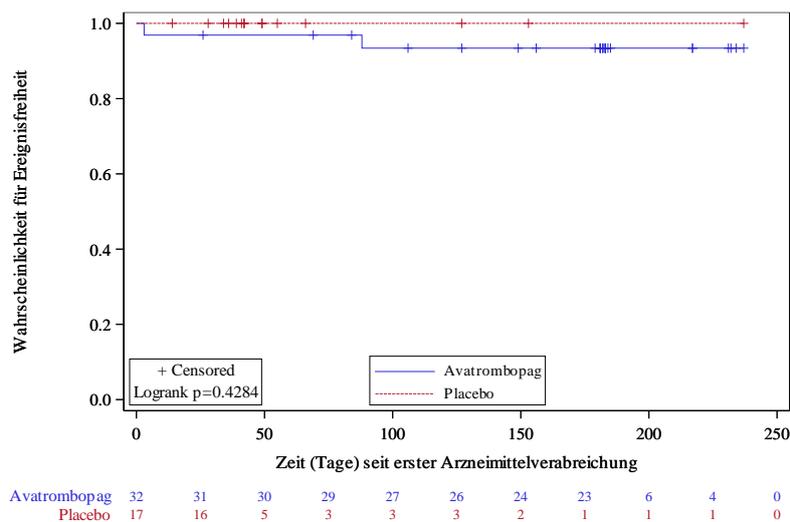


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für „Schwere UE – SOC: Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kaplan-Meier-Kurven für SUE

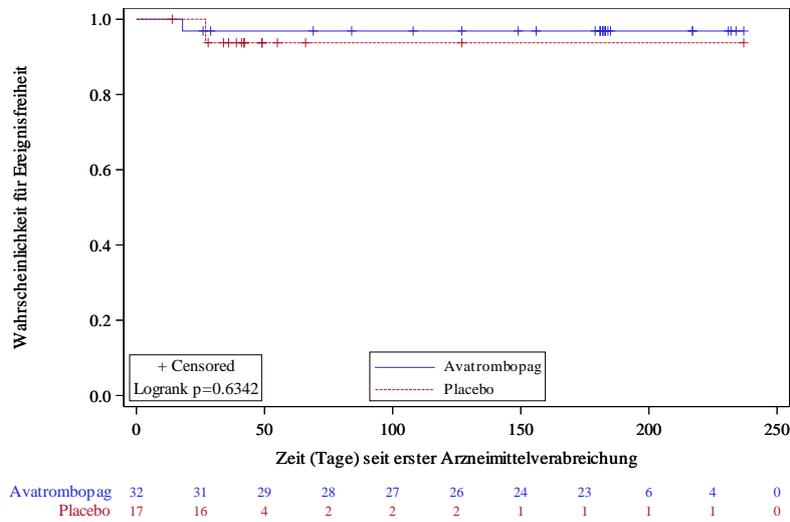


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für „SUE – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

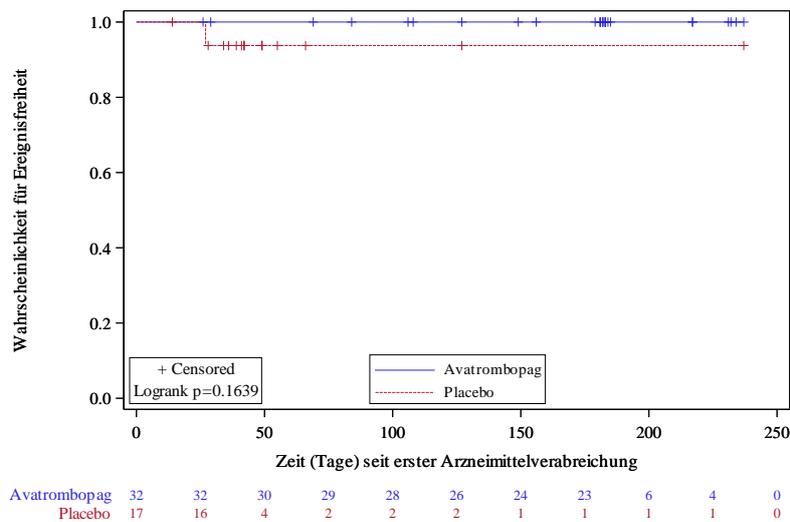


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für „SUE – PT: Purpura idiopathisch thrombozytopenisch“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

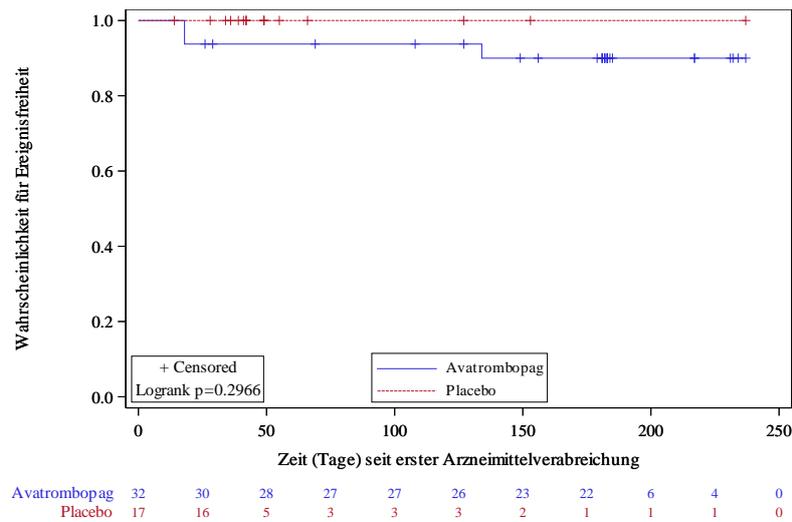


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für „SUE – SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

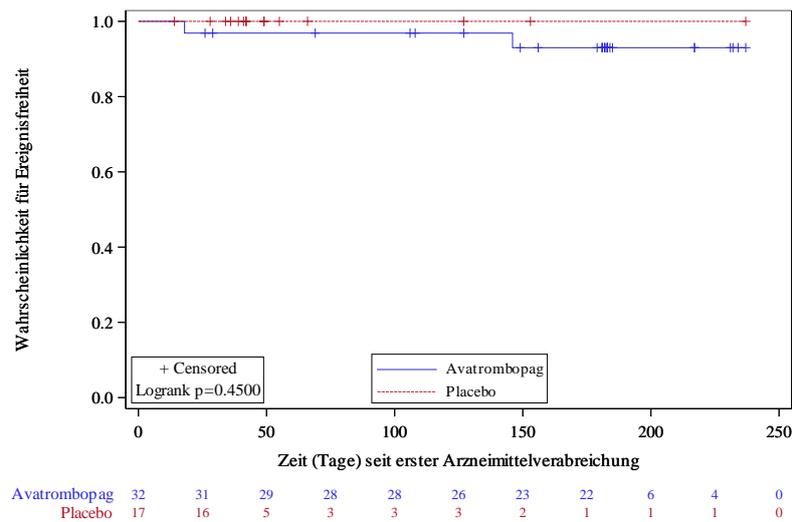


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für „SUE – PT: Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

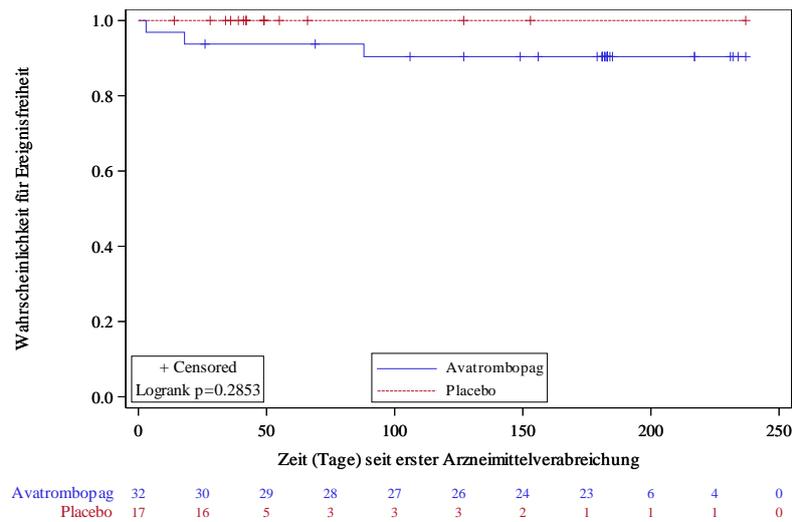


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für „SUE – SOC: Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

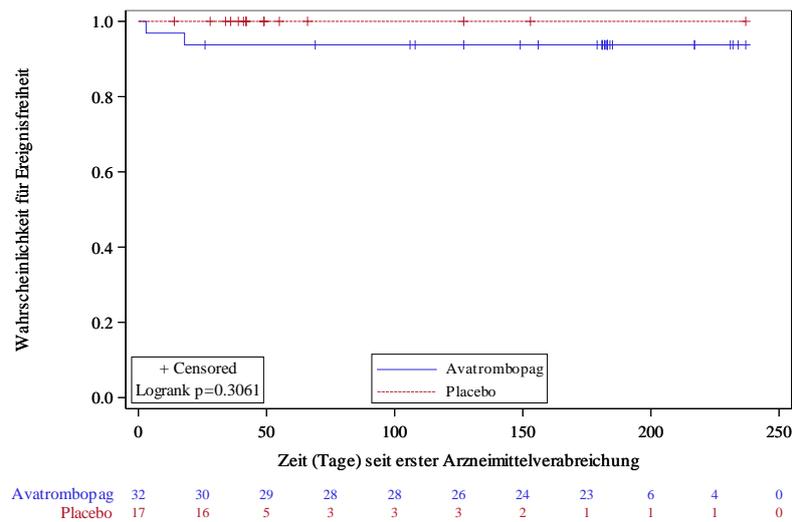


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für „SUE – PT: Kopfschmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gesamtstudie 302

Tabelle 4-118 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC und PT aus der Gesamtstudie 302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Alle Studienteilnehmer (N = 47)	Kernstudie: Placebo (N = 15)	Kernstudie: Avatrombopag (N = 32)
	n (%)	n (%)	n (%)
Gesamtstudie 302 (Kernstudie + Extensionsphase)			
UE, unabhängig vom Schweregrad			
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (31,9)	6 (40,0)	9 (28,1)
Thrombozytopenie	9 (19,1)	5 (33,3)	4 (12,5)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (44,7)	2 (13,3)	19 (59,4)
Zahnfleischbluten	8 (17,0)	1 (6,7)	7 (21,9)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (23,4)	2 (13,3)	9 (28,1)
Ermüdung	7 (14,9)	1 (6,7)	6 (18,8)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (61,7)	11 (73,3)	18 (56,3)
Nasopharyngitis	5 (10,6)	0	5 (15,6)
Pharyngitis	6 (12,8)	5 (33,3)	1 (3,1)
Infektion der oberen Atemwege	11 (23,4)	4 (26,7)	7 (21,9)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	22 (46,8)	8 (53,3)	14 (43,8)
Kontusion	19 (40,4)	7 (46,7)	12 (37,5)
SOC: Untersuchungen			
Untersuchungen	11 (23,4)	1 (6,7)	10 (31,3)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	13 (27,7)	4 (26,7)	9 (28,1)
Arthralgie	5 (10,6)	1 (6,7)	4 (12,5)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems			
Erkrankungen des Nervensystems	18 (38,3)	2 (13,3)	16 (50,0)
Kopfschmerz	14 (29,8)	1 (6,7)	13 (40,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Alle Studienteilnehmer (N = 47)	Kernstudie: Placebo (N = 15)	Kernstudie: Avatrombopag (N = 32)
	n (%)	n (%)	n (%)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (25,5)	3 (20,0)	9 (28,1)
Epistaxis	8 (17,0)	3 (20,0)	5 (15,6)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (25,5)	2 (13,3)	10 (31,3)
Petechien	7 (14,9)	1 (6,7)	6 (18,8)
SOC: Gefäßerkrankungen			
Gefäßerkrankungen	8 (17,0)	2 (13,3)	6 (18,8)
Hypertonie	5 (10,6)	2 (13,3)	3 (9,4)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4)			
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (10,6)	3 (20,0)	2 (6,3)
Thrombozytopenie	5 (10,6)	3 (20,0)	2 (6,3)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (6,4)	0	3 (9,4)
SOC: Untersuchungen			
Untersuchungen	3 (6,4)	0	3 (9,4)
SUE – Gesamtraten			
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (6,4)	2 (13,3)	1 (3,1)
Thrombozytopenie	3 (6,4)	2 (13,3)	1 (3,1)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (10,6)	0	5 (15,6)
SOC: Untersuchungen			
Untersuchungen	3 (6,4)	0	3 (9,4)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems			
Erkrankungen des Nervensystems	4 (8,5)	1 (6,7)	3 (9,4)
<p>Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N</p>			

Anhang 4-H: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionsterm**4.11 Wirksamkeitsendpunkte****4.11.1 Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen****Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen: Geschlecht**

Placebo	Avatrombopag	Behandlungseffekt	
		Hodges-Lehmann-Schätzer (SE) [95 %-KI] p-Wert	SMD (Hedges' g) [95 %-KI]
N MW (SD) Median (Min; Max)	N MW (SD) Median (Min; Max)		
Kernstudie 302			
Geschlecht, Interaktions-p-Wert: 0,5600			
Männlich (N_{gesamt} = 18)			
9 0,2 (0,67) 0,0 (0; 2)	9 13,4 (9,15) 15,9 (0; 25)	15,86 (4,59) [2,00; 20,00] 0,0011	1,83 [0,73; 2,93]
Weiblich (N_{gesamt} = 31)			
8 0,0 (0,00) 0,0 (0; 0)	23 11,4 (8,73) 9,6 (0; 24)	9,57 (3,72) [4,57; 19,14] 0,0002	1,41 [0,53; 2,29]
Der Behandlungseffekt wurde unter Verwendung des Hodges-Lehmann-Schätzers zusammen mit dem assoziierten asymptotischen (Moses) 95 %-KI berechnet. Der p-Wert beruht auf dem präspezifizierten Wilcoxon-Rangsummentest. Als SMD wurde das Hedges' g inklusive 95 %-KI berechnet. Fehlende Werte wurden als Non-Response für die entsprechenden Visite gewertet.			
KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz			

Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen: Thrombozytenausgangswert

Placebo	Avatrombopag	Behandlungseffekt	
		Hodges-Lehmann-Schätzer (SE) [95 %-KI] p-Wert	SMD (Hedges' g) [95 %-KI]
N MW (SD) Median (Min; Max)	N MW (SD) Median (Min; Max)		
Kernstudie 302			
Thrombozytenausgangswert, Interaktions-p-Wert: 0,2544			
≤ 15 × 10⁹/L (N_{gesamt} = 28)			
10 0,0 (0,00) 0,0 (0; 0)	18 8,7 (7,75) 5,3 (0; 22)	5,29 (2,73) [3,00; 13,71] 0,0002	1,29 [0,45; 2,14]
> 15 × 10⁹/L (N_{gesamt} = 21)			
7 0,3 (0,76) 0,0 (0; 2)	14 16,2 (8,34) 19,2 (0; 25)	18,43 (3,39) [9,14; 22,43] 0,0007	2,10 [0,99; 3,21]
Der Behandlungseffekt wurde unter Verwendung des Hodges-Lehmann-Schätzers zusammen mit dem assoziierten asymptotischen (Moses) 95 %-KI berechnet. Der p-Wert beruht auf dem präspezifizierten Wilcoxon-Rangsummentest. Als SMD wurde das Hedges' g inklusive 95 %-KI berechnet. Fehlende Werte wurden als Non-Response für die entsprechenden Visite gewertet.			
KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz			

Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen: Splenektomiert

Placebo	Avatrombopag	Behandlungseffekt	
		Hodges-Lehmann-Schätzer (SE) [95 %-KI] p-Wert	SMD (Hedges' g) [95 %-KI]
N MW (SD) Median (Min; Max)	N MW (SD) Median (Min; Max)		
Kernstudie 302			
Splenektomiert, Interaktions-p-Wert: 0,2742			
Ja (N_{gesamt} = 16)			
5 0,0 (0,00) 0,0 (0; 0)	11 8,7 (8,54) 4,9 (0; 22)	4,86 (5,47) [0,00; 21,43] 0,0092	1,07 [-0,05; 2,19]
Nein (N_{gesamt} = 33)			
12 0,2 (0,58) 0,0 (0; 2)	21 13,7 (8,57) 15,9 (0; 25)	15,86 (3,32) [7,00; 20,00] < 0,0001	1,85 [1,01; 2,69]
<p>Der Behandlungseffekt wurde unter Verwendung des Hodges-Lehmann-Schätzers zusammen mit dem assoziierten asymptotischen (Moses) 95 %-KI berechnet. Der p-Wert beruht auf dem präspezifizierten Wilcoxon-Rangsummentest. Als SMD wurde das Hedges' g inklusive 95 %-KI berechnet. Fehlende Werte wurden als Non-Response für die entsprechenden Visite gewertet.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>			

Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen: ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt

Placebo	Avatrombopag	Behandlungseffekt	
		Hodges-Lehmann-Schätzer (SE) [95 %-KI] p-Wert	SMD (Hedges' g) [95 %-KI]
N MW (SD) Median (Min; Max)	N MW (SD) Median (Min; Max)		
Kernstudie 302			
ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt, Interaktions-p-Wert: 0,1498			
Ja (N_{gesamt} = 22)			
7 0,0 (0,00) 0,0 (0; 0)	15 9,1 (9,04) 4,9 (0; 22)	4,86 (4,59) [2,00; 20,00] 0,0021	1,11 [0,15; 2,06]
Nein (N_{gesamt} = 27)			
10 0,2 (0,63) 0,0 (0; 2)	17 14,5 (7,91) 15,9 (0; 25)	15,86 (3,10) [9,14; 21,29] < 0,0001	2,10 [1,14; 3,06]
Der Behandlungseffekt wurde unter Verwendung des Hodges-Lehmann-Schätzers zusammen mit dem assoziierten asymptotischen (Moses) 95 %-KI berechnet. Der p-Wert beruht auf dem präspezifizierten Wilcoxon-Rangsummentest. Als SMD wurde das Hedges' g inklusive 95 %-KI berechnet. Fehlende Werte wurden als Non-Response für die entsprechenden Visite gewertet.			
KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz			

4.11.2 Thrombozytenansprechen an Tag 8**Thrombozytenansprechen an Tag 8: Geschlecht**

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%)	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Geschlecht, Interaktions-p-Wert: 0,9547				
Männlich (N_{gesamt} = 18)				
Placebo				35,29 [1,55; 804,41] 13,00 [0,84; 201,26]
9	0	9 (100,0)	0	
Avatrombopag				0,67 [0,36; 0,97]
9	6 (66,7)	3 (33,3)	0	0,0090
Weiblich (N_{gesamt} = 31)				
Placebo				31,00 [1,59; 605,65] 11,63 [0,77; 174,71]
8	0	8 (100,0)	0	
Avatrombopag				0,65 [0,46; 0,85]
23	15 (65,2)	8 (34,8)	0	0,0024
Das OR und das RR wurden auf Basis einer Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel) berechnet. Der p-Wert beruht auf dem Exakten Fisher-Test.				
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

Thrombozytenansprechen an Tag 8: Thrombozytenausgangswert

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%)	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Thrombozytenausgangswert, Interaktions-p-Wert: 0,9964				
≤ 15 × 10⁹/L (N_{gesamt} = 28)				
Placebo				25,94 [1,32; 509,54] 12,16 [0,79; 187,94]
10	0	10 (100,0)	0	
Avatrombopag				0,56 [0,33; 0,79]
18	10 (55,6)	8 (44,4)	0	0,0039
> 15 × 10⁹/L (N_{gesamt} = 21)				
Placebo				49,29 [2,21; 1096,99] 12,27 [0,83; 182,21]
7	0	7 (100,0)	0	
Avatrombopag				0,79 [0,57; 1,00]
14	11 (78,6)	3 (21,4)	0	0,0010
Das OR und das RR wurden auf Basis einer Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel) berechnet. Der p-Wert beruht auf dem Exakten Fisher-Test.				
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

Thrombozytenansprechen an Tag 8: Splenektomiert

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%)	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Splenektomiert, Interaktions-p-Wert: 0,5973				
Ja (N_{gesamt} = 16)				
Placebo				13,00 [0,58; 291,41] 6,50 [0,43; 97,14]
5	0	5 (100,0)	0	
Avatrombopag				0,55 [0,25; 0,84] 0,0934
11	6 (54,5)	5 (45,5)	0	
Nein (N_{gesamt} = 33)				
Placebo				59,62 [3,05; 1163,62] 18,32 [1,19; 281,27]
12	0	12 (100,0)	0	
Avatrombopag				0,71 [0,52; 0,91] < 0,0001
21	15 (71,4)	6 (28,6)	0	
Das OR und das RR wurden auf Basis einer Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel) berechnet. Der p-Wert beruht auf dem Exakten Fisher-Test.				
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

Thrombozytenansprechen an Tag 8: ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%)	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt, Interaktions-p-Wert: 0,7356				
Ja (N_{gesamt} = 22)				
Placebo				17,00 [0,82; 350,60] 8,50 [0,56; 129,42]
7	0	7 (100,0)	0	
Avatrombopag				0,53 [0,28; 0,79]
15	8 (53,3)	7 (46,7)	0	0,0225
Nein (N_{gesamt} = 27)				
Placebo				63,00 [3,04; 1305,23] 16,50 [1,09; 250,77]
10	0	10 (100,0)	0	
Avatrombopag				0,76 [0,56; 0,97]
17	13 (76,5)	4 (23,5)	0	0,0002
Das OR und das RR wurden auf Basis einer Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel) berechnet. Der p-Wert beruht auf dem Exakten Fisher-Test.				
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

4.11.3 Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens**Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens: Geschlecht**

Placebo	Avatrombopag	Behandlungseffekt	
		Hodges-Lehmann-Schätzer (SE) [95 %-KI] p-Wert	SMD (Hedges' g) [95 %-KI]
N MW (SD) Median (Min; Max)	N MW (SD) Median (Min; Max)		
Kernstudie 302			
Geschlecht, Interaktions-p-Wert: 0,9160			
Männlich (N_{gesamt} = 18)			
9 0,2 (0,67) 0,0 (0; 2)	9 7,7 (7,67) 5,4 (0; 25)	5,43 (2,11) [2,00; 10,29] 0,0013	1,23 [0,23; 2,24]
Weiblich (N_{gesamt} = 31)			
8 0,0 (0,00) 0,0 (0; 0)	23 6,1 (5,64) 3,9 (0; 20)	3,86 (1,53) [2,00; 8,00] 0,0002	1,16 [0,31; 2,02]
<p>Der Behandlungseffekt wurde unter Verwendung des Hodges-Lehmann-Schätzers zusammen mit dem assoziierten asymptotischen (Moses) 95 %-KI berechnet. Der p-Wert beruht auf dem präspezifizierten Wilcoxon-Rangsummentest. Als SMD wurde das Hedges' g inklusive 95 %-KI berechnet. Fehlende Werte wurden als Non-Response für die entsprechenden Visite gewertet.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>			

Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens: Thrombozytenausgangswert

Placebo	Avatrombopag	Behandlungseffekt	
		Hodges-Lehmann-Schätzer (SE) [95 %-KI] p-Wert	SMD (Hedges' g) [95 %-KI]
N MW (SD) Median (Min; Max)	N MW (SD) Median (Min; Max)		
Kernstudie 302			
Thrombozytenausgangswert, Interaktions-p-Wert: 0,8968			
≤ 15 × 10⁹/L (N_{gesamt} = 28)			
10 0,0 (0,00) 0,0 (0; 0)	18 3,6 (2,96) 2,1 (0; 9)	2,15 (0,73) [2,00; 4,86] 0,0002	1,41 [0,56; 2,27]
> 15 × 10⁹/L (N_{gesamt} = 21)			
7 0,3 (0,76) 0,0 (0; 2)	14 10,2 (7,30) 10,3 (0; 25)	10,29 (2,63) [4,00; 14,29] 0,0007	1,50 [0,49; 2,52]
Der Behandlungseffekt wurde unter Verwendung des Hodges-Lehmann-Schätzers zusammen mit dem assoziierten asymptotischen (Moses) 95 %-KI berechnet. Der p-Wert beruht auf dem präspezifizierten Wilcoxon-Rangsummentest. Als SMD wurde das Hedges' g inklusive 95 %-KI berechnet. Fehlende Werte wurden als Non-Response für die entsprechenden Visite gewertet.			
KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz			

Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens: Splenektomiert

Placebo	Avatrombopag	Behandlungseffekt	
		Hodges-Lehmann-Schätzer (SE) [95 %-KI] p-Wert	SMD (Hedges' g) [95 %-KI]
N MW (SD) Median (Min; Max)	N MW (SD) Median (Min; Max)		
Kernstudie 302			
Splenektomiert, Interaktions-p-Wert: 0,5529			
Ja (N_{gesamt} = 16)			
5 0,0 (0,00) 0,0 (0; 0)	11 3,7 (4,03) 2,0 (0; 14)	2,00 (0,88) [2,00; 5,43] 0,0087	0,96 [-0,14; 2,07]
Nein (N_{gesamt} = 33)			
12 0,2 (0,58) 0,0 (0; 2)	21 8,0 (6,68) 7,9 (0; 25)	7,86 (2,08) [2,14; 10,29] < 0,0001	1,37 [0,59; 2,16]
<p>Der Behandlungseffekt wurde unter Verwendung des Hodges-Lehmann-Schätzers zusammen mit dem assoziierten asymptotischen (Moses) 95 %-KI berechnet. Der p-Wert beruht auf dem präspezifizierten Wilcoxon-Rangsummentest. Als SMD wurde das Hedges' g inklusive 95 %-KI berechnet. Fehlende Werte wurden als Non-Response für die entsprechenden Visite gewertet.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>			

Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens: ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt

Placebo	Avatrombopag	Behandlungseffekt	
		Hodges-Lehmann-Schätzer (SE) [95 %-KI] p-Wert	SMD (Hedges' g) [95 %-KI]
N MW (SD) Median (Min; Max)	N MW (SD) Median (Min; Max)		
Kernstudie 302			
ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt, Interaktions-p-Wert: 0,7777			
Ja (N_{gesamt} = 22)			
7 0,0 (0,00) 0,0 (0; 0)	15 4,7 (4,64) 2,1 (0; 14)	2,14 (1,53) [2,00; 8,00] 0,0021	1,12 [0,16; 2,07]
Nein (N_{gesamt} = 27)			
10 0,2 (0,63) 0,0 (0; 2)	17 8,1 (7,05) 6,0 (0; 25)	6,00 (2,04) [2,29; 10,29] < 0,0001	1,30 [0,45; 2,16]
<p>Der Behandlungseffekt wurde unter Verwendung des Hodges-Lehmann-Schätzers zusammen mit dem assoziierten asymptotischen (Moses) 95 %-KI berechnet. Der p-Wert beruht auf dem präspezifizierten Wilcoxon-Rangsummentest. Als SMD wurde das Hedges' g inklusive 95 %-KI berechnet. Fehlende Werte wurden als Non-Response für die entsprechenden Visite gewertet.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>			

4.11.4 Blutungsereignisse unabhängig vom Blutungsgrad**Blutungsereignisse unabhängig vom Blutungsgrad: Geschlecht**

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%)	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Geschlecht, Interaktions-p-Wert: 0,8963				
Männlich (N_{gesamt} = 18)				
Placebo				0,64 [0,10; 4,11] 0,80 [0,31; 2,04]
9	5 (55,6)	4 (44,4)	0	
Avatrombopag				-0,11 [-0,57; 0,35]
9	4 (44,4)	5 (55,6)	0	1,0000
Weiblich (N_{gesamt} = 31)				
Placebo				0,77 [0,15; 3,86] 0,87 [0,38; 2,00]
8	4 (50,0)	4 (50,0)	0	
Avatrombopag				-0,07 [-0,47; 0,34]
23	10 (43,5)	13 (56,5)	0	1,0000
Das OR und das RR wurden auf Basis einer Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel) berechnet. Der p-Wert beruht auf dem Exakten Fisher-Test.				
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

Blutungsereignisse unabhängig vom Blutungsgrad: Thrombozytenausgangswert

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%)	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Thrombozytenausgangswert, Interaktions-p-Wert: 0,0577				
≤ 15 × 10⁹/L (N_{gesamt} = 28)				
Placebo				1,88 [0,39; 9,01] 1,39 [0,59; 3,30]
10	4 (40,0)	6 (60,0)	0	
Avatrombopag				0,16 [-0,23; 0,54] 0,6946
18	10 (55,6)	8 (44,4)	0	
> 15 × 10⁹/L (N_{gesamt} = 21)				
Placebo				0,16 [0,02; 1,19] 0,40 [0,15; 1,04]
7	5 (71,4)	2 (28,6)	0	
Avatrombopag				-0,43 [-0,84; -0,02] 0,1588
14	4 (28,6)	10 (71,4)	0	
Das OR und das RR wurden auf Basis einer Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel) berechnet. Der p-Wert beruht auf dem Exakten Fisher-Test.				
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

Blutungsereignisse unabhängig vom Blutungsgrad: Splenektomiert

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%)	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Splenektomiert, Interaktions-p-Wert: 0,0627				
Ja (N_{gesamt} = 16)				
Placebo				7,00 [0,57; 86,32] 3,18 [0,52; 19,42]
5	1 (20,0)	4 (80,0)	0	
Avatrombopag				0,44 [-0,02; 0,89] 0,2821
11	7 (63,6)	4 (36,4)	0	
Nein (N_{gesamt} = 33)				
Placebo				0,25 [0,06; 1,13] 0,50 [0,24; 1,03]
12	8 (66,7)	4 (33,3)	0	
Avatrombopag				-0,33 [-0,67; 0,00] 0,0827
21	7 (33,3)	14 (66,7)	0	
Das OR und das RR wurden auf Basis einer Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel) berechnet. Der p-Wert beruht auf dem Exakten Fisher-Test.				
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

Blutungsereignisse unabhängig vom Blutungsgrad: ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%)	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt, Interaktions-p-Wert: 0,2244				
Ja (N_{gesamt} = 22)				
Placebo				0,27 [0,04; 1,85] 0,56 [0,26; 1,22]
7	5 (71,4)	2 (28,6)	0	
Avatrombopag				-0,31 [-0,73; 0,10] 0,3615
15	6 (40,0)	9 (60,0)	0	
Nein (N_{gesamt} = 27)				
Placebo				1,33 [0,27; 6,50] 1,18 [0,47; 2,93]
10	4 (40,0)	6 (60,0)	0	
Avatrombopag				0,07 [-0,31; 0,46] 1,0000
17	8 (47,1)	9 (52,9)	0	
Das OR und das RR wurden auf Basis einer Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel) berechnet. Der p-Wert beruht auf dem Exakten Fisher-Test.				
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

4.11.5 Ereigniszeitanalyse für Blutungsereignisse unabhängig vom Blutungsgrad**Ereigniszeitanalyse für Blutungsereignisse unabhängig vom Blutungsgrad: Geschlecht**

Placebo		Avatrombopag		Behandlungseffekt
N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Geschlecht, Interaktions-p-Wert: 0,8984				
Männlich (N_{gesamt} = 18)				
9 5 (55,6)	39,00 [0,00; N/E]	9 4 (44,4)	N/E [9,00; N/E]	0,62 [0,16; 2,40] 0,4842
Weiblich (N_{gesamt} = 31)				
8 4 (50,0)	N/E [5,00; N/E]	23 10 (43,5)	N/E [28,00; N/E]	0,69 [0,21; 2,30] 0,5494
Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Der p-Wert beruht auf dem HR.				
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)				

Ereigniszeitanalyse für Blutungsereignisse unabhängig vom Blutungsgrad: Thrombozytenausgangswert

Placebo		Avatrombopag		Behandlungseffekt
N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Thrombozytenausgangswert, Interaktions-p-Wert: 0,0794				
≤ 15 × 10⁹/L (N_{gesamt} = 28)				
10 4 (40,0)	N/E [0,00; N/E]	18 10 (55,6)	83,00 [21,00; N/E]	1,20 [0,36; 3,99] 0,7655
> 15 × 10⁹/L (N_{gesamt} = 21)				
7 5 (71,4)	26,00 [5,00; N/E]	14 4 (28,6)	N/E [28,00; N/E]	0,24 [0,06; 0,92] 0,0370
Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Der p-Wert beruht auf dem HR.				
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)				

Ereigniszeitanalyse für Blutungsereignisse unabhängig vom Blutungsgrad: ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt

Placebo		Avatrombopag		Behandlungseffekt
N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt, Interaktions-p-Wert: 0,9212				
Ja (N_{gesamt} = 22)				
7 5 (71,4)	29 [0,00; N/E]	15 6 (40,0)	N/E [5,00; N/E]	0,59 [0,18; 1,95] 0,3916
Nein (N_{gesamt} = 27)				
10 4 (40,0)	N/E [5,00; N/E]	17 8 (47,1)	N/E [28,00; N/E]	0,65 [0,19; 2,25] 0,4941
Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Der p-Wert beruht auf dem HR.				
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)				

4.11.6 WHO-Blutungsereignisse Grad 1**WHO-Blutungsereignisse Grad 1: Geschlecht**

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%)	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Geschlecht, Interaktions-p-Wert: 0,8371				
Männlich (N_{gesamt} = 18)				
Placebo				0,40 [0,06; 2,70] 0,60 [0,20; 1,79]
9	5 (55,6)	4 (44,4)	0	
Avatrombopag				-0,22 [-0,67; 0,23]
9	3 (33,3)	6 (66,7)	0	0,6372
Weiblich (N_{gesamt} = 31)				
Placebo				0,53 [0,10; 2,72] 0,70 [0,29; 1,70]
8	4 (50,0)	4 (50,0)	0	
Avatrombopag				-0,15 [-0,55; 0,25]
23	8 (34,8)	15 (65,2)	0	0,6757
Das OR und das RR wurden auf Basis einer Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel) berechnet. Der p-Wert beruht auf dem Exakten Fisher-Test.				
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

WHO-Blutungsereignisse Grad 1: Thrombozytenausgangswert

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%)	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Thrombozytenausgangswert, Interaktions-p-Wert: 0,1966				
≤ 15 × 10⁹/L (N_{gesamt} = 28)				
Placebo				0,95 [0,20; 4,64]
10	4 (40,0)	6 (60,0)	0	
Avatrombopag				-0,01 [-0,39; 0,37]
18	7 (38,9)	11 (61,1)	0	1,0000
> 15 × 10⁹/L (N_{gesamt} = 21)				
Placebo				0,16 [0,02; 1,19]
7	5 (71,4)	2 (28,6)	0	0,40 [0,15; 1,04]
Avatrombopag				-0,43 [-0,84; -0,02]
14	4 (28,6)	10 (71,4)	0	0,1588
Das OR und das RR wurden auf Basis einer Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel) berechnet. Der p-Wert beruht auf dem Exakten Fisher-Test.				
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

WHO-Blutungsereignisse Grad 1: Splenektomiert

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%)	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Splenektomiert, Interaktions-p-Wert: 0,2175				
Ja (N_{gesamt} = 16)				
Placebo				2,29 [0,19; 28,19] 1,82 [0,27; 12,39]
5	1 (20,0)	4 (80,0)	0	
Avatrombopag				0,16 [-0,29; 0,62] 1,0000
11	4 (36,4)	7 (63,6)	0	
Nein (N_{gesamt} = 33)				
Placebo				0,25 [0,06; 1,13] 0,50 [0,24; 1,03]
12	8 (66,7)	4 (33,3)	0	
Avatrombopag				-0,33 [-0,67; 0,00] 0,0827
21	7 (33,3)	14 (66,7)	0	
Das OR und das RR wurden auf Basis einer Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel) berechnet. Der p-Wert beruht auf dem Exakten Fisher-Test.				
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

WHO-Blutungsereignisse Grad 1: ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%)	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt, Interaktions-p-Wert: 0,0508				
Ja (N_{gesamt} = 22)				
Placebo				0,10 [0,01; 0,79] 0,28 [0,09; 0,85]
7	5 (71,4)	2 (28,6)	0	
Avatrombopag				-0,51 [-0,91; -0,12] 0,0524
15	3 (20,0)	12 (80,0)	0	
Nein (N_{gesamt} = 27)				
Placebo				1,33 [0,27; 6,50] 1,18 [0,47; 2,93]
10	4 (40,0)	6 (60,0)	0	
Avatrombopag				0,07 [-0,31; 0,46] 1,0000
17	8 (47,1)	9 (52,9)	0	
Das OR und das RR wurden auf Basis einer Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel) berechnet. Der p-Wert beruht auf dem Exakten Fisher-Test.				
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

4.12 Sicherheitsendpunkte

4.12.1 UE, unabhängig vom Schweregrad

UE, unabhängig vom Schweregrad: Geschlecht

Placebo		Avatrombopag		Behandlungseffekt
N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Geschlecht, Interaktions-p-Wert: 0,8278				
Männlich (N_{gesamt} = 18)				
9 5 (55,6)	26,00 [0,00; N/E]	9 8 (88,9)	14,00 [0,00; 82,00]	1,21 [0,36; 4,06] 0,7557
Weiblich (N_{gesamt} = 31)				
8 5 (62,5)	36,50 [1,00; N/E]	23 23 (100,0)	6,00 [3,00; 39,00]	1,45 [0,51; 4,15] 0,4912
<p>Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Das HR wurde adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert. Der p-Wert beruht auf dem HR. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)</p>				

UE, unabhängig vom Schweregrad: Thrombozytenausgangswert

Placebo		Avatrombopag		Behandlungseffekt
N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Thrombozytenausgangswert, Interaktions-p-Wert: 0,0748				
≤ 15 × 10⁹/L (N_{gesamt} = 28)				
10 4 (40,0)	N/E [0,00; N/E]	18 18 (100,0)	6,50 [1,00; 16,00]	2,85 [0,93; 8,74] 0,0668
> 15 × 10⁹/L (N_{gesamt} = 21)				
7 6 (85,7)	13,00 [1,00; 45,00]	14 13 (92,9)	28,00 [1,00; 105,00]	0,69 [0,23; 2,05] 0,5017
<p>Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Das HR wurde adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert. Der p-Wert beruht auf dem HR. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)</p>				

UE, unabhängig vom Schweregrad: Splenektomiert

Placebo		Avatrombopag		Behandlungseffekt
N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Splenektomiert, Interaktions-p-Wert: 0,1364				
Ja (N_{gesamt} = 16)				
5 2 (40,0)	45,00 [6,00; N/E]	11 11 (100,0)	5,00 [0,00; 16,00]	4,05 [0,84; 19,65] 0,0822
Nein (N_{gesamt} = 33)				
12 8 (66,7)	26,00 [1,00; N/E]	21 20 (95,2)	28,00 [5,00; 62,00]	1,03 [0,43; 2,46] 0,9451
<p>Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Das HR wurde adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert. Der p-Wert beruht auf dem HR. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)</p>				

UE, unabhängig vom Schweregrad: ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt

Placebo		Avatrombopag		Behandlungseffekt
N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt, Interaktions-p-Wert: 0,1908				
Ja (N_{gesamt} = 22)				
7 6 (85,7)	26,00 [0,00; 45,00]	15 14 (93,3)	9,00 [0,00; 62,00]	0,86 [0,30; 2,42] 0,7718
Nein (N_{gesamt} = 27)				
10 4 (40,0)	N/E [1,00; N/E]	17 17 (100,0)	14,00 [4,00; 56,00]	2,47 [0,75; 8,16] 0,1387
<p>Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Das HR wurde adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert. Der p-Wert beruht auf dem HR. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)</p>				

4.12.2 Nicht schwere UE

Nicht schwere UE: Geschlecht

Placebo		Avatrombopag		Behandlungseffekt
N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Geschlecht, Interaktions-p-Wert: 0,8278				
Männlich (N_{gesamt} = 18)				
9 5 (55,6)	26,00 [0,00; N/E]	9 8 (88,9)	14,00 [0,00; 82,00]	1,21 [0,36; 4,06] 0,7557
Weiblich (N_{gesamt} = 31)				
8 5 (62,5)	36,50 [1,00; N/E]	23 23 (100,0)	6,00 [3,00; 39,00]	1,45 [0,51; 4,15] 0,4912
<p>Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Das HR wurde adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert. Der p-Wert beruht auf dem HR. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)</p>				

Nicht schwere UE: Thrombozytenausgangswert

Placebo		Avatrombopag		Behandlungseffekt
N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Thrombozytenausgangswert, Interaktions-p-Wert: 0,0748				
≤ 15 × 10⁹/L (N_{gesamt} = 28)				
10 4 (40,0)	N/E [0,00; N/E]	18 18 (100,0)	6,50 [1,00; 16,00]	2,85 [0,93; 8,74] 0,0668
> 15 × 10⁹/L (N_{gesamt} = 21)				
7 6 (85,7)	13,00 [1,00; 45,00]	14 13 (92,9)	28,00 [1,00; 105,00]	0,69 [0,23; 2,05] 0,5017
<p>Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Das HR wurde adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert. Der p-Wert beruht auf dem HR. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)</p>				

Nicht schwere UE: Splenektomiert

Placebo		Avatrombopag		Behandlungseffekt
N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Splenektomiert, Interaktions-p-Wert: 0,1364				
Ja (N_{gesamt} = 16)				
5 2 (40,0)	45,00 [6,00; N/E]	11 11 (100,0)	5,00 [0,00; 16,00]	4,05 [0,84; 19,65] 0,0822
Nein (N_{gesamt} = 33)				
12 8 (66,7)	26,00 [1,00; N/E]	21 20 (95,2)	28,00 [5,00; 62,00]	1,03 [0,43; 2,46] 0,9451
<p>Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Das HR wurde adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert. Der p-Wert beruht auf dem HR. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)</p>				

Nicht schwere UE: ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt

Placebo		Avatrombopag		Behandlungseffekt
N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt, Interaktions-p-Wert: 0,1908				
Ja (N_{gesamt} = 22)				
7 6 (85,7)	26,00 [0,00; 45,00]	15 14 (93,3)	9,00 [0,00; 62,00]	0,86 [0,30; 2,42] 0,7718
Nein (N_{gesamt} = 27)				
10 4 (40,0)	N/E [1,00; N/E]	17 17 (100,0)	14,00 [4,00; 56,00]	2,47 [0,75; 8,16] 0,1387
<p>Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Das HR wurde adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert. Der p-Wert beruht auf dem HR. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)</p>				

4.12.3 Sensitivitätsanalyse: UE, unabhängig vom Schweregrad**Sensitivitätsanalyse: UE, unabhängig vom Schweregrad: Geschlecht**

Placebo		Avatrombopag		Behandlungseffekt
N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Geschlecht, Interaktions-p-Wert: 0,9509				
Männlich (N_{gesamt} = 18)				
9 4 (44,4)	N/E [0,00; N/E]	9 8 (88,9)	14,00 [0,00; 82,00]	1,50 [0,41; 5,49] 0,5388
Weiblich (N_{gesamt} = 31)				
8 5 (62,5)	45,00 [1,00; 70,00]	23 23 (100,0)	7,00 [5,00; 39,00]	1,58 [0,56; 4,44] 0,3839
<p>Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Das HR wurde adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert. Der p-Wert beruht auf dem HR. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)</p>				

Sensitivitätsanalyse: UE, unabhängig vom Schweregrad: Thrombozytenausgangswert

Placebo		Avatrombopag		Behandlungseffekt
N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Thrombozytenausgangswert, Interaktions-p-Wert: 0,2255				
≤ 15 × 10⁹/L (N_{gesamt} = 28)				
10 4 (40,0)	N/E [0,00; N/E]	18 18 (100,0)	7,00 [5,00; 16,00]	2,76 [0,90; 8,46] 0,0760
> 15 × 10⁹/L (N_{gesamt} = 21)				
7 5 (71,4)	45,00 [1,00; N/E]	14 13 (92,9)	28,00 [1,00; 105,00]	1,03 [0,33; 3,19] 0,9578
<p>Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Das HR wurde adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert. Der p-Wert beruht auf dem HR. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)</p>				

Sensitivitätsanalyse: UE, unabhängig vom Schweregrad: Splenektomiert

Placebo		Avatrombopag		Behandlungseffekt
N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Splenektomiert, Interaktions-p-Wert: 0,1935				
Ja (N_{gesamt} = 16)				
5 2 (40,0)	45,00 [6,00; N/E]	11 11 (100,0)	7,00 [0,00; 16,00]	4,32 [0,86; 21,64] 0,0747
Nein (N_{gesamt} = 33)				
12 7 (58,3)	28,00 [1,00; N/E]	21 20 (95,2)	28,00 [5,00; 62,00]	1,27 [0,52; 3,12] 0,5975
<p>Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Das HR wurde adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert. Der p-Wert beruht auf dem HR. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)</p>				

Sensitivitätsanalyse: UE, unabhängig vom Schweregrad: ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt

Placebo		Avatrombopag		Behandlungseffekt
N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
ITP-Begleitmedikation zum Ausgangszeitpunkt, Interaktions-p-Wert: 0,0842				
Ja (N_{gesamt} = 22)				
7 6 (85,7)	26,00 [0,00; 45,00]	15 14 (93,3)	9,00 [1,00; 62,00]	0,83 [0,29; 2,37] 0,7317
Nein (N_{gesamt} = 27)				
10 3 (30,0)	70,00 [1,00; N/E]	17 17 (100,0)	14,00 [4,00; 56,00]	3,64 [0,98; 13,48] 0,0528
<p>Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Das HR wurde adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert. Der p-Wert beruht auf dem HR. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)</p>				

4.12.4 SUE – Gesamtraten

SUE – Gesamtraten: Geschlecht

Placebo		Avatrombopag		Behandlungseffekt
N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Kernstudie 302				
Geschlecht, Interaktions-p-Wert: N/E				
Männlich (N_{gesamt} = 18)				
9 0	N/E	9 0	N/E	N/A
Weiblich (N_{gesamt} = 31)				
8 1 (12,5)	N/E [27,00; N/E]	23 9 (39,1)	228,00 [133,00; N/E]	1,97 [0,23; 16,50] 0,5322
<p>Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses in Tagen basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und wird berechnet als Tag des Ereignisses minus den Tag der ersten Gabe der Studienmedikation. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zensiert basierend auf dem erstmaligen Eintritt eines der folgenden drei Ereignisse: (a) 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation während der Kernstudie, (b) Tag der ersten Dosierung in der Extensionsphase, falls der Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergegangen war, (c) Tag des Studienendes der Kernstudie. Das HR wurde adjustiert nach dem Splenektomie-Status und dem Thrombozytenausgangswert. Der p-Wert beruht auf dem HR. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Subgruppe; n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/A: Nicht anwendbar (<i>Not Applicable</i>); N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)</p>				