

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lusutrombopag (Mulpleo®)

Shionogi GmbH

Modul 4 A

*Zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei
Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, die
sich einem invasiven Eingriff unterziehen müssen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	22
4.2.1 Fragestellung.....	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	23
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	27
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	28
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	33
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	39
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	41
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	42
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	46
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	49
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	49
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	51
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	53
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	54
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	56
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	71
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	72
4.3.1.3.1 Endpunkte– RCT.....	73
4.3.1.3.1.1 Morbidität - RCT.....	75
4.3.1.3.1.2 Sicherheit – RCT.....	114

4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	173
4.3.1.3.2.1	Subgruppenergebnisse auf Einzelstudien-ebene.....	177
4.3.1.3.2.2	Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse.....	185
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	190
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	190
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	190
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	190
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	191
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	191
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	191
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	194
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	194
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	194
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	194
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	194
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	195
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	195
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	197
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	197
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	197
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	197
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	198
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	198
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	198
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	199
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	199
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	200
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	200
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	201
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	208
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	209
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	209
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	209
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	209
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	210
4.6	Referenzliste.....	212
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	216
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	219

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	221
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	222
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	227
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	252
Anhang 4-G : Zusätzliche Analysen	284

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der Studien.....	18
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens	19
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der Studien.....	25
Tabelle 4-4 Übersicht über die Subgruppenanalysen.....	44
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-11: Behandlungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung	75
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und die Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-18: Ergebnisse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung von Randomisierung bis sieben Tage nach dem invasiven Eingriff aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäranalyse: Gesamtpopulation).....	77
Tabelle 4-19: Ergebnisse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung von Randomisierung bis sieben Tage nach dem invasiven Eingriff aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse: PP-Population)	78

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und die Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung von Randomisierung bis sieben Tage nach dem invasiven Eingriff aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse: Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer)	79
Tabelle 4-21: Operationalisierung der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen	82
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Operationalisierung der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäranalyse: Gesamtpopulation)	84
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen während der gesamten Studiendauer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse: Gesamtpopulation)	85
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse: PP-Population)	86
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen während der gesamten Studiendauer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse: PP-Population)	87
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse: Patienten mit 7-tägiger Behandlung).....	88
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen während der gesamten Studiendauer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse Patienten mit 7-tägiger Behandlung).....	89
Tabelle 4-29: Operationalisierung der Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung	92
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung von Randomisierung bis sieben Tage nach dem invasiven Eingriff aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäranalyse).....	94
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung während der gesamten Studiendauer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse: Gesamtpopulation).....	95
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung vor der invasiven Prozedur bis sieben Tage nach dem invasiven Eingriff aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse: PP-Population)	96
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung von Randomisierung bis sieben Tage nach dem	

invasiven Eingriff aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse: Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer)	97
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie	100
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) nach Zeitpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse: PP-Population)	106
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse: PP-Population)	107
Tabelle 4-41: Ergebnisse für die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse Patienten mit 7-tägiger Behandlung)	109
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Dauer des Thrombozytenanstiegs aus RCT für Patienten mit einer Thrombozytenzahl von > 50.000/ μ l mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Studien M0626 und L-PLUS 1 (Zusatzanalyse)	111
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Dauer des Thrombozytenanstiegs aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Studie L-PLUS 2 (Zusatzanalyse)	111
Tabelle 4-44: Operationalisierung der Sicherheit	114
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-46: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-47: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-48: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-49: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-50: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126

Tabelle 4-51: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-52: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-53: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-54: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-55: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Blutungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-56: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie L-PLUS 2.....	156
Tabelle 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie L-PLUS 1	156
Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie M0626.....	159
Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse	163
Tabelle 4-61: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie M0626	166
Tabelle 4-62: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie L-PLUS 1.....	168
Tabelle 4-63: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie M0626	169
Tabelle 4-64 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	175
Tabelle 4-65: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie L-PLUS 2	177
Tabelle 4-66: Detailergebnisse der Subgruppenergebnisse der Studie L-PLUS 2: Subgruppe Invasive Prozedur.....	179
Tabelle 4-67: Detailergebnisse der Subgruppenergebnisse der Studie L-PLUS 2: Subgruppe Behandlungsdauer.....	180
Tabelle 4-68: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie L-PLUS 1	181
Tabelle 4-69: Detailergebnisse der Subgruppenergebnisse der Studie L-PLUS 1: Subgruppe Behandlungsdauer.....	182
Tabelle 4-70: Detailergebnisse der Subgruppenergebnisse der Studie L-PLUS 1: Subgruppe Alter	183

Tabelle 4-71: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie M0626	184
Tabelle 4-72: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626	185
Tabelle 4-73: Detailergebnisse der Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse: Subgruppe Invasive Prozedur	187
Tabelle 4-74: Detailergebnisse der Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse: Subgruppe Behandlungsdauer	189
Tabelle 4-75: Liste der eingeschlossenen Studien und Untersuchungen	190
Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	191
Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	192
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	192
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	192
Tabelle 4-80: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	193
Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	195
Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	195
Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	196
Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	196
Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ...	198
Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	198
Tabelle 4-87: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens	202
Tabelle 4-88: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	208
Tabelle 4-89: Suchstrategie in MEDLINE	217
Tabelle 4-90: Suchstrategie in EMBASE	217
Tabelle 4-91: Suchstrategie in Cochrane Central Register of Controlled Trials	218
Tabelle 4-92: Suchstrategie in clinicaltrials.gov	219
Tabelle 4-93: Suchstrategie in EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	219
Tabelle 4-94: Suchstrategie in ICTRP Search Portal der WHO	220
Tabelle 4-95: Suche in Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency	220
Tabelle 4-96: Suche Webseite des G-BA	220
Tabelle 4-97: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliographische Literaturrecherche)	221

Tabelle 4-98: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)	222
Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie L-PLUS 2.....	228
Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie L-PLUS 1.....	237
Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M0626.....	245
Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie L-PLUS 2	253
Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie L-PLUS 1	261
Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie M0626	269

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: CLD-Patienten mit mehr als einem Eingriff aufgeteilt nach mit oder ohne Thrombozytentransfusion ausgeschlüsselt nach A) Gesamtpopulation, B) Patienten mit hepatozellulärem Karzinom und C) dekompensierter Leberzirrhose und ICD-10-Diagnosen (Mehrfachnennung möglich, Wahl der zehn häufigsten Diagnosecodes; Quelle: Deutsche Analysedatenbank der Gesundheitsforen Leipzig GmbH; Zeitraum von 2013-2019).	33
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Abbildung 4-3: Design der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626	68
Abbildung 4-4: Meta-Analyse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und die Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)	80
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und die Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)	81
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und die Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz).....	81
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff aus RCT (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)	90
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff aus RCT (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)	90
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff aus RCT (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz).....	91
Abbildung 4-10: Meta-Analyse für die Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung aus RCT (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko).....	98
Abbildung 4-11: Meta-Analyse für die Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung aus RCT (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)	98
Abbildung 4-12: Meta-Analyse für die Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung aus RCT (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)	99

Abbildung 4-13: Verlauf der Ansprechrate (erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie) nach Zeitpunkt und Studie (schwarz: Lusutrombopag; grau: Beobachtendes Abwarten; x-Achse: Zeitpunkt der Auswertung [Tag], y-Achse: Prozentualer Anteil der ansprechenden Patienten; A: L-PLUS 2; B: L-PLUS 1; C: M0626; Gesamtpopulation).....	105
Abbildung 4-14: Verlauf der Ansprechrate (erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie) nach Zeitpunkt und Studie (schwarz: Lusutrombopag; grau: Beobachtendes Abwarten; x-Achse: Zeitpunkt der Auswertung [Tag], y-Achse: Prozentualer Anteil der ansprechenden Patienten; A: L-PLUS 2; B: L-PLUS 1; C: M0626; Sensitivitätsanalyse: PP-Population)	109
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) aus RCT (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)	112
Abbildung 4-16: Meta-Analyse für die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) aus RCT (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)	112
Abbildung 4-17: Meta-Analyse für die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) aus RCT (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)	113
Abbildung 4-18: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)	118
Abbildung 4-19: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)	118
Abbildung 4-20: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz).....	119
Abbildung 4-21: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)	119
Abbildung 4-22: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio).....	120
Abbildung 4-23: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz).....	120
Abbildung 4-24: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)	123
Abbildung 4-25: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio).....	123
Abbildung 4-26: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz).....	124
Abbildung 4-27: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)	124

Abbildung 4-28: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)	125
Abbildung 4-29: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)	125
Abbildung 4-30: Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)	128
Abbildung 4-31: Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)	128
Abbildung 4-32: Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz).....	129
Abbildung 4-33: Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)	129
Abbildung 4-34: Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio).....	130
Abbildung 4-35: Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz).....	130
Abbildung 4-36: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko).....	140
Abbildung 4-37: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)	140
Abbildung 4-38: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)	141
Abbildung 4-39: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (mild) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)	141
Abbildung 4-40: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (mild) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)	142
Abbildung 4-41: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (mild) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz).....	142
Abbildung 4-42: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (moderat) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)	143

Abbildung 4-43: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (moderat) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)	143
Abbildung 4-44: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (moderat) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz).....	144
Abbildung 4-45: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (schwer) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)	145
Abbildung 4-46: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (schwer) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)	145
Abbildung 4-47: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (schwer) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz).....	146
Abbildung 4-48: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (SUE) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)	146
Abbildung 4-49: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (SUE) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)	147
Abbildung 4-50: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (SUE) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz).....	147
Abbildung 4-51: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (pre-prozedural) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)	148
Abbildung 4-52: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (pre-prozedural) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)	148
Abbildung 4-53: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (pre-prozedural) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)	149
Abbildung 4-54: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (peri-prozedural) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko).....	149
Abbildung 4-55: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (peri-prozedural) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)	150
Abbildung 4-56: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (peri-prozedural) aus RCT (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)	150

Abbildung 4-57: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (post-prozedural) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko).....	151
Abbildung 4-58: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (post-prozedural) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)	151
Abbildung 4-59: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (post-prozedural) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)	152
Abbildung 4-60: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Thrombose und Thromboembolie aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko).....	154
Abbildung 4-61: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Thrombose und Thromboembolie aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)	154
Abbildung 4-62: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Thrombose und Thromboembolie aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)	155
Abbildung 4-63: Schema der Studie L-PLUS 2.....	235
Abbildung 4-64: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie L-PLUS 2.....	236
Abbildung 4-65: Übersicht über Analysemethoden der primären und sekundären Endpunkte.....	242
Abbildung 4-66: Schema der Studie L-PLUS 1.....	243
Abbildung 4-67: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie L-PLUS 1.....	244
Abbildung 4-68: Übersicht über Analysemethoden der primären und sekundären Endpunkte.....	249
Abbildung 4-69: Schema der Studie M0626.....	251
Abbildung 4-70: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie M0626.....	251

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CLD	Chronic liver disease
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
MTC	Mixed Treatment Comparison
PP-Population	Per Protocol Population
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Lusutrombopag (Mulpleo®) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) – beobachtendes Abwarten – bei der Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen, auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zu ermitteln.

Die Bewertung soll hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit erfolgen.

Datenquellen

Die Bewertung wird auf Grundlage randomisierter kontrollierter klinischer Studien vorgenommen. Hierzu werden alle Studien zu Lusutrombopag im vorliegenden Anwendungsgebiet gelistet, die an die Zulassungsbehörden übermittelt wurden, bzw. an denen Shionogi finanziell beteiligt ist oder war. Um einen vollständigen Studienpool zur Bewertung heranzuziehen, wird zusätzlich eine systematische Recherche durchgeführt. Diese berücksichtigt sowohl die Datenbanken MEDLINE, EMBASE und das Cochrane Central Register of Controlled Trials Cochrane Library als auch die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), und das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal sowie die Internetseite des G-BA. Die Auswahl der relevanten Studien wird anhand von prädefinierten Selektionskriterien durch zwei Reviewer unabhängig voneinander vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der Studien

	Nr.	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1 / A1	Erwachsene mit einer schweren Thrombozytopenie und einer chronischen Lebererkrankung, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen müssen	Patientenpopulation nicht wie definiert
Intervention	E2 / A2	3 mg Lusutrombopag über 7 Tage	Intervention nicht wie definiert
Vergleichstherapie	E3 / A3	Beobachtendes Abwarten	-
Endpunkte	E4 / A4	Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5 / A5	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Keine RCT
Publikationstyp	E6 / A6	Volltextpublikationen, Studienbericht, ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer.	Keine Primärpublikation, kein Studienbericht, Abstracts, Reviews, Poster Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer.
Sprache	E7 / A7	Deutsch oder Englisch	Andere Sprache als Deutsch oder Englisch

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

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens werden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien herangezogen, da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen (Evidenzstufe 1b). Zur Bewertung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise wird zudem das Verzerrungspotenzial der relevanten Studien beurteilt. Gemäß den Vorgaben der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) werden dabei sowohl endpunktübergreifende als auch endpunktspezifische Aspekte berücksichtigt.

Die drei vorliegenden RCTs L-PLUS 2, L-PLUS1 sowie M0636 sind gemäß dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement dargestellt (Anhang 4-E). Das Verzerrungspotenzial ist sowohl auf Studienebene, als auch auf Endpunktebene gemäß den Anforderungen in Anhang 4-F bewertet. Das Design und die Methodik der Studien sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 beschreiben. Die Studienergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 zunächst für jede der Einzelstudien dargestellt. Da zur Bewertung drei randomisierte kontrollierte Studien herangezogen werden, auf die diese Kriterien zutreffen, werden die Ergebnisse zusätzlich in einer Metaanalyse zusammengefasst. Die Heterogenität der Effektschätzer ist anhand statistischer Heterogenitätstests und des Heterogenitätsmaßes I^2 untersucht. Dabei wurde aufgrund der geringen Anzahl an Studien stets ein Model mit festen Effekten verwendet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die nachfolgende Tabelle 4-2 zeigt eine Übersicht der einzelnen Endpunkte und die zugrunde liegenden Ergebnisse der Studien sowie das daraus abgeleitete Ausmaß des Zusatznutzens. In Fällen, bei denen die Meta-Analyse keinen Hinweis auf Heterogenität liefert, werden die Ergebnisse der Meta-Analyse zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (Tabelle 4-2). Die Einzelergebnisse der Studien sind in diesem Fall ergänzend dargestellt. In einigen Fällen kann eine mögliche Heterogenität der Studienergebnisse nicht ausgeschlossen werden. In diesen Fällen dient eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien zur Ableitung des Zusatznutzens.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens

L-PLUS 2	L-PLUS 1	M0626	Meta-Analyse	Ableitung des Zusatznutzens
RR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert I ² ; Heterogenitäts-p-Wert	
Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und die Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung				
2,27 [1,65; 3,12] < 0,0001	5,99 [2,83; 12,65] < 0,0001	4,08 [1,25; 13,34] 0,0014	2,70 [2,03; 3,59] < 0,01 66 %; 0,05	beträchtlicher Zusatznutzen
Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff				
2,20 [1,61; 3,00] < 0,0001	6,16 [2,92; 13,00] < 0,0001	4,08 [1,25; 13,34] 0,0014	2,63 [1,99; 3,48] < 0,01 71 %; 0,03	beträchtlicher Zusatznutzen
Vermeidung von Thrombozytentransfusionen während der gesamten Studiendauer				
2,20 [1,60; 3,04] < 0,0001	6,16 [2,92; 13,00] < 0,0001	4,08 [1,25; 13,34] 0,0014	NB	beträchtlicher Zusatznutzen
Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung				
1,01 [0,99; 1,03] 0,3105	0,98 [0,94; 1,02] 0,2994	NB	1,02 [0,96; 1,07] 0,18 43 %; 0,57	kein größerer oder geringerer Nutzen
Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen)				
5,00 [3,03; 8,27] < 0,0001	11,91 [4,00; 35,44] < 0,0001	10,61 [1,28; 88,19] 0,0008	5,26 [3,49; 7,93] < 0,01 0 %; 0,71	beträchtlicher Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse				
0,97 [0,73; 1,28] 0,8490	0,90 [0,78; 1,03] 0,0979	NB	0,91 [0,81; 1,03] 0,15	kein größerer oder geringerer Nutzen

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

L-PLUS 2	L-PLUS 1	M0626	Meta-Analyse	Ableitung des Zusatznutzens
RR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert I ² ; Heterogenitäts-p-Wert	
			0 %; 0,64	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
1,02 [0,37; 2,80] 0,9707	0,48 [0,11; 2,05] 0,1951	0,76 [0,11; 5,42] 0,8185	0,79 [0,37; 1,70] 0,55 0 %; 0,71	kein größerer oder geringerer Nutzen
Schwere unerwünschte Ereignisse				
0,81 [0,22; 2,94] 0,7535	1,05 [0,68; 1,61] 0,6930	0,87 [0,57; 1,34] 0,6886	0,95 [0,70; 1,27] 0,72 0 %; 0,81	kein größerer oder geringerer Nutzen
UESI – Blutung				
0,66 [0,17; 2,63] 0,3150	0,64 [0,29; 1,38] 0,1523	0,68 [0,37; 1,24] 0,1634	0,66 [0,42; 1,04] 0,08 0 %; 0,99	kein größerer oder geringerer Nutzen
UESI – Blutung (mild)				
1,47 [0,24; 9,15] 0,6342	0,57 [0,25; 1,29] 0,1310	0,54 [0,28; 1,05] 0,0197	0,59 [0,36; 0,97] 0,03872 0 %; 0,59	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
UESI – Thrombosen und Thromboembolien				
1,02 [0,15; 6,99] 0,9876	0,91 [0,10; 8,05] 0,9502	0,25 [0,01; 4,23] 0,2207	0,75 [0,20; 2,78] 0,67 0 %; 0,73	kein größerer oder geringerer Nutzen
RR: Risk Ratio; KI: Konfidenzintervall; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; NB: nicht berechenbar				

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Insgesamt ist die Aussagesicherheit des Zusatznutzens von Lusutrombopag aufgrund der hohen Evidenzstufe sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene und aufgrund der konsistenten Ergebnisse anhand von patientenrelevanten Endpunkten der einzelnen Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 sowie der Meta-Analyse als **Beleg** einzustufen.

Gemäß den Kriterien des AM-NutzenV ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Lusutrombopag als **beträchtlich** einzustufen, da im Vergleich zu beobachtendem Abwarten als zVT ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil bei der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten

Blutung sowie bei milden Blutungen erreicht wird. Diese Verbesserung wird auch durch das Sicherheitsprofil von Lusutrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten als zVT nicht limitiert. Die Betrachtung der Subgruppen zeigt einen konsistenten Behandlungseffekt von Lusutrombopag gegenüber der zVT, so dass keine Einschränkung des Zusatznutzens auf Basis von Subgruppenanalysen in Frage kommt.

In der Zusammenschau ergibt sich daher für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet, der Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen, ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Lusutrombopag gegenüber der zVT.

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.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Lusutrombopag (Mulpleo®) gegenüber der zVT – beobachtendes Abwarten – bei der Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen, auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zu ermitteln.

Die Bewertung soll hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit erfolgen. Die Operationalisierung der Endpunkte und Angaben zur Validität erfolgen in Abschnitt 4.2.5.2.

Die vorliegende Evidenz wird nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin systematisch zusammengestellt und auf ihre Aussagekraft hin bewertet. Die formulierte medizinische Fragestellung ist die Basis für die Ableitung der Ein- und Ausschlusskriterien für bewertungsrelevante Studien. Die in der Fragestellung enthaltenen Konkretisierungen zu Patientenpopulation, Intervention, Komparator, Endpunkten und Studientypen werden im folgenden Abschnitt 4.2.2 detailliert dargestellt.

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.

Entsprechend den Vorgaben und den Standards der evidenzbasierten Medizin werden zur Definition der Kriterien für den Einschluss von Studien, die für die Nutzenbewertung von Lusutrombopag relevant sind, folgende Aspekte berücksichtigt:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientyp
- Dokumentationstyp

Die Festlegung der Kriterien richtet sich nach der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lusutrombopag.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie und einer chronischen Lebererkrankung, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen [1].

Intervention

Die Intervention ist Lusutrombopag. Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung für Lusutrombopag 3 mg 1× täglich über insgesamt 7 Tage [1]. Die invasive Prozedur soll erst ab Tag 9 nach dem Beginn der Lusutrombopag-Behandlung durchgeführt werden [1].

Vergleichstherapie

Der Studienkomparator ist die vom G-BA festgelegte zVT: beobachtendes Abwarten [2].

Wie in der Niederschrift festgehalten, ist die Gabe von Thrombozytenkonzentraten, sofern indiziert, sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe möglich [2].

Endpunkte

Als Zielgrößen zum Nachweis des Zusatznutzens sollen patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die nach der Verfahrensordnung des G-BA den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zuzuordnen sind.

Studientyp

Für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung sollen randomisierte kontrollierte Studien (*Randomized Controlled Trials*, RCTs) herangezogen werden. Bei Verfügbarkeit mindestens einer geeigneten RCT werden Studien einer niedrigeren Evidenzstufe aus der Bewertung ausgeschlossen. Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen sowie gesundheitsökonomische oder andere biomathematische Modellrechnungen bleiben unberücksichtigt. Eine Einschränkung aufgrund der Studiendauer wurde nicht vorgenommen. Dies ist mit der Besonderheit des Anwendungsgebietes (d. h. der Einnahme vor einem operativen Eingriff) begründet.

Dokumentationstyp

Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht, noch ein ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar sind, werden aus der Bewertung ausgeschlossen, da bei Fehlen umfassender Informationen das Verzerrungspotenzial und die Ergebnissicherheit der Studie nicht bewertet werden können. Ausgeschlossen werden außerdem Sekundärpublikationen, die über die in den Studienberichten/Originalpublikationen dargestellten Daten hinaus keine neuen Informationen enthalten, sowie Übersichtsarbeiten und andere Publikationen, die unsystematisch Ergebnisse anderer Studien berichten, kommentieren oder zusammenfassen.

Zusammenfassende Übersicht

Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der Studien für die Nutzenbewertung ist in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der Studien

	Nr.	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1 / A1	Erwachsene mit einer schweren Thrombozytopenie und einer chronischen Lebererkrankung, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen müssen	Patientenpopulation nicht wie definiert
Intervention	E2 / A2	3 mg Lusutrombopag über 7 Tage	Intervention nicht wie definiert
Vergleichstherapie	E3 / A3	Beobachtendes Abwarten	-
Endpunkte	E4 / A4	Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5 / A5	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Keine RCT
Publikationstyp	E6 / A6	Volltextpublikationen, Studienbericht, ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer.	Keine Primärpublikation, kein Studienbericht, Abstracts, Reviews, Poster Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer.
Sprache	E7 / A7	Deutsch oder Englisch	Andere Sprache als Deutsch oder Englisch

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.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Sie zielt darauf ab, alle Publikationen zu Lusutrombopag zu erfassen.

Für jede Recherche wurde eine für die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategie verwendet. Diese wurde in Blöcken, getrennt nach Intervention und Studientyp, aufgebaut. Es wurde keine Einschränkung hinsichtlich des Komparators, der Indikation, des Publikationsjahres oder der Sprache vorgenommen, um eine möglichst sensitive Suche zu gewährleisten. In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE erfolgte mit Hilfe des validierten Filters nach Wong et al. [3] eine Einschränkung auf RCT.

Die Suche erfolgte am 24.09.2021. Alle Suchstrategien und die vollständigen Rechercheergebnisse sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Da der Zusatznutzen allein auf Basis RCT bewertet wird, erfolgte keine Suche nach RCTs für einen indirekten Vergleich, nach nicht randomisierten Studien oder nach weiteren Untersuchungen.

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/anzneimittel-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.

Um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden, erfolgte die Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR, und ICTRP Search Portal.

Um die Sensitivität der Suche so hoch wie möglich zu halten, wurden die Suchbegriffe auf Lusutrombopag und Synonyme des Wirkstoffnamens beschränkt. Beschränkungen der Recherchestrategien auf die Indikation oder die Studienphase wurden nicht vorgenommen.

Die Recherche wurde am 24.09.2021 durchgeführt. Alle Suchstrategien und die vollständigen Rechercheergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

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

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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

zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Den oben genannten Vorgaben entsprechend wurde auf der Website des G-BA eine Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lusutrombopag durchgeführt. Als Suchbegriffe wurden gemäß den oben genannten Angaben die Namen sowie NCT-Nummern der bereits identifizierten Studien (L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626) verwendet.

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.

Aus den Ergebnissen der in Abschnitt 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte wurden zunächst unter Verwendung einer Literaturverwaltungs-Software die Duplikate entfernt.

Anschließend wurden die Ergebnisse auf Basis von Titel und Abstract anhand der prädefinierten Selektionskriterien (vgl. Tabelle 4-3) bewertet. Treffer, die mindestens eines der Einschlusskriterien nicht erfüllen oder mindestens eines der Ausschlusskriterien erfüllen, wurden ausgeschlossen. Die verbleibenden Ergebnisse wurden auf Grundlage ihrer Volltexte ebenfalls anhand der prädefinierten Selektionskriterien bewertet.

Die Bewertung erfolgte durch zwei unabhängige Personen. Eine abweichende Bewertung wurde durch Diskussion und, falls erforderlich, durch Hinzunahme einer weiteren unabhängigen Person aufgelöst und ein Konsens gebildet.

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.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte der Ergebnisse erfolgte sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene nach der vorgegebenen Methodik. Entsprechend wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene, sowie auf Endpunktebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Die detaillierten Ergebnisse der Bewertung sind 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 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards. Ausführliche Informationen zu den Items 2b bis 14 wurden dem Studienprotokoll bzw. dem Studienbericht entnommen und sind zusammen mit der Darstellung des Patientenflusses (Flow-Chart) in Anhang 4-E dokumentiert.

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.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 8. November 2018 stattgefunden (Beratungsanforderung 2018-B-194). Die Ergebnisse des Beratungsgesprächs sind in der finalen Niederschrift festgehalten [1]. Der G-BA hat für Lusutrombopag, ausgehend vom geplanten Anwendungsgebiet, der Behandlung der Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen, die folgende zVT bestimmt:

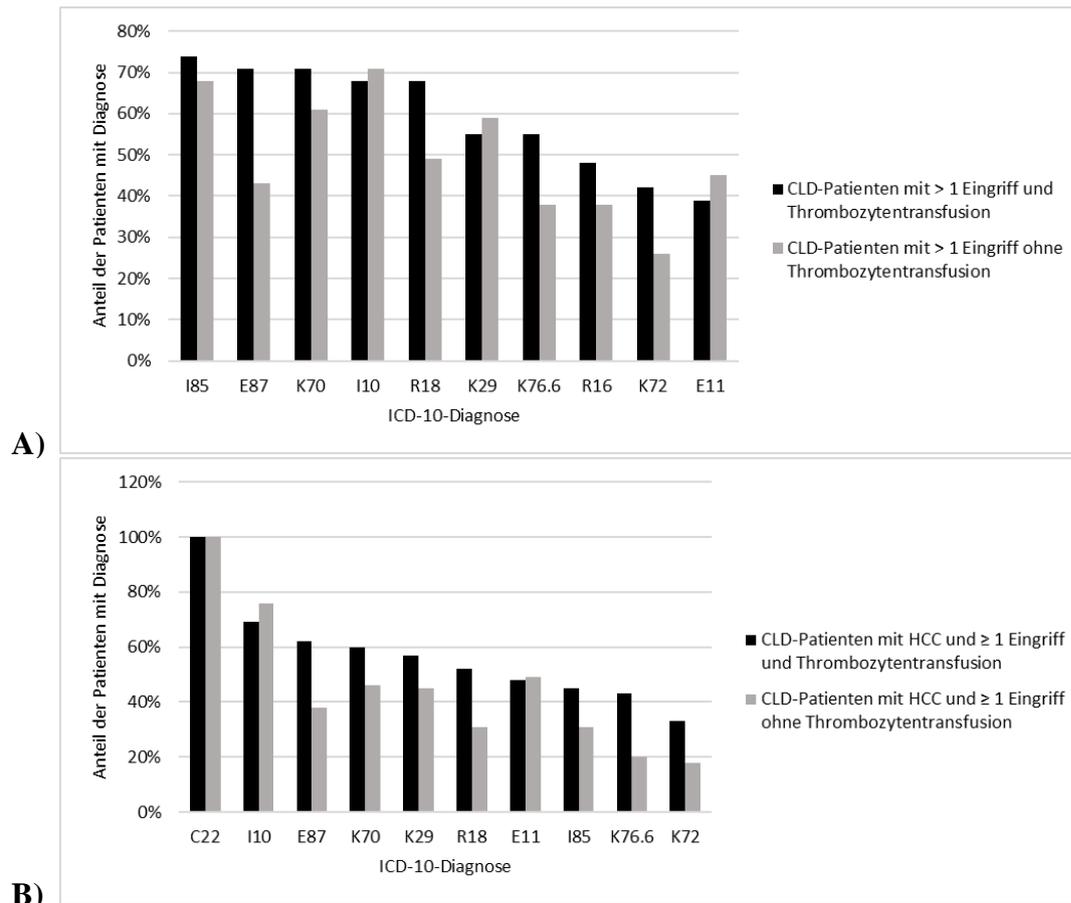
- **Beobachtendes Abwarten⁵**

Während Lusutrombopag prophylaktisch vor der geplanten invasiven Prozedur und über insgesamt 7 Tage eingenommen wird [1], erfolgt die Transfusion von Thrombozytenkonzentrat entweder prophylaktisch, in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit der invasiven Prozedur, oder therapeutisch, im Falle einer akuten Blutung [1].

Es lassen sich anhand der aktuell verfügbaren Leitlinien keine einheitlichen Kriterien für die Transfusionsbedürftigkeit von Patienten ableiten. Das Blutungsrisiko während eines Eingriffs und somit die Notwendigkeit einer Thrombozytentransfusion ist patientenindividuell unterschiedlich. Dies ist von verschiedenen Faktoren abhängig, u. a. vom gesundheitlichen Zustand des Patienten, dem geplanten invasiven Eingriff, dem Umfang des Eingriffes, der Patientenhistorie, der Begleitmedikation und den Komorbiditäten. Um weitere potenzielle Faktoren für die Notwendigkeit einer Thrombozytentransfusion zu identifizieren wurde eine Analyse von Abrechnungsinformationen von GKV-Versicherten (Deutsche Analysedatenbank der Gesundheitsforen Leipzig GmbH) durchgeführt. Es konnten aber keine relevanten Faktoren identifiziert werden, aus denen sich die Transfusionsbedürftigkeit der Patienten ableiten lässt. In den RCTs wurde von jedem Studienarzt patientenindividuell entschieden, ob eine prophylaktische Thrombozytentransfusion vor dem invasiven Eingriff für den jeweiligen Patienten indiziert ist.

Die folgenden Abbildungen zeigen beispielhaft für zwei Patientenpopulationen mit hohem Blutungsrisiko (CLD-Patienten, die sich mehr als einem Eingriff unterziehen müssen und CLD-Patienten mit hepatozellulärem Karzinom), dass beispielsweise anhand von spezifischen Komorbiditäten keine Transfusionsbedürftigkeit der Patienten abgeleitet werden kann.

⁵ Bedarfweise erfolgt eine prophylaktische oder therapeutische Thrombozytentransfusion



B) Abbildung 4-1: CLD-Patienten mit Eingriff aufgeteilt nach mit oder ohne Thrombozytentransfusion ausgeschlüsselt nach A) CLD-Patienten mit mehr als einem Eingriff und B) CLD-Patienten mit hepatozellulärem Karzinom und ICD-10-Diagnosen (Mehrfachnennung möglich, Wahl der zehn häufigsten Diagnosecodes⁶; Quelle: Deutsche Analysedatenbank der Gesundheitsforen Leipzig GmbH; Zeitraum von 2013-2019).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

⁶ I85: Ösophagusvarizen; E87: Sonstige Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes sowie des Säure-Basen-Gleichgewichts; K70: Alkoholische Leberkrankheit; I10: Essentielle (primäre) Hypertonie; R18: Aszites; K29: Gastritis und Duodenitis; K76.6: Portale Hypertonie; R16: Hepatomegalie und Splenomegalie; K72: Leberversagen; E11: Typ 2 Diabetes mellitus; C22: Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge

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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In Abschnitt 4.3.1.2 sind die Patientencharakteristika der Studienpopulationen der für die Bewertung relevanten Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 dargestellt.

Im Rahmen der relevanten Studien wurden Angaben zur Demographie, Anamnese, geplanten invasiven Prozedur und zum physischen Zustand der Patienten erfasst. Zu den demographischen Charakteristika zählen unter anderem Geschlecht, Alter, Gewicht und Ethnie. Indikationsspezifisch relevante Angaben zur Anamnese sind die Ätiologie der chronischen Lebererkrankung, Child-Pugh-Klassifizierung, Thrombozytenzahl, Transfusionsanamnese, sowie das Vorliegen von Blutungen, Varizen, einer Splenomegalie oder eines Aszites. Der physische Zustand der Patienten wurde mit Hilfe des ECOG-Status (Eastern Cooperative Oncology Group) erfasst.

Die erhobenen Angaben zur Blutungsanamnese, geplanten invasiven Prozedur und zum physischen Zustand des Patienten sind in der vorliegenden Indikation von besonderer Relevanz, da der Untersucher auf ihrer Basis die Indikation für die Therapie der schweren Thrombozytopenie gestellt hat. Dies entspricht den Empfehlungen der relevanten Leitlinie der Bundesärztekammer [4], die besagt, dass die Indikationsstellung zur Thrombozytentransfusion u. a. von „Thrombozytenzahl und -funktion, der Blutungssymptomatik [...], dem Blutungsrisiko sowie der Grunderkrankung“ abhängt. Es wird zudem beschrieben, dass es in „Einzelfällen notwendig [sei], bei gestörter Thrombozytenfunktion oder zusätzlichen Gerinnungsstörungen bei höheren als in den Empfehlungen angegebenen Grenzwerten Thrombozyten zu transfundieren.“ [4].

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Als patientenrelevant werden Effekte verstanden, die die Gefühle, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betreffen [5]. In die vorliegende Nutzenbewertung werden patientenrelevante Endpunkte eingeschlossen, die dazu geeignet sind, Aussagen hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands und der Verringerung von Nebenwirkungen zu treffen.

Alle im Dossier betrachteten Endpunkte sind patientenrelevante Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet und werden im Folgenden näher beschrieben.

Morbidität

- Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung
 - Vermeidung von Thrombozytentransfusionen
 - Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung
- Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwere UE
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)
 - Blutung
 - Thrombose- und Thromboembolie
- Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)
- Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Die Patientenrelevanz, Validität und relevante Unterschiede hinsichtlich der Operationalisierung der einzelnen Endpunkte zwischen den drei randomisierten kontrollierten Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 sind nachfolgend ausgeführt.

Morbidität

Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung

Der primäre Kombinationsendpunkt der Studie L-PLUS 2 besteht aus zwei Komponenten, die nachfolgend beschrieben werden.

Vermeidung von Thrombozytentransfusionen

Jede Thrombozytentransfusion entspricht einem invasiven Eingriff zur Transplantation von Thrombozyten von einem Spender auf einen Empfänger. Im Rahmen dieses Eingriffs können UE auftreten, die mild, moderat, schwerwiegend oder sogar tödlich sind. Zu den schwerwiegenden Transfusionsreaktionen im Zusammenhang mit Thrombozytentransfusionen gehören u. a. die akute (allergische) oder hämolytische Transfusionsreaktion, transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz, transfusionsbedingte bakterielle oder virale Infektion, transfusionsassoziierte Volumenüberladung, Fehltransfusion, transfusionsbedingte Dyspnoe und posttransfusionelle Purpura [6, 7]. Des Weiteren gibt es Unsicherheiten bezüglich der Dosierung, der Wirkdauer sowie der heterogenen Wirksamkeit (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Da die Vermeidung von Transplantationen, invasiven Eingriffen und UE patientenrelevant sind, ist auch die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen patientenrelevant.

In den relevanten Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 wird die Indikation zur Thrombozytentransfusion unter Berücksichtigung der umfassenden Anamnese des Patienten, seiner individuellen Risikofaktoren, der Invasivität des Eingriffs und des Gefährdungspotenzials des Patienten im Falle einer Blutung gestellt. Da dies den Vorgaben der aktuellen Leitlinie der Bundesärztekammer [4] entspricht, ist dieser Endpunkt valide.

Die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen ist operationalisiert als der Anteil der Patienten, der keine Thrombozytentransfusion benötigt. Die Erhebung erfolgte für den Zeitraum von der Randomisierung bis zur geplanten invasiven Prozedur, sowie für den gesamten Zeitraum der Studie. Die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor der invasiven Prozedur ist der primäre Endpunkt der Studien L-PLUS 1 und M0626. Die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen bis 7 Tage nach der invasiven Prozedur ist die erste der beiden Komponenten des kombinierten primären Endpunkts der Studie L-PLUS 2. Um die Daten der Studien vergleichen und meta-analytisch zusammenfassen zu können, wurde für die L-PLUS 2 Studie eine post hoc Analyse entsprechend der Kriterien der L-PLUS 1 und M0626 Studie durchgeführt.

Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung

Jede Blutung stellt ein unerwünschtes Ereignis dar. Nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ist eine Blutung, deren Therapie nach einer Notfalltherapie bzw. Transfusion verlangt, ein CTCAE Grad 3 oder 4 [8]. Da die Notwendigkeit einer Notfalltherapie bereits die patientenrelevante direkte bzw. unmittelbare Konsequenz in der klinischen Versorgung einer relevanten Blutung verkörpert, ist die Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung patientenrelevant.

Dieser Endpunkt ist validiert, da die CTCAE einen international anerkannten Standard zur Einteilung der Schweregrade von unerwünschten Ereignissen darstellt.

Die Notfalltherapie einer akuten Blutung ist in den Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 operationalisiert als Thrombozytentransfusion zur Therapie einer Blutung. In der Studie L-PLUS 2 war im Falle einer Blutung auch die Transfusion von Blutkomponenten, Plasma-derivaten oder Volumenexpandern als Notfalltherapie erlaubt.

In der Studie L-PLUS 2 ist die Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung, neben der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem geplanten invasiven Eingriff, die zweite Komponente des primären Endpunkts. In den Studien L-PLUS 1 und M0626 ist die Notfalltherapie einer akuten Blutung a priori im Studienprotokoll festgelegt. Die Auswertung als Endpunkt war a priori jedoch nicht geplant worden und erfolgte daher erst post hoc.

Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen)

Die schwere Thrombozytopenie ist nach den CTCAE ein unerwünschtes Ereignis des Grades 3 oder 4 [8] und hat in der klinischen Versorgung direkte und unmittelbare Konsequenzen, die sowohl therapie relevant als auch patienten relevant sind. Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie und einer chronischen Lebererkrankung haben ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko, dass sowohl im Alltag als auch bei der Behandlung der Grunderkrankung, z. B. im Rahmen der Planung von diagnostischen oder therapeutischen invasiven Eingriffen, berücksichtigt werden muss und regelmäßige Kontrolluntersuchungen in kurzen Abständen erfordert. Da die schwere Thrombozytopenie ein unerwünschtes Ereignis des CTCAE Grades 3 oder 4 darstellt und in der klinischen Versorgung direkte und unmittelbare patientenrelevante Konsequenzen hat, ist auch die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie patienten relevant. In ähnlicher Weise hat der G-BA in einer früheren Nutzenbewertung die Patientenrelevanz der Neutropenie der CTCAE Grade 3 und 4 begründet [9].

Die Diagnostik, Überwachung und Kontrolle des Therapieerfolgs erfolgt laborchemisch nach internationalen Standards und ist daher valide.

Die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie ist in den drei relevanten Studien operationalisiert als ein Anstieg der Thrombozytenzahl auf über 50.000/ μ l und um mindestens 20.000/ μ l im Vergleich zum Ausgangswert.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse haben einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind damit als Endpunkt unmittelbar patienten relevant. Sie reflektieren vor allem in Form der therapieassoziierten, unerwünschten Ereignisse die Sicherheit der Therapie (therapiebedingte Morbidität), wobei Klassifikation, Schwere und Häufigkeit der Ereignisse Kriterien zur Differenzierung darstellen. Ergänzend zu den Wirksamkeitsendpunkten dient die Dokumentation unerwünschter Ereignisse der Nutzen-Risiko-Bewertung.

Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse in den für die Bewertung relevanten Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 erfolgt gemäß internationalen Standards und ist daher valide. Nach der Definition der International Conference on Harmonization (ICH) ist ein unerwünschtes Ereignis definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis eines Patienten oder Teilnehmer einer klinischen Studie, der mit einem pharmazeutischen Produkt behandelt wurde, und welches nicht zwangsläufig einen kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung haben muss.

Zur vorliegenden Nutzenbewertung werden die Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch oder zum Tod führen, sowie unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse umfasst alle unerwünschten medizinischen Ereignisse, die nach Verabreichung eines Arzneimittels innerhalb der Studie auftreten, dabei jedoch nicht ursächlich mit der Behandlung in Zusammenhang stehen müssen. Die Erhebung umfasst das gesamte Sicherheitsprofil und schließt auch anomale Laborbefunde mit ein.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist definiert als ein unerwünschtes Ereignis, das eines der folgenden Ereignisse zur Folge hat:

- Tod
- lebensbedrohliche Situation
- Notwendigkeit einer Hospitalisierung oder der Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung
- anhaltende oder signifikante Beeinträchtigung/Unfähigkeit
- angeborene Anomalie oder Geburtsfehler
- ein wichtiges medizinisches Ereignis

Wichtige medizinische Ereignisse, die keine der oben genannten Ereignisse zu Folge haben, die jedoch eine medizinische Intervention erfordern, um eines der Ereignisse zu verhindern werden ebenfalls als SUE berichtet.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Der Schweregrad eines UE wird vom behandelnden Prüfarzt in drei Kategorien eingeteilt: mild, moderat und schwer⁷. Dabei ist ein schweres unerwünschtes Ereignis definiert durch eine Unterbrechung der täglichen Aktivität des Patienten oder ein klinisch signifikanter Effekt.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Blutungen

Als UE von speziellem Interesse werden Blutungen separiert betrachtet. Unerwünschte Ereignisse, die mit Blutungen in Zusammenhang stehen werden mithilfe des Standardisierten MedDRA Query (SMQ) untersucht. Dabei wurde von dem SMQ „Blutungen“ lediglich das

⁷ Mild: Ein Ergebnis oder ein Symptom geringer Stärke, das die täglichen Aktivitäten nicht beeinflussen. Moderat: Das Ereignis ist unangenehm und beeinflusst die täglichen Aktivitäten oder den klinischen Status. Schwer: Das Ereignis führt zu einer Unterbrechung der täglichen Aktivitäten oder zeigt einen signifikanten klinischen Effekt.

Unter-SMQ „Blutungsbegriffe (ausschl. Laborbegriffe) (20000039)“ herangezogen und sämtliche „Blutungs-Laborbegriffe“ ausgeschlossen [10].

Thrombosen und Thromboembolien

Als UE von speziellem Interesse werden auch Thrombose und Thromboembolien betrachtet. Zur Analyse von Thrombose-assoziierten Ereignissen wird das SMQ „Embolie- und Thromboseereignisse (20000081)“ untersucht. Dabei werden alle drei Unter-SMQs „Embolie- und Thromboseereignisse, arteriell (20000082)“, „Embolie- und Thromboseereignisse, ohne Gefäßangabe und gemischt arteriell/venös (20000083)“ und „Embolie- und Thromboseereignisse, venös (20000084)“ berücksichtigt [10].

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Unerwünschte Ereignisse werden außerdem nach SOC und PT dargestellt, wenn in mindestens 10 % der Patienten ein Ereignis in mindestens einem der Behandlungsarme beobachtet wurde. Schwerwiegende, sowie schwere unerwünschte Ereignisse werden nach SOC und PT dargestellt, wenn bei mindestens 5 % der Patienten ein Ereignis in mindestens einem der Behandlungsarme beobachtet wurde.

4.2.5.2.3 Erläuterungen zu verwendeten statistischen Methoden

Für alle Endpunkte erfolgt die Angabe der Anzahl der Studienteilnehmer (N) sowie der Anzahl der Patienten mit Ereignis (Responder) (n (%)). Der Behandlungseffekt wird mithilfe der Effektschätzer des Odds Ratio (OR), Risk Ratio (RR), und Risikodifferenz (RD), jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) und zweiseitigem p-Wert, angegeben. In der ITT-Population wurden Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder angenommen. Um die Auswirkungen von fehlenden Werten zu überprüfen wurde in einer Sensitivitätsanalyse zusätzlich die Per-Protocol-Population (PP-Population) ausgewertet (siehe Abschnitt 4.2.5.4)

Die Analyse der Morbiditätspunkte erfolgt anhand der Gesamtpopulation. Stratifiziert wurde in der Studie M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und in den Studien L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur. Die Sicherheitspunkte sind mithilfe der Safety-Population 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 Heterogenitätsschätzung⁸ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁹ 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^{10, 8} 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.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt auf Basis von drei randomisierten kontrollierten Studien mit hoher Ergebnissicherheit. Da diese Studien aus medizinischer und methodischer Sicht hinreichend vergleichbar sind, wurden die Ergebnisse in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst.

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Aufgrund der geringen Zahl von Einzelstudien werden für die meta-analytische Zusammenfassung der Studienergebnisse grundsätzlich Modelle mit festen Effekten verwendet. Zur Durchführung dieser Analysen wird die Statistik-Software R, Version 3.5.3 mit dem Paket Meta, Version 4.9-5 verwendet (Schwarzer, 2018; The R Core Team, 2017). Die Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgte mithilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert). Ergänzend wird die I²-Statistik dargestellt. Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den drei relevanten Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 werden mittels Forest-Plots zusammenfassend dargestellt. Von einer statistischen Zusammenfassung wird abgesehen, falls der Heterogenitätstest einen p-Wert unter 0,05 liefert. Jedoch kann auch in diesem Fall bei gleichgerichteten Effekten die Berechnung eines zusammenfassenden Effektschätzers sinnvoll sein. Erscheint eine meta-analytische Zusammenfassung nicht sinnvoll, so erfolgt die Zusammenfassung der Studienergebnisse qualitativ.

Bei der Berechnung der Schätzer der Einzelstudien wurde eine Nullzellenkorrektur durchgeführt. Die Schätzer der Einzelstudien wurden meta-analytisch zusammengefasst. Für einige Endpunkte lagen für die meta-analytische Zusammenfassung lediglich die bereits gerundeten Konfidenzintervallgrenzen vor. Für die Meta-Analyse wurden aus diesen der Standardfehler (SE) berechnet. Bei der Berechnung des Odds Ratio (OR) und Risk Ratio (RR) ist an dieser Stelle das Logarithmieren der Grenzen notwendig. Einige wenige Grenzen lagen jedoch aufgrund der Rundung bei 0,00. Da dieser Wert nicht logarithmiert werden kann, wurde dieser Wert (0,00) durch einen angenommenen Wert von 0,001 ersetzt. Die Interpretierbarkeit des Ergebnisses kann jedoch dadurch beeinflusst werden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Analyse während der gesamten Studiendauer

Bei den Endpunkten Vermeidung von Thrombozytentransfusionen sowie Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung wird neben der Analyse bis zum Zeitpunkt der invasiven Prozedur eine zusätzliche Analyse über die gesamte Studiendauer durchgeführt und als Sensitivitätsanalyse präsentiert.

Analyse der Per-Protocol (PP)-Population

Zur Einschätzung der Robustheit der Studienergebnisse sind für die Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für die primären Endpunkte a priori Sensitivitätsanalysen geplant worden. Diese umfassen in allen relevanten Studien eine Auswertung des primären Endpunkts für die PP-Population analog zur Hauptanalyse. Um die Robustheit der Studienergebnisse zusätzlich über die gesamten Studien zu ermitteln, wurde diese Auswertung post hoc für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt und dargestellt.

Analyse der Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer

In den drei Studien wurde bei der Behandlung mit Lusutrombopag ein Stopp-Kriterium umgesetzt. Gemäß diesem wurde an den Tagen 5, 6 und 7 der Gabe der Studienmedikation die Thrombozytenzahl kontrolliert. Insofern ein Patient bereits eine Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{l}$ bei einem Anstieg um $\geq 20.000/\mu\text{l}$ gegenüber dem Ausgangswert zeigte und damit das Stopp-Kriterium erreicht hatte, erhielt er keine weitere Studienmedikation. Das Stopp-Kriterium entspricht auch dem Response-Kriterium für eine erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie. Patienten, bei denen das Stopp-Kriterium umgesetzt wurde, sind dementsprechend bereits an den Tagen 5, 6 oder 7 Responder und konnten aufgrund des guten Ansprechens die Studienmedikation absetzen.

Um die Robustheit der Studienergebnisse im Hinblick auf die Behandlungsdauer der Patienten zu prüfen, wurde eine zusätzliche post hoc Sensitivitätsanalyse berechnet, die lediglich Patienten mit 7-tägiger Behandlung miteinbezieht. Diese Patienten wurden dementsprechend konform mit der finalen Fachinformation behandelt.

Um die Robustheit der Studienergebnisse zusätzlich über die gesamten Studien zu ermitteln, wurde diese Auswertung post hoc für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt und dargestellt.

Weitere Sensitivitätsanalysen

Um die Auswirkungen von fehlenden Daten, vorzeitiger Beendigung der Studie und Patienten, die sich keiner invasiven Prozedur unterziehen, zu bestimmen, wurden für den primären Endpunkt der Studie L-PLUS 2 zwei zusätzliche Sensitivitätsanalysen a priori festgelegt. In der ersten Analyse wurde davon ausgegangen, dass alle Patienten der Gesamtpopulation den primären Endpunkt erreicht haben, die einen ausreichenden Anstieg der Thrombozytenzahl zeigen, ohne jedoch die invasive Prozedur zu erhalten. In der zweiten Analyse galt es als Erfolgskriterium, wenn der Patient einmalig einen Thrombozytenwert von mehr als $50.000/\mu\text{l}$ zeigt. Entgegen dem eigentlichen Erfolgskriterium des primären Endpunkts war kein Anstieg um mehr als $20.000/\mu\text{l}$ vom Ausgangswert erforderlich. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen zur Studie L-PLUS 2 bestätigen die Robustheit der Ergebnisse der primären Analyse und sind ausführlich im entsprechenden Studienbericht dargestellt [11].

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 4.1.1.1.1).

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.

A priori geplante Subgruppenanalysen

A priori geplante Subgruppen der Studie M0626 waren die Thrombozytenzahl zum Zeitpunkt des Screenings und die Child-Pugh-Klassifizierung. In der vorliegenden Indikation kennzeichnen die Thrombozytenzahl und die Child-Pugh-Klassifikation die Krankheitsschwere. In der zeitlich darauffolgenden Studie L-PLUS 1 kam die Subgruppe invasive Prozedur hinzu, da hier im Gegensatz zur M0626-Studie verschiedene Eingriffe möglich waren. Da die Studien M0626 und L-PLUS 1 ausschließlich in Japan durchgeführt wurden, wurde erst mit der multinationalen Studie L-PLUS 2 die Subgruppe Ethnie bzw.

Region berücksichtigt. Zusätzlich wurden in der Studie L-PLUS 2 auch die Subgruppen Alter, Geschlecht und Gewicht (zu Screening) a priori definiert.

Laut den Studienprotokollen der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M026 waren Subgruppenanalysen nur für die primären Endpunkte der Studien vorgesehen.

Post hoc durchgeführt Subgruppenanalysen

Um die Vorgaben des G-BA bezüglich der Untersuchung möglicher Effektmodifikatoren zu erfüllen, wurden über die a priori geplanten Subgruppenanalysen hinaus post hoc definierte Analysen durchgeführt. Jede mindestens in einer der relevanten Studien a priori definierte Subgruppe wurde, soweit möglich und sinnvoll, auch bei den anderen Studien berücksichtigt. Darüber hinaus wurden für alle Studien zusätzlich die Subgruppe „Behandlungsdauer“ hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation untersucht. Tabelle 4-4 fasst alle a priori und post hoc definierten Subgruppen zusammen.

Alle dargestellten Subgruppenanalysen werden für alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte durchgeführt.

Tabelle 4-4 Übersicht über die Subgruppenanalysen

Subgruppe (Ausprägung)	M0626	L-PLUS 1	L-PLUS 2	Meta-Analyse
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	○	○	●	○
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	○	○	●	○
Ethnie (kaukasisch vs. andere)	n. d.	n. d.	●	n. d.
Thrombozytenzahl zum Screening (< 35.000/μl vs. ≥ 35.000/μl)	●	●	●	○
Child-Pugh-Klasse (A vs. B vs. C) ¹	●	●	●	○
Invasive Prozedur (leberbezogene invasive Prozedur vs. gastrointestinale invasive Prozedur vs. Andere)	n. d.	●	●	○
Gewicht zum Screening (< 75 kg vs. ≥ 75 kg)	n. d.	○	●	n. d.
Region (EU vs. Rest der Welt)	n. d.	n. d.	○	n. d.
Behandlungsdauer (< 7 Tage vs. 7 Tage)	○	○	○	○
<p>¹: In den Studien M0626 und L-PLUS 1 waren Patienten mit Child-Pugh-Klasse C per Ausschlusskriterien ausgeschlossen. In der Studie L-PLUS 2 sollten nur Patienten mit Child-Pugh-Klasse A und B eingeschlossen werden, 3 Patienten wiesen dennoch Child-Pugh-Klasse C auf. Zudem war in der Studie L-PLUS 2 eine Subgruppenanalyse prä-spezifiziert nach Child-Pugh-Klasse A, B, C. Im vorliegenden Dossier wurden nur die Subgruppenmerkmale Child-Pugh-Klasse A vs. B betrachtet, da nur insgesamt 3 Patienten die Child-Pugh-Klasse C aufwiesen.</p> <p>A priori wurden Subgruppenanalysen nur für primäre Endpunkte geplant. Für die Nutzenbewertung werden alle Subgruppenanalysen für alle herangezogenen Endpunkte durchgeführt.</p>				

Subgruppe (Ausprägung)	M0626	L-PLUS 1	L-PLUS 2	Meta- Analyse
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.				

Rationale für die Trennpunkte der Subgruppen

Alter: Für das Merkmal „Alter“ wurde der im Studienprotokoll prädefinierte Trennpunkt von 65 Jahren zur Kategorisierung gewählt. Hierbei handelt es sich um einen gängigen Trennwert zur Charakterisierung dieses Merkmals, der von der EMA als Grenze zur Definition einer „geriatrischen“ Population festgelegt wird [12]. Auch das IQWiG folgt bei seinen Bewertungen dieser Definition für die Subgruppe „Alter“ [13].

Ethnie: Für das Merkmal „Ethnie“ wurden die Ausprägungen „kaukasisch“ und „andere“ herangezogen. Dies erschließt sich in Anbetracht der Bedeutung der Übertragbarkeit der Studiendaten auf den deutschen Versorgungskontext. Die beiden Studien L-PLUS 1 und M0626 sind in Asien durchgeführt worden und enthalten ausschließlich asiatische Patienten, während in der multinationalen Studie L-PLUS 2 zu 80 % kaukasische Patienten behandelt wurden.

Child-Pugh-Klassifikation: Für das Merkmal „Child-Pugh-Klassifikation“ wurden die Ausprägungen „A“, „B“ und „C“ unterschieden. Dies entspricht der allgemein anerkannten Einteilung der Schweregrade der Leberzirrhose [14].

Invasive Prozedur: Für die Subgruppe der invasiven Prozeduren wurden die a priori definierten Ausprägungen „perkutane RFA (Radiofrequenzablation)“, „laparoskopische RFA“, „EVL (endoskopische Varizenligatur)“, „EIS (endoskopische Injektionsklerotherapie)“, „TACE (Transkatheter arterielle Chemoembolisation)“, „TAE (Transkatheter arterielle Embolisation)“, „other“, „nicht durchgeführt“ zusammengefasst in die drei Ausprägungen „Leberbezogene invasive Prozeduren“, „gastrointestinale invasive Prozeduren“ und „Andere“, sodass eine Auswertung auf Subgruppenebene möglich wurde.

Gewicht zum Screening: Für das Merkmal „Gewicht zum Screening“ wurde der in der Studie L-PLUS 2 prädefinierte Trennpunkt von 75 kg verwendet.

Region: Zur Analyse möglicher regionaler Effekte wurde eine Subgruppenanalyse post hoc definiert, in der europäische Länder zusammengefasst wurden (EU: Österreich, Belgien, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Polen, Rumänien, Spanien, Vereinigtes Königreich). Die übrigen Länder wurden als „Rest der Welt“ zusammengefasst (Argentinien, Australien, Kanada, Israel, Republik Korea, Russland, Taiwan, Thailand, Türkei, Ukraine, USA).

Behandlungsdauer: Für das Merkmal „Behandlungsdauer“ wurden die Ausprägungen „7 Tage“ und „< 7 Tage“ unterschieden. Lusutrombopag ist über insgesamt 7 Tage anzuwenden [1], in den Studien wurden jedoch einzelne Patienten, die früh auf die Therapie ansprachen, weniger als 7 Tage behandelt. Dies entspricht den Vorgaben der Fachinformation, die bei Ansprechen

ein Absetzen nach 5 Tagen vorsieht. Um einen Effekt in der Behandlungsdauer zu untersuchen wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Für die wichtigsten Endpunkte sind die Ergebnisse der Patienten mit fachinformationskonformer Behandlung außerdem als Sensitivitätsanalyse in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2 dargestellt. Dieses Prinzip entspricht dem sogenannten „Stopp-Kriterium“, dieses wurde in jeder der drei Studien angewendet. Gemäß diesem wurde an den Tagen 5, 6 und 7 vor der Gabe der Studienmedikation die Thrombozytenzahl kontrolliert. Sofern ein Patient bereits eine Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{l}$ bei einem Anstieg um $\geq 20.000/\mu\text{l}$ gegenüber dem Ausgangswert zeigte, erhielt er keine weitere Studienmedikation. Die Stopp-Regel wurde eingeführt, um einem etwaigen exzessiven Anstieg der Thrombozytenzahl und dem damit gegebenenfalls assoziierten erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse vorzubeugen.

Methodik bei der Durchführung, Darstellung und Bewertung der Subgruppenanalysen

Mit den definierten Subgruppenanalysen wurden mögliche Effektmodifikationen anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu wurden die den Analysen zugrunde liegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppe und den Interaktionsterm *Behandlung*Subgruppe* erweitert.

Die Interaktions-p-Werte aller durchgeführten Subgruppenanalysen werden in Abschnitt 4.3.1.3.2 tabellarisch je Endpunkt und Subgruppe dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert $< 0,05$ werden in Form von Tabellen analog zu den Ergebnissen für die Gesamtpopulation dargestellt [5]. Ergebnisse ohne signifikanten Interaktions-p-Wert aller Studien und der Meta-Analyse sowie Forest-Plots der jeweils zugrunde liegenden Meta-Analyse sind in Anhang 4-G abgebildet. Entsprechend der Anforderungen der Dossievorlage werden lediglich Ergebnisse dargestellt, sofern mindestens 10 Patienten pro Subgruppe oder bei binären Endpunkten mindestens 10 Ereignisse in einer Subgruppe in die Analyse eingehen. Für die Meta-Analyse auf Subgruppenebene werden alle verfügbaren Ergebnisse der drei Studien berücksichtigt, unabhängig von der Darstellung auf Einzelstudienbene.

Subgruppenanalysen wurden in Zulassungsstudien präspezifiziert, um potenzielle Effektmodifikationen aufzudecken. Sie liefern jedoch auf Ebene der einzelnen Gruppen oft keine signifikanten Ergebnisse, da durch die verringerte Fallzahl die statistische Power innerhalb der einzelnen Subgruppen häufig nicht ausreicht, um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen interferenzstatistisch aufzudecken. Darüber hinaus können aufgrund der steigenden Zahl an statistischen Tests zufällig signifikante Ergebnisse entstehen (Problem des multiplen Testens) [5]. In Anbetracht dieser Einschränkungen sind Subgruppenanalysen nur als deskriptiv zu betrachten und sollten unter Einbeziehung der medizinischen Rationale, der Konsistenz der Ergebnisse über die Endpunkte hinweg und des jeweiligen Ergebnisses für die Gesamtpopulation vorsichtig interpretiert werden.

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 darstellen¹¹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹² 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 sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹³ und Rücker (2012)¹⁴ 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 ist¹⁵.

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.

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.*

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁴ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche 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 4-5: 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
L-PLUS 2	ja	ja	abgeschlossen	Juni 2015 bis April 2017	Lusutrombopag 3 mg vs. beobachtendes Abwarten ¹
L-PLUS 1	ja	ja	abgeschlossen	Oktober 2013 bis Mai 2014	Lusutrombopag 3 mg vs. beobachtendes Abwarten ¹
M0626	ja	ja	abgeschlossen	August 2012 bis April 2013	Lusutrombopag 3 mg vs. beobachtendes Abwarten ¹

1: Zur Verblindung der Patienten und Untersucher erhielten die Studienpatienten in der Kontrollgruppe Placebo.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-5 entsprechen zum Zeitpunkt 24.09.2021 dem aktuellen Stand der Information.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	-

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.

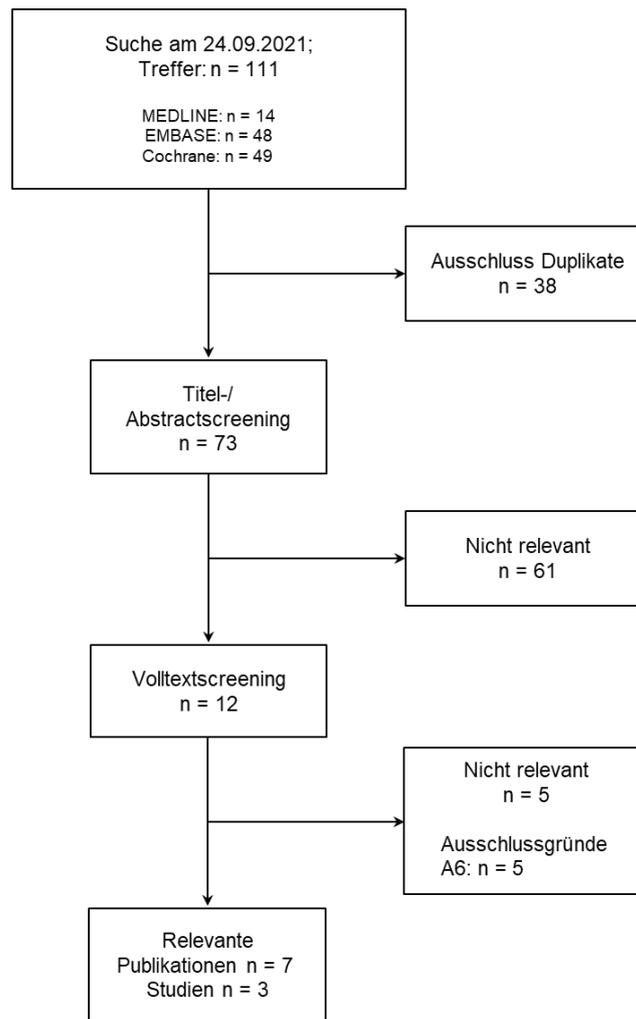


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Am 24.09.2021 erfolgte die bibliographische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Clinical Trials. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-A dargestellt.

Von 111 Treffern blieben nach Ausschluss von Duplikaten noch 73 Treffer übrig. Die Auswahl der relevanten Studien aus diesem Pool erfolgte durch zwei unabhängige Experten anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien. Insgesamt konnten 7 relevante Publikationen identifiziert werden, die Ergebnisse von insgesamt 3 relevanten Studien zeigen. Dabei handelt es sich um die Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626. Eine der vorliegenden Publikationen bezieht sich auf die gepoolte Analyse der Studien L-PLUS 1 und L-PLUS 2.

Der Ablauf der Recherche ist im Flussdiagramm in Abbildung 4-2 dokumentiert.

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 4-5) 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-B.

[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 4-7: 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)
L-PLUS 2	ClinicalTrials.gov [15] EU Clinical Trials Register (EU-CTR) [16] International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [17, 18]	ja	ja	abgeschlossen
L-PLUS 1	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [19]	ja	ja	abgeschlossen
M0626	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [20]	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 24.09.2021 erfolgte die Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR und dem ICTRP Search Portal.

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 4-5) 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 4-8: 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)
L-PLUS 2 (M0634)	Nicht zutreffend.	-	-	-
L-PLUS 1 (M0631)	Nicht zutreffend.	-	-	-
M0626	Nicht zutreffend.	-	-	-

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgte am 24.09.2021.

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 4-9: 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, e} (ja/nein [Zitat])
L-PLUS 2	ja	ja	nein	ja [11]	ja [15-18]	ja [21, 22]
L-PLUS 1	ja	ja	nein	ja [23]	ja [19]	ja [24-26]
M0626	ja	ja	nein	ja [27]	ja [20]	ja [28]

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

e: Die Publikation von Alkhouri et al. beschreibt die Ergebnisse der gepoolten Analyse der Studien L-PLUS 1 und L-PLUS 2 [29].

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.

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ¹	Studiendauer /Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
L-PLUS 2	RCT, Phase III, doppel-blind, parallel	Erwachsene Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und chronischer Lebererkrankung	Lusutrombopag (n = 108) Beobachtendes Abwarten (n = 107)	Screening: 1 – 28 Tage Behandlung: 7 Tage Nachbehandlung: 28 Tage	Multinationale Studie an 138 Studienzentren in 22 Ländern von Juni 2015 bis April 2017	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, der keine Thrombozytentransfusion vor der invasiven Prozedur und keine Notfalltherapie für die Behandlung einer akuten Blutung von der Randomisierung bis 7 Tage nach der invasiven Prozedur benötigt <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, der keine Thrombozytentransfusion während der gesamten Dauer der Studie benötigt • Anteil der Patienten, der keine Notfalltherapie für die Behandlung einer akuten Blutung während der gesamten Dauer der Studie benötigt • Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) • Sicherheit
L-PLUS 1	RCT, Phase III, doppel-blind, parallel	Erwachsene Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und chronischer Lebererkrankung	Lusutrombopag (n = 48) Beobachtendes Abwarten (n = 48)	Screening: 1 – 28 Tage Behandlung: 7 Tage Nachbehandlung: 28 Tage	Japan von Oktober 2013 bis Mai 2014	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten ohne Thrombozytentransfusion vor der invasiven Prozedur <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, der keine Thrombozytentransfusion während der gesamten Dauer der Studie benötigt • Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) • Sicherheit

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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ¹	Studiendauer /Datenschnitt e	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
M0626 ²	RCT, Phase III, doppel- blind, parallel	Erwachsene Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und chronischer Lebererkrankung	Lusutrombopag (n = 16) Beobachtendes Abwarten (n = 15)	Screening: 1 – 28 Tage Behandlung: 7 Tage Nachbehand- lung: 28 Tage	Japan von August 2012 bis April 2013	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten, der keine Thrombozyten- transfusion vor der perkutanen Leberablation benötigt <u>Weitere Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten, der keine Thrombozyten- transfusion während der gesamten Dauer der Studie benötigt Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) Sicherheit
<p>1) Zur Verblindung der Patienten und Untersucher erhielten die Studienpatienten in der Kontrollgruppe Placebo.</p> <p>2) Als Dosisfindungsstudie gab es in der Studie M0626 insgesamt drei Interventionsgruppen, in denen die Patienten entweder 2 mg, 3mg oder 4 mg Lusutrom- bopag erhielten. Zur Nutzenbewertung werden nur die Ergebnisse derjenigen Patienten herangezogen, die 3 mg Lusutrombopag erhielten.</p>						

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

	L-PLUS 2		L-PLUS 1		M0626		Insgesamt		
	Lusutrom- bopag N = 107 n (%)	Beobachtendes Abwarten N = 107 n (%)	Lusutrom- bopag N = 48 n (%)	Beobachtendes Abwarten N = 48 n (%)	Lusutrom- bopag N = 16 n (%)	Beobachtendes Abwarten N = 15 n (%)	Lusutrom- bopag N = 171 n (%)	Beobachtendes Abwarten N = 170 n (%)	Insgesamt N = 341 n (%)
Dauer der Studienmedikation									
1 Tag	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2 Tage	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

	L-PLUS 2		L-PLUS 1		M0626		Insgesamt		
	Lusutrom- bopag	Beobachtendes Abwarten	Lusutrom- bopag	Beobachtendes Abwarten	Lusutrom- bopag	Beobachtendes Abwarten	Lusutrom- bopag	Beobachtendes Abwarten	Insgesamt
	N = 107 n (%)	N = 107 n (%)	N = 48 n (%)	N = 48 n (%)	N = 16 n (%)	N = 15 n (%)	N = 171 n (%)	N = 170 n (%)	N = 341 n (%)
3 Tage	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4 Tage	15 (14,0)	5 (4,7)	3 (6,3)	2 (4,2)	1 (6,3)	0	19 (11,1)	7 (4,1)	26 (7,6)
5 Tage	8 (7,5)	4 (3,7)	1 (2,1)	0	3 (18,8)	0	12 (7,0)	4 (2,4)	16 (4,7)
6 Tage	11 (10,3)	4 (3,7)	4 (8,3)	0	0	0	15 (8,8)	4 (2,4)	19 (5,6)
7 Tage	73 (68,2)	94 (87,9)	40 (83,3)	46 (95,8)	12 (75,0)	15 (100,0)	125 (73,1)	155 (91,2)	280 (82,1)

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

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

Studie	Studienmedikation ¹	Begleitmedikation
L-PLUS 2	<p>Intervention</p> <p>3 mg Lusutrombopag 1 x täglich über 7 Tage</p> <p>Kontrolle</p> <p>Placebo 1 x täglich über 7 Tage</p>	<p><u>Mit Einschränkungen zugelassene Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenkonzentrate sind nur vor der invasiven Prozedur oder zur Notfalltherapie einer akuten Blutung in beiden Gruppen gestattet. • Andere Blutprodukte, Blutkomponenten und Volumenexpander sind zur Notfalltherapie einer akuten Blutung gestattet. • Antithrombotische Arzneimittel sind bei Vorliegen eines thrombotischen Ereignisses und einer Thrombozytenzahl $\geq 200.000/\mu\text{l}$ oder bei Verdacht des Untersuchers auf ein thrombotisches Ereignis gestattet. • Vitamin-K-Gabe ist gestattet, falls Patienten diese bereits seit mindestens 28 Tagen vor der Randomisierung erhalten; eine Anpassung der Dosierung ist nicht zugelassen. • Im Falle der Einnahme von P-Glykoprotein-Inhibitoren oder Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) muss die Dosis im Zeitraum von 7 Tagen vor der Randomisierung bis zum Ende der Behandlungsperiode stabil sein. <p><u>Verbotene Begleitmedikation</u> (vom Screening bis zum Studienende)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutprodukte und Blutkomponenten, außer als Notfalltherapie; nicht betroffen von dieser Regelung sind Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate sowie Albumin. • Antitumoröse Arzneimittel, außer die geplante invasive Prozedur ist eine TACE oder Lipiodol-Injektion mit oder ohne vorangehende Ablation bzw. Koagulation der Leber. • Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten, außer Lusutrombopag • Antithrombotische Arzneimittel, außer als Notfalltherapie • Interferon-Produkte, Makrophagen-Kolonie-stimulierende-Produkte (M-CSF), Granulozyten-Kolonie-stimulierende-Produkte (G-CSF), Desmopressin-Produkte, Monoethanolaminoleat, andere Studienmedikationen, Strahlentherapie, Aderlass
L-PLUS 1	<p>Intervention</p> <p>3 mg Lusutrombopag 1 x täglich über 7 Tage</p> <p>Kontrolle</p> <p>Placebo 1 x täglich über 7 Tage</p>	<p><u>Mit Einschränkungen zugelassene Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenkonzentrate sind nur vor der invasiven Prozedur oder zur Notfalltherapie einer akuten Blutung in beiden Gruppen gestattet. • Antithrombotische Arzneimittel sind bei einer Thrombozytenzahl $\geq 200.000/\mu\text{l}$ oder bei Verdacht des Untersuchers auf ein thrombotisches Ereignis gestattet. • Vitamin-K-Gabe ist gestattet, falls Patienten diese bereits seit mindestens 28 Tagen vor der Randomisierung erhalten; eine Anpassung der Dosierung ist nicht zugelassen. <p><u>Verbotene Begleitmedikation</u> (vom Screening bis zum Studienende)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutprodukte und Blutkomponenten; nicht betroffen von dieser Regelung sind Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate sowie Albumin.

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

Studie	Studienmedikation ¹	Begleitmedikation
		<ul style="list-style-type: none"> • Antitumoröse Arzneimittel, außer die geplante invasive Prozedur ist eine TACE oder Lipiodol-Injektion mit oder ohne vorangehende Ablation bzw. Koagulation der Leber. • Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten, außer Lusutrombopag • Antithrombotische Arzneimittel, außer als Notfalltherapie • Interferon-Produkte, Makrophagen-Kolonie-stimulierende-Produkte (M-CSF), Granulozyten-Kolonie-stimulierende-Produkte (G-CSF), Erythropoetin, Desmopressin-Produkte, Monoethanolaminoleat, andere Studienmedikationen, Strahlentherapie, Aderlass
M0626	<p>Intervention 3 mg Lusutrombopag 1 x täglich über 7 Tage</p> <p>Kontrolle Placebo 1 x täglich über 7 Tage</p>	<p><u>Mit Einschränkungen zugelassene Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenkonzentrate sind nur vor der invasiven Prozedur oder zur Notfalltherapie einer akuten Blutung in beiden Gruppen gestattet. • Antithrombotische Arzneimittel sind bei einer Thrombozytenzahl $\geq 200.000/\mu\text{l}$ oder bei Verdacht des Untersuchers auf ein thrombotisches Ereignis gestattet. • Vitamin-K-Gabe ist gestattet, falls Patienten diese bereits seit mindestens 28 Tagen vor der Randomisierung erhalten; eine Anpassung der Dosierung ist nicht zugelassen. <p><u>Verbotene Begleitmedikation</u> (vom Screening bis zum Studienende)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutprodukte und Blutkomponenten; nicht betroffen von dieser Regelung sind Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate sowie Albumin. • Antitumoröse Arzneimittel, außer die geplante invasive Prozedur ist eine TACE oder Lipiodol-Injektion. • Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten, außer Lusutrombopag • Antithrombotische Arzneimittel, außer als Notfalltherapie • Hämostatika, außer lokal oder als Notfalltherapie • Interferon-Produkte, Makrophagen-Kolonie-stimulierende-Produkte (M-CSF), Granulozyten-Kolonie-stimulierende-Produkte (G-CSF), Erythropoetin, andere Studienmedikationen • Folgende Interventionen sind nicht gestattet: Thorakotomie, Laparotomie, Splenektomie, partielle Milzembolisation, Hepatektomie, Lebertransplantation, perkutane Ethanol-Injektions-Therapie, Chemoembolisation (außer im Rahmen einer Lipiodol-Injektion), endoskopische Injektions-Sklerosierung (EIS), Strahlentherapie
<p>1) Laut Studienprotokoll erfolgt an den Tagen 5, 6 und 7 eine Kontrolle der Thrombozytenzahl. Bei Erreichen einer Thrombozytenzahl von $\geq 50.000/\mu\text{l}$ bei einem Anstieg um $\geq 20.000/\mu\text{l}$ gegenüber dem Ausgangswert erhält der Patient keine weitere Studienmedikation.</p>		

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

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

Charakteristikum Gruppe	L-PLUS 2		L-PLUS 1		M0626	
	Lusutrombopag N = 108	Beobachtendes Abwarten N = 107	Lusutrombopag N = 48	Beobachtendes Abwarten N = 48	Lusutrombopag N = 16	Beobachtendes Abwarten N = 15
Geschlecht (n [%])						
Weiblich	43 (39,8)	38 (35,5)	27 (56,3)	18 (37,5)	7 (43,8)	7 (46,7)
Männlich	65 (60,2)	69 (64,5)	21 (43,8)	30 (62,5)	9 (56,3)	8 (53,3)
Alter (in Jahren)						
Mittelwert	55,2	56,1	68,9	66,8	66,8	70,9
Spannweite	19–81	19–83	51–81	40–88	53–80	51–85
Gewicht (in Kilogramm)						
n	108	106	48	48	16	15
Mittelwert	77,9	78,5	68,9	66,8	60,4	61,3
Spannweite	39,0–142,0	43,2–156,0	51–81	40–88	40,6–82,7	42,0–81,0
Unbekannt	0	1 (0,9)	0	0	0	0
Ethnische Zugehörigkeit (n [%])						
Kaukasisch	85 (78,7)	86 (80,4)	0	0	0	0
Asiatisch	15 (13,9)	17 (15,9)	48 (100)	48 (100)	16 (100)	15 (100)
Amerikanisch- indianisch/Ureinwohner Alaskas	2 (1,9)	0	0	0	0	0
Afroamerikanisch	1 (0,9)	0	0	0	0	0
Andere	3 (2,8)	0	0	0	0	0
Unbekannt	2 (1,9)	4 (3,7)	0	0	0	0

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

Charakteristikum Gruppe	L-PLUS 2		L-PLUS 1		M0626	
	Lusutrombopag	Beobachtendes Abwarten	Lusutrombopag	Beobachtendes Abwarten	Lusutrombopag	Beobachtendes Abwarten
	N = 108	N = 107	N = 48	N = 48	N = 16	N = 15
Ätiologie der chronischen Lebererkrankung (n [%])						
Hepatitis B	24 (22,2)	21 (19,6)	4 (8,3)	8 (16,7)	3 (18,8)	1 (6,7)
Hepatitis C	51 (47,2)	51 (47,7)	39 (81,3)	32 (66,7)	11 (68,8)	12 (80,0)
Alkoholische Lebererkrankung	24 (22,2)	26 (24,3)	2 (4,2)	6 (12,5)	2 (12,5)	1 (6,7)
Nicht-alkoholische Lebererkrankung	12 (11,1)	15 (14,0)	3 (6,3)	4 (8,3)	0	1 (6,7)
Autoimmunhepatitis	5 (4,6)	5 (4,7)	0	0	0	0
Transfusion in der Anamnese (n [%])						
Ja	48 (44,4)	62 (57,9)	28 (58,3)	26 (54,2)	9 (56,3)	7 (46,7)
Nein	60 (55,6)	45 (42,1)	20 (41,7)	22 (45,8)	7 (43,8)	8 (53,3)
Child-Pugh-Klassifizierung (n [%])						
A	72 (66,7)	63 (58,9)	26 (54,2)	22 (45,8)	9 (56,3)	9 (60,0)
B	33 (30,6)	43 (40,2)	22 (45,8)	26 (54,2)	7 (43,8)	6 (40,0)
C	3 (2,8)	0	0	0	0	0
Unbekannt	0	1 (0,9)	0	0	0	0

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

Charakteristikum Gruppe	L-PLUS 2		L-PLUS 1		M0626	
	Lusutrombopag	Beobachtendes Abwarten	Lusutrombopag	Beobachtendes Abwarten	Lusutrombopag	Beobachtendes Abwarten
	N = 108	N = 107	N = 48	N = 48	N = 16	N = 15
Geplante invasive Prozedur (n [%])						
Leber	22 (20,4)	20 (18,7)	-	-	16 (100,0)	15 (100,0)
Perkutane RFA	9 (8,3)	5 (4,7)	20 (41,7)	21 (43,8)	16 (100,0)	15 (100,0)
TACE	8 (7,4)	5 (4,7)	-	-	-	-
Leberbiopsie	3 (2,8)	6 (5,6)	-	-	-	-
Andere	2 (1,9)	4 (3,7)	-	-	-	-
Gastrointestinal	64 (59,3)	64 (59,8)	-	-	-	-
EVL	35 (32,4)	41 (38,3)	-	-	-	-
EIS	1 (0,9)	1 (0,9)	-	-	-	-
Endoskopie (nicht EVL, EIS)	28 (25,9)	22 (20,6)	-	-	-	-
Andere	22 (20,4)	23 (21,5)	28 (58,3)	27 (56,3)	-	-
Zahnextraktion	14 (13,0)	16 (15,0)	-	-	-	-
Andere	8 (7,4)	7 (6,5)	-	-	-	-
Nicht durchgeführt	-	-	-	-	-	-
Durchgeführte invasive Prozedur (n [%])						
Leber	20 (18,5)	20 (18,7)	-	-	16 (100,0)	15 (100,0)
Perkutane RFA	4 (3,7)	1 (0,9)	21 (41,7)	20 (41,2)	16 (100,0)	15 (100,0)
TACE	11 (10,2)	9 (8,4)	13 (27,1)	11 (22,9)	-	-
Leberbiopsie	3 (2,8)	6 (5,6)	-	-	-	-
Andere	2 (1,9)	4 (3,7)	-	-	-	-
Gastrointestinal	61 (56,4)	60 (56,1)	-	-	-	-

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

Charakteristikum Gruppe	L-PLUS 2		L-PLUS 1		M0626	
	Lusutrombopag	Beobachtendes Abwarten	Lusutrombopag	Beobachtendes Abwarten	Lusutrombopag	Beobachtendes Abwarten
	N = 108	N = 107	N = 48	N = 48	N = 16	N = 15
EVL	32 (29,6)	29 (27,1)	6 (12,5)	8 (16,7)	-	-
EIS	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (4,2)	2 (4,2)	-	-
Endoskopie (nicht EVL, EIS)	28 (25,9)	30 (28,0)	-	-	-	-
Andere	21 (19,4)	18 (16,8)	6 (12,5)	6 (12,5)	-	-
Zahnextraktion	13 (12,0)	11 (10,3)	-	-	-	-
Andere	8 (7,4)	7 (6,5)	-	-	-	-
Nicht durchgeführt	6 (5,6)	9 (8,4)	-	1 (2,1)	-	-
Thrombozytenzahl als Ausgangswert (× 10.000 Thrombozyten/μl)						
n	107	106	48	48	16	15
Mittelwert	37,7	37,4	40,9	39,9	41,8	41,8
Spannweite	13–54	12–55	23–49	23–55	17–67	34–49
Thrombozytenzahl zum Screening (%)						
< 35.000 Thrombozyten/μl	36 (33,3)	38 (35,5)	7 (14,6)	10 (20,8)	3 (18,8)	4 (26,7)
≥ 35.000 Thrombozyten/μl	71 (65,7)	68 (63,6)	41 (85,4)	38 (79,2)	13 (81,3)	14 (93,3)
Unbekannt	1 (0,9)	1 (0,9)	0	0	0	0

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

Charakteristikum Gruppe	L-PLUS 2		L-PLUS 1		M0626	
	Lusutrombopag	Beobachtendes Abwarten	Lusutrombopag	Beobachtendes Abwarten	Lusutrombopag	Beobachtendes Abwarten
	N = 108	N = 107	N = 48	N = 48	N = 16	N = 15
ECOG PS (n [%])						
0	83 (76,9)	95 (88,8)	43 (89,6)	45 (93,8)	14 (87,5)	14 (93,3)
1	25 (23,1)	12 (11,2)	5 (10,4)	3 (6,3)	2 (12,5)	1 (6,7)
Vorliegen von gastroösophagealen Varizen (n [%])						
Ja	92 (85,2)	90 (84,1)	42 (87,5)	41 (85,4)	11 (68,8)	15 (100,0)
Nein	15 (13,9)	14 (13,1)	6 (12,5)	7 (14,6)	5 (31,3)	0
Unbekannt	1 (0,9)	3 (2,8)	0	0	0	0
Splenomegalie (n [%])						
Ja	95 (88,0)	95 (88,8)	45 (93,8)	46 (95,8)	13 (81,3)	12 (80,0)
Nein	13 (12,0)	12 (11,2)	3 (6,3)	2 (4,2)	3 (18,8)	3 (20,0)
Aszites (n [%])						
Ja	22 (20,4)	25 (23,4)	11 (22,9)	14 (29,2)	4 (25,0)	4 (26,7)
Nein	86 (79,6)	82 (76,6)	37 (77,1)	34 (70,8)	12 (75,0)	11 (73,3)
WHO Blutungsgrad (n [%])						
0	101 (93,5)	97 (90,7)	42 (87,5)	42 (87,5)	12 (75,0)	11 (73,3)
1	6 (5,6)	10 (9,3)	6 (12,5)	6 (12,5)	4 (25,0)	4 (26,7)
Unbekannt	1 (0,9)	0	0	0	0	0

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.

Studiendesign

L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 sind randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Studien. Während L-PLUS 2 und L-PLUS 1 Studien der Phase III sind, ist M0626 eine Studie der Phase II. Die Studie L-PLUS 2 ist eine multinationale Studie, wohingegen die beiden anderen Studien in Japan durchgeführt wurden. Alle drei Studien vergleichen die Wirksamkeit von Lusutrombopag gegenüber beobachtendem Abwarten bei der Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen. Zur Gewährleistung der Verblindung von Patienten und Untersuchern erhalten die Patienten in der Kontrollgruppe Placebo.

Das Studiendesign der drei Studien ist vergleichbar und in Abbildung 4-3 schematisch dargestellt. Nach einer bis zu 28-tägigen Screeningperiode erhielten die Patienten in der Interventionsgruppe einmal täglich 3 mg Lusutrombopag über insgesamt 7 Tage, während die Patienten in der Kontrollgruppe parallel einmal täglich Placebo einnahmen¹⁶. In der darauffolgenden 28-tägigen Nachbehandlungsperiode erfolgte der geplante Eingriff. Die verwendete Dosierung von 3 mg Lusutrombopag entspricht der Vorgabe in der Fachinformation [1]. Die Thrombozytentransfusion war, sofern indiziert, in beiden Behandlungsgruppen gestattet.

¹⁶ Als Dosisfindungsstudie gab es in der Studie M0626 insgesamt drei Interventionsgruppen, in denen die Patienten entweder 2 mg, 3 mg oder 4 mg Lusutrombopag erhielten. Zur Nutzenbewertung werden nur die Ergebnisse derjenigen Patienten herangezogen, die 3 mg Lusutrombopag erhielten.

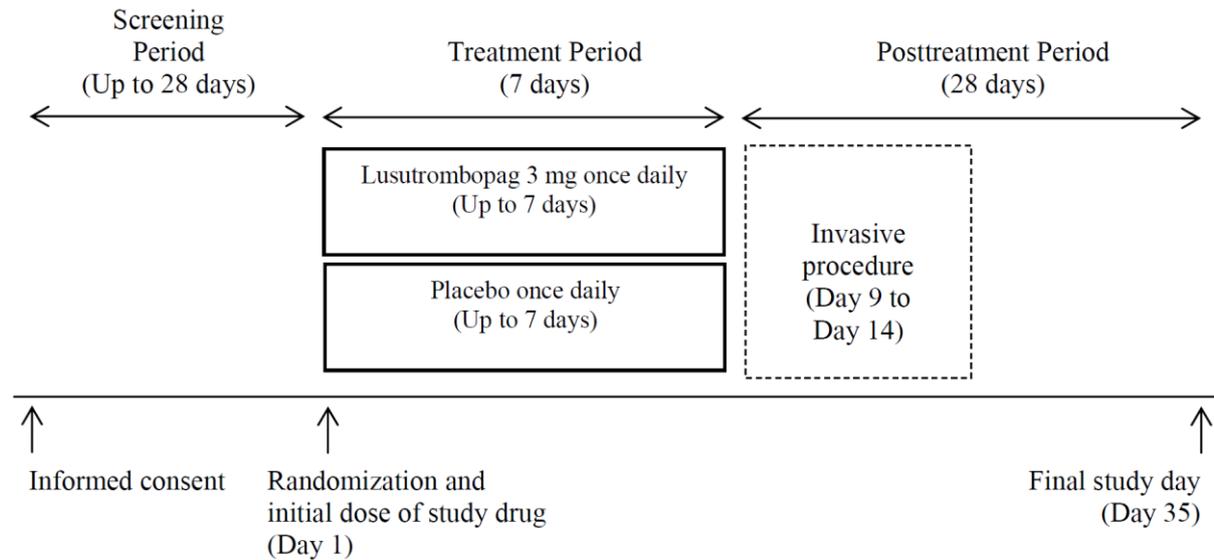


Abbildung 4-3: Design der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626

In jeder der drei Studien wurde die sogenannte Stopp-Regel angewendet. Gemäß dieser wurde an den Tagen 5, 6 und 7 vor der Gabe der Studienmedikation die Thrombozytenzahl kontrolliert. Sofern ein Patient bereits eine Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{l}$ bei einem Anstieg um $\geq 20.000/\mu\text{l}$ gegenüber dem Ausgangswert zeigte, erhielt er keine weitere Studienmedikation. Die Stopp-Regel wurde eingeführt, um einem etwaigen exzessiven Anstieg der Thrombozytenzahl und dem damit gegebenenfalls assoziierten erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse vorzubeugen. Eine Übersicht über die Behandlungsdauer zeigt Tabelle 4-11. Durchschnittlich erhielten 82 % der Patienten ihre Studienmedikation über die gesamte Behandlungszeit von 7 Tagen. Diese Patienten wurden in einer zusätzlichen post hoc Sensitivitätsanalyse gesondert ausgewertet (vgl. Abschnitt 4.2.5.4).

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studien M0626 und L-PLUS 1 war die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor der Durchführung der geplanten invasiven Prozedur. Sekundäre Endpunkte umfassten die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen während der gesamten Studiendauer, die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) und die Sicherheit. In der zuletzt durchgeführten multinationalen Studie L-PLUS 2 wurde ein Kombinationsendpunkt aus zwei Komponenten als primärer Endpunkt verwendet. Die erste Komponente entsprach dem primären Endpunkt der Studien M0626 und L-PLUS 1. Als zweite Komponente wurde die Vermeidung der Notfallbehandlung einer akuten Blutung bis 7 Tage nach der erfolgten invasiven Prozedur eingeführt. Ergänzend zu den sekundären Endpunkten der zuvor durchgeführten Studien war ein weiterer sekundärer Endpunkt die Vermeidung der Notfallbehandlung einer akuten Blutung während der gesamten Dauer der Studie.

Populationen

Gesamtpopulation

Insgesamt wurden 343 Patienten in die Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsgruppen (Lusutrombopag vs. beobachtendes Abwarten) randomisiert. Stratifiziert wurde in der Studie M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und in den Studien L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.

Von diesen 343 randomisierten Patienten erhielten 341 Patienten mindestens einmalig die ihnen zugewiesene Studienmedikation. In der Studie L-PLUS 2 zog ein Patient seine Einwilligung vor der ersten Studienmedikation zurück. Er wurde in der Gesamtpopulation nach dem ITT-Prinzip berücksichtigt. Für die Studien L-PLUS 1 und M0626 wurde laut Studienprotokoll die Full Analysis Set (FAS)-Population zur Analyse herangezogen. Da jedoch in der M0626-Studie für alle randomisierten Patienten Daten vorlagen, wurde kein Patient ausgeschlossen und die Auswertung entspricht dem ITT-Prinzip. In der Studie L-PLUS 1 fand sich bei einem bereits randomisierten Patienten eine Thrombozytenzahl von mehr als 50.000/ μ l, so dass er aufgrund der Verletzung eines Einschlusskriteriums von der Studie ausgeschlossen wurde. Der Patient wurde dementsprechend nicht in die Auswertung der Gesamtpopulation einbezogen.

Da lediglich ein Patient von der Gesamtpopulation ausgeschlossen wurde, kann das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt angesehen werden. Der Patientenfluss ist für jede der drei Studien separat in Anhang 4-E als CONSORT-Flow-Chart dargestellt (vgl. Abbildung 4-64, Abbildung 4-67, Abbildung 4-70).

Per-Protocol (PP)-Population

Insgesamt 48 von 342 Patienten der Gesamtpopulation (14 %) wurden aufgrund von Protokollverletzungen von der PP-Population ausgeschlossen (35 von 215 Patienten in L-PLUS 2, 6 von 96 Patienten in L-PLUS 1 und 7 von 31 Patienten in M0626). Die Protokollverletzungen traten in beiden Behandlungsgruppen balanciert auf und betrafen vor allem Abweichungen hinsichtlich der unerlaubten Begleitmedikation und der Instruktionen zur Anwendung von Thrombozytentransfusionen. Die PP-Population wurde in einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt.

Safety-Population

Die Safety-Population umfasst Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten. Wie bereits beschrieben wurde daher in der L-PLUS 2, sowie in der L-PLUS 1 Studie jeweils ein Patient von der Analyse ausgeschlossen (2 von 343 Patienten).

Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika innerhalb der einzelnen Studien sind gleichmäßig in beiden Behandlungsgruppen verteilt. Gleiches gilt für die Verteilung der Patientencharakteristika über alle drei Studien hinweg mit Ausnahme der ethnischen Zugehörigkeit und des Körpergewichts [30]. In der multinationalen Studie L-PLUS 2 wurden mehrheitlich kaukasische Patienten behandelt, während in die beiden japanischen Studien L-PLUS 1 und M0626 ausschließlich asiatische Patienten eingeschlossen wurden. Damit erklärt sich auch das geringe Gewicht der Patienten in den Studien L-PLUS 1 und M0626.

Relevanz der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für die Nutzenbewertung

Die Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 entsprechen den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die für die Nutzenbewertung von Lusutrombopag in der vorliegenden Indikation herangezogen werden. Alle drei Studien sind direkt vergleichende Studien mit beobachtendem Abwarten als Studienkomparator und daher setzen sie die vom G-BA festgelegte zVT adäquat um [2]. Daher können die Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Wie nachfolgend erläutert, können die Ergebnisse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1, M0626 und ihrer Meta-Analyse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

In der größten und multinationalen Studie L-PLUS 2 ist ein überwiegender Anteil (79,5 %) der Patienten kaukasischer Abstammung und sowohl ihr Alter als auch ihre Krankheitscharakteristika spiegeln die Charakteristika der Zielpopulation im deutschen Versorgungsalltag wider. Die Mehrzahl der Patienten wurde in Studienzentren in Europa und Nordamerika behandelt, d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Darüber zeigen die in Abschnitt 4.1.1.1 dargelegten Subgruppenanalysen für die Studie L-PLUS 2, dass für keinen der patientenrelevanten Endpunkte eine Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppe ethnische Zugehörigkeit vorliegt.

Auch die Ergebnisse der japanischen Studien L-PLUS 1 und M0626 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Nach dem Konzept der Vergleichbarkeit der European Medicines Agency (EMA) [31] sind Studienergebnisse von einer Region (hier Japan) auf eine andere Region (hier Deutschland) übertragbar, wenn sowohl das Anwendungsgebiet als auch der Wirkmechanismus, die Wirksamkeit und die Sicherheit des Arzneimittels in beiden Regionen vergleichbar ist. Lusutrombopag erfüllt alle Kriterien dieses Konzepts:

- 1) Lusutrombopag ist in Japan, den USA und Europa in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet zugelassen.
- 2) Lusutrombopag wirkt in jeder Region spezifisch und ausschließlich als Agonist am Thrombopoetin-Rezeptor.
- 3) Die Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 zeigen vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Lusutrombopag (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.).

Darüber hinaus fanden sich im Rahmen der Subgruppenanalysen der Meta-Analysen für keinen der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte eine Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppe ethnische Zugehörigkeit.

Die festgestellte Übertragbarkeit der Ergebnisse wird durch die EMA bestätigt [30]. Sie erteilte die Zulassung für Lusutrombopag in Europa auf Basis der Gesamtpopulation der drei pivotalen Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 [30].

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 4-14: 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			
L-PLUS 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
L-PLUS 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
M0626	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für keine der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 ist von einem relevanten Verzerrungspotenzial auszugehen. Es handelt sich um randomisierte kontrollierte Studien. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Hinsichtlich sonstiger Aspekte wurden die Protokolldeviationen aller 3 Studien untersucht. Insgesamt gab es bei 48 von 342 Patienten Protokolldeviationen, die jedoch in beiden Behandlungsgruppen, sowohl für jede Studie einzeln als auch für alle 3 Studien gemeinsam, balanciert auftraten, so dass von keiner relevanten Verzerrung auf Studienebene auszugehen ist. Aus Gründen der Robustheit wurden, wie in Abschnitt 4.2.5.4 bereits beschrieben, für jeden Endpunkt zusätzlich Sensitivitätsanalysen der PP-Population durchgeführt.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial jeder der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 als niedrig eingestuft. Eine detaillierte Beschreibung der Studienmethodik ist in Abschnitt 4.2.5.1 und eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials in Anhang 4-F dargestellt.

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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung	Vermeidung von Thrombozytentransfusionen	Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung	Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen)	Sicherheit
L-PLUS 2	ja	ja	ja	ja	ja
L-PLUS 1	ja	ja	ja	ja	ja
M0626	ja	ja	ja	ja	ja

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 Morbidität - RCT

4.3.1.3.1.1.1 Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung – RCT

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung

Studie	Operationalisierung
L-PLUS 2	<p>Die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung ist der primäre Kombinationsendpunkt der Studie L-PLUS 2.</p> <p>Operationalisiert wurde der Endpunkt als Anteil der Patienten, die vor der primären invasiven Prozedur keine Thrombozytentransfusion und, vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 7 Tage nach der primären invasiven Prozedur, keine Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung benötigen.</p> <p>Als Notfalltherapie einer akuten Blutung galten dabei Thrombozytenkonzentrate, andere Blutkomponenten (inkl. Erythrozytenkonzentrate und Plasma) sowie Volumenexpander. Der Endpunkt galt nur als erreicht, wenn der Patient die invasive Prozedur tatsächlich erhielt.</p> <p>Als Primäranalyse wurde die Gesamtpopulation der Studien ausgewertet.</p> <p>Als a priori definierte Sensitivitätsanalyse wird die Auswertung der PP-Population durchgeführt. In einer weiteren post hoc definierten Sensitivitätsanalyse werden ausschließlich Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer berücksichtigt.</p> <p>Gemäß der Anforderungen der European Medicines Agency (EMA) und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Kombinationsendpunkte werden die Ergebnisse der Einzelkomponenten des primären Endpunkts der Studie L-PLUS 2 separat</p>

	voneinander dargestellt [5, 32].
L-PLUS 1	Für die Studie L-PLUS 1 wurde der vorliegende kombinierte Endpunkt post hoc analog zum primären Endpunkt der Studie L-PLUS 2 ausgewertet und dargestellt.
M0626	Für die Studie M0626 wurde der vorliegende kombinierte Endpunkt post hoc analog zum primären Endpunkt der Studie L-PLUS 2 ausgewertet und dargestellt.

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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und die Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung 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
L-PLUS 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
L-PLUS 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
M0626	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 ist auf Studienebene niedrig (s. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren in Bezug auf die Behandlung verblindet. Die Auswertung der Daten erfolgte für die Studie L-PLUS 2 nach dem ITT-Prinzip. Für die Studien L-PLUS 1 und M0626 war a priori keine ITT-Analyse, sondern eine Analyse des FAS vorgesehen. Da bei der Studie M0626 kein Patient und bei der Studie L-PLUS 1 lediglich ein Patient aus der Analyse ausgeschlossen wurde, ist das ITT-Prinzip dennoch adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und die Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.1.1 Primäranalyse der Gesamtpopulation

Tabelle 4-18: Ergebnisse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung von Randomisierung bis sieben Tage nach dem invasiven Eingriff aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäranalyse: Gesamtpopulation)

Gesamt-population	N	n ¹	%	Relatives Risiko ² RR [95 % KI]	Odds Ratio ² OR [95 % KI]	Risikodifferenz ² RD [95 % KI]	p-Wert ³
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	108	70	64,8	2,27 [1,65; 3,12]	5,45 [2,93; 10,15]	36,7 [24,9; 48,5]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	107	31	29,0				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	48	37	77,1	5,99 [2,83; 12,65]	32,11 [8,68; 118,77]	63,7 [48,7; 78,6]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	48	6	12,5				
M0626							
Lusutrombopag	16	13	81,3	4,08 [1,25; 13,34]	9,57 [1,16; 78,98]	58,1 [26,2; 90,0]	0,0014
Beobachtendes Abwarten	15	3	20,0				
Meta-Analyse⁴							
Lusutrombopag	172	120	69,8	2,70 [2,03; 3,59]	7,67 [4,46; 13,20]	47,92 [39,03; 56,82]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	170	40	23,5				
<p>1: Anzahl der Patienten, die vor der primären invasiven Prozedur keine Thrombozytentransfusion und, vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 7 Tage nach der primären invasiven Prozedur, keine Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung benötigt haben.</p> <p>2: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.</p> <p>3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CMH-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>4: Die Berechnung der Effektschätzer wurde unter Verwendung der inversen Varianzmethode durchgeführt. Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels Normalapproximation berechnet. Der p-Wert der Meta-Analyse wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p>							

In der Gesamtpopulation der drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 ergibt sich für die Auswertung der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Lusutrombopag gegenüber der zVT (Tabelle 4-18).

4.3.1.3.1.1.2 Sensitivitätsanalysen

Analyse der PP-Population

In der PP-Population wurden Patienten berücksichtigt, die gemäß des Studienprotokolls behandelt wurden. Insgesamt 48 von 342 Patienten der Gesamtpopulation wurden aufgrund von Protokollverletzungen von der PP-Population ausgeschlossen, dies entspricht einem Anteil von 14 % (35 von 215 Patienten in L-PLUS 2, 6 von 96 Patienten in L-PLUS 1 und 7 von 31 Patienten in M0626).

Tabelle 4-19: Ergebnisse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung von Randomisierung bis sieben Tage nach dem invasiven Eingriff aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse: PP-Population)

PP-Population	N	n ¹	% (n/N)	Relatives Risiko ² RR [95 % KI]	Odds Ratio ² OR [95 % KI]	Risikodifferenz ² RD [95 % KI]	p-Wert ³
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	91	66	72,5	3,65 [2,41; 5,53]	19,42 [7,88; 47,85]	53,3 [42,1; 64,5]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	89	18	20,2				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	46	35	76,1	6,56 [2,85; 15,13]	33,93 [8,30; 138,66]	63,7 [48,4; 79,1]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	44	5	11,4				
M0626							
Lusutrombopag	12	10	83,3	3,50 [1,10; 11,19]	7,25 [0,84; 62,32]	58,1 [19,9; 96,4]	0,0117
Beobachtendes Abwarten	12	3	25,0				
<p>1: Anzahl der Patienten, die vor der primären invasiven Prozedur keine Thrombozytentransfusion und, vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 7 Tage nach der primären invasiven Prozedur, keine Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung benötigt haben.</p> <p>2: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.</p> <p>3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CMH-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p>							

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse. Dementsprechend ergibt sich auch in der PP-Population aller drei Studien L-PLUS 2,

L-PLUS 1 und M0626 für die Auswertung der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Lusutrombopag gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-19).

Analyse der Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer

Bei Patienten, die während der Behandlung mit Lusutrombopag das Stopp-Kriterium erreichten, wurde die Behandlung vorzeitig beendet; dies traf nur auf ca. 18 % der Patienten zu. Durchschnittlich erhielten 82 % der Patienten ihre Studienmedikation über den geplanten und vollen Medikationszeitraum von insgesamt 7 Tagen (vgl. Tabelle 4-11).

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und die Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung von Randomisierung bis sieben Tage nach dem invasiven Eingriff aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse: Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer)

Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer	N	n ¹	% (n/N)	Relatives Risiko ² RR [95 % KI]	Odds Ratio ² OR [95 % KI]	Risikodifferenz ² RD [95 % KI]	p-Wert ³
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	73	42	57,5	2,35 [1,61; 3,43]	5,27 [2,52; 11,03]	34,4 [21,2; 47,5]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	94	25	26,6				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	40	29	72,5	7,77 [3,11; 19,39]	45,62 [9,14; 227,73]	62,6 [46,7; 78,5]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	46	4	8,7				
M0626							
Lusutrombopag	12	10	83,3	4,48 [1,17; 17,13]	8,45 [1,01; 70,35]	61,6 [25,3; 97,9]	0,0042
Beobachtendes Abwarten	15	3	20,0				
<p>1: Anzahl der Patienten, die vor der primären invasiven Prozedur keine Thrombozytentransfusion und, vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 7 Tage nach der primären invasiven Prozedur, keine Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung benötigt haben.</p> <p>2: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.</p> <p>3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CMH-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p>							

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse. Dementsprechend ergibt sich auch in der Population der Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer aller drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für die Auswertung der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Lusutrombopag gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-20).

4.3.1.3.1.1.3 Meta-Analyse

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.

Die relevanten Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 sind medizinisch und methodisch geeignet, um ihre Einzelergebnisse in einer Meta-Analyse zusammen zu fassen.

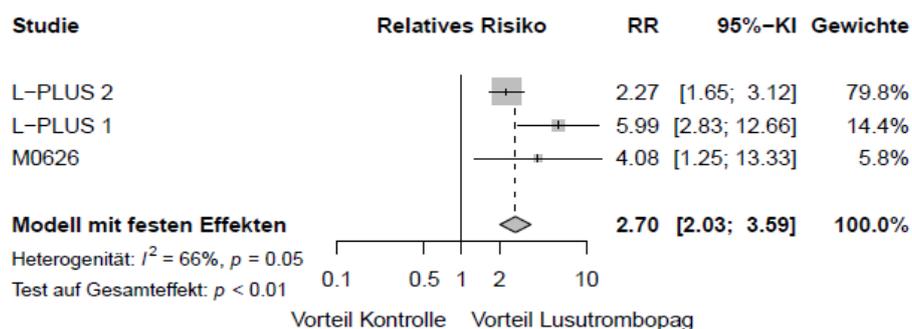


Abbildung 4-4: Meta-Analyse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und die Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)

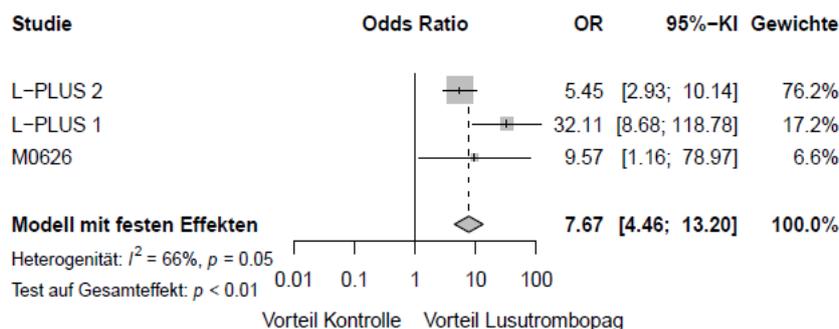


Abbildung 4-5: Meta-Analyse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und die Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)

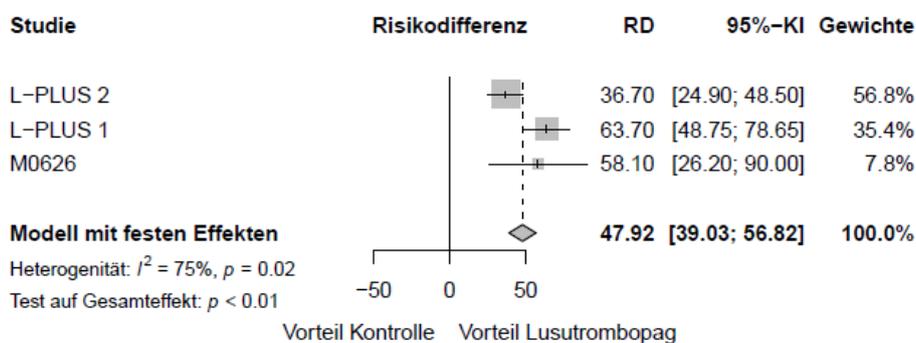


Abbildung 4-6: Meta-Analyse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und die Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und die Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage für das Relative Risiko und die Odds Ratio (Abbildung 4-4, Abbildung 4-5) und eine heterogene Datenlage für die Risikodifferenz (Abbildung 4-6). Die Einzelstudienresultate demonstrieren jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Lusutrombopag. Analog ergibt die Meta-Analyse der drei Studien einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Lusutrombopag im Vergleich zur Kontrolle.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die in diesem Abschnitt dargestellten Studienergebnisse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Für eine ausführliche Begründung wird auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.1.2 Vermeidung von Thrombozytentransfusionen – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen

Studie	Operationalisierung
L-PLUS 2	Die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen war Teil des primären Kombinationsendpunktes. ¹⁷ Als <i>Primäranalyse</i> wurde der Anteil der Patienten bestimmt, der vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur invasiven Prozedur keine Thrombozytentransfusion benötigten. Die Auswertung bezieht sich auf die Gesamtpopulation. Als <i>Sensitivitätsanalyse</i> wurde der Anteil der Patienten ausgewertet, der während der gesamten Studiendauer, d. h. vom Zeitpunkt der Randomisierung bis Studienende (Tag 1 bis Tag 35), keine Thrombozytentransfusion benötigte. Die Auswertung bezieht sich auf die Gesamtpopulation. Als weitere <i>Sensitivitätsanalysen</i> wurde zusätzlich die PP-Population ausgewertet. Außerdem wurden in einer weiteren Sensitivitätsanalyse Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer berücksichtigt. Patienten, die keine invasive Prozedur erhielten, wurden als Patienten, die eine Thrombozytentransfusion benötigten, in die Auswertung einbezogen.
L-PLUS 1	Für die Studie L-PLUS 1 wurde der vorliegende Endpunkt analog zum primären Endpunkt der Studie L-PLUS 2 ausgewertet und dargestellt.
M0626	Für die Studie L-PLUS 1 wurde der vorliegende Endpunkt analog zum primären Endpunkt der Studie L-PLUS 2 ausgewertet und dargestellt.

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.

¹⁷ Dieser Endpunkt entspricht der ersten Komponente des primären Kombinationsendpunkts der Studie L-PLUS 2. Mit der Darstellung dieser Einzelkomponente wird den Vorgaben der EMA und des IQWiG zur Darstellung kombinierter Endpunkte gefolgt [5, 32]. Die Auswertung des primären Kombinationsendpunktes findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Operationalisierung der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen 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
L-PLUS 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
L-PLUS 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
M0626	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 ist auf Studienebene niedrig (s. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren in Bezug auf die Behandlung verblindet. Die Auswertung der Daten erfolgte für die Studie L-PLUS 2 nach dem ITT-Prinzip. Für die Studien L-PLUS 1 und M0626 war a priori keine ITT-Analyse, sondern eine Analyse des FAS vorgesehen. Da bei der Studie M0626 kein Patient und bei der Studie L-PLUS 1 lediglich ein Patient aus der Analyse ausgeschlossen wurde, ist das ITT-Prinzip dennoch adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 als niedrig einzustufen.

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

4.3.1.3.1.2.1 Primäranalyse der Gesamtpopulation

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäranalyse: Gesamtpopulation)

Gesamt-population	N	n ¹	% (n/N)	Relatives Risiko ² RR [95 % KI]	Odds Ratio ² OR [95 % KI]	Risikodifferenz ² RD [95 % KI]	p-Wert ³
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	108	70	64,8	2,20 [1,61; 3,00]	5,24 [2,82; 9,75]	35,7 [23,9; 47,6]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	107	32	29,9				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	48	38	79,2	6,16 [2,92; 13,00]	35,81 [9,45; 135,73]	65,8 [51,2; 80,5]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	48	6	12,5				
M0626							
Lusutrombopag	16	13	81,3	4,08 [1,25; 13,34]	9,57 [1,16; 78,98]	58,1 [26,2; 90,0]	0,0014
Beobachtendes Abwarten	15	3	20,0				
Meta-Analyse⁴							
Lusutrombopag	172	121	70,3	2,63 [1,99; 3,48]	7,51 [4,36; 12,93]	48,41 [39,56; 57,26]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	170	41	24,1				
<p>1: Anzahl der Patienten, die vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur invasiven Prozedur keine Thrombozytentransfusion benötigten.</p> <p>2: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.</p> <p>3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CMH-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>4: Die Berechnung der Effektschätzer wurde unter Verwendung der inversen Varianzmethode durchgeführt. Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels Normalapproximation berechnet. Der p-Wert der Meta-Analyse wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p>							

In der Gesamtpopulation der drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 ergibt sich in der Auswertung der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Lusutrombopag gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-23).

4.3.1.3.1.1.2.2 Sensitivitätsanalysen

Vermeiden von Thrombozytentransfusionen während der gesamten Studiendauer

Das Vermeiden von Thrombozytentransfusionen vor der invasiven Prozedur war ein Teil des primären Kombinationsendpunktes. In der Studie L-PLUS 2 wurde bei insgesamt drei Patienten eine Thrombozytentransfusion nach der invasiven Prozedur durchgeführt. Die folgende Sensitivitätsanalyse zeigt daher die Ergebnisse des Vermeidens von Thrombozytentransfusionen während der gesamten Studiendauer.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen während der gesamten Studiendauer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse: Gesamtpopulation)

Gesamt-population	N	n ¹	% (n/N)	Relatives Risiko ² RR [95 % KI]	Odds Ratio ² OR [95 % KI]	Risikodifferenz ² RD [95 % KI]	p-Wert ³
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	108	68	63,0	2,20 [1,60; 3,04]	4,90 [2,66; 9,02]	34,8 [22,8; 46,8]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	107	31	29,0				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	48	38	79,2	6,16 [2,92; 13,00]	35,81 [9,45; 135,73]	65,8 [51,2; 80,5]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	48	6	12,5				
M0626							
Lusutrombopag	16	13	81,3	4,08 [1,25; 13,34]	9,57 [1,16; 78,98]	58,1 [26,2; 90,0]	0,0014
Beobachtendes Abwarten	15	3	20,0				
1: Anzahl der Patienten, die während der gesamten Studiendauer, d. h. vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Ende der Studie keine Thrombozytentransfusion benötigt haben. 2: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur. 3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CMH-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt. N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis							

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse. Dementsprechend ergibt sich in der Gesamtpopulation aller drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 in der Auswertung der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen während der gesamten Studiendauer jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Lusutrombopag gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-24).

Analyse der PP-Population

In der PP-Population wurden Patienten berücksichtigt, die gemäß des Studienprotokolls behandelt wurden. Insgesamt 48 von 342 Patienten der Gesamtpopulation wurden aufgrund von Protokollverletzungen von der PP-Population ausgeschlossen. Dies entspricht einem Anteil von

14 % (35 von 215 Patienten in L-PLUS 2, 6 von 96 Patienten in L-PLUS 1 und 7 von 31 Patienten in M0626). Die folgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse für die PP-Population jeweils für den Zeitraum vor dem invasiven Eingriff (Tabelle 4-25) sowie während der gesamten Studiendauer (Tabelle 4-26).

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse: PP-Population)

PP-Population	N	n ¹	% (n/N)	Relatives Risiko ² RR [95 % KI]	Odds Ratio ² OR [95 % KI]	Risikodifferenz ² RD [95 % KI]	p-Wert ³
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	91	66	72,5	3,65 [2,41; 5,53]	19,42 [7,88; 47,85]	53,3 [42,1; 64,5]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	89	18	20,2				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	46	36	78,3	6,78 [2,94; 15,59]	38,53 [9,08; 163,40]	66,1 [51,1; 81,2]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	44	5	11,4				
M0626							
Lusutrombopag	12	10	83,3	3,50 [1,10; 11,19]	7,25 [0,84; 62,32]	58,1 [19,9; 96,4]	0,0117
Beobachtendes Abwarten	12	3	25,0				
<p>1: Anzahl der Patienten, die vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur invasiven Prozedur keine Thrombozytentransfusion benötigten.</p> <p>2: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.</p> <p>3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CMH-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p>							

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen während der gesamten Studiendauer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse: PP-Population)

PP-Population	N	n ¹	% (n/N)	Relatives Risiko ² RR [95 % KI]	Odds Ratio ² OR [95 % KI]	Risikodifferenz ² RD [95 % KI]	p-Wert ³
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	91	64	70,3	3,54 [2,33; 5,38]	15,41 [6,65; 35,70]	51,1 [39,5; 62,6]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	89	18	20,2				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	46	36	78,3	6,78 [2,94; 15,59]	38,53 [9,08; 163,40]	66,1 [51,1; 81,2]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	44	5	11,4				
M0626							
Lusutrombopag	12	10	83,3	3,50 [1,10; 11,19]	7,25 [0,84; 62,32]	58,1 [19,9; 96,4]	0,0117
Beobachtendes Abwarten	12	3	25,0				
<p>1: Anzahl der Patienten, die während der gesamten Studiendauer, d. h. vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Ende der Studie keine Thrombozytentransfusion benötigt haben.</p> <p>2: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.</p> <p>3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CMH-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p>							

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse. Dementsprechend ergibt sich auch in der PP-Population aller drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 in der Auswertung der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen, sowohl vor der invasiven Prozedur als auch während der gesamten Studiendauer jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Lusutrombopag gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-25 und Tabelle 4-26).

Analyse der Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer

Bei Patienten, die während der Behandlung mit Lusutrombopag das Stopp-Kriterium erreichten, wurde die Behandlung vorzeitig beendet. Es handelt sich dementsprechend um Patienten, bei denen das Studienziel bereits vor Beendigung der 7-tägigen Behandlungsphase erreicht wurde. Im Rahmen der Studien erhielten durchschnittlich 82 % der Patienten ihre Studienmedikation über insgesamt 7 Tage und damit entsprechend der Empfehlung nach Zulassung (vgl. Tabelle 4-11). Die folgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse für Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer jeweils für den Zeitraum vor dem invasiven Eingriff (Tabelle 4-27) sowie während der gesamten Studiendauer (Tabelle 4-28).

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse: Patienten mit 7-tägiger Behandlung)

Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer	N	n¹	% (n/N)	Relatives Risiko² RR [95 % KI]	Odds Ratio² OR [95 % KI]	Risikodifferenz² RD [95 % KI]	p-Wert³
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	73	42	57,5	2,26 [1,56; 3,27]	5,05 [2,42; 10,55]	33,4 [20,2; 46,5]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	94	26	27,7				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	40	30	75,0	8,08 [3,25; 20,07]	55,67 [10,40; 298,09]	65,5 [50,1; 80,9]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	46	4	8,7				
M0626							
Lusutrombopag	12	10	83,3	4,48 [1,17; 17,13]	8,45 [1,01; 70,35]	61,6 [25,3; 97,9]	0,0042
Beobachtendes Abwarten	15	3	20,0				
1: Anzahl der Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer, die vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur invasiven Prozedur keine Thrombozytentransfusion benötigten. 2: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur. 3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CMH-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt. N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis							

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen während der gesamten Studiendauer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse Patienten mit 7-tägiger Behandlung)

Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer	N	n ¹	% (n/N)	Relatives Risiko ² RR [95 % KI]	Odds Ratio ² OR [95 % KI]	Risikodifferenz ² RD [95 % KI]	p-Wert ³
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	73	40	54,8	2,23 [1,52; 3,28]	4,45 [2,17; 9,13]	31,4 [17,9; 44,8]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	94	25	26,6				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	40	30	75,0	8,08 [3,25; 20,07]	55,67 [10,40; 298,09]	65,5 [50,1; 80,9]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	46	4	8,7				
M0626							
Lusutrombopag	12	10	83,3	4,48 [1,17; 17,13]	8,45 [1,01; 70,35]	61,6 [25,3; 97,9]	0,0042
Beobachtendes Abwarten	15	3	20,0				
<p>1: Anzahl der Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer, die während der gesamten Studiendauer, d. h. vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Ende der Studie keine Thrombozytentransfusion benötigt haben.</p> <p>2: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.</p> <p>3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CMH-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p>							

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse. Dementsprechend ergibt sich bei Patienten mit 7-tägiger Behandlung in allen drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 in der Auswertung der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen sowohl vor dem invasiven Eingriff als auch während der gesamten Studiendauer jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Lusutrombopag gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-27 und Tabelle 4-28).

4.3.1.3.1.1.2.3 Meta-Analyse

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.

Die relevanten Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 sind medizinisch und methodisch geeignet, um ihre Einzelergebnisse in einer Meta-Analyse zusammen zu fassen.

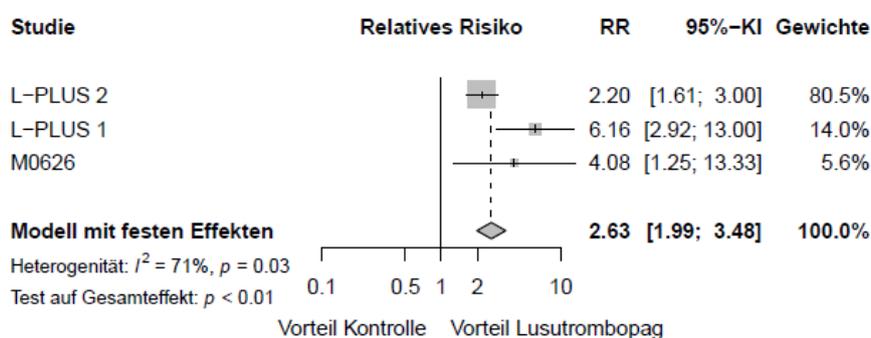


Abbildung 4-7: Meta-Analyse für Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff aus RCT (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)

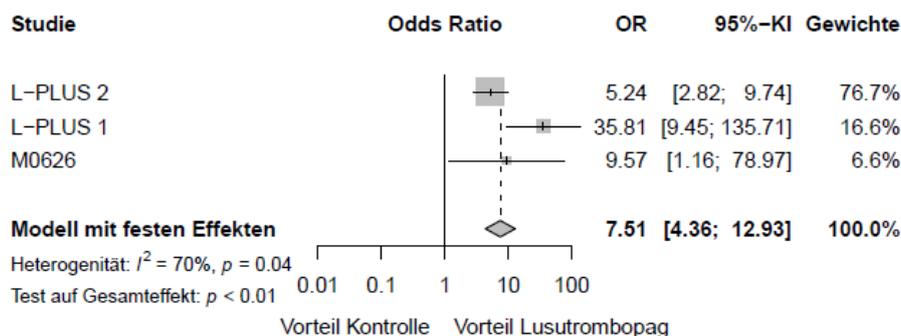


Abbildung 4-8: Meta-Analyse für Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff aus RCT (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)

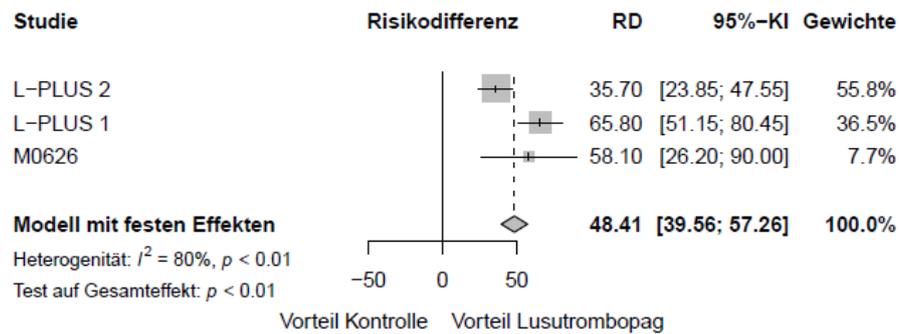


Abbildung 4-9: Meta-Analyse für Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff aus RCT (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine heterogene Datenlage (Abbildung 4-7, Abbildung 4-8 und Abbildung 4-9). Die Einzelstudienergebnisse demonstrieren jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Lusutrombopag. Analog ergibt die Meta-Analyse der drei Studien einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Lusutrombopag im Vergleich zur Kontrolle.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die in diesem Abschnitt dargestellten Studienergebnisse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Für eine ausführliche Begründung wird auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.1.3 Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung der Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung

Studie	Operationalisierung
L-PLUS 2	<p>Die Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung war Teil des primären Kombinationsendpunktes.</p> <p>Als Primäranalyse wurde der Anteil der Patienten bestimmt, der vom Zeitpunkt der Randomisierung bis sieben Tage nach dem invasiven Eingriff keine Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung benötigt.¹⁸ Die Auswertung erfolgte für die Gesamtpopulation.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wurde der Anteil der Patienten ausgewertet, der während der gesamten Studiendauer, d. h. vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Ende der Studie (Tag 1 bis Tag 35), keine Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung benötigt. Die Auswertung erfolgte für die Gesamtpopulation.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wurde außerdem die PP-Population ausgewertet. Außerdem wurden in einer weiteren Sensitivitätsanalyse Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer berücksichtigt.</p>
L-PLUS 1	Für die Studie L-PLUS 1 wurde der vorliegende Endpunkt post hoc analog zum primären Endpunkt der Studie L-PLUS 2 ausgewertet und dargestellt.
M0626	Für die Studie L-PLUS 1 wurde der vorliegende Endpunkt post hoc analog zum primären Endpunkt der Studie L-PLUS 2 ausgewertet und dargestellt.

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.

¹⁸ Die Operationalisierung entspricht der zweiten Komponente des primären Kombinationsendpunkts der Studie L-PLUS 2. Mit der Darstellung dieser Einzelkomponente wird den Vorgaben des G-BA gefolgt. Die Auswertung des primären Kombinationsendpunktes findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung 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
L-PLUS 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
L-PLUS 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
M0626	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 ist auf Studienebene niedrig (s. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren in Bezug auf die Behandlung verblindet. Die Auswertung der Daten erfolgte für die Studie L-PLUS 2 nach dem ITT-Prinzip. Für die Studien L-PLUS 1 und M0626 war a priori keine ITT-Analyse, sondern eine Analyse des FAS vorgesehen. Da bei der Studie M0626 kein Patient und bei der Studie L-PLUS 1 lediglich ein Patient aus der Analyse ausgeschlossen wurde, ist das ITT-Prinzip dennoch adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung vor der invasiven Prozedur für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.1.3.1 Primäranalyse der Gesamtpopulation

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung von Randomisierung bis sieben Tage nach dem invasiven Eingriff aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäranalyse)

Gesamt-population	N	n ¹	% (n/N)	Relatives Risiko ² RR [95 % KI]	Odds Ratio ² OR [95 % KI]	Risikodifferenz ² RD [95 % KI]	p-Wert ³
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	108	108	100,0	1,03 [0,97; 1,09]	3,08 [0,12; 78,27]	0,9 [-0,9; 2,7]	0,3105
Beobachtendes Abwarten	107	106	99,1				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	48	47	97,9	0,92 [0,79; 1,08]	0,29 [0,01; 7,70]	-2,2 [-6,3; 2,0]	0,2994
Beobachtendes Abwarten	48	48	100,0				
M0626							
Lusutrombopag	16	16	100,0	NB	NB	NB	NB
Beobachtendes Abwarten	15	15	100,0				
Meta-Analyse⁴							
Lusutrombopag	172	171	99,4	1,02 [0,96; 1,07]	0,97 [0,10; 9,91]	0,41 [-1,24; 2,06]	0,5718
Beobachtendes Abwarten	170	169	99,4				
<p>1: Anzahl der Patienten, die vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 7 Tage nach der primären invasiven Prozedur, keine Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung benötigt haben</p> <p>2: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.</p> <p>3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CHM-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>4: Die Berechnung der Effektschätzer wurde unter Verwendung der inversen Varianzmethode durchgeführt. Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels Normalapproximation berechnet. Der p-Wert der Meta-Analyse wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NB: nicht berechenbar</p>							

In der Gesamtpopulation der drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 ergibt sich in der Auswertung der Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-31).

4.3.1.3.1.3.2 Sensitivitätsanalysen

Vermeiden der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung während der gesamten Studiendauer

Das Vermeiden der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung von der Randomisierung **bis sieben Tage nach dem invasiven Eingriff** war ein Teil des primären Kombinationsendpunktes. Die folgende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse des Vermeidens der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung **während der gesamten Studiendauer**.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung während der gesamten Studiendauer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse: Gesamtpopulation)

Gesamt-population	N	n ¹	% (n/N)	Relatives Risiko ² RR [95 % KI]	Odds Ratio ² OR [95 % KI]	Risikodifferenz ² RD [95 % KI]	p-Wert ³
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	108	108	100,0	1,03 [0,97; 1,09]	3,08 [0,12; 78,27]	0,9 [-0,9; 2,7]	0,3105
Beobachtendes Abwarten	107	106	99,1				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	48	47	97,9	0,96 [0,83; 1,11]	0,97 [0,09; 10,29]	-0,1 [-5,9; 5,8]	0,9791
Beobachtendes Abwarten	48	47	97,9				
M0626							
Lusutrombopag	16	16	100,0	NB	NB	NB	NB
Beobachtendes Abwarten	15	15	100,0				
1: Anzahl der Patienten, die während der gesamten Studiendauer, d. h. vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Ende der Studie keine Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung benötigt haben. 2: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur. 3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CMH-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt. N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NB: nicht berechenbar							

In der Gesamtpopulation der drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 ergibt sich in der Auswertung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung während der gesamten Studiendauer jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-32).

Da die Ergebnisse der Primäranalyse und der Analyse über die gesamte Studiendauer nicht wesentlich voneinander abweichen, werden im Folgenden lediglich die Sensitivitätsanalysen für die Primäranalyse, d. h. von Randomisierung bis sieben Tage nach dem invasiven Eingriff, dargestellt.

Analyse der PP-Population

In der PP-Population wurden Patienten berücksichtigt, die gemäß des Studienprotokolls behandelt wurden. Insgesamt 48 von 342 Patienten der Gesamtpopulation wurden aufgrund von Protokollverletzungen von der PP-Population ausgeschlossen, dies entspricht einem Anteil von 14 % (35 von 215 Patienten in L-PLUS 2, 6 von 96 Patienten in L-PLUS 1 und 7 von 31 Patienten in M0626).

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung vor der invasiven Prozedur bis sieben Tage nach dem invasiven Eingriff aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse: PP-Population)

PP-Population	N	n ¹	% (n/N)	Relatives Risiko ² RR [95 % KI]	Odds Ratio ² OR [95 % KI]	Risikodifferenz ² RD [95 % KI]	p-Wert ³
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	91	91	100,0	1,03 [0,97; 1,11]	3,10 [0,12; 79,23]	1,1 [-1,0; 3,3]	0,3091
Beobachtendes Abwarten	89	88	98,9				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	46	45	97,8	0,92 [0,77; 1,09]	0,26 [0,01; 7,12]	-2,4 [-6,9; 2,0]	0,2801
Beobachtendes Abwarten	44	44	100,0				
M0626							
Lusutrombopag	12	12	100,0	NB	NB	NB	NB
Beobachtendes Abwarten	12	12	100,0				
1: Anzahl der Patienten, die vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 7 Tage nach dem invasiven Eingriff, keine Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung benötigt haben. 2: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur. 3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CMH-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt. N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NB: nicht berechenbar							

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse. Dementsprechend ergibt sich auch in der PP-Population aller drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 in der Auswertung der Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung vom Zeitpunkt der Randomisierung bis sieben Tage nach dem invasiven Eingriff jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (Tabelle 4-33).

Analyse der Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer

Bei Patienten, die während der Behandlung mit Lusutrombopag das Stopp-Kriterium erreichten, wurde die Behandlung vorzeitig beendet. Es handelt sich dementsprechend um Patienten, bei denen das Studienziel bereits vor Beendigung der 7-tägigen Behandlungsphase erreicht wurde. Durchschnittlich 82 % der Patienten erhielten ihre Studienmedikation über insgesamt 7 Tage und damit entsprechend der Empfehlung nach Zulassung (Tabelle 4-11).

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung von Randomisierung bis sieben Tage nach dem invasiven Eingriff aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse: Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer)

Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer	N	n¹	% (n/N)	Relatives Risiko² RR [95 % KI]	Odds Ratio² OR [95 % KI]	Risikodifferenz² RD [95 % KI]	p-Wert³
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	73	73	100,0	1,03 [0,97; 1,10]	2,63 [0,10; 67,17]	1,1 [-1,1; 3,4]	0,3099
Beobachtendes Abwarten	94	93	98,9				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	40	39	97,5	0,89 [0,71; 1,12]	0,20 [0,01; 5,35]	-2,9 [-8,1; 2,3]	0,2123
Beobachtendes Abwarten	46	46	100,0				
M0626							
Lusutrombopag	12	12	100,0	NB	NB	NB	NB
Beobachtendes Abwarten	15	15	100,0				
1: Anzahl der Patienten, die vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 7 Tage nach dem invasiven Eingriff keine Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung benötigt haben. 2: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur. 3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CHM-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt. N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NB: nicht berechenbar							

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse. Dementsprechend ergibt sich auch bei Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer in allen drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 in der Auswertung der Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung vom Zeitpunkt der Randomisierung bis sieben Tage nach dem invasiven Eingriff jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (Tabelle 4-34).

4.3.1.3.1.3.3 Meta-Analyse

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.

Die relevanten Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 sind medizinisch und methodisch geeignet, um ihre Einzelergebnisse in einer Meta-Analyse zusammen zu fassen.

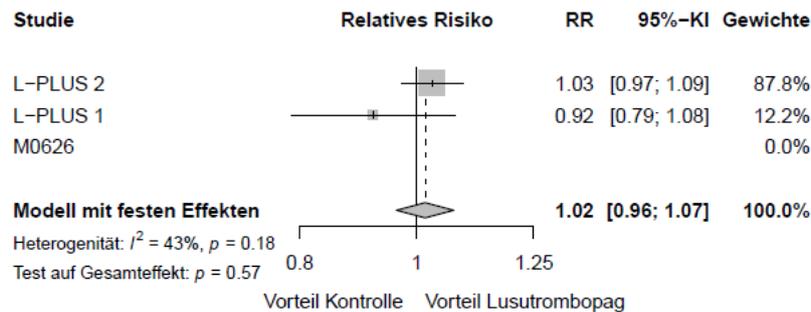


Abbildung 4-10: Meta-Analyse für die Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung aus RCT (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)

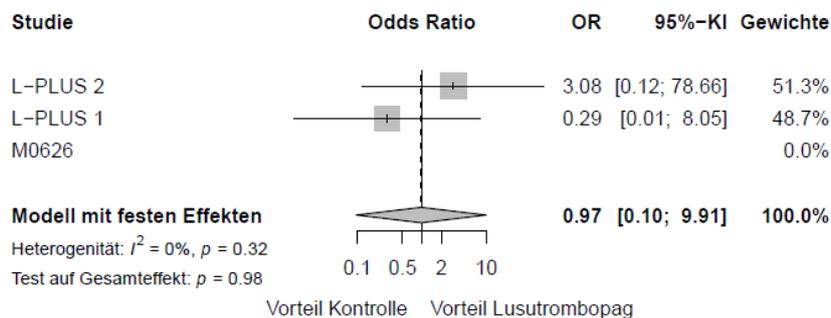


Abbildung 4-11: Meta-Analyse für die Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung aus RCT (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)

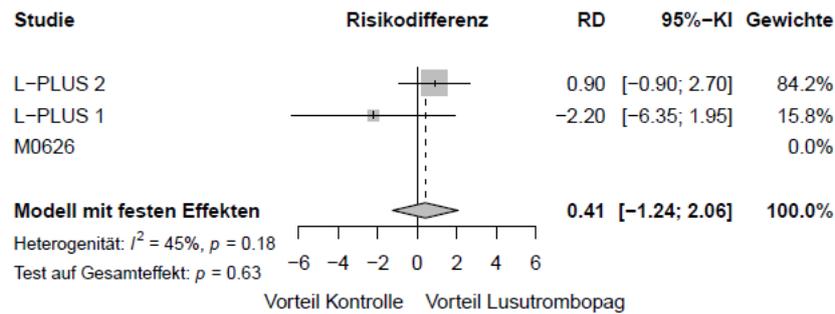


Abbildung 4-12: Meta-Analyse für die Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung aus RCT (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2 und L-PLUS 1 für die Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung zeigt bei entgegengesetzten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-10, Abbildung 4-11 und Abbildung 4-12). Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudienresultate ergibt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die in diesem Abschnitt dargestellten Studienergebnisse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Für eine ausführliche Begründung wird auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.1.4 Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie

Studie	Operationalisierung
L-PLUS 2	<p>Als erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) galt ein Anstieg der Thrombozytenzahl auf $> 50.000/\mu\text{l}$ und um $\geq 20.000/\mu\text{l}$. Da sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe die bedarfsgerechte Thrombozytentransfusion gestattet war, wurden Thrombozytenwerte, die am Tag der ersten Transfusion und den beiden darauffolgenden Tagen ermittelt wurden, nicht in die Betrachtung einbezogen. Dies erlaubte einen Vergleich der Intervention mit der Kontrolle, unabhängig der bedarfsgerechten Thrombozytentransfusion.</p> <p>Als Primäranalyse wurde der Anteil der Patienten bestimmt, der das Erfolgskriterium mindestens einmalig während der gesamten Dauer der Studie erreichte. Zur transparenten Darstellung des Endpunktes wurde außerdem der Anteil der Patienten berichtet, der das Erfolgskriterium an den Tagen 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 21, 28 und 35 erreichte. Die Auswertung erfolgte jeweils für die Gesamtpopulation.</p> <p>Zur Sensitivitätsanalyse wurde der Endpunkt für die PP-Population ausgewertet. Außerdem wurden in einer weiteren Sensitivitätsanalyse Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer berücksichtigt.</p> <p>Zur umfassenden Darstellung der Wirkung von Lusutrombopag wird als Zusatzanalyse die Dauer des Anstiegs an Thrombozyten, d. h. die Dauer der Tage, an denen die Thrombozytenzahl $> 50.000/\mu\text{l}$ erreicht wurde, dargestellt.</p>
L-PLUS 1	Die Operationalisierung war analog zur Auswertung der Studie L-PLUS 2.
M0626	Die Operationalisierung war analog zur Auswertung der Studie L-PLUS 2.

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) 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
L-PLUS 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
L-PLUS 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
M0626	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 ist auf Studienebene niedrig (s. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren in Bezug auf die Behandlung verblindet. Die Auswertung der Daten erfolgte für die Studie L-PLUS 2 nach dem ITT-Prinzip. Für die Studien L-PLUS 1 und M0626 war a priori keine ITT-Analyse, sondern eine Analyse des FAS vorgesehen. Da bei der Studie M0626 kein Patient und bei der Studie L-PLUS 1 lediglich ein Patient aus der Analyse ausgeschlossen wurde, ist das ITT-Prinzip dennoch adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.4.1 Primäranalyse der Gesamtpopulation

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

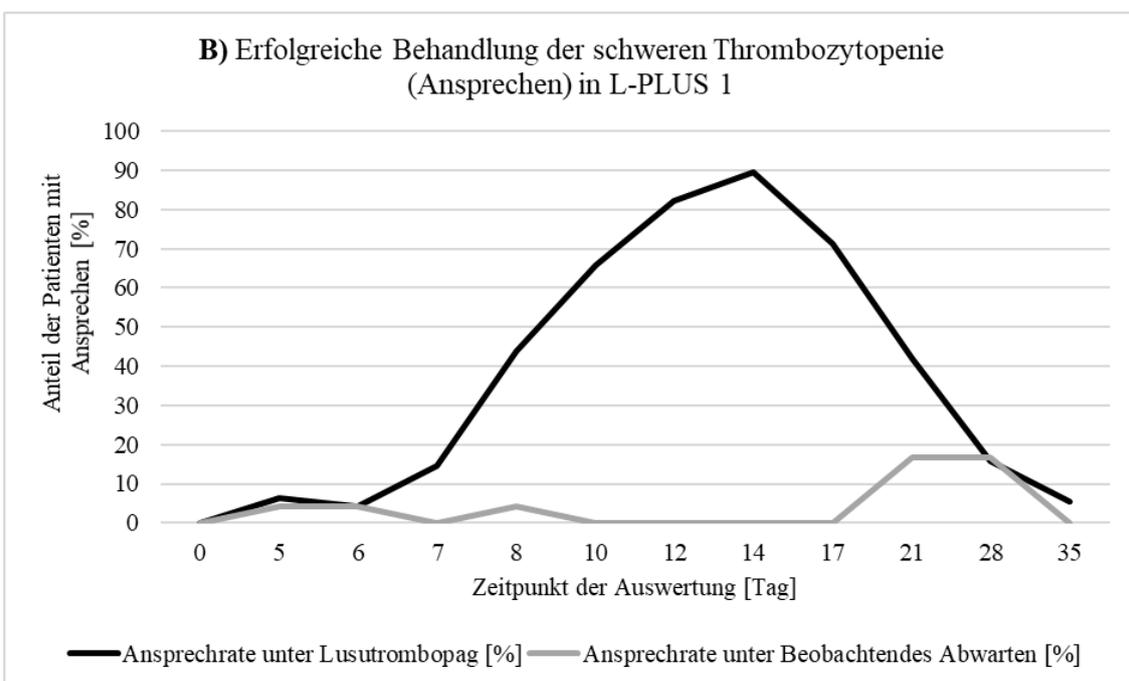
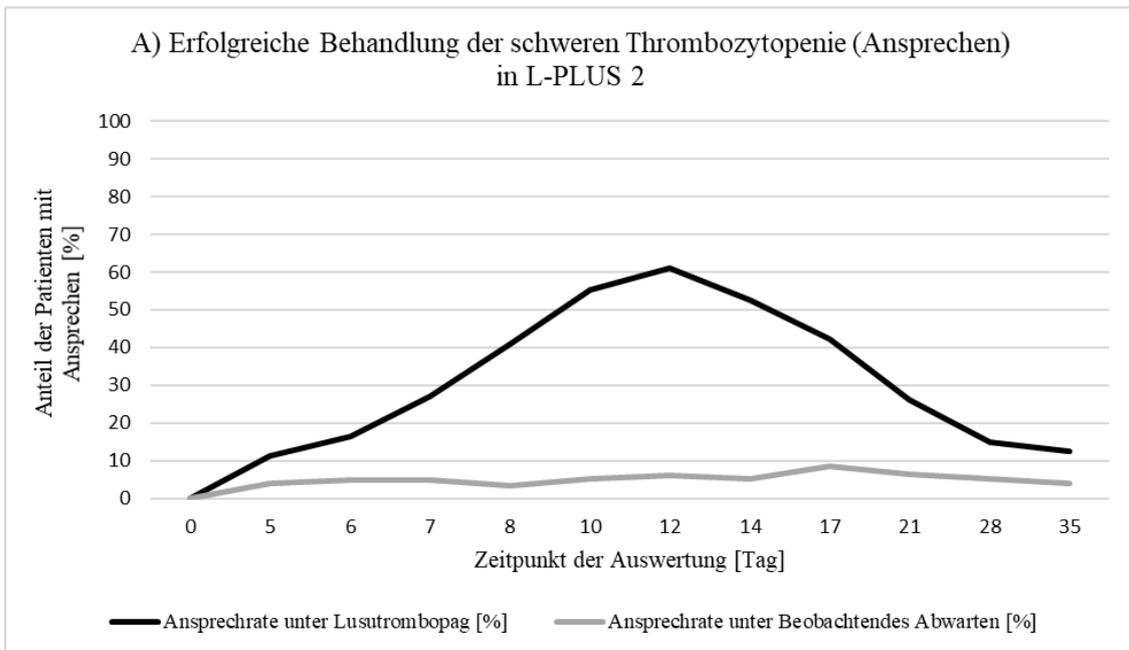
Gesamt-population	N	n ¹	% (n/N)	Relatives Risiko ² RR [95 % KI]	Odds Ratio ² OR [95 % KI]	Risikodifferenz ² RD [95 % KI]	p-Wert ³
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	108	70	64,8	4,97 [3,00; 8,21]	14,66 [7,09; 30,29]	52,5 [42,0; 62,9]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	107	14	13,1				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	48	37	77,1	7,25 [2,96; 17,73]	27,09 [7,97; 92,12]	70,1 [56,3; 83,9]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	48	3	6,3				
M0626							
Lusutrombopag	16	11	68,8	4,17 [1,32; 13,19]	16,00 [2,46; 104,04]	58,0 [30,6; 85,3]	0,0008
Beobachtendes Abwarten	15	1	6,7				
Meta-Analyse							
Lusutrombopag	172	118	68,6	5,26 [3,49; 7,93]	17,08 [9,44; 30,88]	58,84 [50,87; 66,81]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	170	18	10,6				
<p>1: Anteil der Patienten, die das Erfolgskriterium mindestens einmalig während der gesamten Dauer der Studie erreichten.</p> <p>2: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.</p> <p>3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CHM-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p>							

In der Gesamtpopulation der drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 ergibt sich in der Auswertung der erfolgreichen Behandlung der schweren Thrombozytopenie jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Lusutrombopag gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-37).

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) nach Zeitpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtpopulation	L-PLUS 2		L-PLUS 1		M0626	
	Lusutrombopag %	Beobachtendes Abwarten %	Lusutrombopag %	Beobachtendes Abwarten %	Lusutrombopag %	Beobachtendes Abwarten %
Auswertung zum Zeitpunkt						
Tag 5	11,3 % (12/106)	3,7 % (4/107)	6,3 % (3/48)	4,2 % (2/48)	6,3 % (1/16)	0,0 % (0/15)
Tag 6	16,3 % (17/104)	4,8 % (5/104)	4,2 % (2/48)	4,2 % (2/48)	18,8 % (3/16)	0,0 % (0/15)
Tag 7	27,2 % (28/103)	4,9 % (5/103)	14,6 % (7/48)	0,0 % (0/48)	12,5 % (2/16)	0,0 % (0/15)
Tag 8	41,0 % (41/100)	3,0 % (3/101)	43,8 % (21/48)	4,2 % (2/48)	33,3 % (5/15)	0,0 % (0/15)
Tag 10	55,2 % (53/96)	5,6 % (5/90)	65,9 % (29/44)	0,0 % (0/41)	71,4 % (10/14)	0,0 % (0/10)
Tag 12	61,1 % (55/90)	6,2 % (6/97)	82,1 % (32/39)	0,0 % (0/24)	57,1 % (8/14)	0,0 % (0/6)
Tag 14	52,6 % (50/95)	5,2 % (5/96)	89,5 % (34/38)	0,0 % (0/6)	57,1 % (8/14)	0,0 % (0/3)
Tag 17	42,2 % (35/83)	8,4 % (7/83)	71,1 % (27/38)	0,0 % (0/6)	76,9 % (10/13)	0,0 % (0/3)
Tag 21	26,3 % (26/99)	6,3 % (6/95)	42,1 % (16/38)	16,7 % (1/6)	53,8 % (7/13)	0,0 % (0/3)
Tag 28	14,9 % (14/94)	5,2 % (5/96)	15,8 % (6/38)	16,7 % (1/6)	15,4 % (2/13)	33,3 % (1/3)
Tag 35	12,5 % (12/96)	4,0 % (4/100)	5,3 % (2/38)	0,0 % (0/6)	0,0 % (0/12)	0,0 % (0/3)
N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis						



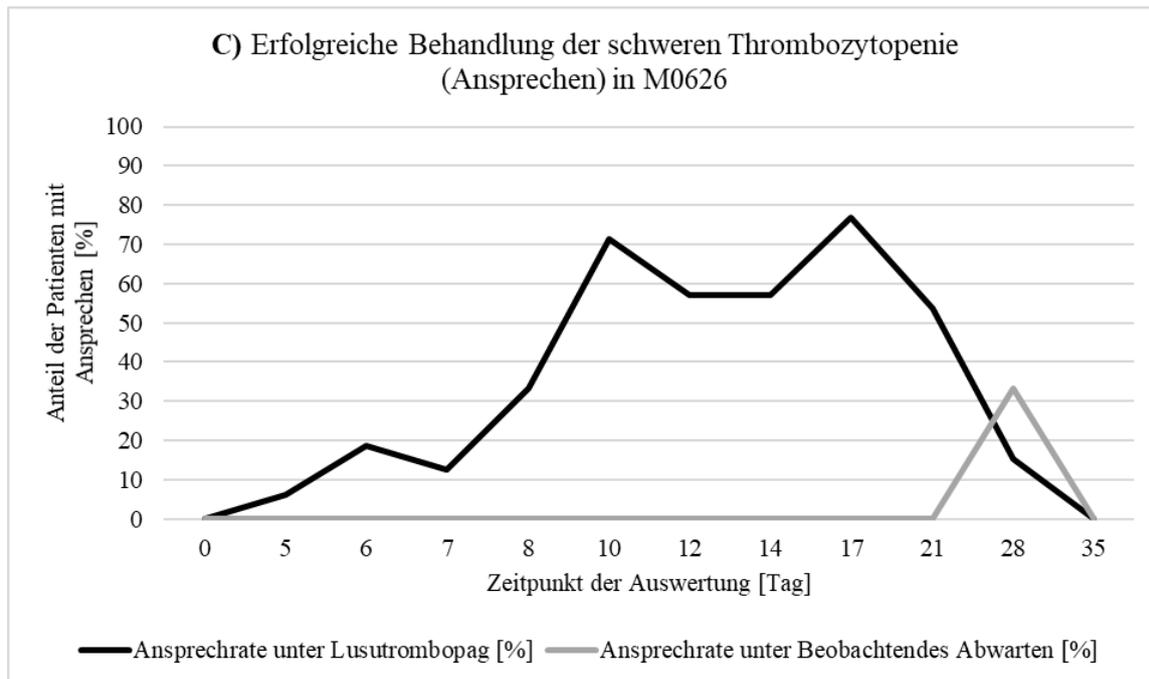


Abbildung 4-13: Verlauf der Ansprechrate (erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie) nach Zeitpunkt und Studie (schwarz: Lusutrombopag; grau: Beobachtendes Abwarten; x-Achse: Zeitpunkt der Auswertung [Tag], y-Achse: Prozentualer Anteil der ansprechenden Patienten; A: L-PLUS 2; B: L-PLUS 1; C: M0626; Gesamtpopulation).

In der Studie L-PLUS 2 erreichten an Tag 10, Tag 12 und Tag 14 jeweils über 50 % der Patienten im Lusutrombopag-Behandlungsarm das Responsekriterium (Anstieg der Thrombozytenzahl auf $> 50.000/\mu\text{l}$ und um $\geq 20.000/\mu\text{l}$). Im Kontrollarm lag der Anteil der Responder zu keinem Zeitpunkt über 10 %.

In der Studie L-PLUS 1 erreichten an Tag 10, Tag 12, Tag 14 und Tag 17 jeweils über 50 % der Patienten im Lusutrombopag-Behandlungsarm das Responsekriterium. Im Kontrollarm wurden jeweils zwei Responder an den Tagen 5, 6 und 8 sowie jeweils ein Responder an Tag 21 und 28 berichtet.

In der Studie M0626 erreichten an Tag 10, Tag 12, Tag 14, Tag 17 und Tag 21 jeweils über 50 % der Patienten im Lusutrombopag-Behandlungsarm das Responsekriterium. Im Kontrollarm wurde lediglich ein Responder an Tag 28 (d. h. 1 von 3 Patienten) berichtet, während im Lusutrombopag-Behandlungsarm 2 Responder (d. h. 2 von 13 Patienten) berichtet wurden.

4.3.1.3.1.1.4.2 Sensitivitätsanalysen

Analyse der PP-Population

In der PP-Population wurden Patienten berücksichtigt, die gemäß des Studienprotokolls behandelt wurden. Insgesamt 48 von 342 Patienten der Gesamtpopulation wurden aufgrund von Protokollverletzungen von der PP-Population ausgeschlossen, dies entspricht einem Anteil von 14 % (35 von 215 Patienten in L-PLUS 2, 6 von 96 Patienten in L-PLUS 1 und 7 von 31 Patienten in M0626).

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse: PP-Population)

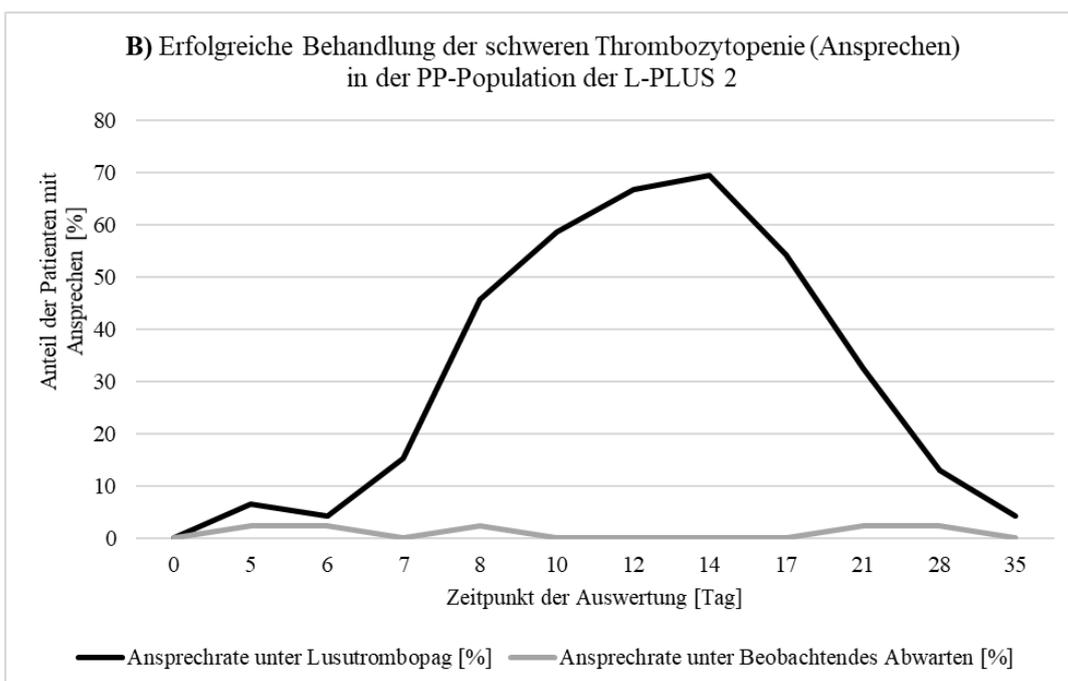
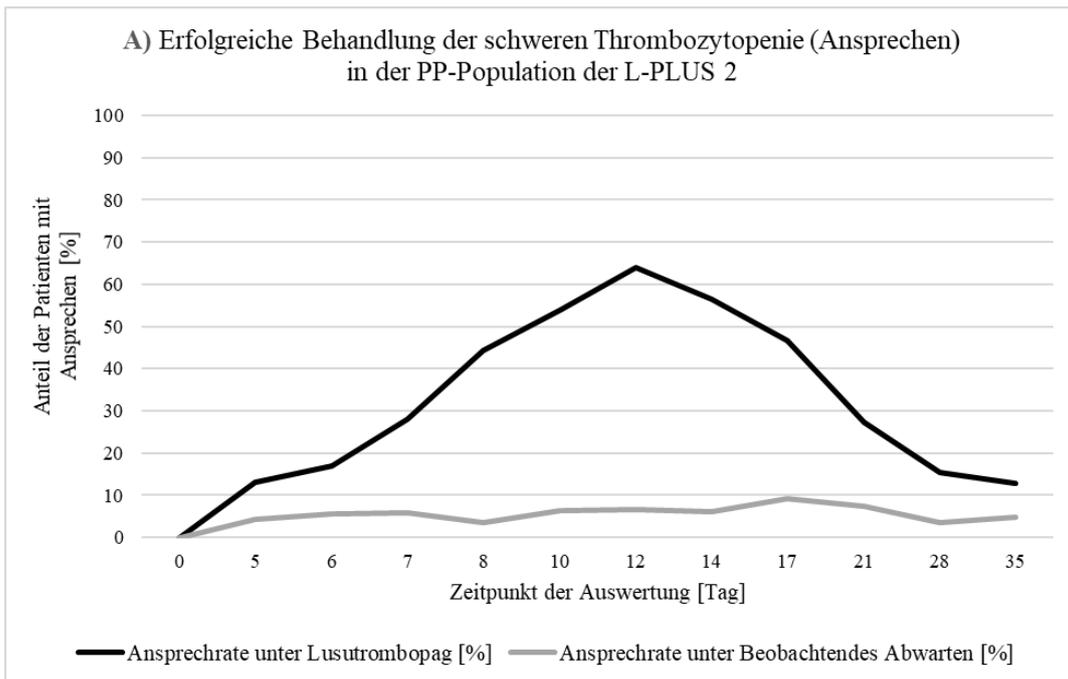
PP-Population	N	n ¹	% (n/N)	Relatives Risiko ² RR [95 % KI]	Odds Ratio ² OR [95 % KI]	Risikodifferenz ² RD [95 % KI]	p-Wert ³
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	91	65	71,4	5,19 [3,05; 8,84]	21,85 [9,35; 51,08]	58,8 [47,8; 69,7]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	89	12	13,5				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	46	35	76,1	7,43 [2,88; 19,18]	27,40 [7,68; 97,83]	71,0 [57,2; 84,8]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	44	2	4,5				
M0626							
Lusutrombopag	12	9	75,0	4,86 [1,34; 17,64]	16,38 [1,84; 146,25]	65,1 [37,3; 92,9]	0,0016
Beobachtendes Abwarten	12	1	8,3				
1: Anteil der Patienten, die das Erfolgskriterium mindestens einmalig während der gesamten Dauer der Studie erreichten. 2: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur. 3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CHM-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt. N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis							

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse. Dementsprechend ergibt sich auch in der PP-Population aller drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 in der Auswertung der erfolgreichen Behandlung der schweren Thrombozytopenie jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Lusutrombopag gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-39).

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse: PP-Population)

PP-Population	L-PLUS 2		L-PLUS 1		M0626	
	Lusutrombopag % (n/N)	Beobachtendes Abwarten % (n/N)	Lusutrombopag % (n/N)	Beobachtendes Abwarten % (n/N)	Lusutrombopag % (n/N)	Beobachtendes Abwarten % (n/N)
Auswertung zum Zeitpunkt						
Tag 5	13,2 % (12/91)	4,4 % (4/90)	6,5 % (3/46)	2,3 % (1/44)	8,3 % (1/12)	0,0 % (0/12)
Tag 6	16,9 % (15/89)	5,7 % (5/87)	4,3 % (2/46)	2,3 % (1/44)	25,0 % (3/12)	0,0 % (0/12)
Tag 7	28,1 % (25/89)	5,8 % (5/86)	15,2 % (7/46)	0,0 % (0/44)	16,7 % (2/12)	0,0 % (0/12)
Tag 8	44,3 % (39/88)	3,6 % (3/84)	45,7 % (21/46)	2,3 % (1/44)	33,3 % (4/12)	0,0 % (0/12)
Tag 10	53,8 % (50/93)	6,3 % (5/79)	58,7 % (27/46)	0,0 % (0/44)	81,8 % (9/11)	0,0 % (0/8)
Tag 12	63,9 % (53/83)	6,7 % (6/89)	66,7 % (30/45)	0,0 % (0/44)	63,6 % (7/11)	0,0 % (0/5)
Tag 14	56,5 % (48/85)	6,1 % (5/82)	69,6 % (32/46)	0,0 % (0/44)	63,6 % (7/11)	0,0 % (0/3)
Tag 17	46,6 % (34/73)	9,3 % (7/75)	54,3 % (25/46)	0,0 % (0/44)	80,0 % (8/10)	0,0 % (0/3)
Tag 21	27,3 % (24/88)	7,4 % (6/81)	32,6 % (15/46)	2,3 % (1/44)	50,0 % (5/10)	0,0 % (0/3)
Tag 28	15,5 % (13/84)	3,6 % (3/83)	13,0 % (6/46)	2,4 % (1/42)	20,0 % (2/10)	33,3 % (1/3)
Tag 35	12,9 % (11/85)	4,7 % (4/85)	4,3 % (2/46)	0,0 % (0/43)	0,0 % (0/10)	0,0 % (0/3)
N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis						



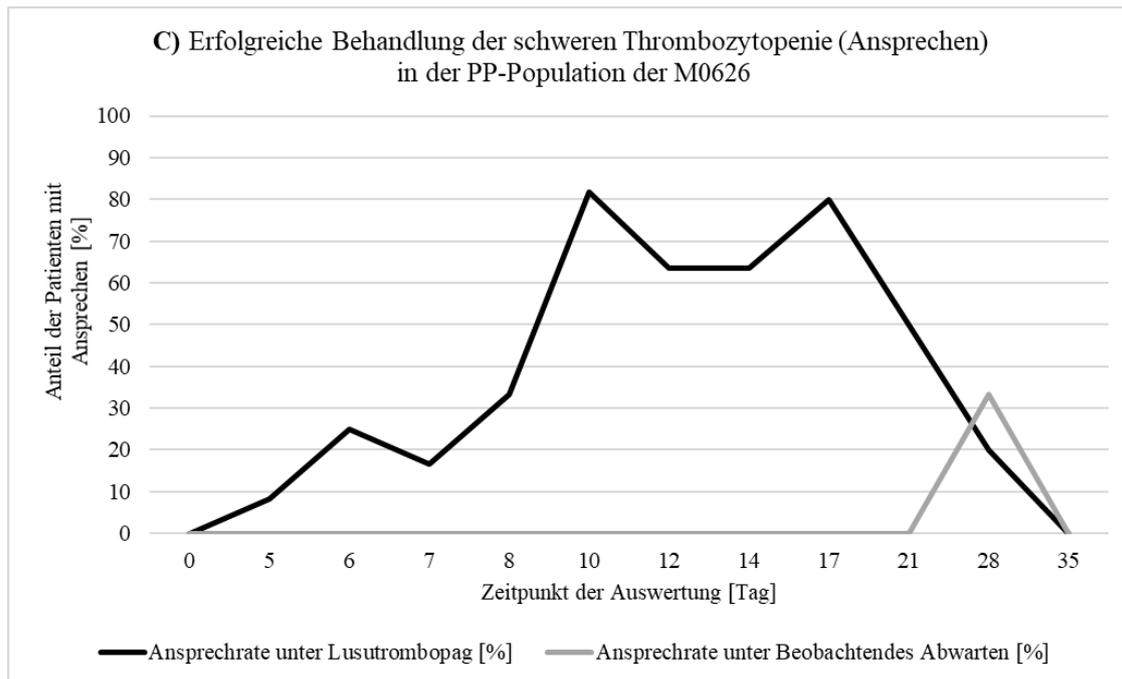


Abbildung 4-14: Verlauf der Ansprechrate (erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie) nach Zeitpunkt und Studie (schwarz: Lusatrombopag; grau: Beobachtendes Abwarten; x-Achse: Zeitpunkt der Auswertung [Tag], y-Achse: Prozentualer Anteil der ansprechenden Patienten; A: L-PLUS 2; B: L-PLUS 1; C: M0626; Sensitivitätsanalyse: PP-Population)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse. Dementsprechend ergibt sich auch in der PP-Population der Studie L-PLUS 2 ein Anteil an Respondern von > 50 % an den Zeitpunkten Tag 10, Tag 12 und Tag 14 im Lusatrombopag-Behandlungsarm, während der Anteil im Kontrollarm zu keinem Zeitpunkt 10 % überschreitet. In den Studien L-PLUS 1 und M0626 erreichen die Anteile an Respondern im Lusatrombopag-Behandlungsarm ebenfalls analog zur Primäranalyse an den Tagen 10 bis 17 bzw. 10 bis 21 über 50 %, während der Anteil an Respondern im Kontrollarm gleichbleibend niedrig ausfällt.

Analyse der Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer

Bei Patienten, die während der Behandlung mit Lusatrombopag das Stopp-Kriterium erreichten, wurde die Behandlung vorzeitig beendet. Es handelt sich dementsprechend um Patienten, bei denen das Studienziel bzw. das Responsekriterium bereits vor Beendigung der 7-tägigen Behandlungsphase erreicht wurde. Durchschnittlich 82 % der Patienten erhielten ihre Studienmedikation über insgesamt 7 Tage und damit entsprechend der Empfehlung nach Zulassung (Tabelle 4-11).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse Patienten mit 7-tägiger Behandlung)

Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer	N	n ¹	% (n/N)	Relatives Risiko ² RR [95 % KI]	Odds Ratio ² OR [95 % KI]	Risikodifferenz ² RD [95 % KI]	p-Wert ³
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	73	39	53,4	7,04 [3,45; 14,37]	15,98 [6,45; 39,57]	48,1 [36,2; 60,0]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	94	7	7,4				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	40	29	72,5	8,69 [3,12; 24,20]	29,69 [7,75; 113,69]	69,7 [55,3; 84,0]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	46	1	2,2				
M0626							
Lusutrombopag	12	8	66,7	3,69 [1,07; 12,71]	10,96 [1,56; 76,91]	56,2 [23,4; 88,9]	0,0038
Beobachtendes Abwarten	15	1	6,7				
<p>1: Anteil der Patienten, die das Erfolgskriterium mindestens einmalig während der gesamten Dauer der Studie erreichten.</p> <p>2: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.</p> <p>3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CHM-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p>							

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse. Dementsprechend ergibt sich auch in der Population der Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer aller drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 in der Auswertung der erfolgreichen Behandlung der schweren Thrombozytopenie jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Lusutrombopag gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-41).

4.3.1.3.1.4.3 ZusatzanalyseDauer des Thrombozytenanstiegs

Die Dauer des Anstiegs der Thrombozytenzahl wurde erhoben als die Anzahl der aufeinanderfolgenden Tage, in denen eine Thrombozytenzahl von $> 50.000/\mu\text{l}$ gemessen wurde. Die Auswertung erfolgte getrennt für Patienten, die eine Thrombozytentransfusion erhielten, und für Patienten, die keine Thrombozytentransfusion erhielten.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Dauer des Thrombozytenanstiegs aus RCT für Patienten mit einer Thrombozytenzahl von $> 50.000/\mu\text{l}$ mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Studien M0626 und L-PLUS 1 (Zusatzanalyse)

Gesamtpopulation	M0626				L-PLUS 1			
	Lusutrombopag N=16		Beobachtendes Abwarten N=15		Lusutrombopag N=48		Beobachtendes Abwarten N=48	
Thrombozytentransfusion erhalten?	Ja	Nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein
n	3	11	12	3	10	38	40	7
Median (Tage)	3,3	21,0	1,1	12,2	10,3	22,1	3,3	18,5
Mittelwert (Tage)	3,9	22,3	3,9	14,3	11,2	21,7	5,1	18,1
Standardabweichung (Tage)	4,3	5,9	4,8	15,5	8,0	6,5	6,2	10,8
Minimum (Tage)	0,0	11,6	0,0	0,0	0,0	5,7	0,0	4,2
Maximum (Tage)	8,5	33,6	11,5	30,7	23,0	33,5	22,3	34,8
N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einer Thrombozytenzahl $> 50.000/\mu\text{l}$, aufgeteilt in Patienten mit oder ohne Thrombozytentransfusion.								

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Dauer des Thrombozytenanstiegs aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Studie L-PLUS 2 (Zusatzanalyse)

Gesamtpopulation	L-PLUS 2			
	Lusutrombopag N=108		Beobachtendes Abwarten N=107	
Thrombozytentransfusion erhalten?	ja	nein	ja	nein
n	34	73	73	34
Median (Tage)	1,73	19,21	0,00	8,86
25; 75 Perzentil	0,00; 14,00	12,64; 28,00	0,00; 5,04	0,00; 18,73
N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten aufgeteilt in Patienten mit oder ohne Thrombozytentransfusion.				

4.3.1.3.1.1.4.4 Meta-Analyse

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.

Die relevanten Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 sind medizinisch und methodisch geeignet, um ihre Einzelergebnisse in einer Meta-Analyse zusammen zu fassen.

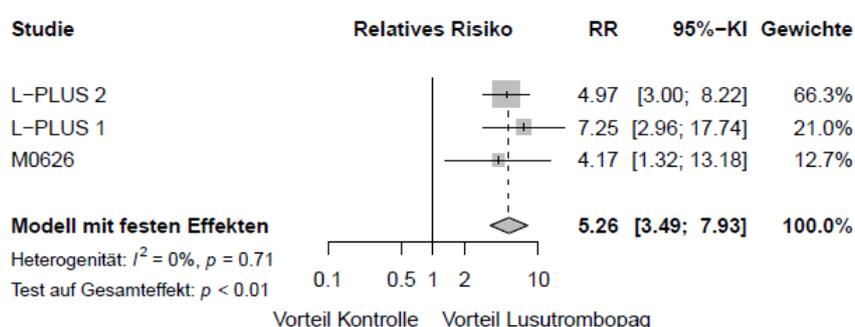


Abbildung 4-15: Meta-Analyse für die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) aus RCT (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)

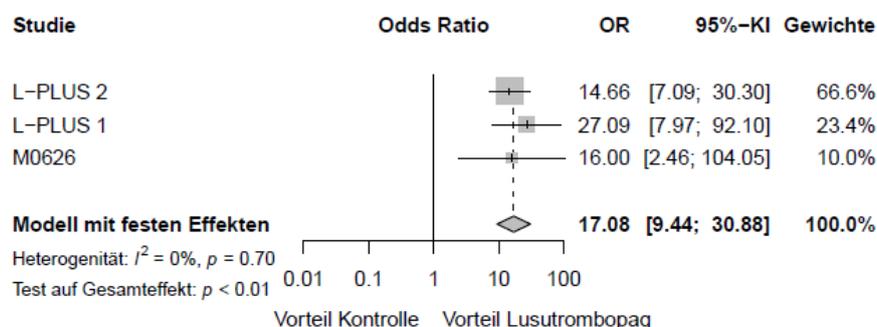


Abbildung 4-16: Meta-Analyse für die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) aus RCT (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)

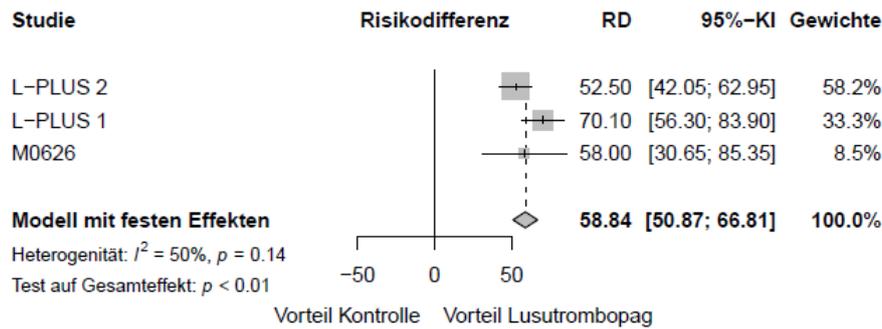


Abbildung 4-17: Meta-Analyse für die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen) aus RCT (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-15, Abbildung 4-16 und Abbildung 4-17). Die Einzelstudienergebnisse demonstrieren jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Lusutrombopag. Analog ergibt die Meta-Analyse der drei Studien einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Lusutrombopag im Vergleich zur Kontrolle.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die in diesem Abschnitt dargestellten Studienergebnisse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Für eine ausführliche Begründung wird auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2 Sicherheit – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung der Sicherheit

Studie	Operationalisierung
L-PLUS 2	<p>Nach der Definition der International Conference on Harmonization (ICH) ist ein unerwünschtes Ereignis definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis eines Patienten einer klinischen Studie, der mit einem pharmazeutischen Produkt behandelt wurde, und welches nicht zwangsläufig einen kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung haben muss.</p> <p>Der Endpunkt umfasst folgende Operationalisierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse ohne morbiditätsbedingte Folgekomplikationen⁴ • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne morbiditätsbedingte Folgekomplikationen⁴ • Schwere unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse ohne morbiditätsbedingte Folgekomplikationen⁴ • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten • Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) (nach Standardised MedDRA Query [SMQ]) <ul style="list-style-type: none"> - Blutung¹: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutungsbegriffe (ausschl. Laborbegriffe) ▪ Blutungen nach Schweregrad ▪ Pre-, peri- oder postprocedurale Blutungen - Thrombose und Thromboembolie²: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arterielle embolische oder thrombotische Ereignisse ▪ Venöse embolische oder thrombotische Ereignisse ▪ Unspezifische embolische oder thrombotische Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT • Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT <p>Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfolgte vom Erhalt der ersten Studienmedikation bis zum Ende der Studie.</p> <p>Jedes unerwünschte Ereignis wurde nach SOC und PT unter Verwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA version 18.0)³ kodiert und nach den Schweregraden klassifiziert. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch oder zum Tod führten, nicht nach SOC und PT dargestellt.</p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die Analyse eingeschlossen (Safety-Population).</p>
L-PLUS 1	Die Operationalisierung des Endpunkts Sicherheit entspricht der Operationalisierung in L-PLUS 2.
M0626	Die Operationalisierung des Endpunkts Sicherheit entspricht der Operationalisierung in L-PLUS 2.
1: SMQ: Blutungsbegriffe (ausschl. Laborbegriffe) (20000039)	

2: SMQs: „Embolie- und Thromboseereignisse, arteriell (20000082)“, „Embolie- und Thromboseereignisse, ohne Gefäßangabe und gemischt arteriell/venös (20000083)“ und „Embolie- und Thromboseereignisse, venös (20000084)“ berücksichtigt [10].

3: Für L-PLUS 2 wurde die Version 18.0, für L-PLUS 1 die Version 16.0 und für M0626 die Version 15.0 verwendet.

4: Als morbiditätsbedingte Folgekomplikationen wurden folgende Ereignisse von der Gesamtrate der UE, der schwere UE und der SUE abgezogen: SMQ: „Blutungsbegriffe (ausschl. Laborbegriffe) (20000039)“; SMQs: „Embolie- und Thromboseereignisse, arteriell (20000082)“, „Embolie- und Thromboseereignisse, ohne Gefäßangabe und gemischt arteriell/venös (20000083)“ und „Embolie- und Thromboseereignisse, venös (20000084)“ sowie das PT „Thrombozytenzahl vermindert“.

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit 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
L-PLUS 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
L-PLU 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
M0626	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 ist auf Studienebene niedrig (s. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren in Bezug auf die Behandlung verblindet. Für die Studien L-PLUS 1 und M0626 war a priori keine ITT-Analyse, sondern eine Analyse des FAS vorgesehen. Da bei der Studie M0626 kein Patient und bei der Studie L-PLUS 1 lediglich ein Patient aus der Analyse ausgeschlossen wurde, ist das ITT-Prinzip dennoch adäquat umgesetzt. Im Rahmen der Studie L-PLUS 2 wurde ein Patient aus dem Safety Analysis Set ausgeschlossen, da dieser Patient keine Studienmedikation erhalten hat. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor.

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 als niedrig einzustufen.

4.3.1.3.1.2.1.1 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-46: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Safety-Population	N	n	% (n/N)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	107	51	47,7	0,97 [0,73; 1,28]	0,94 [0,55; 1,62]	-1,3 [-14,6; 12,0]	0,8490
Beobachtendes Abwarten	107	52	48,6				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	48	45	93,8	0,90 [0,78; 1,03]	0,24 [0,02; 2,36]	-5,8 [-12,5; 0,8]	0,0979
Beobachtendes Abwarten	48	48	100,0				
M0626							
Lusutrombopag	16	16	100,0	NB	NB	NB	NB
Beobachtendes Abwarten	15	15	100,0				
Meta-Analyse⁴							
Lusutrombopag	171	112	65,5	0,91 [0,81; 1,03]	0,88 [0,52; 1,49]	-4,90 [-10,85; 1,05]	0,15397
Beobachtendes Abwarten	170	115	67,6				
<p>1: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.</p> <p>2: Falls zutreffend wurde eine Nullzellenkorrektur von 0,5 vorgenommen.</p> <p>3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CHM-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>4: Die Berechnung der Effektschätzer wurde unter Verwendung der inversen Varianzmethode durchgeführt. Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels Normalapproximation berechnet. Der p-Wert der Meta-Analyse wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB: nicht berechenbar</p>							

In der Safety-Population der drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 ergibt sich für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-46).

Tabelle 4-47: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Safety-Population	N	n	% (n/N)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p- Wert ³
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	107	48	44,9	0,93	0,87	-3,2	0,6357

Safety-Population	N	n	% (n/N)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p- Wert ³
Beobachtendes Abwarten	107	51	47,7	[0,70; 1,25]	[0,50; 1,50]	[-16,4; 10,0]	
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	48	45	93,8	0,90 [0,78; 1,03]	0,24 [0,02; 2,36]	-5,8 [-12,5; 0,8]	0,0979
Beobachtendes Abwarten	48	48	100,0				
M0626							
Lusutrombopag	16	16	100,0	NB	NB	NB	NB
Beobachtendes Abwarten	15	15	100,0				
Meta-Analyse⁴							
Lusutrombopag	171	109	63,7	0,91 [0,80; 1,03]	0,82 [0,48; 1,39]	-5,27 [-11,21; 0,67]	0,12075
Beobachtendes Abwarten	170	114	67,1				
<p>1: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.</p> <p>2: Falls zutreffend wurde eine Nullzellenkorrektur von 0,5 vorgenommen.</p> <p>3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CHM-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>4: Die Berechnung der Effektschätzer wurde unter Verwendung der inversen Varianzmethode durchgeführt. Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels Normalapproximation berechnet. Der p-Wert der Meta-Analyse wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, NB: nicht berechenbar</p>							

In der Safety-Population der drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 ergibt sich für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse unter Ausschluss der morbiditätsbedingten Folgekomplikationen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-47).

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.

Gesamtrate

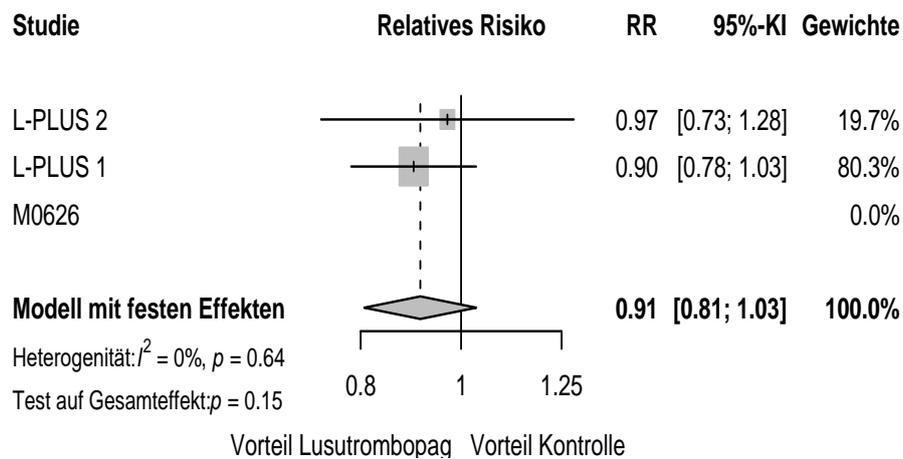


Abbildung 4-18: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)

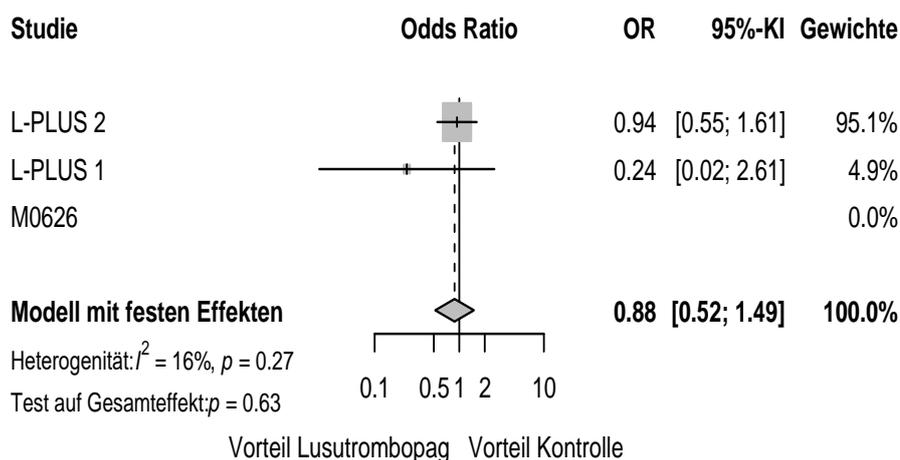


Abbildung 4-19: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)

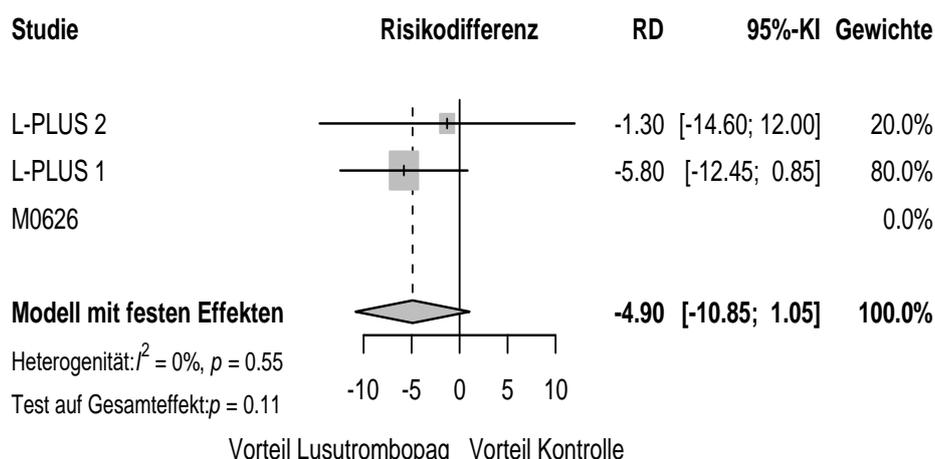


Abbildung 4-20: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für unerwünschte Ereignisse zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-18, Abbildung 4-19 und Abbildung 4-20). Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudienresultate ergibt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Gesamtraten unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen

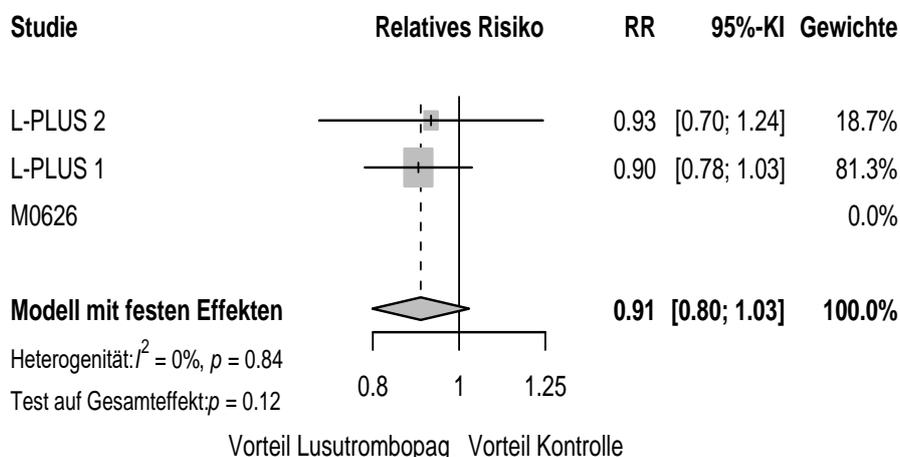


Abbildung 4-21: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)

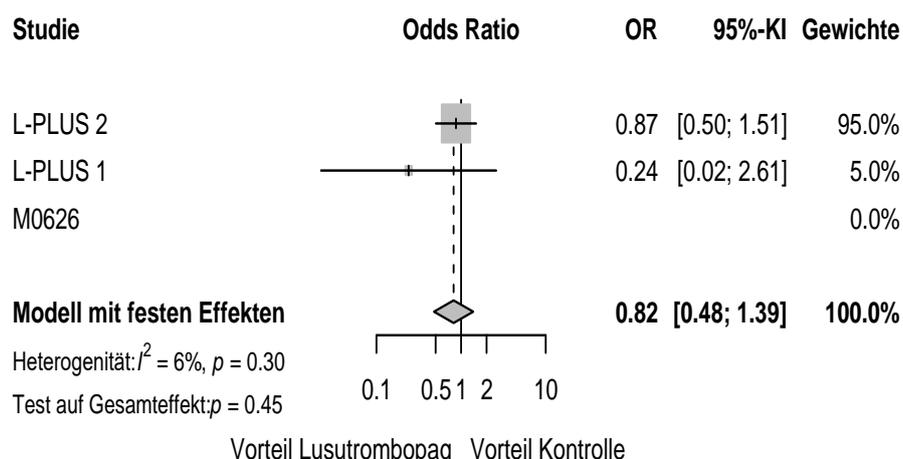


Abbildung 4-22: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)

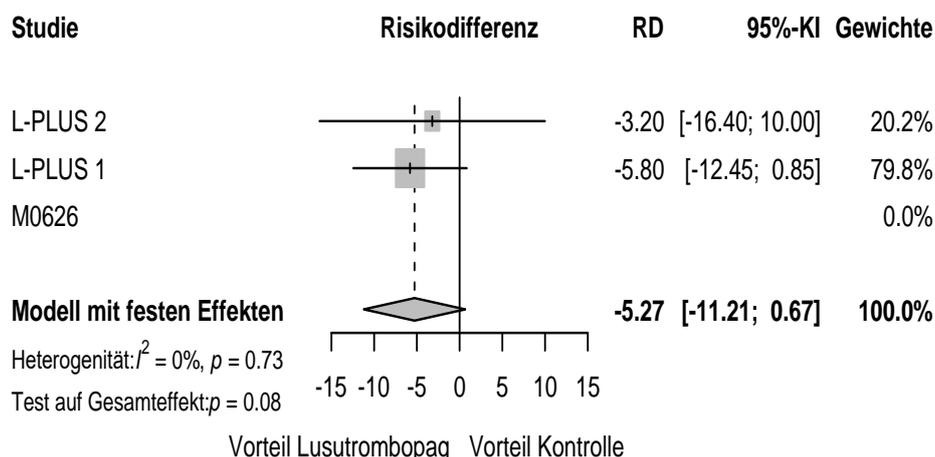


Abbildung 4-23: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-21, Abbildung 4-22 und Abbildung 4-23). Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudienresultate ergibt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

4.3.1.3.1.2.1.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-48: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Safety-Population	N	n	% (n/N)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	107	7	6,5	1,02 [0,37; 2,80]	1,02 [0,34; 3,03]	0,1 [-6,5; 6,8]	0,9707
Beobachtendes Abwarten	107	7	6,5				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	48	1	2,1	0,48 [0,11; 2,05]	0,44 [0,09; 2,23]	-6,0 [-14,8; 2,8]	0,1951
Beobachtendes Abwarten	48	4	8,3				
M0626							
Lusutrombopag	16	1	6,3	0,76 [0,11; 5,42]	0,85 [0,05; 14,48]	-2,0 [-23,8; 19,8]	0,8185
Beobachtendes Abwarten	15	1	6,7				
Meta-Analyse⁴							
Lusutrombopag	171	9	5,3	0,79 [0,37; 1,70]	0,79 [0,33; 1,86]	-2,11 [-7,27; 3,04]	0,55246
Beobachtendes Abwarten	170	12	7,1				
<p>1: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.</p> <p>2: Falls zutreffend wurde eine Nullzellenkorrektur von 0,5 vorgenommen.</p> <p>3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CHM-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>4: Die Berechnung der Effektschätzer wurde unter Verwendung der inversen Varianzmethode durchgeführt. Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels Normalapproximation berechnet. Der p-Wert der Meta-Analyse wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p>							

In der Safety-Population der drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 ergibt sich für die Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-48).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Safety-Population	N	n	% (n/N)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	107	5	4,7	0,73 [0,24; 2,25]	0,72 [0,22; 2,36]	-1,8 [-7,9; 4,4]	0,5743
Beobachtendes Abwarten	107	7	6,5				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	48	0	0,0	0,35 [0,06; 2,01]	0,30 [0,04; 2,14]	-6,1 [-12,9; 0,7]	0,927
Beobachtendes Abwarten	48	3	6,3				
M0626							
Lusutrombopag	16	1	6,3	0,76 [0,11; 5,42]	0,85 [0,05; 14,48]	-2,0 [-23,8; 19,8]	0,8185
Beobachtendes Abwarten	15	1	6,7				
Meta-Analyse⁴							
Lusutrombopag	171	6	3,5	0,62 [0,26; 1,45]	0,60 [0,23; 1,56]	-3,66 [-8,13; 0,8]	0,26892
Beobachtendes Abwarten	170	11	6,5				
<p>1: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.</p> <p>2: Falls zutreffend wurde eine Nullzellenkorrektur von 0,5 vorgenommen.</p> <p>3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CHM-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>4: Die Berechnung der Effektschätzer wurde unter Verwendung der inversen Varianzmethode durchgeführt. Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels Normalapproximation berechnet. Der p-Wert der Meta-Analyse wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p>							

In der Safety-Population der drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 ergibt sich für die Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-49).

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.

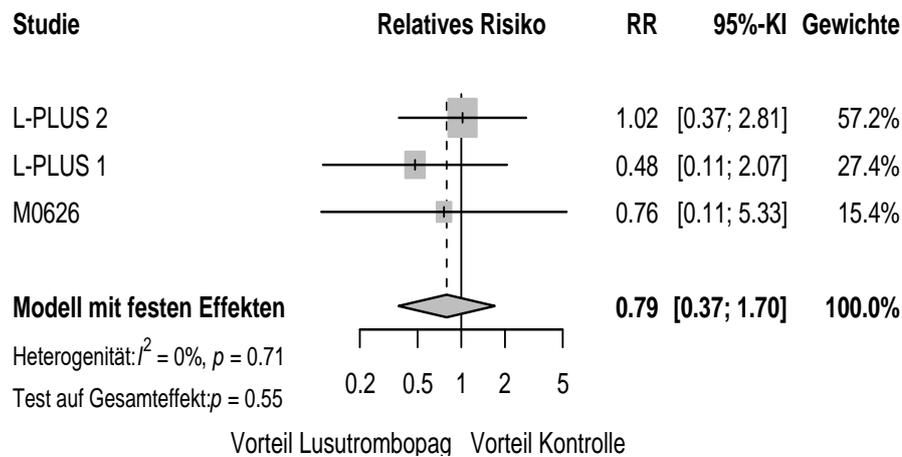
Gesamtrate (SUE)

Abbildung 4-24: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)

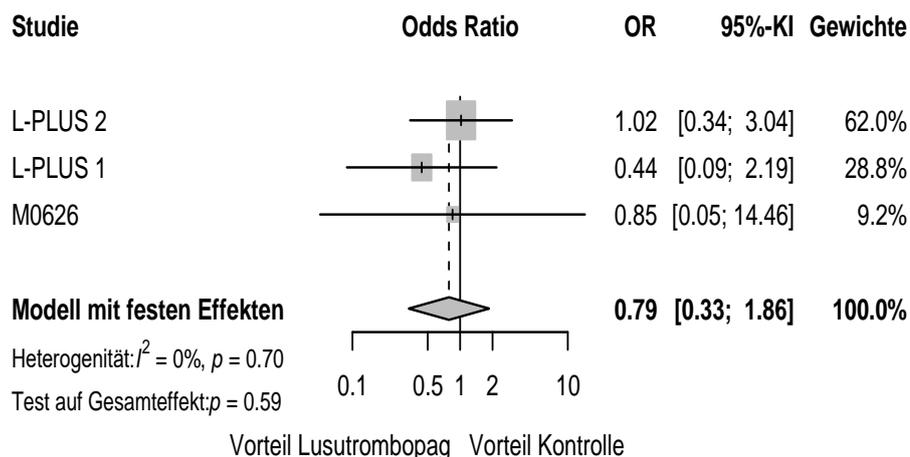


Abbildung 4-25: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)

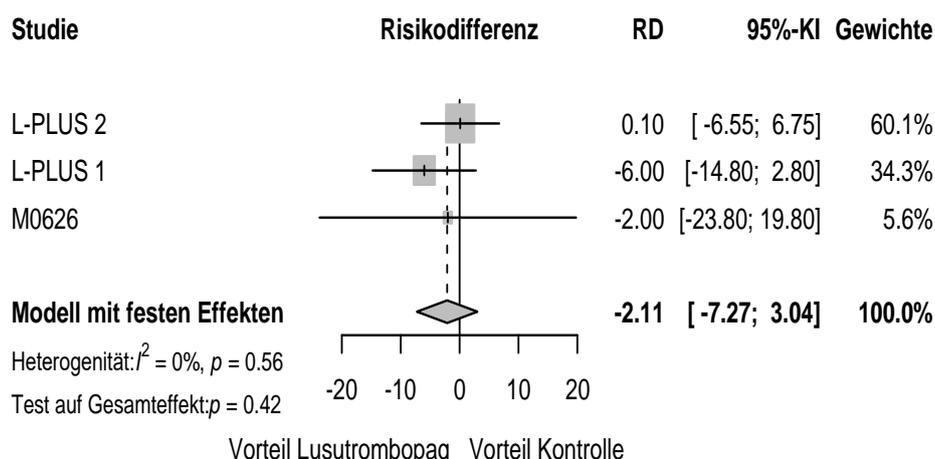


Abbildung 4-26: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-24, Abbildung 4-25 und Abbildung 4-26). Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudienergebnisse ergibt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Gesamtrate (SUE unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen)

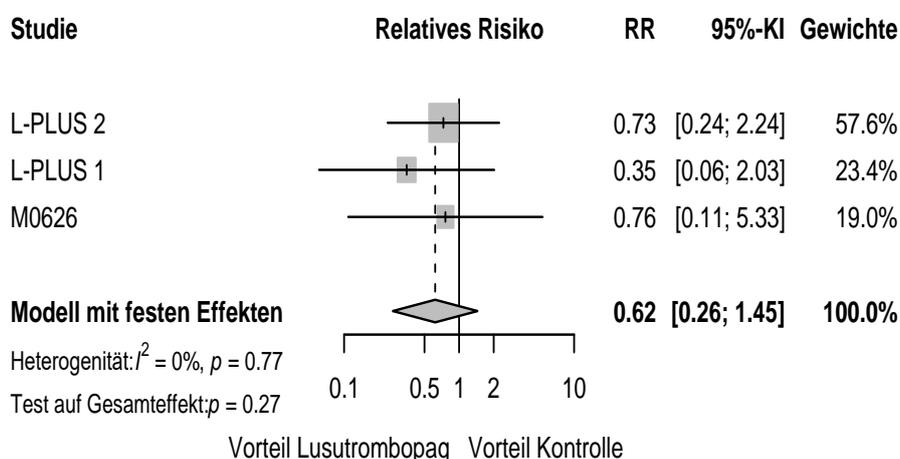


Abbildung 4-27: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)

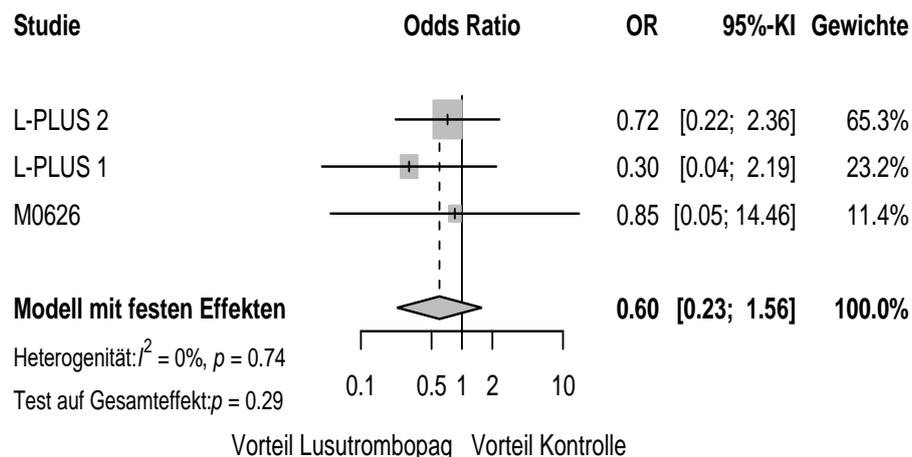


Abbildung 4-28: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)

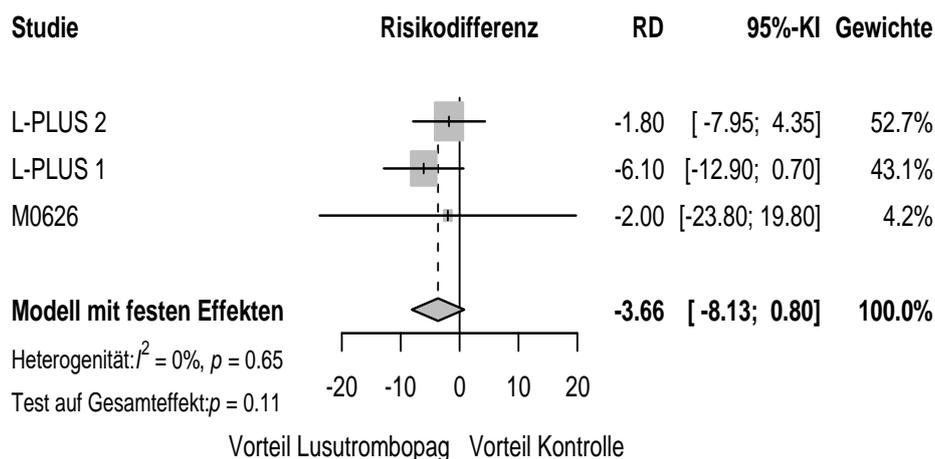


Abbildung 4-29: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-27, Abbildung 4-28 und Abbildung 4-29). Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudienresultate ergibt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

4.3.1.3.1.2.1.3 Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-50: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Safety-Population	N	n	% (n/N)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	107	4	3,7	0,81 [0,22; 2,94]	0,81 [0,21; 3,11]	-0,9 [-6,2; 4,5]	0,7535
Beobachtendes Abwarten	107	5	4,7				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	48	21	43,8	1,05 [0,68; 1,61]	0,93 [0,39; 2,20]	-4,0 [-24,3; 16,3]	0,6930
Beobachtendes Abwarten	48	23	47,9				
M0626							
Lusutrombopag	16	10	62,5	0,87 [0,57; 1,34]	0,79 [0,18; 3,53]	-7,2 [-39,4; 25,1]	0,6886
Beobachtendes Abwarten	15	10	66,7				
Meta-Analyse⁴							
Lusutrombopag	171	35	20,5	0,95 [0,70; 1,27]	0,87 [0,45; 1,68]	-1,25 [-6,36; 3,85]	0,71736
Beobachtendes Abwarten	170	38	22,4				
<p>1: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.</p> <p>2: Falls zutreffend wurde eine Nullzellenkorrektur von 0,5 vorgenommen.</p> <p>3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CHM-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>4: Die Berechnung der Effektschätzer wurde unter Verwendung der inversen Varianzmethode durchgeführt. Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels Normalapproximation berechnet. Der p-Wert der Meta-Analyse wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p>							

In der Safety-Population der drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 ergibt sich für die Auswertung der schweren unerwünschten Ereignisse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-50).

Tabelle 4-51: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Safety-Population	N	n	% (n/N)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	107	4	3,7	1,02 [0,26; 3,96]	1,02 [0,25; 4,20]	0,1 [-5,0; 5,2]	0,9787
Beobachtendes Abwarten	107	4	3,7				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	48	20	41,7	1,03 [0,66; 1,61]	0,88 [0,36; 2,15]	-4,1 [-24,2; 16,0]	0,6814
Beobachtendes Abwarten	48	22	45,8				
M0626							
Lusutrombopag	16	10	62,5	0,87 [0,57; 1,34]	0,79 [0,18; 3,53]	-7,2 [-39,4; 25,1]	0,6886
Beobachtendes Abwarten	15	10	66,7				
Meta-Analyse⁴							
Lusutrombopag	171	34	19,9	0,95 [0,70; 1,28]	0,89 [0,45; 1,75]	-0,32 [-5,2; 4,57]	0,7221
Beobachtendes Abwarten	170	36	21,2				
<p>1: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.</p> <p>2: Falls zutreffend wurde eine Nullzellenkorrektur von 0,5 vorgenommen.</p> <p>3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CHM-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>4: Die Berechnung der Effektschätzer wurde unter Verwendung der inversen Varianzmethode durchgeführt. Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels Normalapproximation berechnet. Der p-Wert der Meta-Analyse wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p>							

In der Safety-Population der drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 ergibt sich für die Auswertung der schweren unerwünschten Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-51).

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.

Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse

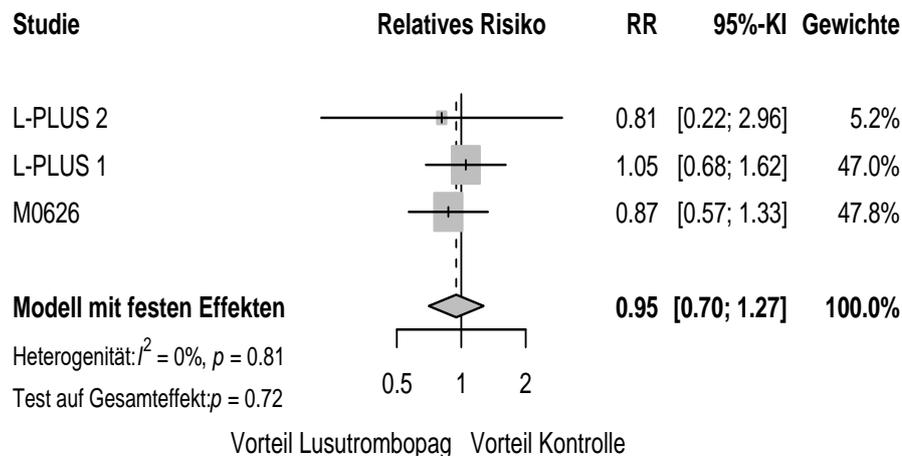


Abbildung 4-30: Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)

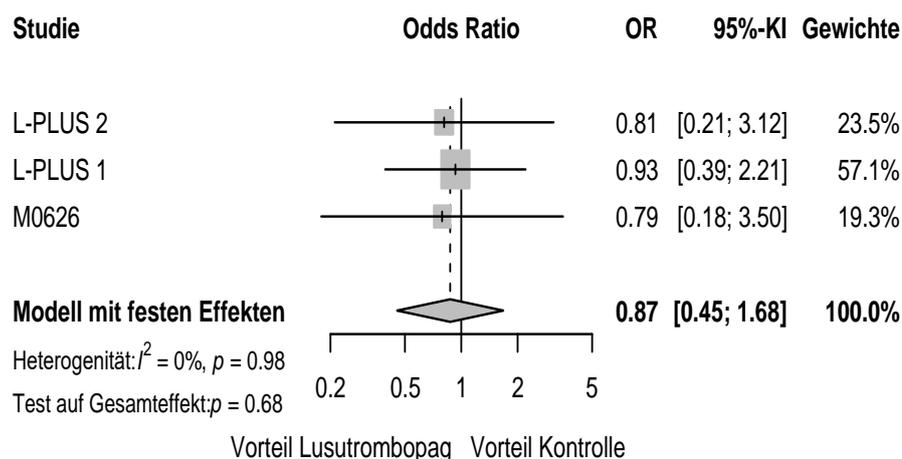


Abbildung 4-31: Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)

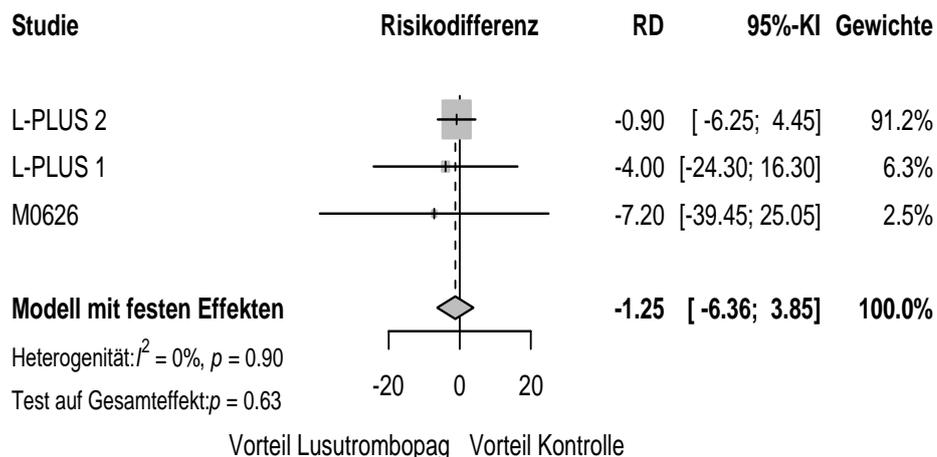


Abbildung 4-32: Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für schwere unerwünschte Ereignisse zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-30, Abbildung 4-31 und Abbildung 4-32). Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudien ergibt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Gesamtrate (Schwere UE unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen)

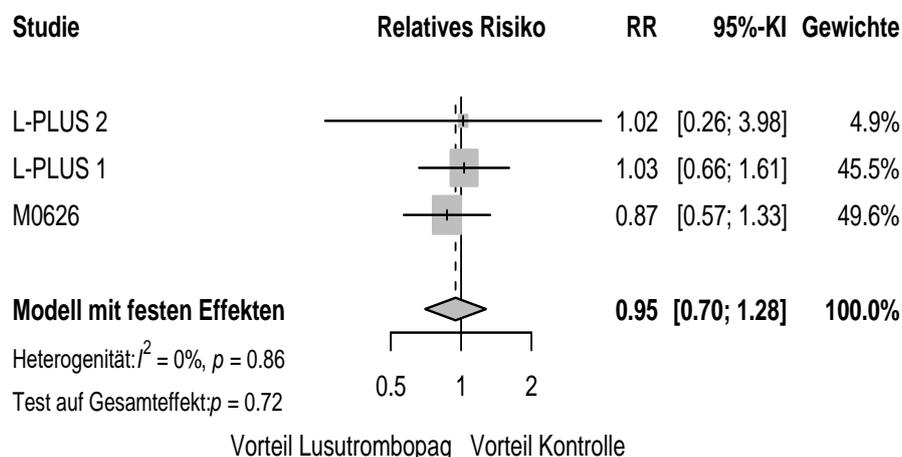


Abbildung 4-33: Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)

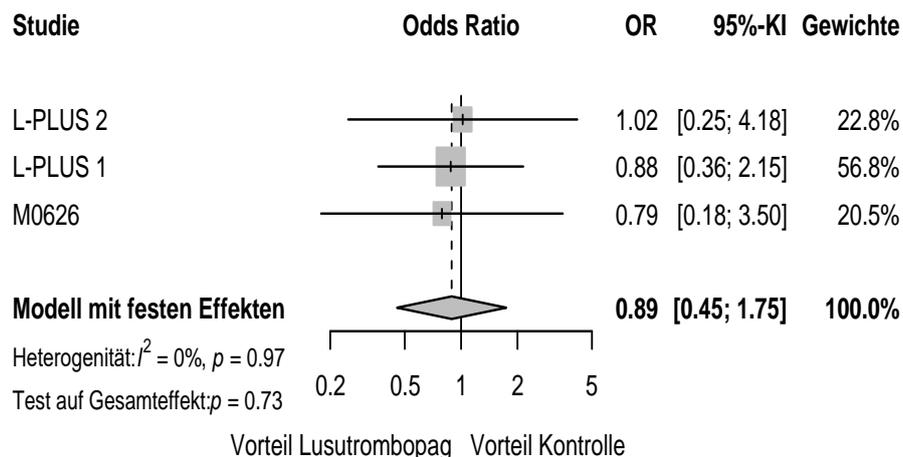


Abbildung 4-34: Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)

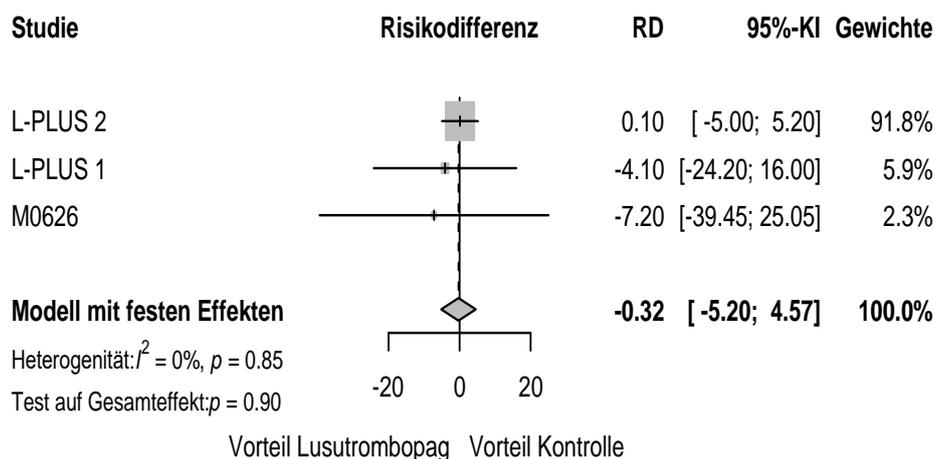


Abbildung 4-35: Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss morbiditätsbedingter Folgekomplikationen aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für schwere unerwünschte Ereignisse zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-33, Abbildung 4-34 und Abbildung 4-35). Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudienenergebnisse ergibt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

4.3.1.3.1.2.1.4 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Tabelle 4-52: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Safety-Population	Gesamtzahl der Patienten N	Anteil der Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten		
L-PLUS 2		
Lusutrombopag	107	0
Beobachtendes Abwarten	107	1 (0,9 %)
L-PLUS 1		
Lusutrombopag	48	0
Beobachtendes Abwarten	48	0
M0626		
Lusutrombopag	16	0
Beobachtendes Abwarten	15	0

In der Studie L-PLUS 2 brach ein Patient in der Kontrollgruppe die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

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.

Da lediglich ein Therapieabbruch in einer der drei Studien auftrat, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.1.5 Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen

Tabelle 4-53: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Safety-Population	Gesamtzahl der Patienten N	Anteil der Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen		
L-PLUS 2		
Lusutrombopag	107	3 (2,8 %)
Beobachtendes Abwarten	107	0
L-PLUS 1		
Lusutrombopag	48	0
Beobachtendes Abwarten	48	0
M0626		
Lusutrombopag	16	0
Beobachtendes Abwarten	15	0

In der Studie L-PLUS 2 hatten drei Patienten in der Interventionsgruppe ein unerwünschtes Ereignis, das zum Tod führte. Weder in der Kontrollgruppe, noch in den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Behandlungsgruppen der Studien L-PLUS 1 und M0626 verstarb ein Patient.¹⁹

Alle drei Ereignisse in der Interventionsgruppe traten nach der Durchführung der invasiven Prozedur und zwischen dem Tag 8 und 20 nach der letzten Einnahme der Studienmedikation auf. Nach Einschätzung des Untersuchers steht kein Ereignis im Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation. Die Patienten verstarben an durch Sepsis bedingtem Multiorganversagen und an einer Gefäßverletzung, die während des Eingriffes verursacht wurde. Nach eingehender Prüfung bestätigte die EMA die Einschätzung der Untersucher im European Public Assessment Report (EPAR) [30].

Um diese Ereignisse transparent darzustellen, wird in Tabelle 4-54 der Verlauf der drei Patienten während der Studie detailliert beschrieben.

¹⁹ Im Rahmen des Studienprogramms von Shionogi gab es zwei weitere Todesfälle: Einerseits in der Gruppe mit 2 mg Behandlung mit Lusutrombopag in der Studie M0626 und zum anderen in der unkontrollierten Studie M0623. Die Untersucher und die EMA [30] stimmen darin überein, dass auch diese Ereignisse nicht mit der Einnahme der Studienmedikation im Zusammenhang stehen.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patient Tag	Verlauf
41-jähriger kaukasischer Mann mit am ehesten alkoholbedingter chronischer Lebererkrankung der Child-Pugh-Klassifizierung C. In der Anamnese finden sich u. a. hepatische Enzephalopathie, Splenomegalie, Ikterus, portale Hypertension, portale hypertensive Gastropathie, Ösophagusvarizen.	
7	Abschluss der 7-tägigen Behandlung mit 3 mg Lusutrombopag
12	Bei einer Thrombozytenzahl von 21.000/ μ l Transfusion von 2 Thrombozytenkonzentraten
13	Durchführung der geplanten endoskopischen Varizenligatur
14	Thrombozytenzahl 30.000/ μ l
18	Auftreten eines moderaten Aszites, der mit Diuretika behandelt wird
20	Auftreten von Diarrhoe (<i>Clostridium difficile</i>), akuten Nierenversagens und schwerer Anämie
26	Auftreten eines akuten Leberversagens bei weiterhin bestehendem akuten Nierenversagen
27	Auftreten eines Multiorganversagens, schwerer Sepsis und akuten Atemnotsyndroms
28	Tod des Patienten
54-jähriger kaukasischer Mann mit chronischer Hepatitis-C-Infektion und Leberzirrhose der Child-Pugh-Klassifizierung B. Anamnestisch bekannt sind Aszites, Pankreatitis, Splenomegalie, portale Hypertension, Ösophagusvarizen.	
7	Abschluss der 7-tägigen Behandlung mit 3 mg Lusutrombopag
12	Thrombozytenzahl 79.000/ μ l
13	Durchführung der geplanten Zahnextraktion
14	Thrombozytenzahl 70.000/ μ l
22	Auftreten von abdominalen Schmerzen, leichtem Fieber, Übelkeit und Erbrechen
23	Hospitalisierung wegen Luftnot, abdominalen Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Am selben Tag verstirbt der Patient nach einem Herzstillstand.
55-jährige Frau mit einer chronischen Lebererkrankung der Child-Pugh-Klassifizierung B. Anamnestisch bekannt sind hepatozelluläres Karzinom, Autoimmunhepatitis, Splenomegalie, Aszites und Übelkeit.	
6	Patientin erreicht eine Thrombozytenzahl von $\geq 50.000/\mu$ l bei einem Anstieg von $\geq 20.000/\mu$ l und erhält keine weitere Studienmedikation.
14–24	Durchführung der geplanten perkutanen Radiofrequenzablation der Leber bei einer Thrombozytenzahl von 98.000/ μ l. Postoperativ ist die Patienten hämodynamisch instabil. Computertomographisch zeigt sich ein Hämatothorax, der drainiert wird. Aufgrund der weiter bestehenden hämodynamischen Instabilität wird die Patientin intubiert, erhält eine medikamentöse Kreislauftherapie, wird massivtransfundiert und reanimiert. Als ursächlich wird angiographisch eine Blutung aus der rechten A. thoracica interna festgestellt. Das Gefäß wird interventionell embolisiert. Die Beatmungssituation der Patientin verschlechtert sich im weiteren Verlauf gravierend. Sie benötigt die Beatmung mit 100 % Sauerstoff. Der Untersucher interpretiert dies als Folge der Massivtransfusion. Am Tag 24 verstirbt die Patientin.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Untersucher der Studie und die EMA darin übereinstimmen, dass keines der beschriebenen Ereignisse mit der Einnahme der Studienmedikation in Zusammenhang steht. Weitere Informationen finden sich im Studienbericht der Studie L-PLUS 2 sowie im EPAR [30].

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.

Da lediglich drei Todesfälle in einer der drei Studien auftraten, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.1.6 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden Blutungen sowie Thrombosen und Thromboembolien untersucht.

Blutungsereignisse

Tabelle 4-55: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Blutungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Safety-Population	N	n	% (n/N)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
Blutung (Gesamtrate)							
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	107	3	2,8	0,66 [0,17; 2,63]	0,64 [0,15; 2,69]	-2,7 [-8,1; 2,6]	0,3150
Beobachtendes Abwarten	107	6	5,6				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	48	7	14,6	0,64 [0,29; 1,38]	0,53 [0,19; 1,52]	-11,7 [-27,6; 4,1]	0,1523
Beobachtendes Abwarten	48	13	27,1				
M0626							
Lusutrombopag	16	5	31,3	0,68 [0,37; 1,24]	0,42 [0,09; 1,91]	-25,4 [-58,2; 7,4]	0,1634
Beobachtendes Abwarten	15	8	53,5				
Meta-Analyse⁴							
Lusutrombopag	171	15	8,8	0,66 [0,42; 1,04]	0,53 [0,25; 1,10]	-4,13 [-9,14; 0,88]	0,07549
Beobachtendes Abwarten	170	27	15,9				
Blutung nach Schweregrad							
Mild							
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	107	3	2,8	1,47 [0,24; 9,15]	1,49 [0,23; 9,63]	1,0 [-3,1; 5,0]	0,6342
Beobachtendes Abwarten	107	2	1,9				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	48	6	12,5	0,57 [0,25; 1,29]	0,47 [0,16; 1,39]	-11,9 [-26,8; 3,1]	0,1310
Beobachtendes Abwarten	48	12	25,0				
M0626							
Lusutrombopag	16	3	18,8	0,54 [0,28; 1,05]	0,22 [0,05; 1,02]	-41,1 [-68,3; -13,9]	0,0197
Beobachtendes	15	8	53,3				

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

Safety-Population	N	n	% (n/N)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p- Wert ³
Abwarten							
Meta-Analyse⁴							
Lusutrombopag	171	12	7,0	0,59 [0,36; 0,97]	0,47 [0,21; 1,04]	-0,72 [-4,59; 3,15]	0,03872
Beobachtendes Abwarten	170	22	12,9				
Moderat							
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	107	0	0,0	0,20 [0,02; 1,72]	0,20 [0,02; 1,71]	-3,7 [-7,3; -0,2]	0,0409
Beobachtendes Abwarten	107	4	3,7				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	48	1	2,1	3,30 [0,15; 72,08]	3,71 [0,13; 103,11]	2,2 [-2,0; 6,4]	0,2918
Beobachtendes Abwarten	48	0	0,0				
M0626							
Lusutrombopag	16	2	12,5	3,80 [0,49; 29,53]	5,66 [0,45; 71,82]	15,7 [-2,4; 33,8]	0,0977
Beobachtendes Abwarten	15	0	0,0				
Meta-Analyse⁴							
Lusutrombopag	171	3	1,8	1,24 [0,32; 4,82]	1,15 [0,26; 5,12]	-0,87 [-3,55; 1,81]	0,75268
Beobachtendes Abwarten	170	4	2,4				
Schwer							
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	107	0	0,0	0,34 [0,01; 8,16]	0,33 [0,01; 8,33]	-0,9 [-2,7; 0,9]	0,3136
Beobachtendes Abwarten	107	1	0,9				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	48	0	0,0	0,33 [0,02; 6,86]	0,28 [0,01; 8,42]	-2,1 [-6,1; 2,0]	0,3173
Beobachtendes Abwarten	48	1	2,1				
M0626							
Lusutrombopag	16	1	6,3	4,00 [0,24; 67,71]	7,00 [0,17; 291,34]	8,1 [-5,6; 21,8]	0,2207
Beobachtendes Abwarten	15	0	0,0				
Meta-Analyse⁴							
Lusutrombopag	171	1	0,6	0,86	0,75	-0,97	0,85973

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

Safety-Population	N	n	% (n/N)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
Beobachtendes Abwarten	170	2	1,2	[0,15; 4,85]	[0,10; 5,61]	[-2,6; 0,67]	
Schwerwiegend							
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	107	0	0,0	NB	NB	NB	NB
Beobachtendes Abwarten	107	0	0,0				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	48	0	0,0	0,33 [0,02; 6,86]	0,28 [0,01; 8,42]	-2,1 [-6,1; 2,0]	0,3173
Beobachtendes Abwarten	48	1	2,1				
M0626							
Lusutrombopag	16	1	6,3	4,00 [0,24; 67,71]	7,00 [0,17; 291,34]	8,1 [-5,6; 21,8]	0,2207
Beobachtendes Abwarten	15	0	0,0				
Meta-Analyse⁴							
Lusutrombopag	171	1	0,6	1,20 [0,16; 9,11]	1,19 [0,10; 14,49]	-1,28 [-5,16; 2,6]	0,86097
Beobachtendes Abwarten	170	1	0,6				
Auftreten der Blutung im zeitlichen Zusammenhang mit dem invasiven Eingriff							
Pre-Prozedural							
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	107	1	0,9	1,02 [0,06; 15,89]	1,02 [0,06; 16,59]	0,00 [-2,60; 2,60]	0,9913
Beobachtendes Abwarten	107	1	0,9				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	48	2	4,2	0,43 [0,14; 1,28]	0,33 [0,08; 1,33]	-10,4 [-21,1; 0,4]	0,0709
Beobachtendes Abwarten	48	7	14,6				
M0626							
Lusutrombopag	16	3	18,8	0,83 [0,25; 2,77]	0,73 [0,15; 3,63]	-8,7 [-42,2; 24,9]	0,6019
Beobachtendes Abwarten	15	4	26,7				
Meta-Analyse⁴							
Lusutrombopag	171	6	3,5	0,61 [0,28; 1,33]	0,51 [0,19; 1,38]	-0,62 [-3,14; 1,9]	0,21147
Beobachtendes Abwarten	170	12	7,1				
Peri-Prozedural							

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

Safety-Population	N	n	% (n/N)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	107	0	0,0	0,20 [0,02; 1,72]	0,20 [0,02; 1,71]	-3,7 [-7,3; -0,2]	0,0409
Beobachtendes Abwarten	107	4	3,7				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	48	4	8,3	1,69 [0,42; 6,83]	1,82 [0,39; 8,46]	4,5 [-5,2; 14,3]	0,3674
Beobachtendes Abwarten	48	2	4,2				
M0626							
Lusutrombopag	16	1	6,3	0,84 [0,12; 5,94]	0,75 [0,05; 10,39]	-2,0 [-17,2; 13,1]	0,8185
Beobachtendes Abwarten	15	1	6,7				
Meta-Analyse⁴							
Lusutrombopag	171	5	2,9	0,90 [0,33; 2,48]	0,86 [0,28; 2,71]	-2,71 [-5,96; 0,55]	0,84232
Beobachtendes Abwarten	170	7	4,1				
Post-Prozedural							
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	107	2	1,9	1,41 [0,16; 12,51]	1,43 [0,15; 13,17]	1,0 [-2,2; 4,1]	0,5465
Beobachtendes Abwarten	107	1	0,9				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	48	2	4,2	0,61 [0,17; 2,24]	0,54 [0,13; 2,33]	-6,2 [-16,7; 4,4]	0,2582
Beobachtendes Abwarten	48	5	10,4				
M0626							
Lusutrombopag	16	3	18,8	0,62 [0,30; 1,29]	0,31 [0,03; 3,09]	-13,9 [-35,3; 7,4]	0,2519
Beobachtendes Abwarten	15	4	26,7				
Meta-Analyse⁴							
Lusutrombopag	171	7	4,1	0,66 [0,36; 1,21]	0,60 [0,20; 1,76]	0,13 [-2,86; 3,12]	0,17946
Beobachtendes Abwarten	170	10	5,9				

Safety-Population	N	n	% (n/N)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p- Wert ³
<p>1: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.</p> <p>2: Falls zutreffend wurde eine Nullzellenkorrektur von 0,5 vorgenommen.</p> <p>3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CHM-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>4: Die Berechnung der Effektschätzer wurde unter Verwendung der inversen Varianzmethode durchgeführt. Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels Normalapproximation berechnet. Der p-Wert der Meta-Analyse wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p>							

In der Safety-Population der drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 ergibt sich für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (Blutungsereignisse) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-55). Die meta-analytische Auswertung nach Schweregrad zeigt bei homogener Datenlage einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Lusutrombopag für milde Blutungsereignisse. Die Auswertung nach Schweregrad (moderat und schwer) und nach Zeitpunkt der Blutung im Verhältnis zum Eingriff zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

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.

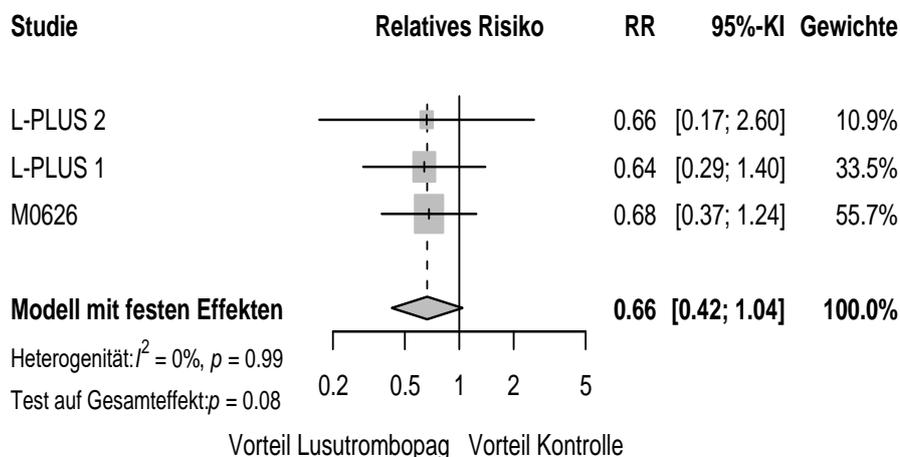
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung

Abbildung 4-36: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)

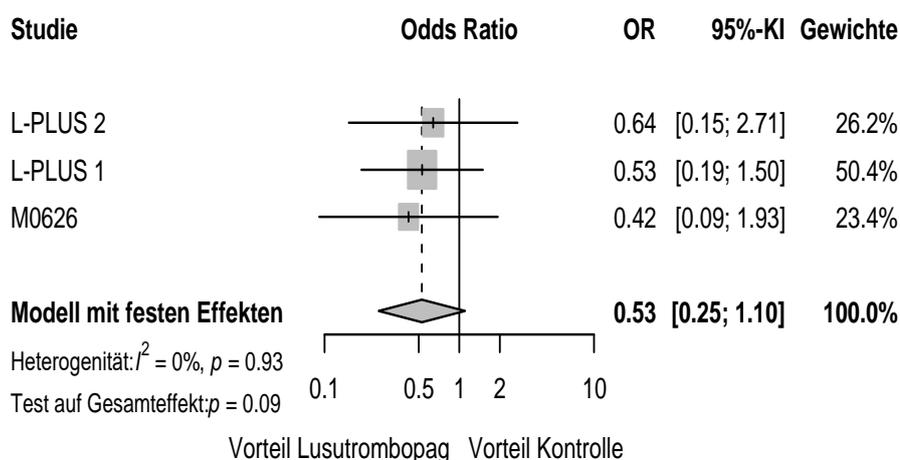


Abbildung 4-37: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)

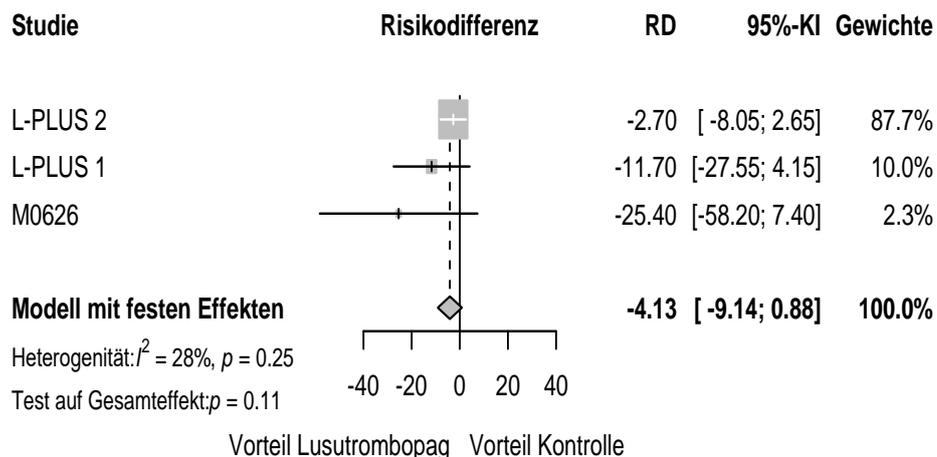


Abbildung 4-38: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für den Endpunkt Blutung zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-36, Abbildung 4-37 und Abbildung 4-38). In der Meta-Analyse ergibt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (mild)

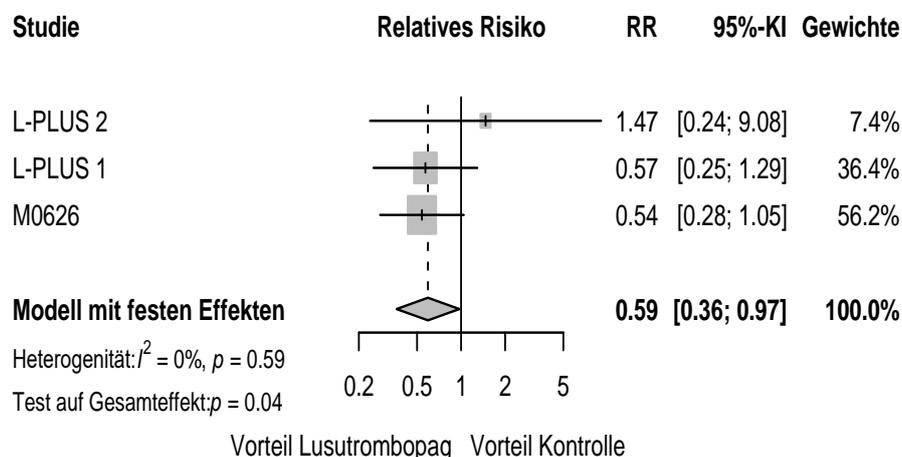


Abbildung 4-39: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (mild) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)

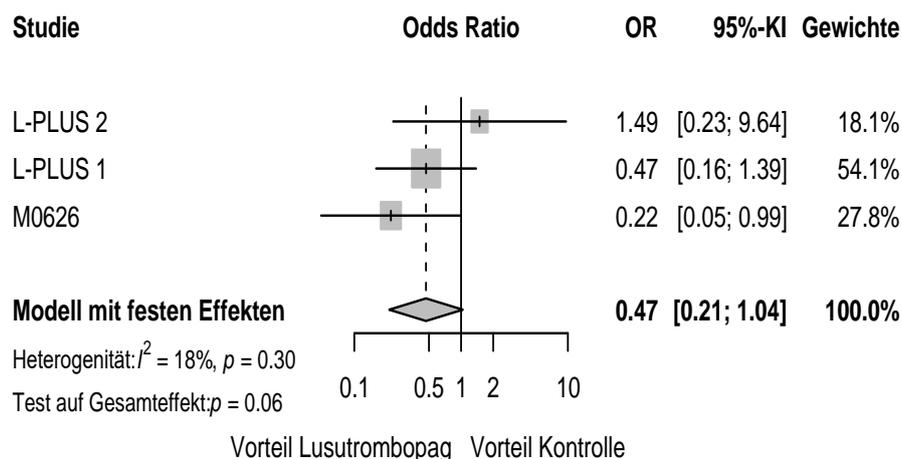


Abbildung 4-40: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (mild) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)

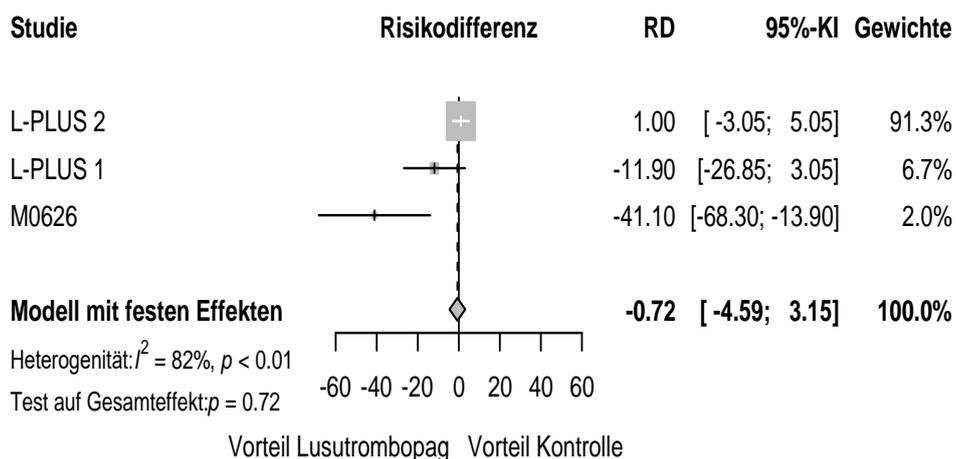


Abbildung 4-41: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (mild) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für den Endpunkt Blutung (mild) zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-39 und Abbildung 4-40) für die Risk Ratio und das Odds Ratio. Eine heterogene Datenlage liegt für die Risikodifferenz vor (Abbildung 4-41). Die Auswertung des Risk Ratio zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Lusutrombopag.

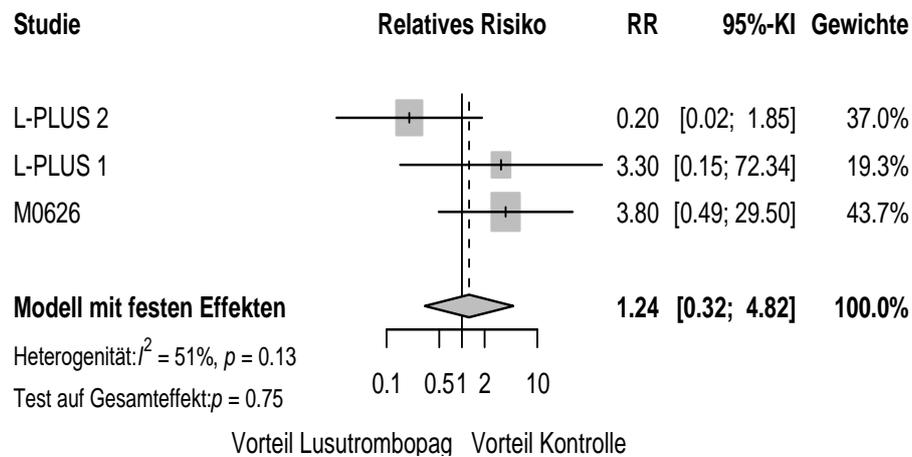
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (moderat)

Abbildung 4-42: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (moderat) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)

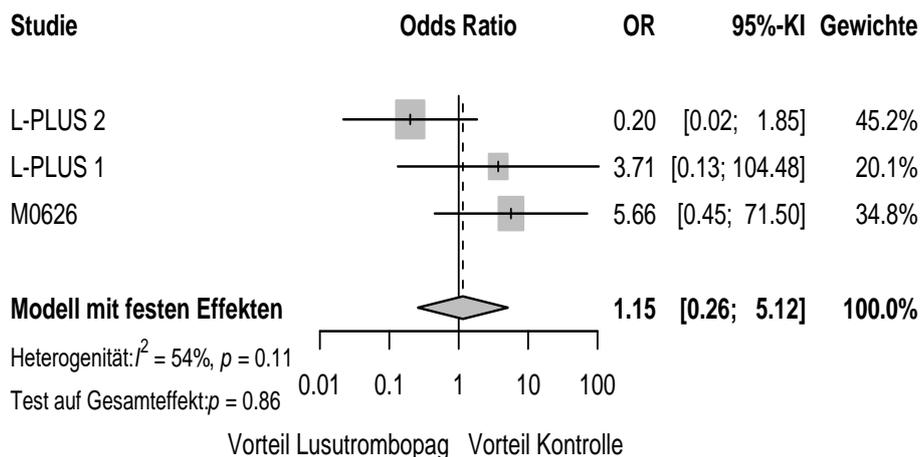


Abbildung 4-43: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (moderat) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)

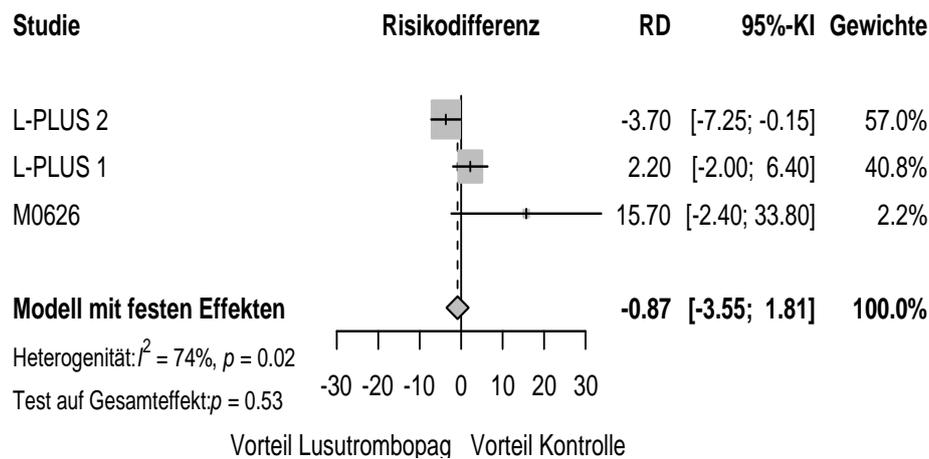


Abbildung 4-44: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (moderat) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für den Endpunkt Blutung (moderat) zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-42 und Abbildung 4-43) für die Risk Ratio und das Odds Ratio. Eine heterogene Datenlage liegt für die Risikodifferenz vor (Abbildung 4-44/Abbildung 4-41). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

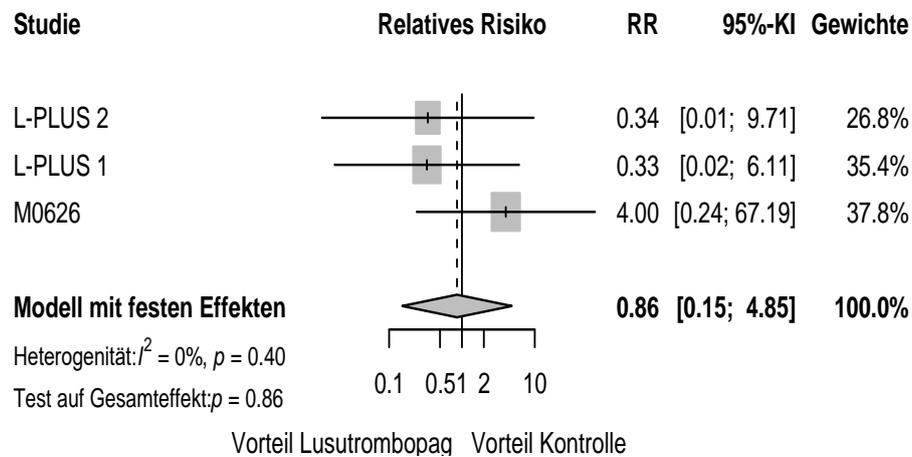
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (schwer)

Abbildung 4-45: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (schwer) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)

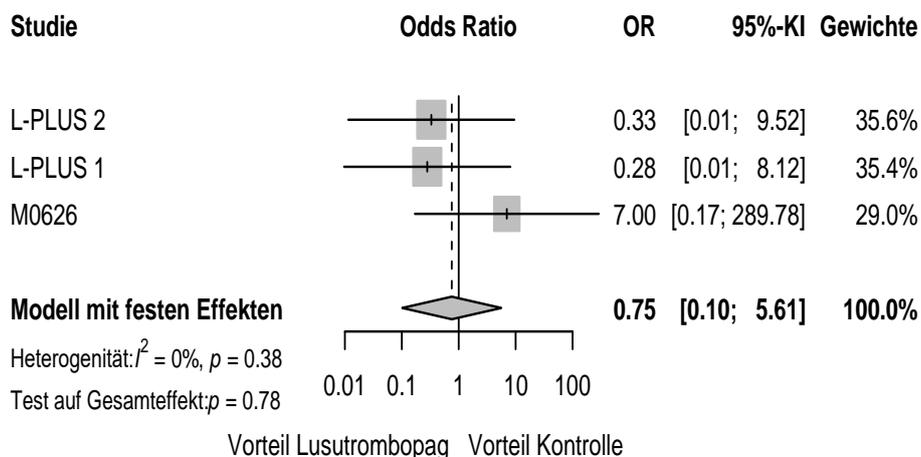


Abbildung 4-46: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (schwer) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)

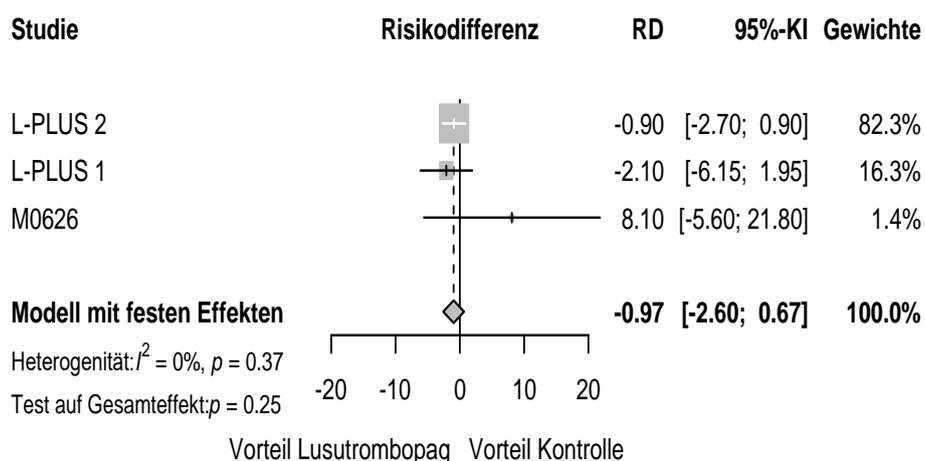


Abbildung 4-47: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (schwer) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für UESI – Blutung (schwer) zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-45, Abbildung 4-46 und Abbildung 4-47). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (schwerwiegend)

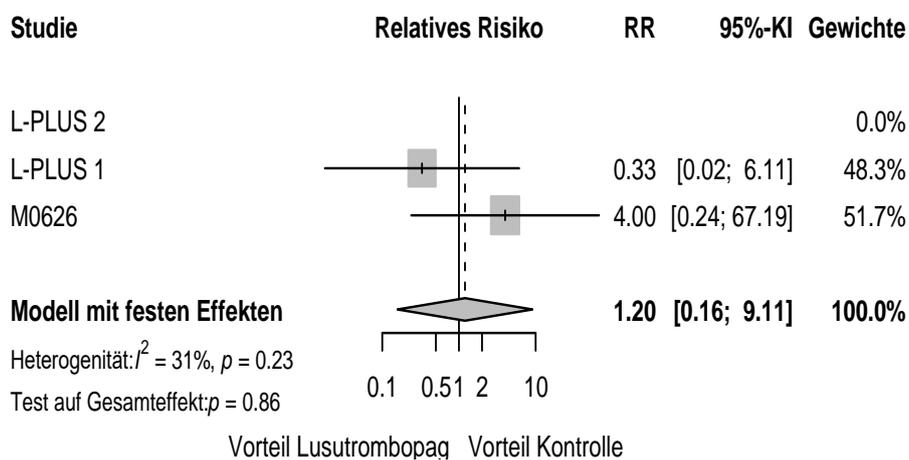


Abbildung 4-48: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (SUE) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)

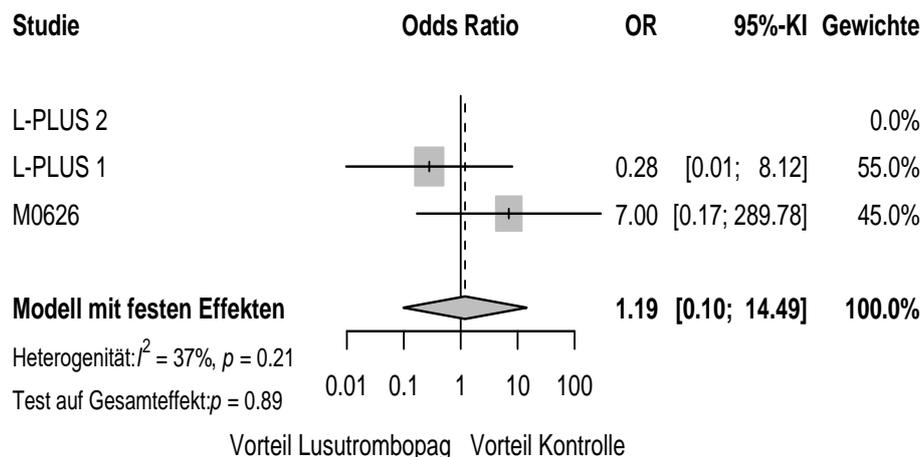


Abbildung 4-49: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (SUE) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)

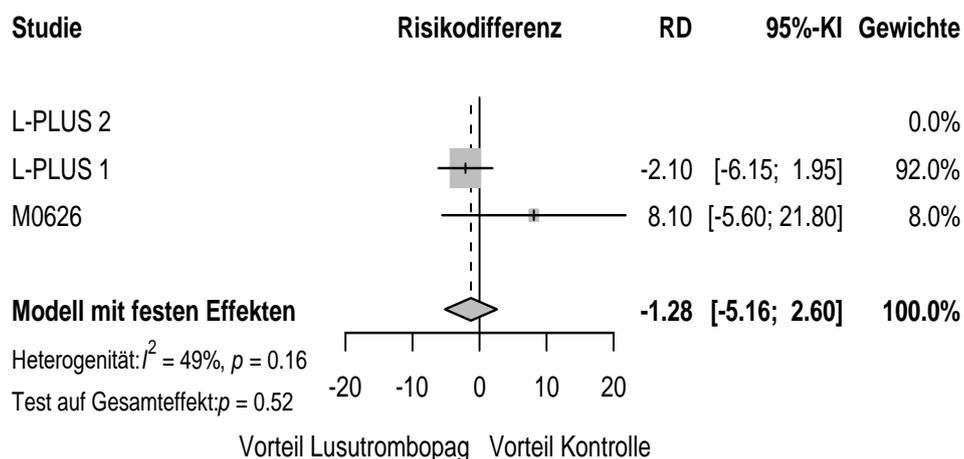


Abbildung 4-50: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (SUE) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für UESI – Blutung (schwerwiegend) zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-48, Abbildung 4-49 und Abbildung 4-50). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

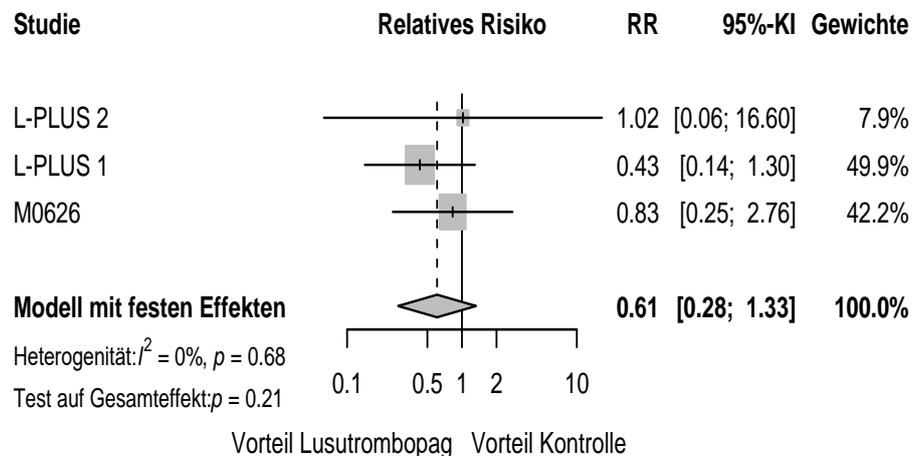
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (pre-prozedural)

Abbildung 4-51: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (pre-prozedural) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)

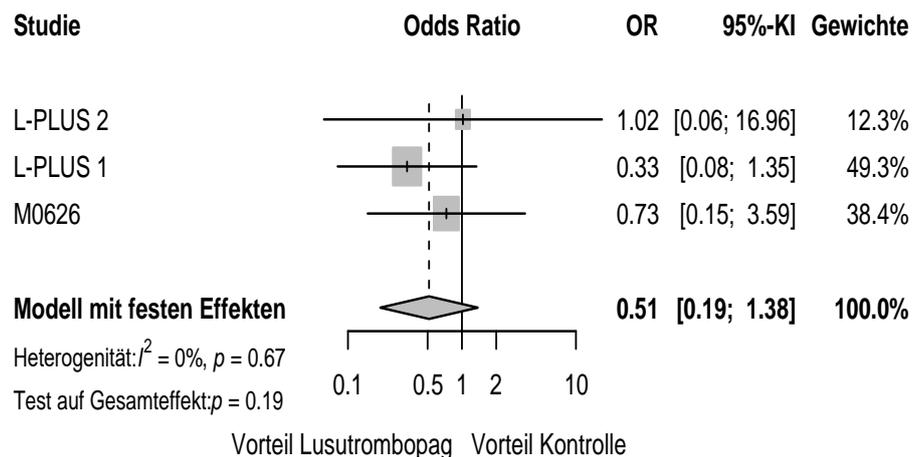


Abbildung 4-52: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (pre-prozedural) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)

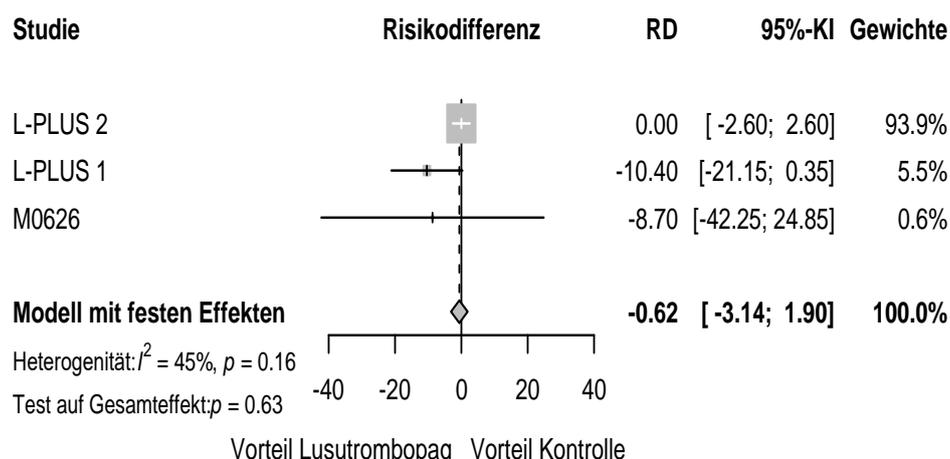


Abbildung 4-53: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (pre-prozedural) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für UESI – Blutung (pre-prozedural) zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-51, Abbildung 4-52 und Abbildung 4-53). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (peri-prozedural)

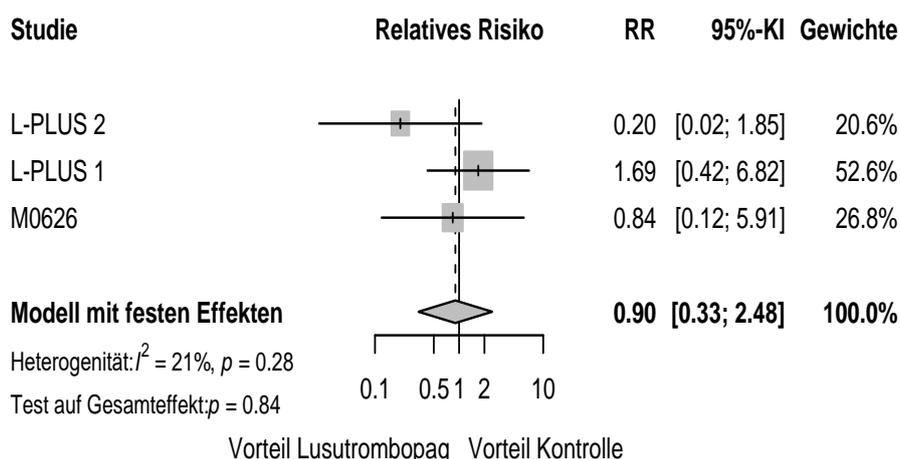


Abbildung 4-54: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (peri-prozedural) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)

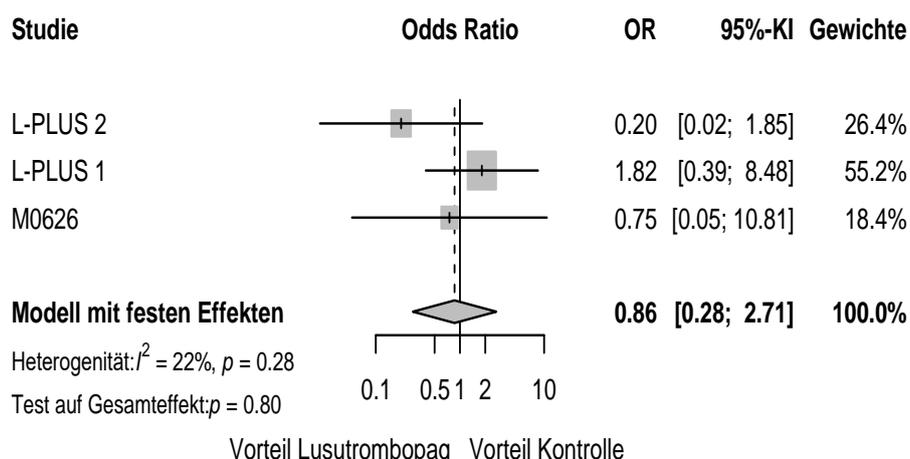


Abbildung 4-55: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (peri-prozedural) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)

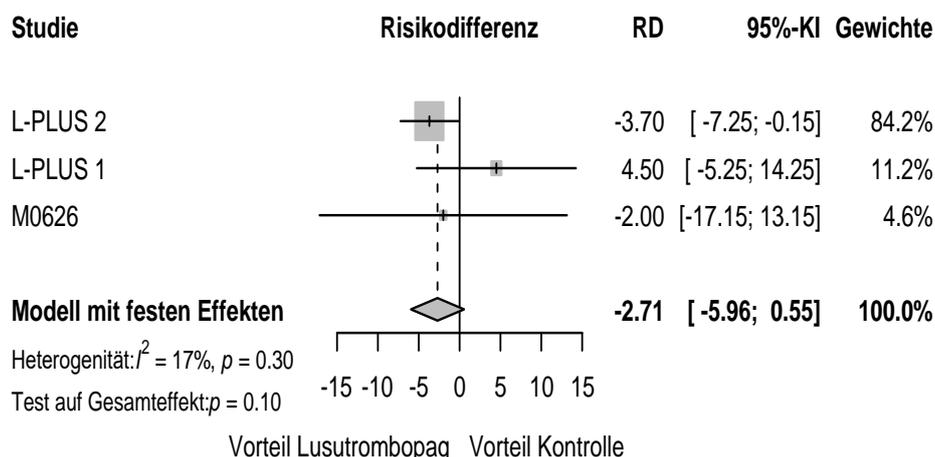


Abbildung 4-56: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (peri-prozedural) aus RCT (Gesamtpopulation); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für UESI – Blutung (peri-prozedural) zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-54, Abbildung 4-55 und Abbildung 4-56). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

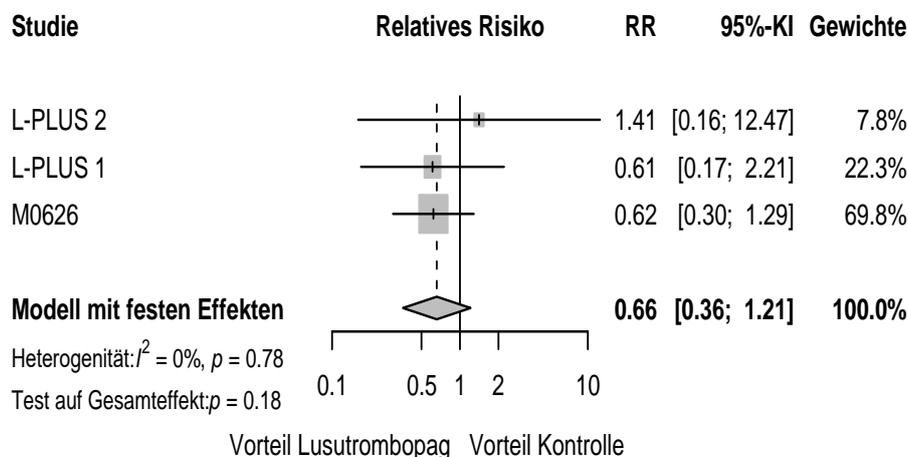
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (post-prozedural)

Abbildung 4-57: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (post-prozedural) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)

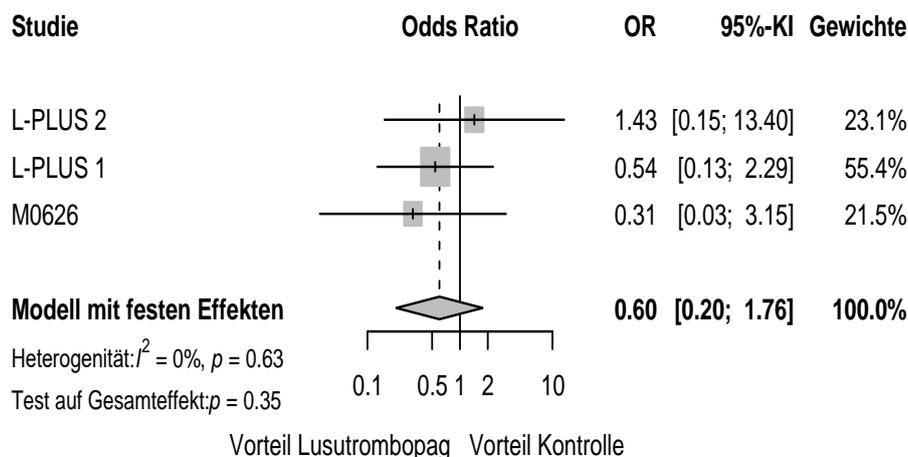


Abbildung 4-58: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (post-prozedural) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)

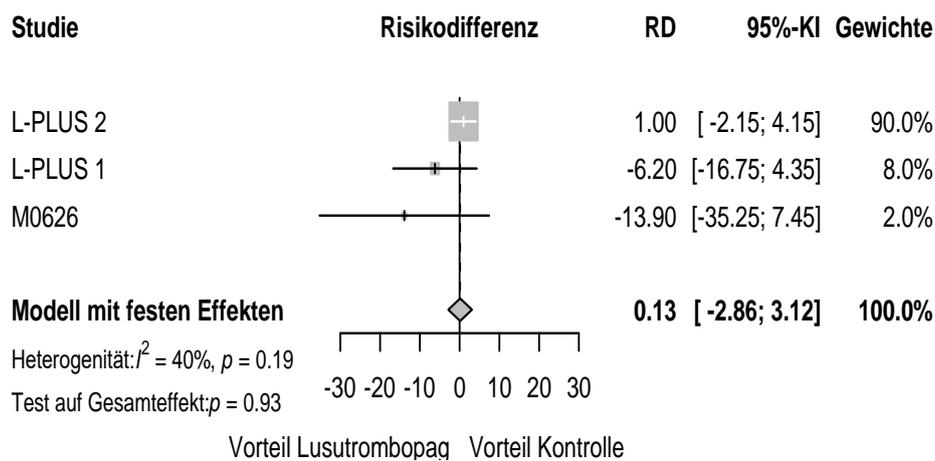


Abbildung 4-59: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutung (post-prozedural) aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für UESI – Blutung zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-57, Abbildung 4-58 und Abbildung 4-59/Abbildung 4-40). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Thrombose und Thromboembolie

Tabelle 4-56: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Safety-Population	N	n	% (n/N)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
Thrombose und Thromboembolie							
L-PLUS 2							
Lusutrombopag	107	2	1,9	1,02 [0,15; 6,99]	1,02 [0,14; 7,44]	0,00 [-3,6; 3,7]	0,9876
Beobachtendes Abwarten	107	2	1,9				
L-PLUS 1							
Lusutrombopag	48	1	2,1	0,91 [0,10; 8,05]	0,91 [0,09; 9,57]	-0,20 [-6,2; 5,8]	0,9502
Beobachtendes Abwarten	48	1	2,1				
M0626							
Lusutrombopag	16	0	0,0	0,25 [0,01; 4,23]	0,14 [0,00; 5,95]	-8,10 [-22,1; 5,8]	0,2207
Beobachtendes Abwarten	15	1	6,7				
Meta-Analyse⁴							
Lusutrombopag	171	3	1,8	0,75 [0,20; 2,78]	0,79 [0,19; 3,29]	-0,44 [-3,48; 2,61]	0,67166
Beobachtendes Abwarten	170	4	2,4				
<p>1: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung und für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.</p> <p>2: Falls zutreffend wurde eine Nullzellenkorrektur von 0,5 vorgenommen.</p> <p>3: Die p-Werte der Studien L-PLUS 1 und M0626 wurden mittels des CHM-Tests ermittelt. Der p-Wert der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>4: Die Berechnung der Effektschätzer wurde unter Verwendung der inversen Varianzmethode durchgeführt. Das 95%-Konfidenzintervall wurde mittels Normalapproximation berechnet. Der p-Wert der Meta-Analyse wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p>							

In der Safety-Population der drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 ergibt sich für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (Thrombose und Thromboembolie) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-56).

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.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Thrombose und Thromboembolie

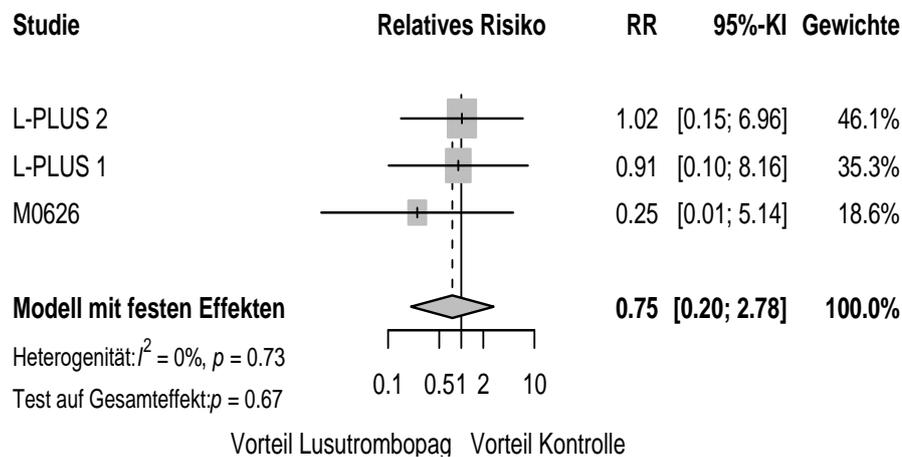


Abbildung 4-60: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Thrombose und Thromboembolie aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Relatives Risiko)

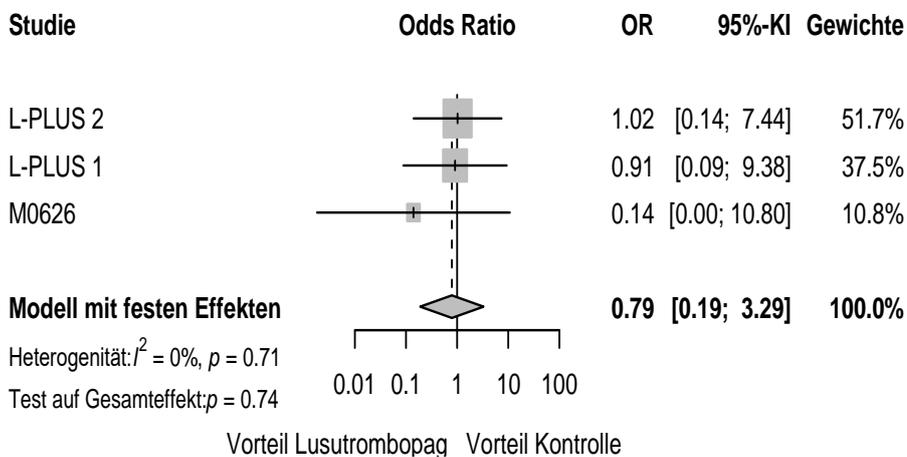


Abbildung 4-61: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Thrombose und Thromboembolie aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Odds Ratio)

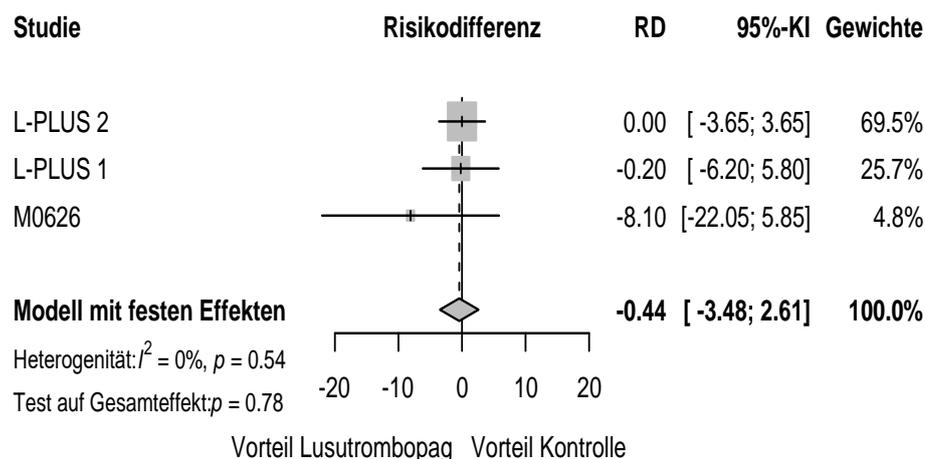


Abbildung 4-62: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Thrombose und Thromboembolie aus RCT (Safety-Population); Lusutrombopag vs. Beobachtendes Abwarten (Risikodifferenz)

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für UESI – Thrombose und Thromboembolie zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-60, Abbildung 4-61 und Abbildung 4-62). Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudienergebnisse ergibt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

4.3.1.3.1.2.1.7 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Unerwünschte Ereignisse werden getrennt nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) dargestellt, wenn bei mindestens 10 % der Patienten ein Ereignis in mindestens einem der Behandlungsarme beobachtet wurde. Entsprechend werden unerwünschte Ereignisse nach SOC oder PT der Studie L-PLUS 2 dargestellt, wenn in einem der Arme bei mindestens 10 Patienten ein Ereignis auftrat. SOC und PT der Studie L-PLUS 1 werden dargestellt, wenn in einem der Arme mindestens 5 Ereignisse auftraten, und der Studie M0626, wenn in einem der Arme mindestens 2 Ereignisse auftraten.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie L-PLUS 2

Safety-Population	N	n	% (N/n)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
Lusutrombopag	107	10	9,3	0,93 [0,41; 2,12]	0,92 [0,37; 2,30]	-0,7 [-8,7; 7,2]	0,8566
Beobachtendes Abwarten	107	11	10,3				
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Lusutrombopag	107	18	16,8	0,91 [0,50; 1,65]	0,89 [0,43; 1,84]	-1,8 [-11,9; 8,4]	0,7293
Beobachtendes Abwarten	107	20	18,7				
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Lusutrombopag	107	17	15,9	1,00 [0,53; 1,87]	1,00 [0,48; 2,11]	0,1 [-9,7; 9,9]	0,98
Beobachtendes Abwarten	107	17	15,9				
1: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur. 2: Falls zutreffend wurde eine Nullzellenkorrektur von 0,5 vorgenommen. 3: Die p-Werte der Studie L-PLUS 2 wurden mithilfe des Wald-Tests ermittelt. N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis							

Tabelle 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie L-PLUS 1

Safety-Population	N	n	% (N/n)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Lusutrombopag	48	6	12,5	0,81 [0,31; 2,10]	0,76 [0,24; 2,42]	-4,7 [-18,7; 9,3]	0,5195
Beobachtendes Abwarten	48	8	16,7				
PT: Nasopharyngitis							

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

Safety-Population	N	n	% (N/n)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p- Wert ³
Lusutrombopag	48	4	8,3	0,72 [0,22; 2,38]	0,71 [0,18; 2,79]	-2,6 [-14,5; 9,3]	0,6656
Beobachtendes Abwarten	48	5	10,4				
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Lusutrombopag	48	6	12,5	0,57 [0,25; 1,31]	0,48 [0,17; 1,36]	-11,9 [-27,3; 3,5]	0,1443
Beobachtendes Abwarten	48	12	25,0				
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Lusutrombopag	48	11	22,9	0,81 [0,40; 1,64]	0,80 [0,30; 2,11]	-4,1 [-21,4; 13,3]	0,6489
Beobachtendes Abwarten	48	13	27,1				
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes							
Lusutrombopag	48	5	10,4	0,99 [0,32; 3,06]	0,98 [0,26; 3,78]	-0,1 [-12,1; 11,8]	0,9813
Beobachtendes Abwarten	48	5	10,4				
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Lusutrombopag	48	7	14,6	0,57 [0,21; 1,57]	0,53 [0,16; 1,73]	-6,0 [-22,3; 10,2]	0,451
Beobachtendes Abwarten	48	10	20,8				
SOC: Untersuchungen							
Lusutrombopag	48	17	35,4	0,65 [0,43; 0,99]	0,40 [0,16; 0,98]	-20,3 [-39,3; -1,4]	0,0406
Beobachtendes Abwarten	48	27	56,3				
PT: Aspartataminotransferase erhöht							
Lusutrombopag	48	11	22,9	0,76 [0,44; 1,30]	0,67 [0,24; 1,89]	-7,9 [-24,6; 8,7]	0,3483
Beobachtendes Abwarten	48	15	31,3				
PT: Alaninaminotransferase erhöht							
Lusutrombopag	48	8	16,7	0,87 [0,37; 2,04]	0,76 [0,25; 2,29]	-3,9 [-19,6; 11,8]	0,6247
Beobachtendes Abwarten	48	10	20,8				
PT: Sauerstoffsättigung erniedrigt							
Lusutrombopag	48	2	4,2	0,49 [0,12; 1,97]	0,39 [0,08; 1,90]	-10,5 [-22,1; 1,1]	0,0753
Beobachtendes Abwarten	48	7	14,6				
PT: Fibrinabbauprodukte erhöht							
Lusutrombopag	48	2	4,2	0,50 [0,15; 1,67]	0,45 [0,11; 1,73]	-8,4 [-19,7; 3,0]	0,1502
Beobachtendes	48	6	12,5				

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

Safety-Population	N	n	% (N/n)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p- Wert ³
Abwarten							
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Lusutrombopag	48	43	89,6	1,07 [0,90; 1,27]	1,78 [0,52; 6,05]	8,2 [-5,9; 22,4]	0,2594
Beobachtendes Abwarten	48	39	81,3				
PT: Postoperatives Fieber							
Lusutrombopag	48	19	39,6	0,75 [0,49; 1,15]	0,54 [0,23; 1,29]	-16,8 [-36,8; 3,2]	0,105
Beobachtendes Abwarten	48	27	56,3				
PT: Schmerzen während eines Eingriffes							
Lusutrombopag	48	22	45,8	1,23 [0,78; 1,96]	1,31 [0,52; 3,32]	4,7 [-15,4; 24,9]	0,636
Beobachtendes Abwarten	48	20	41,7				
PT: Hypertonie bei einem Eingriff							
Lusutrombopag	48	20	41,7	1,23 [0,74; 2,04]	1,21 [0,49; 2,98]	3,6 [-16,1; 23,3]	0,716
Beobachtendes Abwarten	48	18	37,5				
PT: Übelkeit im Zusammenhang mit einem Verfahren							
Lusutrombopag	48	6	12,5	0,68 [0,22; 2,09]	0,65 [0,18; 2,32]	-4,2 [-19,4; 11,1]	0,5734
Beobachtendes Abwarten	48	8	16,7				
PT: Erbrechen im Zusammenhang mit einem Verfahren							
Lusutrombopag	48	7	14,6	1,19 [0,44; 3,17]	1,20 [0,34; 4,21]	2,1 [-11,0; 15,2]	0,7601
Beobachtendes Abwarten	48	6	12,5				
PT: Beschwerden nach einem Eingriff							
Lusutrombopag	48	4	8,3	0,58 [0,19; 1,80]	0,51 [0,13; 2,02]	-6,5 [-18,5; 5,5]	0,2973
Beobachtendes Abwarten	48	7	14,6				
<p>1: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für L-PLUS 1 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.</p> <p>2: Falls zutreffend wurde eine Nullzellenkorrektur von 0,5 vorgenommen.</p> <p>3: Die p-Werte der Studie L-PLUS 1 wurden mittels des CHM-Tests ermittelt</p> <p>N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p>							

Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie M0626

Safety-Population	N	n	% (N/n)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Lusutrombopag	16	1	6,3	0,70 [0,14; 3,62]	0,61 [0,08; 4,98]	-6,8 [-28,0; 14,4]	0,5584
Beobachtendes Abwarten	15	2	13,3				
PT: Nasopharyngitis							
Lusutrombopag	16	1	6,3	0,70 [0,14; 3,62]	0,61 [0,08; 4,98]	-6,8 [-28,0; 14,4]	0,5584
Beobachtendes Abwarten	15	2	13,3				
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen							
Lusutrombopag	16	1	6,3	0,66 [0,11; 3,83]	0,59 [0,04; 7,87]	-5,3 [-26,5; 15,9]	0,6377
Beobachtendes Abwarten	15	2	13,3				
SOC: Psychische Erkrankungen							
Lusutrombopag	16	2	12,5	0,83 [0,22; 3,17]	0,75 [0,13; 4,39]	-6,0 [-31,9; 19,8]	0,6755
Beobachtendes Abwarten	15	3	20,0				
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
Lusutrombopag	16	2	12,5	1,12 [0,23; 5,59]	1,06 [0,13; 8,52]	-0,5 [-25,3; 24,3]	0,9665
Beobachtendes Abwarten	15	2	13,3				
SOC: Herzerkrankungen							
Lusutrombopag	16	1	6,3	0,84 [0,16; 4,47]	0,76 [0,10; 6,04]	-4,7 [-28,0; 18,7]	0,6882
Beobachtendes Abwarten	15	2	13,3				
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Lusutrombopag	16	1	6,3	0,32 [0,08; 1,24]	0,17 [0,03; 1,10]	-38,5 [-66,3; -10,7]	0,0157
Beobachtendes Abwarten	15	6	40,0				
PT: Epistaxis							
Lusutrombopag	16	1	6,3	0,49 [0,12; 2,03]	0,37 [0,06; 2,27]	-17,6 [-41,0; 5,9]	0,1782
Beobachtendes Abwarten	15	3	20,0				
PT: Pleuraerguss							
Lusutrombopag	16	0	0,0	0,32 [0,06; 1,70]	0,23 [0,03; 1,82]	-20,9 [-41,8; -0,1]	0,0720
Beobachtendes Abwarten	15	3	20,0				

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

Safety-Population	N	n	% (N/n)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Lusutrombopag	16	3	18,8	0,33 [0,13; 0,81]	0,12 [0,02; 0,69]	-45,1 [-72,4; -17,8]	0,0078
Beobachtendes Abwarten	15	9	60,0				
PT: Obstipation							
Lusutrombopag	16	2	12,5	0,65 [0,17; 2,44]	0,57 [0,09; 3,54]	-10,8 [-38,3; 16,8]	0,4434
Beobachtendes Abwarten	15	3	20,0				
PT: Diarrhoe							
Lusutrombopag	16	1	6,3	0,38 [0,09; 1,54]	0,24 [0,03; 1,79]	-21,5 [-47,3; 4,4]	0,1121
Beobachtendes Abwarten	15	4	26,7				
PT: Aszites							
Lusutrombopag	16	0	0,0	0,31 [0,04; 2,43]	0,23 [0,02; 2,84]	-14,2 [-32,0; 3,7]	0,1344
Beobachtendes Abwarten	15	2	13,3				
PT: Zahnfleischbluten							
Lusutrombopag	16	0	0,0	0,20 [0,03; 1,43]	0,09 [0,01; 1,53]	-18,3 [-37,4; 0,8]	0,0389
Beobachtendes Abwarten	15	2	13,3				
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes							
Lusutrombopag	16	7	43,8	0,82 [0,42; 1,57]	1,28 [0,27; 6,02]	7,8 [-27,1; 42,6]	0,6701
Beobachtendes Abwarten	15	5	33,3				
PT: Blutung subkutan							
Lusutrombopag	16	2	12,5	1,36 [0,22; 8,32]	1,51 [0,13; 16,98]	4,9 [-13,9; 23,7]	0,6464
Beobachtendes Abwarten	15	1	6,7				
PT: Pruritus							
Lusutrombopag	16	2	12,5	1,60 [0,30; 8,42]	1,76 [0,22; 14,12]	7,5 [-14,6; 29,7]	0,5147
Beobachtendes Abwarten	15	1	6,7				
SOC: Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Lusutrombopag	16	2	12,5	0,92 [0,22; 3,81]	1,00 [0,15; 6,48]	-1,3 [-29,7; 27,2]	0,9217
Beobachtendes Abwarten	15	2	13,3				
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Lusutrombopag	16	0	0,0	0,25	0,16	-16,2	0,0700

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

Safety-Population	N	n	% (N/n)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
Beobachtendes Abwarten	15	2	13,3	[0,03; 1,84]	[0,01; 2,36]	[-34,7; 2,3]	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Lusutrombopag	16	6	37,5	1,48 [0,52; 4,24]	2,28 [0,45; 11,44]	20,5 [-12,9; 53,9]	0,2509
Beobachtendes Abwarten	15	3	20,0				
PT: Fieber							
Lusutrombopag	16	2	12,5	2,59 [0,34; 19,53]	3,56 [0,28; 45,99]	12,2 [-4,4; 28,9]	0,1985
Beobachtendes Abwarten	15	0	0,0				
SOC: Untersuchungen							
Lusutrombopag	16	14	87,5	1,46 [0,76; 2,80]	2,02 [0,17; 23,85]	9,3 [-13,4; 32,1]	0,4389
Beobachtendes Abwarten	15	11	73,3				
PT: Aspartataminotransferase erhöht							
Lusutrombopag	16	10	62,5	1,09 [0,57; 2,08]	3,90 [0,77; 19,88]	39,7 [6,2; 73,2]	0,0293
Beobachtendes Abwarten	15	3	20,0				
PT: Fibrin D Dimer erhöht							
Lusutrombopag	16	5	31,3	1,24 [0,62; 2,48]	0,92 [0,16; 5,39]	-2,5 [-34,8; 29,8]	0,8689
Beobachtendes Abwarten	15	5	33,3				
PT: Sauerstoffsättigung erniedrigt							
Lusutrombopag	16	6	37,5	1,34 [0,55; 3,28]	1,69 [0,31; 9,11]	12,6 [-17,5; 42,7]	0,4479
Beobachtendes Abwarten	15	4	26,7				
PT: Fibrinabbauprodukte erhöht							
Lusutrombopag	16	5	31,3	1,37 [0,67; 2,81]	1,58 [0,21; 11,84]	5,7 [-23,1; 34,4]	0,6759
Beobachtendes Abwarten	15	4	26,7				
PT: Alaninaminotransferase erhöht							
Lusutrombopag	16	6	37,5	3,51 [0,87; 14,12]	6,41 [1,04; 39,53]	40,9 [16,7; 65,1]	0,0066
Beobachtendes Abwarten	15	0	0,0				
PT: Bilirubin im Blut							
Lusutrombopag	16	4	25,0	2,94 [0,59; 14,54]	4,62 [0,57; 37,06]	21,1 [0,2; 42,0]	0,0719
Beobachtendes Abwarten	15	0	0,0				

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

Safety-Population	N	n	% (N/n)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
PT: Blutdruck erhöht							
Lusutrombopag	16	1	6,3	0,58 [0,14; 2,45]	0,51 [0,08; 3,11]	-12,8 [-39,1; 13,5]	0,3393
Beobachtendes Abwarten	15	3	20,0				
PT: C-reaktives Protein erhöht							
Lusutrombopag	16	3	18,8	1,41 [0,34; 5,84]	1,59 [0,26; 9,68]	9,6 [-14,5; 33,6]	0,4630
Beobachtendes Abwarten	15	1	6,7				
PT: Leukozytenzahl erniedrigt							
Lusutrombopag	16	1	6,3	0,52 [0,09; 2,88]	0,34 [0,03; 4,45]	-9,5 [-28,5; 9,6]	0,3701
Beobachtendes Abwarten	15	2	13,3				
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Lusutrombopag	16	14	87,5	1,01 [0,72; 1,42]	1,31 [0,20; 8,78]	4,0 [-19,6; 27,6]	0,7594
Beobachtendes Abwarten	15	13	86,7				
PT: Hypertonie bei einem Eingriff							
Lusutrombopag	16	8	50,0	0,87 [0,43; 1,76]	0,86 [0,20; 3,69]	-5,1 [-44,0; 33,7]	0,8006
Beobachtendes Abwarten	15	8	53,3				
PT: Postoperatives Fieber							
Lusutrombopag	16	9	56,3	1,67 [0,78; 3,60]	1,87 [0,38; 9,19]	18,1 [-18,5; 54,7]	0,3428
Beobachtendes Abwarten	15	6	40,0				
PT: Schmerzen während eines Eingriffes							
Lusutrombopag	16	8	50,0	1,29 [0,59; 2,82]	1,46 [0,34; 6,20]	6,4 [-33,3; 46,1]	0,7516
Beobachtendes Abwarten	15	7	46,7				
PT: Eingriffsbedingte Haemorrhagie							
Lusutrombopag	16	2	12,5	1,36 [0,22; 8,32]	1,51 [0,13; 16,98]	4,9 [-13,9; 23,7]	0,6464
Beobachtendes Abwarten	15	1	6,7				
PT: Hypotonie im Rahmen eines Eingriffes							
Lusutrombopag	16	0	0,0	0,25 [0,03; 1,84]	0,16 [0,01; 2,36]	-16,2 [-34,7; 2,3]	0,0700
Beobachtendes Abwarten	15	2	13,3				
PT: Übelkeit im Zusammenhang mit einem Verfahren							
Lusutrombopag	16	0	0,0	0,23	0,12	-17,0	0,0588

Safety-Population	N	n	% (N/n)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
Beobachtendes Abwarten	15	2	13,3	[0,03; 1,67]	[0,01; 1,99]	[-35,7; 1,8]	

1: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung
2: Falls zutreffend wurde eine Nullzellenkorrektur von 0,5 vorgenommen.
3: Der p-Wert der Studie M0626 wurde mittels des CHM-Tests ermittelt.
N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis

Tabelle 4-57, Tabelle 4-58 und Tabelle 4-59 zeigen die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT. In der Studie L-PLUS 2 ist jeweils kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten. In der Studie L-PLUS 1 ergibt sich im SOC Untersuchungen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lusutrombopag. In der Studie M0626 ergibt sich in der SOC Gastrointestinale Erkrankungen, der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums sowie der PT Zahnfleischbluten ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lusutrombopag. Die beiden PT Alaninaminotransferase erhöht und Aspartaminotransferase erhöht zeigen jeweils einen signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Lusutrombopag.

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.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Meta-Analyse

Safety-Population	N	n	% (N/n)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
SOC: Untersuchungen							
Lusutrombopag	171	37	21,6	0,84 [0,60; 1,17]	0,62 [0,31; 1,24]	-1,17 [-6,87; 4,53]	0,2972
Beobachtendes Abwarten	170	44	25,9				
PT: Alaninaminotransferase erhöht							
Lusutrombopag	171	15	8,8	1,33 [0,65; 2,70]	1,44 [0,58; 3,58]	1,06 [-0,77; 2,90]	0,4307
Beobachtendes Abwarten	170	10	5,9				
PT: Aspartaminotransferase erhöht							
Lusutrombopag	171	22	12,9	0,87	1,02	-0,80	0,4946

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

Safety-Population	N	n	% (N/n)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
Beobachtendes Abwarten	170	20	11,8	[0,58; 1,31]	[0,45; 2,31]	[-3,88; 2,29]	
PT: Sauerstoffsättigung erniedrigt							
Lusutrombopag	171	9	5,3	1,06 [0,51; 2,21]	0,91 [0,31; 2,70]	0,76 [-1,07; 2,58]	0,8690
Beobachtendes Abwarten	170	11	6,5				
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Lusutrombopag	171	62	36,3	1,05 [0,90; 1,23]	1,23 [0,54; 2,80]	0,40 [-4,50; 5,30]	0,5062
Beobachtendes Abwarten	170	57	33,5				
PT: Postoperatives Fieber							
Lusutrombopag	171	28	16,4	0,90 [0,62; 1,30]	0,69 [0,33; 1,44]	-0,98 [-2,77; 0,81]	0,5614
Beobachtendes Abwarten	170	34	20,0				
PT: Schmerzen während des Eingriffs							
Lusutrombopag	171	33	19,3	1,24 [0,84; 1,82]	1,30 [0,63; 2,69]	0,20 [-3,38; 3,78]	0,2871
Beobachtendes Abwarten	170	29	17,1				
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Lusutrombopag	171	32	18,7	0,72 [0,48; 1,08]	0,71 [0,41; 1,23]	-6,37 [-14,72; 1,97]	0,1075
Beobachtendes Abwarten	170	42	24,7				
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Lusutrombopag	171	30	17,5	0,96 [0,59; 1,54]	0,96 [0,53; 1,72]	-0,22 [-8,36; 7,92]	0,8523
Beobachtendes Abwarten	170	30	17,6				
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Lusutrombopag	171	14	8,2	1,04 [0,51; 2,10]	1,08 [0,47; 2,45]	2,15 [-2,94; 7,24]	0,9150
Beobachtendes Abwarten	170	13	7,6				
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen							
Lusutrombopag	171	8	4,7	0,80 [0,34; 1,88]	0,80 [0,30; 2,15]	-1,96 [-6,24; 2,31]	0,6126
Beobachtendes Abwarten	170	10	5,8				
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
Lusutrombopag	171	13	7,6	0,86 [0,44; 1,67]	0,82 [0,38; 1,77]	-2,47 [-7,92; 2,98]	0,6573
Beobachtendes Abwarten	170	16	9,4				

Safety-Population	N	n	% (N/n)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Lusutrombopag	171	10	5,8	0,55 [0,29; 1,06]	0,47 [0,21; 1,03]	-1,66 [-5,84; 2,52]	0,0723
Beobachtendes Abwarten	170	21	12,4				
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Lusutrombopag	171	16	9,4	0,88 [0,52; 1,49]	1,07 [0,46; 2,46]	0,21 [-4,44; 4,86]	0,6348
Beobachtendes Abwarten	170	14	8,2				
<p>1: Die Berechnung der Effektschätzer wurde unter Verwendung der inversen Varianzmethode durchgeführt. Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels Normalapproximation berechnet.</p> <p>2: Falls zutreffend wurde eine Nullzellenkorrektur von 0,5 vorgenommen.</p> <p>3: Die p-Werte der Meta-Analyse wurden mithilfe des Wald-Tests ermittelt.</p> <p>N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p>							

Tabelle 4-60 zeigt die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT. Im Rahmen der meta-analytischen Auswertung sind keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zu beobachten.

4.3.1.3.1.2.1.8 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

SUE werden nach SOC und PT dargestellt, wenn bei mindestens 5 % der Patienten ein Ereignis in mindestens einem der Behandlungsarme beobachtet wurde. Entsprechend werden SUE nach SOC oder PT der Studie L-PLUS 2 dargestellt, wenn in einem der Arme mindestens 6 Patienten ein Ereignis auftrat. SUE nach SOC und PT der Studie L-PLUS 1 werden dargestellt, wenn in einem der Arme mindestens 3 Ereignisse auftraten und bei der Studie M0626 werden alle auftretenden Ereignisse dargestellt (mindestens ein Ereignis in einem der Arme).

Lediglich in Studie M0626 traten Ereignisse mit einer Häufigkeit von mehr als 5 % auf. Tabelle 4-61 zeigt die Ergebnisse für schwerwiegende Ereignisse nach SOC und PT in Studie M0626. In keiner der SOC und PT ist ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie M0626

Safety-Population	N	n	% (N/n)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
SOC: Herzerkrankungen							
Lusutrombopag	16	1	6,3	4,00 [0,24; 67,71]	7,00 [0,17; 291,34]	8,1 [-5,6; 21,8]	0,2207
Beobachtendes Abwarten	15	0	0,0				
PT: Dysfunktion des Sinusknotens							
Lusutrombopag	16	1	6,3	4,00 [0,24; 67,71]	7,00 [0,17; 291,34]	8,1 [-5,6; 21,8]	0,2207
Beobachtendes Abwarten	15	0	0,0				
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Lusutrombopag	16	1	6,3	0,76 [0,11; 5,42]	0,85 [0,05; 14,48]	-2,0 [-23,8; 19,8]	0,8185
Beobachtendes Abwarten	15	1	6,7				
PT: Patellafraktur							
Lusutrombopag	16	0	0,0	0,17 [0,01; 2,51]	0,05 [0,00; 3,73]	-10,2 [-25,3; 5,0]	0,0833
Beobachtendes Abwarten	15	1	6,7				
PT: Blutung an der Inzisionsstelle							
Lusutrombopag	16	1	6,3	4,00 [0,24; 67,71]	7,00 [0,17; 291,34]	8,1 [-5,6; 21,8]	0,2207
Beobachtendes Abwarten	15	0	0,0				

Safety-Population	N	n	% (N/n)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
<p>1: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung.</p> <p>2: Falls zutreffend wurde eine Nullzellenkorrektur von 0,5 vorgenommen.</p> <p>3: Die p-Werte der Studie M0626 wurde mittels des CHM-Tests ermittelt.</p> <p>N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p>							

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.

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in einzelnen SOC und PT, sowie geringer Übereinstimmung innerhalb der Studien wurde auf die Durchführung einer Meta-Analyse auf SOC und PT-Ebene verzichtet.

4.3.1.3.1.2.1.9 Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Schwere unerwünschte Ereignisse werden nach SOC und PT dargestellt, wenn bei mindestens 5 % der Patienten ein Ereignis in mindestens einem der Behandlungsarme beobachtet wurde. Entsprechend werden schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC oder PT der Studie L-PLUS 2 dargestellt, wenn in einem der Arme mindestens 6 Patienten ein Ereignis auftrat. Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT der Studie L-PLUS 1 werden dargestellt, wenn in einem der Arme mindestens 3 Ereignisse auftraten und bei der Studie M0626 werden alle auftretenden Ereignisse dargestellt (mindestens ein Ereignis in einem der Arme).

Lediglich in den Studien L-PLUS 1 und M0626 traten Ereignisse mit einer Häufigkeit von mehr als 5 % auf. Tabelle 4-62 und Tabelle 4-63 zeigen die Ergebnisse der schweren unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT. In keiner der SOC und PT ist ein signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie L-PLUS 1

Safety-Population	N	n	% (N/n)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
SOC: Untersuchungen							
Lusutrombopag	48	5	10,4	0,72 [0,26; 2,00]	0,65 [0,19; 2,20]	-6,3 [-20,4; 7,9]	0,3748
Beobachtendes Abwarten	48	8	16,7				
PT: Aspartataminotransferase erhöht							
Lusutrombopag	48	4	8,3	0,61 [0,19; 1,97]	0,55 [0,14; 2,17]	-6,5 [-19,6; 6,7]	0,3228
Beobachtendes Abwarten	48	7	14,6				
PT: Alaninaminotransferase erhöht							
Lusutrombopag	48	3	6,3	3,95 [0,49; 31,80]	5,00 [0,48; 51,81]	6,3 [-0,6; 13,1]	0,0739
Beobachtendes Abwarten	48	0	0,0				
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Lusutrombopag	48	14	29,2	0,93 [0,52; 1,65]	0,81 [0,32; 2,05]	-6,5 [-25,0; 12,0]	0,4855
Beobachtendes Abwarten	48	17	35,4				
PT: Hypertension bei einem Eingriff							
Lusutrombopag	48	13	27,1	0,87 [0,48; 1,59]	0,72 [0,28; 1,84]	-8,7 [-27,1; 9,6]	0,3469
Beobachtendes Abwarten	48	17	35,4				

Safety-Population	N	n	% (N/n)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
1: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori für L-PLUS 1 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.							
2: Falls zutreffend wurde eine Nullzellenkorrektur von 0,5 vorgenommen.							
3: Der p-Wert der Studie L-PLUS 1 wurde mittels des CHM-Tests ermittelt.							
N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis							

Tabelle 4-63: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie M0626

Safety-Population	N	n	% (N/n)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Lusutrombopag	16	0	0,0	0,33 [0,03; 4,19]	0,11 [0,00; 10,27]	-6,8 [-19,7; 6,2]	0,3173
Beobachtendes Abwarten	15	1	6,7				
PT: Hyperkalämie							
Lusutrombopag	16	0	0,0	0,33 [0,03; 4,19]	0,11 [0,00; 10,27]	-6,8 [-19,7; 6,2]	0,3173
Beobachtendes Abwarten	15	1	6,7				
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
Lusutrombopag	16	1	6,3	4,00 [0,24; 67,71]	7,00 [0,17; 291,34]	8,1 [-5,6; 21,8]	0,2207
Beobachtendes Abwarten	15	0	0,0				
PT: Synkope							
Lusutrombopag	16	1	6,3	4,00 [0,24; 67,71]	7,00 [0,17; 291,34]	8,1 [-5,6; 21,8]	0,2207
Beobachtendes Abwarten	15	0	0,0				
SOC: Herzerkrankungen							
Lusutrombopag	16	1	6,3	4,00 [0,24; 67,71]	7,00 [0,17; 291,34]	8,1 [-5,6; 21,8]	0,2207
Beobachtendes Abwarten	15	0	0,0				
PT: Vorhofflimmern							
Lusutrombopag	16	1	6,3	4,00 [0,24; 67,71]	7,00 [0,17; 291,34]	8,1 [-5,6; 21,8]	0,2207
Beobachtendes Abwarten	15	0	0,0				
PT: Dysfunktion des Sinusknotens							
Lusutrombopag	16	1	6,3	4,00 [0,24; 67,71]	7,00 [0,17; 291,34]	8,1 [-5,6; 21,8]	0,2207
Beobachtendes Abwarten	15	0	0,0				

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

Safety-Population	N	n	% (N/n)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
SOC: Untersuchungen							
Lusutrombopag	16	5	31,3	0,66 [0,26; 1,65]	0,59 [0,12; 2,97]	-13,4 [-50,2; 23,4]	0,4613
Beobachtendes Abwarten	15	6	40,0				
PT: Aspartataminotransferase erhöht							
Lusutrombopag	16	3	18,8	1,25 [0,25; 6,22]	1,85 [0,21; 15,96]	10,3 [-17,6; 38,2]	0,4117
Beobachtendes Abwarten	15	1	6,7				
PT: Blutdruck erhöht							
Lusutrombopag	16	1	6,3	0,78 [0,15; 4,15]	0,76 [0,10; 5,95]	-4,7 [-27,3; 18,0]	0,6882
Beobachtendes Abwarten	15	2	13,3				
PT: Leukozytenzahl erniedrigt							
Lusutrombopag	16	1	6,3	0,88 [0,12; 6,65]	0,83 [0,06; 10,69]	-1,4 [-19,2; 16,5]	0,8864
Beobachtendes Abwarten	15	1	6,7				
PT: Alaninaminotransferase erhöht							
Lusutrombopag	16	1	6,3	3,60 [0,18; 70,34]	4,71 [0,15; 151,48]	7,5 [-5,7; 20,8]	0,2636
Beobachtendes Abwarten	15	0	0,0				
PT: Bilirubin im Blut							
Lusutrombopag	16	1	6,3	1,50 [0,10; 22,62]	1,80 [0,04; 79,42]	3,4 [-5,8; 12,6]	0,5637
Beobachtendes Abwarten	15	0	0,0				
PT: Glukose im Blut erhöht							
Lusutrombopag	16	0	0,0	0,25 [0,01; 4,23]	0,14 [0,00; 5,95]	-8,1 [-22,1; 5,8]	0,2207
Beobachtendes Abwarten	15	1	6,7				
PT: Haemoglobin erniedrigt							
Lusutrombopag	16	0	0,0	0,17 [0,01; 2,51]	0,05 [0,00; 3,73]	-10,2 [-25,3; 5,0]	0,0833
Beobachtendes Abwarten	15	1	6,7				
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt							
Lusutrombopag	16	0	0,0	0,44 [0,03; 7,52]	0,33 [0,01; 12,82]	-5,4 [-17,2; 6,3]	0,4142
Beobachtendes Abwarten	15	1	6,7				
PT: Sauerstoffsättigung erniedrigt							
Lusutrombopag	16	0	0,0	0,33	0,24	-6,8	0,3173

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

Safety-Population	N	n	% (N/n)	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
Beobachtendes Abwarten	15	1	6,7	[0,02; 5,97]	[0,01; 8,62]	[-19,7; 6,2]	
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Lusutrombopag	16	8	50,0	0,96 [0,52; 1,77]	1,54 [0,36; 6,68]	13,8 [-21,6; 49,2]	0,4681
Beobachtendes Abwarten	15	5	33,3				
PT: Hypertonie bei einem Eingriff							
Lusutrombopag	16	7	43,8	1,34 [0,52; 3,44]	1,70 [0,39; 7,38]	15,8 [-19,4; 51,0]	0,4124
Beobachtendes Abwarten	15	4	26,7				
PT: Patellafraktur							
Lusutrombopag	16	0	0,0	0,17 [0,01; 2,51]	0,05 [0,00; 3,73]	-10,2 [-25,3; 5,0]	0,0833
Beobachtendes Abwarten	15	1	6,7				
PT: Blutung an der Inzisionsstelle							
Lusutrombopag	16	1	6,3	4,00 [0,24; 67,71]	7,00 [0,17; 291,34]	8,1 [-5,6; 21,8]	0,2207
Beobachtendes Abwarten	15	0	0,0				
PT: Schmerzen während eines Eingriffes							
Lusutrombopag	16	0	0,0	0,40 [0,02; 7,82]	0,33 [0,01; 10,57]	-6,0 [-18,3; 6,3]	0,3711
Beobachtendes Abwarten	15	1	6,7				
1: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung.							
2: Falls zutreffend wurde eine Nullzellenkorrektur von 0,5 vorgenommen.							
3: Die p-Werte der Studie M0626 wurde mittels des CHM-Tests ermittelt.							
N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis							

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.

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in einzelnen SOC und PT, sowie geringer Übereinstimmung innerhalb der Studien wurde auf die Durchführung einer Meta-Analyse verzichtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die in diesem Abschnitt dargestellten Studienergebnisse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Für eine ausführliche Begründung wird auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

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 4.3.1.3.1.²⁰

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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.

Die Subgruppenanalysen wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik dargestellt. Um einzelne Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren zu untersuchen, wird eine Prüfung des Interaktions-p-Wertes, berechnet mithilfe des Relativen Risikos, vorgenommen. Bei der Interpretation der Ergebnisse gilt es jedoch zu beachten, dass gemäß der Definition des p-Wertes durchschnittlich 5 % der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch-positiven Ergebnis führen.

Um die Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA in Bezug auf die Untersuchung möglicher Effektmodifikationen durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte zu erfüllen, wurden diese für alle patientenrelevanten Endpunkte untersucht. In der vorliegenden Indikation ist die Krankheitsschwere operationalisiert durch die Thrombozytenzahl zum Screening und die Child-Pugh-Klassifizierung. Zusätzlich wurden indikationsspezifisch weitere potenzielle Effektmodifikatoren untersucht. Eine zusammenfassende Darstellung zeigt Tabelle 4-64.

Neben den Subgruppen für die in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität und Sicherheit ist für Studie M0626 zusätzlich das PT Aspartataminotransferase erhöht auf Subgruppenebene dargestellt, da hier eine Signifikanz auf Ebene der Gesamtpopulation vorliegt und damit die Kriterien des IQWiG zur Darstellung von Subgruppenergebnissen für SOC und PT zutreffen.

Tabelle 4-64 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Subgruppe (Ausprägung)	M0626	L-PLUS 1	L-PLUS 2	Meta-Analyse
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	○	○	●	○
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	○	○	●	○
Ethnie (kaukasisch vs. andere)	n. d.	n. d.	●	n. d.
Thrombozytenzahl zum Screening (< 35.000/μl vs. ≥ 35.000/μl)	●	●	●	○
Child-Pugh-Klasse (A vs. B vs. C) ¹	●	●	●	○
Invasive Prozedur (leberbezogene invasive Prozedur vs. gastrointestinale invasive Prozedur vs. Andere)	n. d.	●	●	○
Gewicht zum Screening (< 75 kg vs. ≥ 75 kg)	n. d.	○	●	○
Region (EU vs. Rest der Welt)	n. d.	n. d.	○	n. d.
Behandlungsdauer (< 7 Tage vs. 7 Tage)	○	○	○	○
<p>1: In den Studien M0626 und L-PLUS 1 waren Patienten mit Child-Pugh-Klasse C per Ausschlusskriterien ausgeschlossen. In der Studie L-PLUS 2 sollten nur Patienten mit Child-Pugh-Klasse A und B eingeschlossen werden, 3 Patienten wiesen dennoch Child-Pugh-Klasse C auf. Zudem war in der Studie L-PLUS 2 eine Subgruppenanalyse prä-spezifiziert nach Child-Pugh-Klasse A, B, C. Im vorliegenden Dossier wurden nur die Subgruppenmerkmale Child-Pugh-Klasse A vs. B betrachtet, da nur insgesamt 3 Patienten die Child-Pugh-Klasse C aufwiesen.</p> <p>A priori wurden Subgruppenanalysen nur für primäre Endpunkte geplant. Für die Nutzenbewertung werden alle Subgruppenanalysen für alle herangezogenen Endpunkte durchgeführt.</p> <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p>				

Tabelle 4-65, Tabelle 4-68 und Tabelle 4-71 zeigen die Ergebnisse des Interaktionstests auf Einzelstudienoberfläche. In Tabelle 4-72 sind die Ergebnisse des Interaktionstest für die Meta-Analyse der Subgruppen für jeden Endpunkt dargestellt.

Entsprechend der oben genannten Anforderungen werden Subgruppenanalysen durchgeführt, wenn in jeder Subgruppe mindestens zehn Patienten oder in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse in die Analyse eingehen. Alle Subgruppenanalysenergebnisse, für die sich keine Effektmodifikation zeigt, sind in Anhang 4-G dargestellt.

Stellen Sie anschließend in 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.

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.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenergebnisse auf Einzelstudienenebene

Tabelle 4-65: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie L-PLUS 2

Gesamtpopulation	Interaktionstest (p-Wert)								
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Thrombozytenzahl	Child-Pugh-Klasse	Invasive Prozedur	Körpergewicht	Region	Behandlungsdauer
Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung	0,71458	0,47578	0,42713	0,97738	0,50172	0,1412	0,50279	0,35736	0,60068
Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff	0,78525	0,59151	0,47834	0,94448	0,40602	0,14504	0,64166	n. d.	0,67476
Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung vor der invasiven Prozedur	0,82024	0,3827	0,3319	0,37532	0,39703	0,63021	0,4575	0,52609	0,8513
Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen)	0,65415	0,72109	0,44938	0,88167	0,98904	0,00174	0,49971	0,52616	0,00176
Unerwünschte Ereignisse	0,49156	0,76178	0,79176	0,30964	0,91635	0,18173	0,15436	0,7319	0,24859
Unerwünschte Ereignisse (ohne morbiditätsbedingte Folgekomplikationen)	0,6134	0,80517	0,9156	0,21882	0,43637	0,13904	0,25149	0,98315	0,22226
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,43006	0,87602	n. d.	0,80727	0,66538	0,70861	0,58623	0,8935	0,55356
Schwere unerwünschte Ereignisse (ohne morbiditätsbedingte Folgekomplikationen)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,37764	0,6947	0,9386	0,93237	0,44918	0,73808	0,9342	0,7153	0,28075
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne morbiditätsbedingte Folgekomplikationen)	0,24867	n. d.	0,84829	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Blutungsereignisse (Gesamtrate)	0,62128	0,10419	0,22254	0,27554	0,45554	n. d.	0,11845	0,8375	0,31559

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

Gesamtpopulation	Interaktionstest (p-Wert)									
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Thrombozytenzahl	Child-Pugh-Klasse	Invasive Prozedur	Körpergewicht	Region	Behandlungsdauer	
Thrombose- und Embolieereignisse (Gesamtrate)	0,8824	0,32524	0,34521	n. d.	0,28174	0,63122	0,4015	0,3184	0,53664	
n. d.: nicht durchgeführt – es liegen weniger als zehn Patienten pro Behandlungsarm oder weniger als zehn Ereignisse pro Subgruppe vor.										

Detailergebnisse der Studie L-PLUS 2

Tabelle 4-66: Detailergebnisse der Subgruppenergebnisse der Studie L-PLUS 2: Subgruppe Invasive Prozedur

Gesamtpopulation L-PLUS 2	N	n	%	Relatives Risiko^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz¹ RD [95 % KI]	p-Wert³
Invasive Prozedur							
Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Interaktions-p-Wert = 0,00174)							
leberbezogene invasive Prozedur							
Lusutrombopag	20	13	65,0	13,0 [1,873; 90,212]	35,286 [3,868; 321,932]	0,6 [0,37; 0,83]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	20	1	5,0				
gastrointestinale invasive Prozedur							
Lusutrombopag	61	42	68,9	8,262 [3,51; 19,447]	24,316 [8,392; 70,455]	0,605 [0,47; 0,741]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	60	5	8,3				
Andere							
Lusutrombopag	21	14	66,7	1,5 [0,824; 2,729]	2,5 [0,682; 9,164]	0,222 [-0,083; 0,528]	0,16296
Beobachtendes Abwarten	18	8	44,4				
1: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur. 2: Falls zutreffend wurde eine Nullzellenkorrektur von 0,5 vorgenommen. 3: Die p-Werte der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt. N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis							

Tabelle 4-67: Detailergebnisse der Subgruppenergebnisse der Studie L-PLUS 2: Subgruppe Behandlungsdauer

Gesamtpopulation L-PLUS 2	N	n	%	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
Behandlungsdauer							
Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Interaktions-p-Wert = 0,00176)							
Behandlungsdauer < 7 Tage							
Lusutrombopag	34	31	91,2	1,693 [1,013; 2,831]	8,857 [1,77; 44,329]	0,373 [0,086; 0,661]	0,00362
Beobachtendes Abwarten	13	7	53,8				
Behandlungsdauer 7 Tage							
Lusutrombopag	73	39	53,4	7,174 [3,409; 15,099]	14,256 [5,814; 34,956]	0,46 [0,334; 0,586]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	94	7	7,4				
1: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.							
2: Falls zutreffend wurde eine Nullzellenkorrektur von 0,5 vorgenommen.							
3: Die p-Werte der Studie L-PLUS 2 wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.							
N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis							

In der Studie L-PLUS 2 ergeben sich für den Endpunkt „Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie“ in zwei Subgruppenanalysen Hinweise auf eine Interaktion.

Die Effekte in der Subgruppe „Invasive Prozedur“ weisen die Ergebnisse ein unterschiedliches Signifikanzniveau auf. In den beiden Ausprägungen der leberbezogenen invasiven Prozeduren und der gastrointestinalen invasiven Prozeduren ergibt sich für die Subgruppen analog zur Gesamtpopulation ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Lusutrombopag. In der Subgruppe der „Anderen“ invasiven Prozeduren erreicht der Effekt keine statistische Signifikanz.

Die Subgruppe der „Anderen“ setzt sich aus unterschiedlichen invasiven Prozeduren zusammen, die am häufigsten durchgeführte Prozedur war jedoch die Zahnextraktion. Die Fallzahl der Subgruppe ist gering und die Subgruppe sehr heterogen. Daher wird hier von einem zufälligen Effekt ausgegangen. Die Subgruppenergebnisse werden daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens berücksichtigt.

In der Subgruppe „Behandlungsdauer“ ist das Ergebnis der beiden Ausprägungen gleichgerichtet und konsistent zur Gesamtpopulation. Die Subgruppenergebnisse werden daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens berücksichtigt.

Tabelle 4-68: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie L-PLUS 1

Gesamtpopulation	Interaktionstest (p-Wert)						
	Alter	Geschlecht	Thrombozytenzahl	Child-Pugh-Klasse	Invasive Prozedur	Körpergewicht	Behandlungsdauer
Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung	0,5527	0,76382	0,53465	0,68363	0,73345	0,4844	0,00031
Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff	0,52053	0,72109	0,54805	0,73206	0,85471	0,46169	0,00024
Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung vor der invasiven Prozedur	0,17397	0,16166	0,98087	0,16083	0,80916	0,97957	0,99273
Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie	0,8494	0,83525	0,88624	0,39986	0,49442	0,62936	0,00081
Unerwünschte Ereignisse	0,27612	0,70004	0,55652	0,64702	0,66318	0,70786	0,81622
Unerwünschte Ereignisse (ohne morbiditätsbedingte Folgekomplikationen)	0,27612	0,70004	0,55652	0,64702	0,66318	0,70786	0,81622
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,80942	0,4299	0,72752	0,95738	0,36534	0,05561	0,79499
Schwere unerwünschte Ereignisse (ohne morbiditätsbedingte Folgekomplikationen)	0,5324	0,64191	0,72891	0,91537	0,57324	0,05653	0,80515
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,81914	0,55433	0,78463	0,86725	n. d.	0,62535	n. d.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne morbiditätsbedingte Folgekomplikationen)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Blutungsereignisse (Gesamtrate)	0,03162	1,0000	0,62131	0,89858	0,97246	0,81465	0,6840
Thrombose- und Embolieereignisse (Gesamtrate)	0,43921	0,51897	n. d.	0,26828	n. d.	n. d.	n. d.
n. d.: nicht durchgeführt – es liegen weniger als zehn Patienten pro Behandlungsarm oder weniger als zehn Ereignisse pro Subgruppe vor.							

Detailergebnisse der Studie L-PLUS 1

Tabelle 4-69: Detailergebnisse der Subgruppenergebnisse der Studie L-PLUS 1: Subgruppe Behandlungsdauer

Gesamtpopulation L-PLUS 1	N	n	%	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
Behandlungsdauer							
Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung (Interaktions-p-Wert = 0,00031)							
Behandlungsdauer < 7 Tage							
Lusutrombopag	8	8	100	1,000 [0,526; 1,901]	NB [NB; NB]	0,000 [-0,447; 0,447]	NB
Beobachtendes Abwarten	2	2	100				
Behandlungsdauer 7 Tage							
Lusutrombopag	40	29	72,5	8,338 [3,206; 21,681]	27,682 [8,024; 95,5]	0,638 [0,477; 0,799]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	46	4	8,7				
Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff (Interaktions-p-Wert = 0,00024)							
Behandlungsdauer < 7 Tage							
Lusutrombopag	8	8	100	1,000 [0,526; 1,901]	NB [NB; NB]	0,000 [-0,447; 0,447]	NB
Beobachtendes Abwarten	2	2	100				
Behandlungsdauer 7 Tage							
Lusutrombopag	40	30	75,0	8,625 [3,325; 22,376]	31,5 [9,019; 110,013]	0,663 [0,506; 0,82]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	46	4	8,7				
Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Interaktions-p-Wert = 0,00081)							
Behandlungsdauer < 7 Tage							
Lusutrombopag	8	8	100	1,000 [0,526; 1,901]	NB [NB; NB]	0,000 [-0,447; 0,447]	NB
Beobachtendes Abwarten	2	2	100				
Behandlungsdauer 7 Tage							
Lusutrombopag	40	29	72,5	33,35 [4,755; 233,919]	118,636 [14,533; 968,462]	0,703 [0,559; 0,848]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	46	1	2,2				
1: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für L-PLUS 1 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.							
2: Falls zutreffend wurde eine Nullzellenkorrektur von 0,5 vorgenommen.							
3: Die p-Werte der Studie L-PLUS 1 wurde mithilfe des CHM-Tests ermittelt.							
N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NB: nicht berechenbar							

Die Detailanalysen der Subgruppe „Behandlungsdauer“ weisen für Patienten mit 7-tägiger Behandlungsdauer ein signifikantes Ergebnis auf und sind damit konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Die Gruppe der Patienten mit einer Behandlungsdauer unter sieben Tagen weist eine sehr kleine Patientenzahl auf, die sich ungleich auf die beiden Behandlungsarme verteilt. Daher sind die Ergebnisse der Interaktionstests insbesondere dann nur sehr vorsichtig zu interpretieren, wenn die Patientenzahlen zwischen den Behandlungsgruppen in den Kategorisierungen der Subgruppen sehr ungleich verteilt sind, oder wenn bestimmte Kategorien innerhalb der Subgruppen nur sehr geringe oder keine Patientenzahlen aufweisen und daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen ist. Die Subgruppenergebnisse werden daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens berücksichtigt.

Tabelle 4-70: Detailergebnisse der Subgruppenergebnisse der Studie L-PLUS 1: Subgruppe Alter

Gesamtpopulation L-PLUS 1	N	n	%	Relatives Risiko ^{1,2} RR [95 % KI]	Odds Ratio ^{1,2} OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ³
Alter							
Blutungen (Interaktions-p-Wert = 0,03162)							
Alter < 65 Jahre							
Lusutrombopag	14	4	28,6	1,81 [0,479; 6,83]	2,133 [0,393; 11,592]	0,128 [-0,16; 0,416]	0,37471
Beobachtendes Abwarten	19	3	15,8				
Alter ≥ 65 Jahre							
Lusutrombopag	34	3	8,8	0,256 [0,078; 0,842]	0,184 [0,045; 0,754]	-0,257 [-0,454; -0,059]	0,01213
Beobachtendes Abwarten	29	10	34,5				
1: Die Analyse erfolgte mittels des CMH-Tests. Stratifiziert wurde wie a priori definiert für L-PLUS 1 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur.							
2: Falls zutreffend wurde eine Nullzellenkorrektur von 0,5 vorgenommen.							
3: Die p-Werte der Studie L-PLUS 1 wurde mithilfe des CHM-Tests ermittelt.							
N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NB: nicht berechenbar							

Die Detailanalysen der Subgruppe „Alter“ weisen für Patienten mit einem Altern von unter 65 Jahren keinen signifikanten Unterschied auf und sind damit konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Die Gruppe der Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren weist einen signifikanten Vorteil zugunsten von Lusutrombopag auf. Es ist nicht von einer Effektmodifikation durch das Alter auszugehen.

Tabelle 4-71: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie M0626

Gesamtpopulation	Interaktionstest (p-Wert)				
	Alter	Geschlecht	Thrombozytenzahl	Child-Pugh-Klasse	Behandlungsdauer
Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung	0,06325	0,20998	n. d.	0,73351	n. d.
Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff	0,06325	0,20998	n. d.	0,73351	n. d.
Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung	1,0000	1,0000	n. d.	1,0000	n. d.
Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie	0,20888	0,52616	n. d.	0,77985	n. d.
Unerwünschte Ereignisse	1,0000	1,0000	n. d.	1,0000	n. d.
Unerwünschte Ereignisse (ohne morbiditätsbedingte Folgekomplikationen)	1,0000	1,0000	n. d.	1,0000	n. d.
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,2466	0,82343	n. d.	0,29478	n. d.
Schwere unerwünschte Ereignisse (ohne morbiditätsbedingte Folgekomplikationen)	0,2466	0,82343	n. d.	0,29478	n. d.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne morbiditätsbedingte Folgekomplikationen)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Blutungsereignisse (Gesamtrate)	n. d.	0,11324	n. d.	0,16047	n. d.
Thrombose- und Embolieereignisse (Gesamtrate)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
PT: Aspartataminotransferase erhöht	0,93658	0,40636	n. d.	n. d.	n. d.
n. d.: nicht durchgeführt – es liegen weniger als zehn Patienten pro Subgruppe oder weniger als zehn Ereignisse vor.					

Es liegen keine signifikanten Subgruppenergebnisse vor.

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.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse

Tabelle 4-72: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626

Gesamtpopulation Meta-Analyse	Interaktionstest (p-Wert)						
	Alter	Geschlecht	Thrombozytenzahl	Child-Pugh-Klasse	Invasive Prozedur	Körpergewicht	Behandlungsdauer
Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung	0,25653	0,52645	0,89092	0,32203	0,01356	0,8787	0,01296
Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff	0,2065	0,64468	0,95407	0,25362	0,02321	0,94346	0,01714
Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung vor der invasiven Prozedur	0,20478	1,0000	0,39015	0,19078	0,61502	0,54412	0,87564
Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie	0,63788	0,77181	0,94211	0,77812	0,00011	0,68755	< 0,0001
Unerwünschte Ereignisse	0,34606	0,6621	0,38216	0,76645	0,59074	0,30142	0,64607
Unerwünschte Ereignisse (ohne Morbiditätsbedingte Folgekomplikationen)	0,31208	0,74578	0,37129	0,88163	0,43438	0,43248	0,55874
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,38365	0,44513	0,21079	0,48772	0,68558	0,11695	0,63761
Schwere unerwünschte Ereignisse (ohne Morbiditätsbedingte Folgekomplikationen)	0,17963	0,66297	0,22542	0,40512	0,94861	0,07579	0,62678
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,34358	0,64983	0,70398	0,55419	0,923	0,79319	0,49997
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Morbiditätsbedingte Folgekomplikationen)	n. d.	0,53539	0,40807	0,90929	n. d.	0,72449	0,45615
Blutungsereignisse (Gesamtrate)	0,28486	0,08743	0,50931	0,49236	0,92568	0,09005	0,62287
Thrombose- und Embolieereignisse (Gesamtrate)	0,8564	0,95937	n. d.	0,23661	n. d.	n. d.	n. d.

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

Gesamtpopulation Meta-Analyse	Interaktionstest (p-Wert)						
	Alter	Geschlecht	Thrombozytenzahl	Child-Pugh-Klasse	Invasive Prozedur	Körpergewicht	Behandlungsdauer
n. d.: nicht durchgeführt – es liegen weniger als zehn Patienten pro Behandlungsarm oder weniger als zehn Ereignisse pro Subgruppe vor. n.b.: nicht berechenbar							

In den beiden Subgruppen „Invasive Prozedur“ und „Behandlungsdauer“ zeigen sich signifikante Interaktions-p-Werte. Daher werden diese Subgruppen im Folgenden näher betrachtet. Tabelle 4-73 zeigt die Ergebnisse der Subgruppe „Invasive Prozedur“ für die Endpunkte, für die ein signifikanter Interaktions-p-Wert beobachtet wurde. Tabelle 4-74 zeigt die Ergebnisse der Subgruppe „Behandlungsdauer“ für die Endpunkte, für die ein signifikanter Interaktions-p-Wert beobachtet wurde. Die Forest-Plots der Analysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Subgruppe: Invasive Prozedur

Tabelle 4-73: Detailergebnisse der Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse: Subgruppe Invasive Prozedur

Gesamtpopulation Meta-Analyse	N	n	%	Relatives Risiko ¹ RR [95 % KI]	Odds Ratio ¹ OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ²
Invasive Prozedur							
Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung (Interaktions-p-Wert = 0,01356)							
leberbezogene invasive Prozedur							
Lusutrombopag	73	54	74	3,797 [2,216; 6,504]	12,214 [5,254; 28,393]	0,595 [0,466; 0,724]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	68	12	17,6				
gastrointestinale invasive Prozedur							
Lusutrombopag	71	50	70,4	2,813 [1,836; 4,31]	7,271 [3,474; 15,219]	0,46 [0,315; 0,605]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	74	18	24,3				
Andere							
Lusutrombopag	21	16	76,2	1,371 [0,851; 2,211]	2,56 [0,652; 10,059]	0,206 [-0,087; 0,499]	0,173
Beobachtendes Abwarten	18	10	55,6				
Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff (Interaktions-p-Wert = 0,02321)							
Leberbezogene invasive Prozedur							
Lusutrombopag	73	54	74	3,358 [2,003; 5,633]	10,69 [4,648; 24,589]	0,588 [0,459; 0,718]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	68	13	19,1				
gastrointestinale invasive Prozedur							
Lusutrombopag	71	51	71,8	2,858 [1,867; 4,376]	7,67 [3,642; 16,154]	0,485 [0,343; 0,627]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	74	18	24,3				
Andere							
Lusutrombopag	21	16	76,2	1,371 [0,851; 2,211]	2,56 [0,652; 10,059]	0,206 [-0,087; 0,499]	0,11730
Beobachtendes	18	10	55,6				

Gesamtpopulation Meta-Analyse	N	n	%	Relatives Risiko ¹ RR [95 % KI]	Odds Ratio ¹ OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ²
Abwarten							
Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Interaktions-p-Wert = 0,00011)							
Leberbezogene invasive Prozedur							
Lusutrombopag	73	53	72,6	9,639 [4,108; 22,616]	34,122 [11,871; 98,077]	0,651 [0,532; 0,771]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	68	5	7,4				
gastrointestinale invasive Prozedur							
Lusutrombopag	71	50	70,4	9,067 [4,005; 20,525]	28,058 [10,24; 76,882]	0,646 [0,525; 0,767]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	74	5	6,8				
Andere							
Lusutrombopag	21	14	66,7	1,5 [0,824; 2,729]	2,5 [0,682; 9,164]	0,222 [-0,083; 0,528]	0,1630
Beobachtendes Abwarten	18	8	44,4				
1: Die Berechnung der Effektschätzer wurde unter Verwendung der inversen Varianzmethode durchgeführt. Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels Normalapproximation berechnet.							
2: Der p-Wert der Meta-Analyse wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.							
N: Gesamtzahl der Patienten in der Subgruppe; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis							

Die Effekte in der Subgruppe der invasiven Prozeduren weisen bei gleichgerichteten Effektschätzern ein unterschiedliches Signifikanzniveau auf. In den beiden Ausprägungen der leberbezogenen invasiven Prozeduren und der gastrointestinalen invasiven Prozeduren ergibt sich für die Subgruppen analog zur Gesamtpopulation ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Lusutrombopag. In der Subgruppe der „Anderen“ invasiven Prozeduren erreicht der Effekt keine statistische Signifikanz.

Die Subgruppe der „Anderen“ setzt sich aus unterschiedlichen invasiven Prozeduren zusammen, die am häufigsten durchgeführte Prozedur war jedoch die Zahnextraktion (vgl. Abschnitt 4.3.1.2). Die Fallzahl der Subgruppe ist gering und die Subgruppe sehr heterogen. Daher wird hier von einem zufälligen Effekt ausgegangen. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Subgruppe: Behandlungsdauer

Tabelle 4-74: Detaillierergebnisse der Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse: Subgruppe Behandlungsdauer

Gesamtpopulation Meta-Analyse	N	n	%	Relatives Risiko ¹ RR [95 % KI]	Odds Ratio ¹ OR [95 % KI]	Risikodifferenz ¹ RD [95 % KI]	p-Wert ²
Behandlungsdauer							
Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung (Interaktions-p-Wert = 0,01296)							
Behandlungsdauer < 7 Tage							
Lusutrombopag	46	39	84,8	1,357 [0,873; 2,11]	5,444 [1,339; 22,129]	0,25 [0,001; 0,499]	0,0131
Beobachtendes Abwarten	15	8	53,3				
Behandlungsdauer 7 Tage							
Lusutrombopag	125	81	64,8	2,754 [1,959; 3,873]	6,364 [3,658; 11,07]	0,477 [0,377; 0,578]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	155	32	20,6				
Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff (Interaktions-p-Wert = 0,01714)							
Behandlungsdauer < 7 Tage							
Lusutrombopag	46	39	84,8	1,357 [0,873; 2,11]	5,444 [1,339; 22,129]	0,25 [0,001; 0,499]	0,0131
Beobachtendes Abwarten	15	8	53,3				
Behandlungsdauer 7 Tage							
Lusutrombopag	125	82	65,6	2,666 [1,906; 3,729]	6,211 [3,575; 10,79]	0,486 [0,386; 0,586]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	155	33	21,3				
Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Interaktions-p-Wert = < 0,0001)							
Behandlungsdauer < 7 Tage							
Lusutrombopag	46	42	91,3	1,379 [0,923; 2,059]	8,857 [1,77; 44,329]	0,264 [0,023; 0,506]	0,0036
Beobachtendes Abwarten	15	9	60,0				
Behandlungsdauer 7 Tage							
Lusutrombopag	125	76	60,8	8,862 [4,607; 17,048]	20,535 [9,427; 44,73]	0,568 [0,478; 0,659]	< 0,0001
Beobachtendes Abwarten	155	9	5,8				
1: Die Berechnung der Effektschätzer wurde unter Verwendung der inversen Varianzmethode durchgeführt. Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels Normalapproximation berechnet.							
2: Der p-Wert der Meta-Analyse wurde mithilfe des Wald-Tests ermittelt.							
N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis							

Die Detailanalysen der Subgruppe Behandlungsdauer weisen gleichgerichtete Effekte auf, die konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation sind. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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).

Tabelle 4-75: Liste der eingeschlossenen Studien und Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^{d, e} (ja/nein [Zitat])
L-PLUS 2	ja	ja	nein	ja [11]	ja [15-18]	ja [21, 22]
L-PLUS 1	ja	ja	nein	ja [23]	ja [19]	ja [24-26]
M0626	ja	ja	nein	ja [27]	ja [20]	ja [28]

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

e: Die Publikation von Alkhouri et al. beschreibt die Ergebnisse der gepoolten Analyse der Studien L-PLUS 1 und L-PLUS 2 [29].

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

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 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-77: 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>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-79: 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
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-80: 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)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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 4.1.1.1.1.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-81: 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		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-84: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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 4.1.1.1.1.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.1.1.1.1.

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

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.

L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 sind randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studien. Während L-PLUS 2 und L-PLUS 1 Studien der Phase III sind, ist M0626 eine Studie der Phase II. Die Studie L-PLUS 2 ist eine multinationale Studie, wohingegen die beiden anderen Studien in Japan durchgeführt wurden. Alle drei Studien vergleichen die Wirksamkeit von Lusutrombopag gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „Beobachtendes Abwarten“ bei der Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen.

Studienqualität

Die Studien sind entsprechend der internationalen Standards der Good Clinical Practice durchgeführt. Zur Gewährleistung der Verblindung von Patienten und Untersuchern erhalten die Patienten in der Kontrollgruppe Placebo. Das Verzerrungspotenzial kann sowohl auf Studienebene, als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft werden. Somit ist von einer hohen Ergebnissicherheit hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte auszugehen.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Es können Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit berücksichtigt werden. Die Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit dokumentiert. Alle für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sind patientenrelevant im Anwendungsgebiet von Lusutrombopag, wurden mit geeigneten Instrumenten erhoben und sind geeignet operationalisiert.

Evidenzstufe

Die zur Bewertung herangezogenen randomisierten kontrollierten Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 weisen die höchste Ergebnissicherheit auf (Evidenzstufe 1b). Die Evidenz aus der meta-analytischen Zusammenfassung der drei Studien ist der Evidenzstufe 1a zuzuordnen.

Fazit

Die drei dargestellten RCTs haben eine hohe Ergebnissicherheit, beinhalten jeweils einen direkten Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT und machen Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten. Daher können die Studien zur Ableitung eines Zusatznutzens von Lusutrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten verwendet werden. Die Aussagen zum Zusatznutzen, die von den drei Studien abgeleitet werden, sind dabei als **Belege** zu werten.

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.

Vorgehen bei der Ableitung des Zusatznutzens

In den drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 wurden dichotome Endpunkte erhoben und entsprechend die Effektschätzer für Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz berechnet. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 berichtet. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt aus den Effektmaßen des Relativen Risikos. Entsprechend der IQWiG-Methodik wurde bei schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen ein Effekt als „erheblich“, „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die obere Grenze des 95 % KI einen Wert von 0,75, 0,90 oder 1,00 unterschreitet. Bei nicht schwerwiegenden Symptomen wurde ein Effekt als „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die obere Grenze des 95 % KI einen Wert von 0,80 oder 0,90 unterschreitet.

Sofern das Ergebnis des Tests auf Heterogenität der Meta-Analyse dies ermöglichte, wurde die Meta-Analyse zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Bei heterogenen Ergebnissen der Meta-Analyse wurde, sofern die Effekte innerhalb der Studien gleichgerichtet waren, dennoch die Meta-Analyse zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Bei heterogenen

Ergebnissen und entgegengesetzten Effekten oder Nichtdurchführbarkeit der Meta-Analyse wurde auf die Einzelergebnisse der beiden Studien zurückgegriffen. Dabei wurde jeweils der stärkste Effekt für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Die nachfolgende Tabelle 4-87 zeigt eine Übersicht der einzelnen Endpunkte und die zugrunde liegenden Ergebnisse der Studien sowie das daraus abgeleitete Ausmaß des Zusatznutzens.

Ableitung des Zusatznutzens

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens

L-PLUS 2	L-PLUS 1	M0626	Meta-Analyse	Ableitung des Zusatznutzens
RR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert I ² ; Heterogenitäts-p- Wert	
Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und die Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung				
2,27 [1,65; 3,12] < 0,0001	5,99 [2,83; 12,65] < 0,0001	4,08 [1,25; 13,34] 0,0014	2,70 [2,03; 3,59] < 0,01 66 %; 0,05	beträchtlicher Zusatznutzen
Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff				
2,20 [1,61; 3,00] < 0,0001	6,16 [2,92; 13,00] < 0,0001	4,08 [1,25; 13,34] 0,0014	2,63 [1,99; 3,48] < 0,01 71 %; 0,03	beträchtlicher Zusatznutzen
Vermeidung von Thrombozytentransfusionen während der gesamten Studiendauer				
2,20 [1,60; 3,04] < 0,0001	6,16 [2,92; 13,00] < 0,0001	4,08 [1,25; 13,34] 0,0014	NB	beträchtlicher Zusatznutzen
Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung				
1,01 [0,99; 1,03] 0,3105	0,98 [0,94; 1,02] 0,2994	NB	1,02 [0,96; 1,07] 0,18 43 %; 0,57	kein größerer oder geringerer Nutzen
Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen)				
4,97 [3,00; 8,21] < 0,0001	7,25 [2,96; 17,73] < 0,0001	4,17 [1,32; 13,19] 0,0008	5,26 [3,49; 7,93] < 0,01 0%; 0,71	beträchtlicher Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse				
0,97 [0,73; 1,28] 0,8490	0,90 [0,78; 1,03] 0,0979	NB	0,91 [0,81; 1,03] 0,15 0 %; 0,64	kein größerer oder geringerer Nutzen

L-PLUS 2	L-PLUS 1	M0626	Meta-Analyse	Ableitung des Zusatznutzens
RR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert I ² ; Heterogenitäts-p-Wert	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
1,02 [0,37; 2,80] 0,9707	0,48 [0,11; 2,05] 0,1951	0,76 [0,11; 5,42] 0,8185	0,79 [0,37; 1,70] 0,55 0 %; 0,71	kein größerer oder geringerer Nutzen
Schwere unerwünschte Ereignisse				
0,81 [0,22; 2,94] 0,7535	1,05 [0,68; 1,61] 0,6930	0,87 [0,57; 1,34] 0,6886	0,95 [0,70; 1,27] 0,72 0 %; 0,81	kein größerer oder geringerer Nutzen
UESI – Blutung				
0,66 [0,17; 2,63] 0,3150	0,64 [0,29; 1,38] 0,1523	0,68 [0,37; 1,24] 0,1634	0,66 [0,42; 1,04] 0,08 0 %; 0,99	kein größerer oder geringerer Nutzen
UESI – Blutung (mild)				
1,47 [0,24; 9,15] 0,6342	0,57 [0,25; 1,29] 0,1310	0,54 [0,28; 1,05] 0,0197	0,59 [0,36; 0,97] 0,03872 0 %; 0,59	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
UESI – Thrombosen und Thromboembolien				
1,02 [0,15; 6,99] 0,9876	0,91 [0,10; 8,05] 0,9502	0,25 [0,01; 4,23] 0,2207	0,75 [0,20; 2,78] 0,67 0 %; 0,73	kein größerer oder geringerer Nutzen
NB: nicht berechenbar				

Morbidity

Lusutrombopag ist indiziert zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen. Besonders bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das Blutungsrisiko stark erhöht, da sie einen schweren Mangel an Thrombozyten aufweisen und sich zudem häufig invasiven Prozeduren unterziehen müssen. Wichtigstes Ziel der Behandlung mit Lusutrombopag ist die Erhöhung der Thrombozytenkonzentration zur Vermeidung von Blutungen; dies resultiert in der Folge in einer Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und Notfalltherapien. Thrombozytenkonzentrate können sowohl prophylaktisch, d. h. unmittelbar vor der invasiven Prozedur zur Vermeidung von Blutungen, als auch therapeutisch im Fall einer Blutung eingesetzt werden. Aufgrund ihrer unmittelbaren Wirksamkeit und nur

kurzfristigen Wirkdauer werden Thrombozytenkonzentrate prophylaktisch in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit der geplanten invasiven Prozedur transfundiert. Obwohl die Thrombozytentransfusion aus physiologischer Perspektive zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μ l) zweckmäßig erscheint, gibt es erhebliche Unsicherheiten hinsichtlich ihrer Dosierung, Effektivität und Wirkdauer. Zudem gibt es deutliche Risiken und Verträglichkeitsprobleme. Jede Gabe eines Thrombozytenkonzentrats ist selber ein invasiver Eingriff und eine Transplantation des flüssigen Organs Blut. Jede dieser Transplantationen hat sowohl kurzfristige als auch langfristige Nebenwirkungen, die zum Teil lebensbedrohlich sind oder, bezogen auf die langfristigen Nebenwirkungen, derzeit erst untersucht werden [33-36]. Des Weiteren ist man auf die Spendebereitschaft der Bevölkerung angewiesen, die zu Krisenzeiten stark schwankt. Insbesondere die Corona-Pandemie hat zu einem verschärften Mangel an Blutkonserven geführt.

Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und die Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung

Bei der Betrachtung der Ergebnisse zur Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und die Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung zeigen sich deutliche Vorteile einer Behandlung mit Lusutrombopag im Vergleich zur zVT beobachtendes Abwarten. In den Studien L-PLUS 2 und L-PLUS 1 entspricht das Ausmaß des Effekts einem beträchtlichen Zusatznutzen (RR [95 % KI]; p-Wert: L-PLUS2: 2,27 [1,65; 3,12]; < 0,0001; L-PLUS 1: 5,99 [2,83; 12,65]; < 0,0001). In der Studie M0626 entspricht das Ausmaß des Effekts einem beträchtlichen Zusatznutzen (RR [95 % KI]; p-Wert: M0626: 4,08 [1,25; 13,34]; 0,0014).

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und die Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage für das Relative Risiko und die Odds Ratio (Abbildung 4-4, Abbildung 4-5) und eine heterogene Datenlage für die Risikodifferenz (Abbildung 4-6). Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Relativen Risiko kann daher zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Die Meta-Analyse für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und die Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung ergibt statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Lusutrombopag im Vergleich zur Kontrolle (RR [95 % KI]; p-Wert: 2,70 [2,03; 3,59]; < 0,01). **Das Ausmaß des Effekts entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen.**

Vermeidung von Thrombozytentransfusionen

In der Gesamtpopulation der drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0636 ergibt sich in der Auswertung der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Lusutrombopag gegenüber der Kontrolle. In den Studien L-PLUS 2 und L-PLUS 1 entspricht das Ausmaß des Effekts einem beträchtlichen Zusatznutzen (RR [95 % KI]; p-Wert: L-PLUS2: 2,20 [1,61; 3,00]; < 0,0001; L-PLUS 1: 6,16 [2,92; 13,00]; < 0,0001). In der Studie M0626 entspricht das Ausmaß des Effekts einem beträchtlichen Zusatznutzen (RR [95 % KI]; p-Wert: M0626: 4,08 [1,25; 13,34]; 0,0014). Der

vorliegende Endpunkt wird durch die Auswertung „Vermeidung von Thrombozytentransfusionen während der gesamten Studiendauer“ bestätigt (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2.2).

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine heterogene Datenlage (Abbildung 4-7, Abbildung 4-8 und Abbildung 4-9). Aufgrund der deutlich gleichgerichteten Effekte kann das Ergebnis der Meta-Analyse dennoch zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Lusutrombopag. Analog ergibt die Meta-Analyse der drei Studien einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Lusutrombopag im Vergleich zur Kontrolle (RR [95 % KI]; p-Wert: 2,63 [1,99; 3,48]; < 0,01). **Das Ausmaß des Effekts entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen.**

Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2 und L-PLUS 1 für die Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung vor der invasiven Prozedur zeigt bei entgegengesetzten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-10 und Abbildung 4-12). Aufgrund der homogenen Datenlage sind die Ergebnisse der Meta-Analyse zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.

Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudienresultate ergibt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95 % KI]; p-Wert: 1,02 [0,96; 1,07]; 0,18). Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für den Anteil der Patienten, die eine erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie erreichten, ergibt bei gleichgerichteten Effekten jeweils eine homogene Datenlage (Abbildung 4-15, Abbildung 4-16 und Abbildung 4-17). Daher können die Ergebnisse der Meta-Analyse zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Lusutrombopag. Analog ergibt die Meta-Analyse der drei Studien einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Lusutrombopag im Vergleich zur Kontrolle (RR [95 % KI]; p-Wert: 5,26 [3,49; 7,93]; < 0,01). **Das Ausmaß des Effekts entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen.**

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 zeigt für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende

unerwünschte Ereignisse bei gleichgerichteten Effekten jeweils eine homogene Datenlage (Abbildung 4-18, Abbildung 4-19 und Abbildung 4-20). Daher können die Ergebnisse der Meta-Analysen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Die Meta-Analyse für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse (RR [95 % KI]; p-Wert: 0,91 [0,81; 1,03]; 0,15), schwere unerwünschte Ereignisse (RR [95 % KI]; p-Wert: 0,95 [0,70; 1,27]; 0,72) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR [95 % KI]; p-Wert: 0,79 [0,37; 1,70]; 0,55) zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Für diese Sicherheitsendpunkte ergibt sich demnach **weder ein größerer, noch ein geringerer Nutzen** für Lusutrombopag im Vergleich zur zVT.

Studienabbrüche und Todesfälle

Insgesamt wurden in den drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0636 sehr wenige Studienabbrüche und Todesfälle beobachtet. In der Studie L-PLUS 2 brach ein Patient in der Kontrollgruppe die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Es besteht demnach kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ableitung eines Zusatznutzens ist demnach nicht möglich.

Lediglich in der Studie L-PLUS 2 traten drei Todesfälle bei Patienten, die vor dem Eingriff mit Lusutrombopag behandelt wurden auf. Nach eingehender Prüfung wurde festgestellt, dass keiner der beschriebenen Todesfälle (Multiorganversagen aufgrund einer Sepsis, Gefäßverletzung und Herzstillstand) mit der Einnahme der Studienmedikation in Zusammenhang steht. Es besteht demnach kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Todesfälle, bzw. Mortalität kann demnach kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Die Meta-Analyse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 zeigt für UESI bei gleichgerichteten Effekten jeweils eine homogene Datenlage (Abbildung 4-36 und Abbildung 4-60). Daher können die Ergebnisse der Meta-Analysen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

In der Meta-Analyse für das UESI–Blutung (mild) ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lusutrombopag (RR [95 % KI]; p-Wert: 0,59 [0,36; 0,97]; 0,03872), für die Gesamtrate liegt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor (RR [95 % KI]; p-Wert: 0,66 [0,42; 1,04]; 0,08), jedoch liegt ein numerischer Vorteil vor. Es ergibt sich demnach aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils im Endpunkt Blutung (mild) **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Lusutrombopag im Vergleich zur zVT. Dies wird gestützt von Real-World-Daten aus Japan über den Zeitraum April 2008 bis Mai 2019, die zeigen, dass mit Lusutrombopag-behandelte Patienten einen signifikanten Vorteil bei der Vermeidung von Blutungen zeigen verglichen mit Patienten, die eine prophylaktische Thrombozytentransfusion erhalten haben [37].

In der Meta-Analyse für das UESI - Thrombose und Thromboembolie ergibt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95 % KI]; p-Wert: 0,75 [0,20; 2,78];

0,67). Für das UESI - Thrombose und Thromboembolie ergibt sich demnach **weder ein größerer, noch ein geringerer Nutzen** für Lusutrombopag im Vergleich zur zVT.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

In der Analyse der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT traten in der Studie L-PLUS 2 keine Ereignisse mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied auf. In der Studie L-PLUS 1 ergab sich im SOC Untersuchungen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lusutrombopag. In der Studie M0626 ergibt sich in der SOC Gastrointestinale Erkrankungen, der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums sowie dem PT Zahnfleischbluten ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Lusutrombopag. Die beiden PT Alaninaminotransferase erhöht und Aspartataminotransferase erhöht zeigen jeweils einen signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Lusutrombopag. Da diese beiden PT lediglich in Studie M0626 einen signifikanten Behandlungsunterschied aufweisen und der Behandlungseffekt in Studie L-PLUS 1 in die entgegengesetzte Richtung weist, kann der Effekt vernachlässigt werden. Zudem handelt es sich bei den beiden PT um Ergebnisse von Laborparametern, und damit nicht um patientenrelevante Endpunkte.

Zusammenfassend ergibt sich demnach **weder ein größerer, noch ein geringerer Nutzen** in den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT für Lusutrombopag im Vergleich zur zVT.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Insgesamt ist die Aussagesicherheit des Zusatznutzens von Lusutrombopag aufgrund der hohen Evidenzstufe sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene und der konsistenten Ergebnisse anhand von patientenrelevanten Endpunkten der einzelnen Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 sowie der Meta-Analyse als **Beleg** einzustufen.

Gemäß den Kriterien des AM-NutzenV ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Lusutrombopag als beträchtlich einzustufen, da im Vergleich zum Beobachtenden Abwarten als zVT ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil bei der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen erreicht wird. Die Behandlung mit Lusutrombopag zeigt einen Vorteil in der Therapie der schweren Thrombozytopenie. Diese Verbesserung wird auch durch das Sicherheitsprofil von Lusutrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten als zVT nicht limitiert, da das Sicherheitsprofil von Lusutrombopag mit dem des Studienkomparators vergleichbar ist. Die Betrachtung der Subgruppen zeigt einen konsistenten Behandlungseffekt von Lusutrombopag gegenüber der zVT, sodass auch keine Einschränkung des Zusatznutzens auf Basis von Subgruppenanalysen in Frage kommt.

In der Zusammenschau ergibt sich daher für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet, Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen, ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von für Lusutrombopag gegenüber der zVT.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die in diesem Abschnitt dargestellten Studienergebnisse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Für eine ausführliche Begründung wird auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

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 4-88: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen.	Beträchtlicher Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage 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.

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²¹, Molenberghs 2010²²). 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 2006²³) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁴) 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

²¹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²² 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.

²³ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁴ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, 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. Shionogi B.V. (2019): Mulpleo 3 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 12/2020 [Zugriff: 02.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. 2018.
3. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA; 94(4):451-5.
4. Bundesärztekammer (BÄK) (2020): Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020. [Zugriff: 21.08.2020]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Allgemeine Methoden Version 6.0. [Zugriff: 01.07.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500.
6. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (2020): Thrombozytenkonzentrate. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/blutprodukte/thrombozyten/thrombozyten-node.html;jsessionid=A604FF3A4CFC64805FB7007CFB1A7BCB.intranet241>.
7. Funk M., Heiden M., Müller S., et al. (2021): Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2019: Auswertung der Meldungen von Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG. [Zugriff: 01.07.2021]. URL: <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2019.pdf?blob=publicationFile&v=2>.
8. U.S. Department of Health and Human Services (2017): Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. [Zugriff: 22.01.2019]. URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf#search=%22ctcae%22.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 28.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3085/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_TrG.pdf.
10. MedDRA (2015): Introductory Guide for Standardised MedDRA Queries (SMQs) Version 18.0.
11. Shionogi (2017): Clinical Study Report: L-PLUS 2. A Phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of S-888711 (lusutrombopag) for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease undergoing elective invasive procedures (L-PLUS 2).

12. European Medicines Agency (1993): Studies in support of special populations: geriatrics E7. [Zugriff: 05.06.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014): Addendum zum Auftrag A13-33 (Enzalutamid). [Zugriff: 05.06.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/a14-06_addendum-zum-auftrag-a13-33_enzalutamid.pdf?rev=185521.
14. Peng Y, Qi X, Guo X (2016): Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*; 95(8):e2877.
15. Shionogi (2015): 1423M0634 2014-004942-91 (EudraCT Number: European Commission) - A Phase 3 Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of S-888711 (Lusutrombopag) for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing Elective Invasive Procedures (L-PLUS 2) - ClinicalTrials.gov (NCT02389621). Stand des Eintrags: 30.10.2018. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02389621>
16. Shionogi Ltd (2015): 1423M0634 - A Phase 3 Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of S-888711 (Lusutrombopag) for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease Undergoing Elective Invasive Procedures (L-PLUS 2) - EU-CTR (2014-004942-91). [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004942-91
17. Shionogi Ltd (2015): 1423M0634 - A Phase 3 Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of S-888711 (Lusutrombopag) for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease Undergoing Elective Invasive Procedures (L-PLUS 2) - L-PLUS 2 - WHO ICTRP (EUCTR2014-004942-91-GB). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004942-91-GB>
18. Shionogi (2015): 1423M0634 2014-004942-91 - A Phase 3 Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of S-888711 (Lusutrombopag) for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing Elective Invasive Procedures (L-PLUS 2) - WHO ICTRP (NCT02389621). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02389621>
19. Shionogi & Co, Ltd (2013): Phase 3 study of S-888711 in thrombocytopenic patients with chronic liver disease - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-132323). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132323>
20. Shionogi & Co, Ltd (2012): Phase 2b study of S-888711 in thrombocytopenic patients with chronic liver disease - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-121944). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121944>
21. Afdhal N, Duggal A, Ochiai T, Motomiya T, Kano T, Nagata T, et al. (2017): Platelet response to lusutrombopag, a thrombopoietin receptor agonist, in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia undergoing non-emergency invasive procedures:

- Results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood*; 130(291)
22. Peck-Radosavljevic M, Simon K, Iacobellis A, Hassanein T, Kayali Z, Tran A, et al. (2019): Lusutrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing Invasive Procedures (L-PLUS 2). *Hepatology*; 70(4):1336-48.
 23. Shionogi (2014): Clinical Study Report: L-PLUS 1 - A phase 3 study of -888711 in thrombocytopenic patients with chronic liver disease.
 24. Izumi N, Tateishi R, Seike M, Kudo M, Tamai H, Kawazoe S, et al. (2014): Once-daily oral lusutrombopag, alternative to platelet transfusion in thrombocytopenic patients with chronic liver disease undergoing radiofrequency ablation: results from a phase 2B, randomized, double-blind study. *Journal of hepatology*; 60(1 SUPPL. 1):S386.
 25. Izumi N, Osaki Y, Yamamoto K, Kurokawa M, Tanaka K, Kano T, et al. (2015): A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of lusutrombopag for thrombocytopenia in patients with chronic liver disease undergoing elective invasive procedures in Japan (l-plus 1). *Hepatology*; 62(6):1397A-8A.
 26. Hidaka H, Kurosaki M, Tanaka H, Kudo M, Abiru S, Igura T, et al. (2019): Lusutrombopag Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Thrombocytopenia Undergoing Invasive Procedures. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 17(6):1192-200.
 27. Shionogi. Clinical Study Report: M0626 - A phase 2b study of S-888711 in thrombocytopenic patients with chronic liver disease. 2013.
 28. Tateishi R, Seike M, Kudo M, Tamai H, Kawazoe S, Katsube T, et al. (2019): A randomized controlled trial of lusutrombopag in Japanese patients with chronic liver disease undergoing radiofrequency ablation. *Journal of Gastroenterology*; 54(2):171-81.
 29. Alkhouri N, Imawari M, Izumi N, Osaki Y, Ochiai T, Kano T, et al. (2020): Lusutrombopag Is Safe and Efficacious for Treatment of Thrombocytopenia in Patients With and Without Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 18(11):2600.
 30. European Medicines Agency (EMA) (2018): Lusutrombopag Shionogi: EPAR - Public assessment report. [Zugriff: 07.02.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lusutrombopag-shionogi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 31. European Medicines Agency (EMA) (2013): Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development. [Zugriff: 21.03.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-extrapolation-efficacy-safety-medicine-development_en.pdf.
 32. European Medicines Agency (EMA) (2017): Guideline on multiplicity issues in clinical trials. [Zugriff: 23.07.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-multiplicity-issues-clinical-trials_en.pdf.
 33. Chin JL, Hisamuddin SH, O'Sullivan A, Chan G, McCormick PA (2016): Thrombocytopenia, Platelet Transfusion, and Outcome Following Liver Transplantation. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*; 22(4):351-60.

34. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI (2013): Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *British journal of anaesthesia*; 110(5):690-701.
35. Pushan Z, Manbiao C, Sulai L, Jun L, Ruidong Z, Hanshen Y (2018): The impact of perioperative blood transfusion on survival and recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of cancer research and therapeutics*; 14(Supplement):S701-s7.
36. de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, van der Hilst CS, Hendriks HG, Slooff MJ, et al. (2008): The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesthesia and analgesia*; 106(1):32-44, table of contents.
37. Yoshida M, Tateishi R, Hiroi S, Hongo Y, Fujiwara M, Kitanishi Y, et al. (2021): Effects of Lusutrombopag on Post-invasive Procedural Bleeding in Thrombocytopenic Patients with Chronic Liver Disease. *Advances in Therapy*;

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²⁵ 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 4-89: Suchstrategie in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.09.2021	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (2006) [3]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Lusutrombopag.mp.	60
2	Mupleta.mp.	5
3	Mupleo.mp.	0
4	(S-888711 or (S 888711) or S888711).mp.	1
5	1 or 2 or 3 or 4	60
6	randomized controlled trial.pt.	544403
7	randomized.mp.	920486
8	placebo.mp.	228903
9	6 or 7 or 8	986469
10	5 and 9	14

Tabelle 4-90: Suchstrategie in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.09.2021	
Zeitsegment	EMBASE 1974 to 2021 September 23	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (2006) [3]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Lusutrombopag.mp.	137
2	Exp Lusutrombopag/	134
3	Mupleta.mp.	13
4	Mupleo.mp.	0
5	(S-888711 or (S 888711) or S888711).mp.	2
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	137
7	random*.tw.	1708711
8	placebo*.mp.	481341
9	double-blind*.tw.	223512
10	7 or 8 or 9	1972004

11	6 and 10	48
----	----------	----

Tabelle 4-91: Suchstrategie in Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	24.09.2021	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Lusutrombopag	44
#2	Mulpleta	0
#3	Mulpleo	0
#4	S-888711 or (S 888711) or S888711	9
#5	#1 or #2 or #3 or #4	49
#6	davon Trials	49

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-92: Suchstrategie in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	24.09.2021
Suchstrategie	Other terms: Lusutrombopag OR S-888711 OR S888711 OR "S 888711" OR Mulpleo OR Mulpleta Study Type: All Studies Study Results: All Studies
Treffer	4

Tabelle 4-93: Suchstrategie in EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.09.2021
Suchstrategie	Lusutrombopag OR S-888711 OR S888711 OR "S*888711" OR Mulpleo OR Mulpleta
Treffer	3

Tabelle 4-94: Suchstrategie in ICTRP Search Portal der WHO

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	24.09.2021
Suchstrategie	Lusutrombopag OR S-888711 OR S888711 OR “S 888711” OR Mulpleo OR Mulpleta
Treffer	35 Einträge für 20 Studien

Tabelle 4-95: Suche in Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency

Studienregister	Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	24.09.2021
Treffer	0

Tabelle 4-96: Suche Webseite des G-BA

Studienregister	Webseite des G-BA
Internetadresse	https://www.g-ba.de/
Datum der Suche	24.09.2021
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-97: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliographische Literaturrecherche)

#	Referenz	Ausschlussgrund
1	EUCTR2014-004942-91-IT, http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004942-91-IT	A6
2	JPRN-JapicCTI-132323, http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132323	A6
3	NCT02389621, https://clinicaltrials.gov/show/NCT02389621	A6
4	JPRN-JapicCTI-101377, http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101377	A6
5	JPRN-JapicCTI-121944, http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121944	A6
A6 (Publikationstyp): Es handelt sich bei den hier vorliegenden Treffern der bibliographischen Suche um Registereinträge. Alle Einträge wurden bereits im Rahmen der Registersuche identifiziert. Da keine Volltextpublikationen vorliegen, wurden die Treffer an dieser Stelle ausgeschlossen.		

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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 4-98: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

#	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)			
1	2014-004942-91	Shionogi Ltd (2015): 1423M0634 - A Phase 3 Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of S-888711 (Lusutrombopag) for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease Undergoing Elective Invasive Procedures (L-PLUS 2) - EU-CTR (2014-004942-91). [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004942-91	Eingeschlossen
2	2009-016950-42	Shionogi USA, Inc. (2010): 0913M0621 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to investigate the efficacy and safety of S-888711 tablets administered once-daily for 42 days to adult subjects with relapsed persistent or chronic immune thrombocytopenia with or without prior splenectomy. - EU-CTR (2009-016950-42). [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016950-42	A1
3	2009-017942-30	Shionogi USA, Inc. (2010): 0914M0622 - An open-label safety study of S-888711 in adult subjects with relapsed persistent or chronic immune thrombocytopenia with or without prior splenectomy - EU-CTR (2009-017942-30). [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017942-30	A1

Clinicaltrials.gov			
4	NCT03897413	Shionogi (2019): 0924M0618 - An Open-label, Randomized, Three-period, Crossover Study to Assess the Effect of Food and Calcium on S-888711 0.25-mg Tablet Pharmacokinetics in Healthy, Adult Volunteer Subjects Following a Single 0.75-mg Oral Dose of S-888711 - ClinicalTrials.gov (NCT03897413). Stand des Eintrags: 01.04.2019. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03897413	A1
5	NCT02389621	Shionogi (2015): 1423M0634 2014-004942-91 (EudraCT Number: European Commission) - A Phase 3 Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of S-888711 (Lusutrombopag) for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing Elective Invasive Procedures (L-PLUS 2) - ClinicalTrials.gov (NCT02389621). Stand des Eintrags: 30.10.2018. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02389621	Eingeschlossen
6	NCT01129024	Shionogi (2010): 0914M0622 - An Open-label Safety Study of S-888711 in Adult Subjects With Relapsed Persistent or Chronic Immune Thrombocytopenia With or Without Prior Splenectomy - ClinicalTrials.gov (NCT01129024). Stand des Eintrags: 26.02.2021. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01129024	A1
7	NCT01054443	Shionogi (2010): 0913M0621 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Investigate the Efficacy and Safety of S-888711 Tablets Administered Once-daily for 42 Days to Adult Subjects With Relapsed Persistent or Chronic Immune Thrombocytopenia With or Without Prior Splenectomy - ClinicalTrials.gov (NCT01054443). Stand des Eintrags: 18.03.2021. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01054443	A1
ICTRP Search Portal der WHO			
8	NCT03897413	Shionogi (2019): 0924M0618 - An Open-label, Randomized, Three-period, Crossover Study to Assess the Effect of Food and Calcium on S-888711 0.25-mg Tablet Pharmacokinetics in Healthy, Adult Volunteer Subjects Following a Single 0.75-mg Oral Dose of S-888711 - WHO ICTRP (NCT03897413). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03897413	A1
9	JPRN-JapicCTI-194689	SHIONOGI & CO., LTD. (2019): - A three-way crossover study to assess the relative bioavailability of 1-mg and 4-mg tablets of S-888711 and the effect of high-fat meals on the pharmacokinetics of the 4-mg tablet in healthy male subjects - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-194689). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194689	A1

10	JPRN-JapicCTI-194690	SHIONOGI & CO., LTD. (2019): - A crossover study to investigate the relative bioavailability and the effect of food on the pharmacokinetics of a single dose of S-888711 in healthy male subjects - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-194690). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194690	A1
11	JPRN-UMIN000032777	Tokyo Medical University (2018): - Comparison between Lusutrombopag and effectiveness of the platelet blood transfusion - The usefulness of Lusutrombopag - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000032777). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032777	A5
12	JPRN-UMIN000031505	Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, (2018): - Randomized-controlled trial to evaluate the efficacy of Lusutrombopag on EVL-AS therapy in thrombocytopenic patients - Randomized-controlled trial to evaluate the efficacy of Lusutrombopag on EVL-AS therapy in thrombocytopenic patients - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000031505). Stand des Eintrags: 01.05.2021. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031505	A7
13	JPRN-UMIN000031354	Kitasato University School of Medicine (2018): - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000031354). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031354	A5
14	JPRN-UMIN000025776	Kitasato University School of Medicine (2017): - Predictors for therapeutic effect of Lusutrombopag in chronic liver disease - Predictors of Lusutrombopag - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000025776). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025776	A5
15	JPRN-JapicCTI-163432	Shionogi & Co., Ltd. (2016): - Mulpleta Tablets 3mg drug use-results survey - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-163432). Stand des Eintrags: 01.05.2021. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163432	A5
16	JPRN-JapicCTI-163289	Shionogi & Co., Ltd. (2016): - A clinical pharmacology study of S-888711 in thrombocytopenic patients with Child-Pugh class C liver disease - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-163289). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163289	A4
17	JPRN-JapicCTI-153023	Shionogi & Co., Ltd. (2015): - A Phase 3b Open-label Study of S-888711 in Thrombocytopenic Patients with Chronic Liver Disease - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-153023). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153023	A3

18	NCT02389621	Shionogi (2015): 1423M0634 2014-004942-91 - A Phase 3 Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of S-888711 (Lusutrombopag) for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing Elective Invasive Procedures (L-PLUS 2) - WHO ICTRP (NCT02389621). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02389621	Eingeschlossen
19	2014-004942-91	Shionogi Ltd (2015): 1423M0634 - A Phase 3 Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of S-888711 (Lusutrombopag) for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease Undergoing Elective Invasive Procedures (L-PLUS 2) - L-PLUS 2 - WHO ICTRP (2014-004942-91). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004942-91-GB	Eingeschlossen
20	JPRN-JapicCTI-132323	SHIONOGI & CO., LTD. (2013): - Phase 3 study of S-888711 in thrombocytopenic patients with chronic liver disease - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-132323). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132323	Eingeschlossen
21	JPRN-JapicCTI-121944	SHIONOGI & CO., LTD. (2012): - Phase 2b study of S-888711 in thrombocytopenic patients with chronic liver disease - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-121944). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121944	Eingeschlossen
22	JPRN-JapicCTI-111625	SHIONOGI & CO., LTD. (2011): - Phase 2 higher-dose study of S-888711 in thrombocytopenic patients with chronic liver disease - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-111625). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111625	A3
23	JPRN-JapicCTI-101377	SHIONOGI & CO., LTD. (2010): - Phase 2 study of S-888711 in thrombocytopenic patients with chronic liver disease - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-101377). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101377	A2
24	NCT01129024	Shionogi (2010): 0914M0622 - An Open-label Safety Study of S-888711 in Adult Subjects With Relapsed Persistent or Chronic Immune Thrombocytopenia With or Without Prior Splenectomy - WHO ICTRP (NCT01129024). Stand des Eintrags: 08.03.2021. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01129024	A1

25	2009-017942-30	Shionogi USA, Inc. (2010): 0914M0622 - An open-label safety study of S-888711 in adult subjects with relapsed persistent or chronic immune thrombocytopenia with or without prior splenectomy - WHO ICTRP (2009-017942-30). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017942-30-FR	A1
26	2009-016950-42	Shionogi USA, Inc. (2010): 0913M0621 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to investigate the efficacy and safety of S-888711 tablets administered once-daily for 42 days to adult subjects with relapsed persistent or chronic immune thrombocytopenia with or without prior splenectomy. - WHO ICTRP (2009-016950-42). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016950-42-FR	A1
27	NCT01054443	Shionogi (2010): 0913M0621 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Investigate the Efficacy and Safety of S-888711 Tablets Administered Once-daily for 42 Days to Adult Subjects With Relapsed Persistent or Chronic Immune Thrombocytopenia With or Without Prior Splenectomy - WHO ICTRP (NCT01054443). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01054443	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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 4-99 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 4-99 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie L-PLUS 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zur Studie L-PLUS 2
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<ul style="list-style-type: none"> Vergleich der Wirksamkeit von Lusutrombopag und Placebo bei thrombozytopenischen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<ul style="list-style-type: none"> Multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, parallele und placebo-kontrollierte Phase-3-Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> Der sekundäre Endpunkt Anteil der Patienten, der eine Notfalltherapie benötigt wird präzisiert: „Anteil der Patienten, der aufgrund einer Blutung eine Notfalltherapie benötigt.“ Unerwünschte Ereignisse werden nach MedDRA Version 18.0 oder höher klassifiziert
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> Patienten, die in der Lage sind die Studie und die damit verbundenen Anforderungen zu verstehen Patienten, die bereit sind vor dem Screening ihr schriftliches Einverständnis zu geben Männlich oder weibliche Patienten Patienten, die zum Zeitpunkt der Einwilligung 18 Jahre oder älter sind Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und einer Child-Pugh-Klassifizierung A oder B Patienten mit einer Thrombozytenzahl 50.000/μl am Tag 1 vor der Randomisierung Patienten, die sich einer elektiven invasiven Prozedur unterziehen, die folgende Kriterien erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> Die invasive Prozedur erfordert wahrscheinlich eine Thrombozytentransfusion Die invasive Prozedur wird voraussichtlich zwischen Tag 9 und 14 durchgeführt Bei der invasiven Prozedur handelt es sich nicht um eine Laparotomie, Thorakotomie, Kraniotomie, offene Herzoperation oder Organextirpation Bei der invasiven Prozedur handelt es sich nicht um eine partielle Organresektion (Ausnahme sind Biopsien oder Gewebeentnahmen, deren Blutungsrisiko dem der erlaubten Prozeduren entspricht) Patienten mit einem ECOG Performance Status Grad 0 oder 1 Patienten, die aus Sicht des Untersuchers die Anforderungen der Studie erfüllen Bei fertilen Männern: Zustimmung zu wirksamer Kontrazeption

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zur Studie L-PLUS 2
		<p>vom Screening bis zum Studienende</p> <p>11. Bei gebärfähigen Frauen: Zustimmung zu wirksamer Kontrazeption vom Screening bis zum Studienende</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit einer der folgenden Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> - Hämatopoetischer Tumor - Aplastische Anämie - Myelodysplastisches Syndrom - Myelofibrose - Kongenitale Thrombozytopenie - Arzneimittel-induzierte Thrombozytopenie - Behandlungsbedürftige generalisierte Infektion (außer virale Lebererkrankungen) - Immunthrombozytopenie 2. Patienten mit einem malignen Begleittumor, wenn <ul style="list-style-type: none"> - der Patient eine systemischen Chemo- oder Radiotherapie für diesen malignen Tumor während der Studiendauer benötigt - der maligne Tumor mit einer Lymphknotenmetastasierung, Fernmetastasierung oder Invasion benachbarter Organe einhergeht. - Ausnahmen bestehen, wenn die geplante invasive Prozedur dient der Behandlung des Tumors oder es sich bei der Tumorerkrankung um einen nicht behandlungsbedürftigen Hautkrebs (exklusive Melanom), intramuköses Karzinom oder Carcinoma in situ handelt 3. Patienten mit Zustand nach Splenektomie 4. Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation 5. Patienten mit einem der folgenden Symptome zum Zeitpunkt des Screenings: <ul style="list-style-type: none"> - Medikamentös nicht kontrollierbare Hepatische Enzephalopathie - Medikamentöse nicht kontrollierbarer Aszites 6. Patienten mit einer Embolisation der Portalvene 7. Patienten mit bekannter positiver Serologie für das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) 8. Patienten mit bestehender oder mit nach Zustand nach einer Thrombose oder eines prothrombotischen Zustands (z. B. Hirninfarkt, Herzinfarkt, Angina pectoris, koronarer Stent oder Bypass, Linksherzinsuffizienz, Arrhythmie mit bekannter Erhöhung des Thromboembolie-Risikos, pulmonale Thromboembolie, Tiefe Venenthrombose, disseminierte intravasale Koagulopathie) 9. Patienten mit bestehender oder mit Zustand nach einer der folgenden Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> - Angeborene thrombotische Erkrankung (z. B. Antithrombin-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel, Faktor-V-Leiden-Mutation) - Erworbene thrombotische Erkrankung (z. B. Antiphospholipid-Syndrom, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zur Studie L-PLUS 2
		<p>Hyperhomocysteinämie, Erhöhung von Faktor VIII)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Budd-Chiari-Syndrom <p>10. Patienten bei denen innerhalb der 28 Tage vor Randomisierung mit Ultraschall, CT oder MRT eine portale Venenthrombose diagnostiziert wurde oder mit Zustand nach einer portalen Venenthrombose</p> <p>11. Patienten bei denen innerhalb der 28 Tage vor Randomisierung mit Doppler-Ultraschall das Fehlen eines hepatoportalen Blutflusses im Hauptstamm der Portalvene diagnostiziert wurde</p> <p>12. Patienten mit unbehandelten gastroösophagealen Varizen, die bluten oder innerhalb der letzten 180 Tage vor Studienbeginn behandelt wurden (Ausnahme: Die geplante invasive Prozedur dient der Behandlung der Varizen)</p> <p>13. Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko oder Zustand nach einer Erkrankung mit erhöhtem Blutungsrisiko (z. B. Koagulopathie oder von-Willebrand-Syndrom)</p> <p>14. Patienten mit einem WHO-Blutungsscore zu Studienbeginn ≥ 2</p> <p>15. Patienten, die innerhalb der 90 Tage vor Studienbeginn eine der folgenden Therapien erhalten haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antitumoröse Therapie (Ausnahme: transarterielle Chemoembolisation oder Lipiodol-Injektion) - Interferon-Therapie - Strahlentherapie - Aderlass - Anderer TPO-Rezeptor-Agonist - Andere Studienmedikation <p>16. Patienten, die sich einer der folgenden invasiven Prozeduren innerhalb der 90 Tage vor Studienbeginn unterzogen haben</p> <ul style="list-style-type: none"> - Laparotomie, Thorakotomie, Kraniotomie, offene Herzchirurgie - Organextirpation oder partielle Organresektion (Ausnahme: endoskopische Gewebeentnahmen) - Partielle Milzembolisation <p>17. Patienten, die innerhalb der 14 Tage vor Studienbeginn eine invasive Prozedur erhalten haben (Ausnahme: Behandlung von gastroösophagealen Varizen)</p> <p>18. Patienten, die innerhalb der 14 Tage vor Studienbeginn eine Bluttransfusion erhalten haben (Ausnahme: Transfusion von Erythrozytenkonzentraten oder Infusion von Albumin)</p> <p>19. Patienten, die bereits zuvor Lusutrombopag erhalten haben</p> <p>20. Schwangere oder stillende Patientinnen</p> <p>21. Patienten mit einem anhaltenden bekannten oder vermuteten Alkoholabusus oder Abusus anderer Substanzen (Ausnahme: Der Untersucher hält den Patienten dennoch für geeignet)</p> <p>22. Patienten, die nach Meinung des Untersuchers nicht geeignet sind</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<ul style="list-style-type: none"> • Hauptverantwortlicher: Tsutae Nagata, MD, PhD, FFPM • In Eastern and Western Europe, and Australia: Shionogi Ltd.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zur Studie L-PLUS 2
		<p>33 Kingsway, London, WC2B 6UF, United Kingdom (UK) Tel: +44-20-3053-4200</p> <ul style="list-style-type: none"> In North and South America, and Asia: Shionogi Inc. 300 Campus Drive Florham Park, NJ 07932, United States of America (USA) Tel: +1-844-744-6664 Multizentrische Studie an 138 Studienzentren in 22 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> Interventionsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> 1 x täglich 3 mg Lusutrombopag per os für 7 Tage Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> 1 x täglich Placebo per os für 7 Tage <p>Für beide Gruppen: An den Tagen 5, 6 und 7 wird vor der Gabe der Studienmedikation die Thrombozytenzahl kontrolliert. Lässt sich eine Thrombozytenzahl von $\geq 50.000/\mu\text{l}$ mit einem Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert um $\geq 20.000/\mu\text{l}$ feststellen, wird die Studienbehandlung vorzeitig beendet (Stopp-Regel).</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>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten, der keine Thrombozytentransfusion vor der invasiven Prozedur <u>und keine</u> Notfalltherapie aufgrund einer Blutung vom Tag der Randomisierung bis 7 Tage nach der invasiven Prozedur benötigt. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten, der während der gesamten Studiendauer keine Thrombozytentransfusion benötigt Ansprechrate, definiert als Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{l}$ mit einem Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert um $\geq 20.000/\mu\text{l}$ Dauer des Ansprechens nach drei Operationalisierungen: <ul style="list-style-type: none"> Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{l}$ Thrombozytenzahl $\geq 70.000/\mu\text{l}$ Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{l}$ mit einem Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert um $\geq 20.000/\mu\text{l}$ Anteil der Patienten, der während der Studiendauer eine Notfalltherapie aufgrund einer Blutung benötigt Häufigkeit von Thrombozytentransfusionen und Höhe der transfundierten Dosis Anzahl der Thrombozyten im zeitlichen Verlauf Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Nebenwirkungen Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> Blutungsereignisse Thromboseereignisse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit	<ul style="list-style-type: none"> Der sekundäre Endpunkt Anteil der Patienten, der eine Notfalltherapie benötigt wird präzisiert: „Anteil der Patienten, der eine Notfalltherapie aufgrund einer Blutung benötigt.“

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zur Studie L-PLUS 2
	Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> Die Fallzahlplanung erfolgte auf Basis der Ergebnisse der zuvor durchgeführten Studie L-PLUS 1, in der die Risikodifferenz zwischen Interventions- und Kontrollgruppe für den primären Endpunkt bei 66,7 % lag Für die Studie L-PLUS 2 wurde eine Risikodifferenz von 50 % zwischen Lusutrombopag und Placebo für den primären Endpunkt angenommen Bei 100 Patienten je Behandlungsgruppe ergibt sich eine Power von 99 %, um eine Risikodifferenz von 50 % mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 festzustellen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<ul style="list-style-type: none"> Keine Durchführung von Interimsanalysen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<ul style="list-style-type: none"> Die Randomisierung erfolgt über das Interactive Voice Response System (IVRS)/Interactive Web Response System (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach <ul style="list-style-type: none"> Thrombozytenzahl (Ausgangswert) Invasiver Prozedur
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	<ul style="list-style-type: none"> Die Randomisierung erfolgt über das IVRS/IWRS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zur Studie L-PLUS 2
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?	<ul style="list-style-type: none"> Die Randomisierung erfolgt über das IVRS/TWRS
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?	<ul style="list-style-type: none"> a) Patienten sind verblindet b) Untersucher sind verblindet c) Studienpersonal und Datenanalysten sind verblindet <ul style="list-style-type: none"> Die Verblindung erfolgte durch die Gabe von Placebo
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> Placebo und Lusutrombopag lassen sich optisch nicht unterscheiden
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> Primärer Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> Anzahl und Anteil der Patienten je Behandlungsgruppe; Anteil mit 95 %-KI nach Clopper und Pearson Gruppenvergleich unter Verwendung des CMH-Tests, adjustiert nach Stratifikationskriterien Risikodifferenz mit 95 %-KI nach Wald-Test Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten, der keine Thrombozytentransfusion während der gesamten Studiendauer benötigt – die Analyse entspricht der Hauptanalyse des primären Endpunkts Ansprechrate, definiert als Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{l}$, Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert $\geq 20.000/\mu\text{l}$ und keine Transfusion von Thrombozytenkonzentraten während der Studie - die Analyse entspricht der Hauptanalyse des primären Endpunkts Dauer der Erhöhung der Thrombozytenzahl, definiert als Anzahl der Tage mit einer Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{l}$: <ul style="list-style-type: none"> Berechnung basiert auf der Anzahl der Thrombozyten an den Tagen 1, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 21, 28, 35 Berechnet werden die Mediane und Quartile je Behandlungsgruppe, jeweils mit und ohne Transfusion Vergleich der Behandlungsgruppen mit dem van Elteren-Test stratifiziert nach der Thrombozytentransfusion und dem Wilcoxon-Rangsummentest

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zur Studie L-PLUS 2
		<ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten, der eine Notfalltherapie aufgrund einer Blutung benötigt <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl und Anteil der Patienten je Behandlungsgruppe - Häufigkeit von Thrombozytentransfusionen und transfundierte Dosis <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl und Anteil der Patienten (mit ≥ 1 Thrombozytentransfusion) je Behandlungsgruppe ▪ Durchschnittsdosis (Thrombozytenzahl/Konzentrat) für jeden Patienten und je Behandlungsgruppe - Anzahl der Thrombozyten im zeitlichen Verlauf <ul style="list-style-type: none"> ▪ Berechnet werden Median und Quartile der Thrombozytenzahl je Behandlungsgruppe für die Tage 1, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17, 21, 28 und 35
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Weitere Analysen für den primären Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subgruppenanalysen: <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl und Anteil der Patienten je Behandlungsgruppe - Gruppenvergleich mit Exaktem Test nach Fisher - Interaktionsprüfung mit Breslow-Day-Test • Sensitivitätsanalysen <ul style="list-style-type: none"> - Analyse der Per-Protocol-Population - Analyse unter der Annahme, dass folgende Patienten den primären Endpunkt erreichen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit Ansprechen (s. Kriterium 6a), die vor Durchführung der invasiven Prozedur aus der Studie ausscheiden ▪ Patienten mit Ansprechen (s. Kriterium 6a), die keine invasive Prozedur erhalten - Analyse unter der Annahme, dass folgende Patienten den primären Endpunkt erreichen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{l}$ mit oder ohne Transfusion, die die invasive Prozedur erhalten, die keine Thrombozytentransfusion innerhalb der 7 Tage nach der invasiven Prozedur erhalten und keine Notfalltherapie aufgrund einer Blutung von der Randomisierung bis 7 Tage nach der invasiven Prozedur benötigen <p>Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchgeführte invasive Prozedur • Thrombozytenzahl (Ausgangswert) • Child-Pugh-Klassifizierung • Geschlecht • Alter • Körpergewicht • Ethnie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zur Studie L-PLUS 2																								
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	<ul style="list-style-type: none"> a) 215 Patienten wurden randomisiert b) 107 Patienten in der Interventions- und 106 Patienten in der Kontrollgruppe (insgesamt 213 Patienten) haben die geplante Behandlung wie vorgesehen erhalten. Je 1 Patient in jeder der Behandlungsgruppen brach die Studie während der Behandlungsperiode ab. Der betroffene Patient in der Interventionsgruppe erhielt niemals die Studienmedikation. c) Alle 215 randomisierten Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt 																								
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Studienabbruch</th> <th>Intervention</th> <th>Kontrolle</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>• Behandlungsperiode</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>– Abbruch durch Patienten</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>• Nachbehandlungsperiode</td> <td>9</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>– Unerwünschtes Ereignis</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>– Abbruch durch Patienten</td> <td>3</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>– Lost to follow-up</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>– Anderer Grund</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Studienabbruch	Intervention	Kontrolle	• Behandlungsperiode	1	1	– Abbruch durch Patienten	1	1	• Nachbehandlungsperiode	9	4	– Unerwünschtes Ereignis	3	1	– Abbruch durch Patienten	3	2	– Lost to follow-up	1	1	– Anderer Grund	2	0
Studienabbruch	Intervention	Kontrolle																								
• Behandlungsperiode	1	1																								
– Abbruch durch Patienten	1	1																								
• Nachbehandlungsperiode	9	4																								
– Unerwünschtes Ereignis	3	1																								
– Abbruch durch Patienten	3	2																								
– Lost to follow-up	1	1																								
– Anderer Grund	2	0																								
14	Aufnahme / Rekrutierung																									
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbeginn: 15. Juni 2015 • Studienende: 19. April 2017 <p>Abbildung 4-63: Schema der Studie L-PLUS 2</p>																								

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zur Studie L-PLUS 2
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde der Planung entsprechend abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

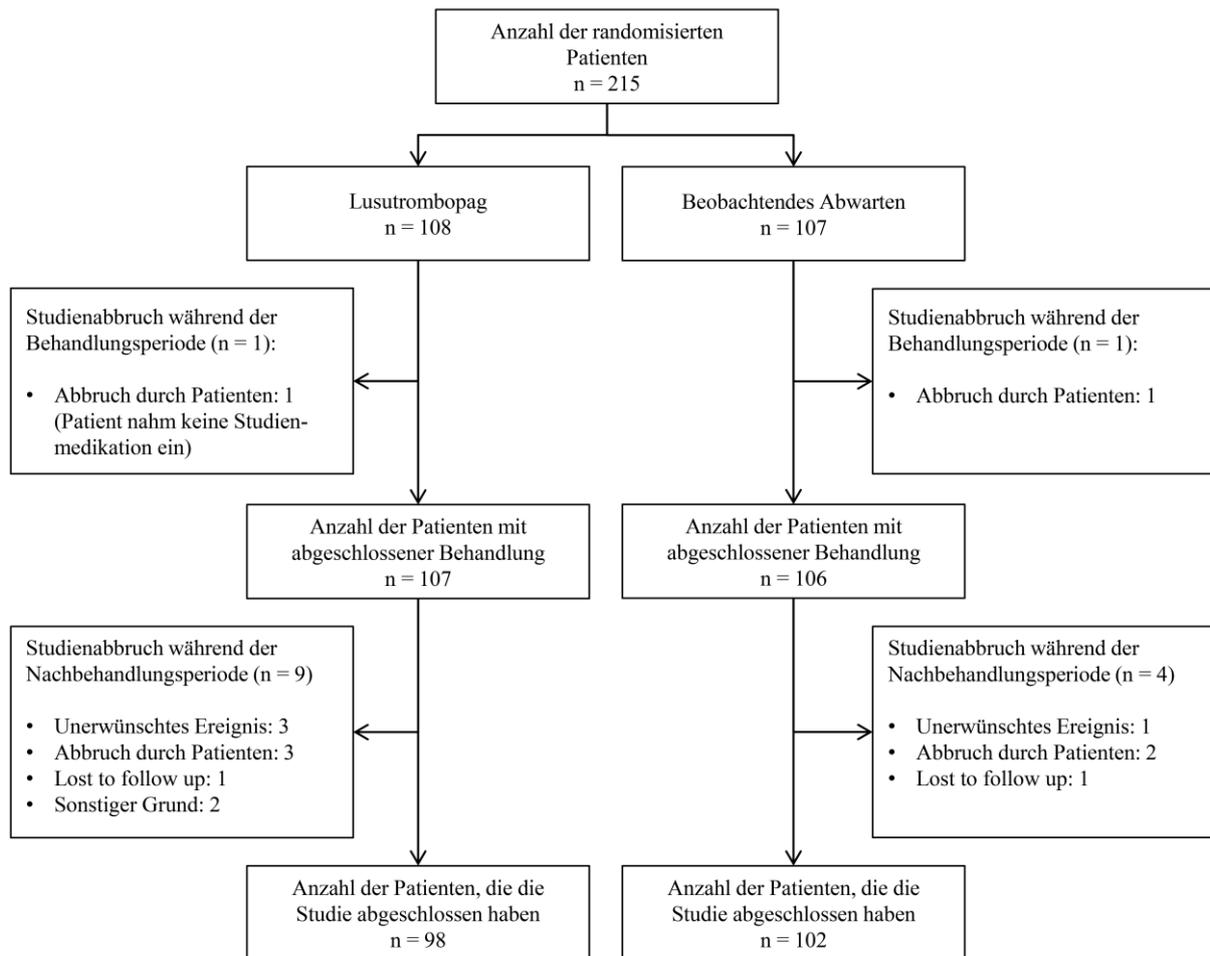


Abbildung 4-64: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie L-PLUS 2

Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie L-PLUS 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zur Studie L-PLUS 1
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<ul style="list-style-type: none"> Zur Prüfung der Überlegenheit von Lusutrombopag gegenüber Placebo bei thrombozytopenischen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<ul style="list-style-type: none"> Multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, parallele und placebo-kontrollierte Phase-3-Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> Keine relevanten Änderungen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> Patienten, die die Studie und die damit verbundenen Anforderungen verstehen, sowie bereit sind ihr schriftliches Einverständnis zu geben Männliche oder weibliche Patienten mit einem Alter von ≥ 20 Jahren zum Zeitpunkt der Einwilligung Patienten mit einer Thrombozytopenie bedingt durch eine chronische Erkrankung der Leber Patienten mit einer Thrombozytenzahl $50.000/\mu\text{l}$ zum Zeitpunkt des Screenings Patienten für die die Durchführung einer elektiven invasiven Prozedur zwischen Tag 9 und 14 geplant ist <ul style="list-style-type: none"> Die Prozedur umfasst weder eine Laparotomie, Thorakotomie, Kraniotomie, offene Herzoperation, Organextirpation noch eine partielle Organresektion (Ausnahme sind Prozeduren, die einer Gewebeentnahme entsprechen) Patienten mit einem ECOG Performance Status Grad 0 oder 1 Patienten mit der Bereitschaft vom Tag vor der invasiven Prozedur bis zum 14. Tag nach Beginn der Studienbehandlung im Krankenhaus zu verbleiben Bei fertilen Männern: Zustimmung zu wirksamer Kontrazeption vom Screening bis zum Studienende Bei gebärfähigen Frauen: Zustimmung zu wirksamer Kontrazeption vom Screening bis zum Studienende <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> Patienten mit einer der folgenden Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> Hämatopoetischer Tumor

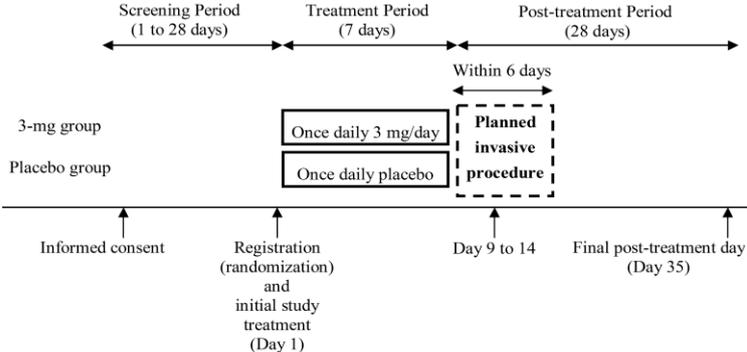
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zur Studie L-PLUS 1
		<ul style="list-style-type: none"> - Aplastische Anämie - Myelodysplastisches Syndrom - Myelofibrose - Kongenitale Thrombozytopenie - Arzneimittel-induzierte Thrombozytopenie - Behandlungsbedürftige generalisierte Infektion (außer virale Lebererkrankungen) - Immunthrombozytopenie <ol style="list-style-type: none"> 2. Patienten mit einem malignen Begleittumor, außer wenn die geplante invasive Prozedur dessen Therapie dient: <ul style="list-style-type: none"> - Tumoren, außer Hautkrebs (Ausnahme: Melanom), intramuköses Karzinom oder Carcinoma in situ - Maligne Tumoren mit einer Lymphknotenmetastasierung, Fernmetastasierung oder Invasion benachbarter Organe einhergeht - Notwendigkeit einer Behandlung des Tumors, während der Studiendauer 3. Patienten mit Zustand nach Splenektomie 4. Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation 5. Patienten mit einer der folgenden Auffälligkeiten beim Screening: <ul style="list-style-type: none"> - Child-Pugh-Klassifizierung C - Medikamentös nicht kontrollierbare hepatische Enzephalopathie - Medikamentös nicht kontrollierbarer Aszites 6. Patienten mit Embolisation der Portalvene 7. Patienten mit Zustand nach oder Vorliegen einer Thrombose (z. B. Hirninfarkt, Herzinfarkt, Angina pectoris, pulmonale Thromboembolie, tiefe Venenthrombose, disseminierte intravasale Koagulopathie) 8. Zustand nach oder Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> - Angeborene thrombotische Erkrankung (z. B. Antithrombin-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel, Faktor-V-Leiden-Mutation) - Erworbene thrombotische Erkrankung (z. B. Antiphospholipid-Syndrom, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Hyperhomocysteinämie, Erhöhung von Faktor VIII) - Budd-Chiari-Syndrom 9. Patienten mit Zustand nach einer portalen Venenthrombose oder mittels Bildgebung diagnostizierter portaler Venenthrombose innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn 10. Patienten ohne hepatopetalen Blutfluss im Hauptstamm der Portalvene, diagnostiziert durch Ultraschall innerhalb der 28 Tage vor Studienbeginn 11. Patienten, innerhalb der 14 Tage vor Studienbeginn antithrombotische Arzneimittel eingenommen haben 12. Patienten mit unbehandelten gastroösophagealen Varizen, die bluten oder innerhalb der letzten 180 Tage vor Studienbeginn behandelt wurden (Ausnahme: die invasive Prozedur dient der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zur Studie L-PLUS 1
		<p>Behandlung der Varizen)</p> <p>13. Patienten mit Komplikation oder Zustand nach einer Erkrankung, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht (z. B. Mangel an Gerinnungsfaktoren, von-Willebrand-Syndrom)</p> <p>14. Patienten mit WHO-Blutungsscore ≥ 2 zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>15. Patienten, die innerhalb der 90 Tage vor Studienbeginn eine der folgenden Therapien erhalten haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antitumoröse Therapie (Ausnahme: transarterielle Chemoembolisation oder Lipiodol-Injektion) - Interferon-Therapie - Strahlentherapie - Aderlass <p>16. Patienten, die eine der folgenden invasiven Prozeduren innerhalb der 90 Tage vor Studienbeginn erhalten haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Laparotomie, Thorakotomie, Kraniotomie, offene Herzchirurgie - Organextirpation oder partielle Organresektion (Ausnahme: endoskopische Gewebeentnahmen) - Partielle Milzembolisation <p>17. Patienten, die jegliche invasive Prozedur innerhalb der 14 Tage vor Studienbeginn erhalten haben (Ausnahme: Behandlung von gastroösophagealen Varizen)</p> <p>18. Patienten, die eine Bluttransfusion innerhalb der 14 Tage vor Studienbeginn erhalten haben (Ausnahme: Transfusion von Erythrozytenkonzentraten oder Infusion von Albumin)</p> <p>19. Patienten, die bereits Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten erhalten haben</p> <p>20. Patientinnen, die möglicherweise schwanger sind oder stillen</p> <p>21. Patienten, die innerhalb der 90 Tage vor Studienbeginn bereits eine andere Studienmedikation erhalten haben</p> <p>22. Patienten, die nach Meinung des Untersuchers nicht geeignet sind</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<ul style="list-style-type: none"> • Hauptverantwortlicher: Tsutae Nagata, MD, PhD, FFPM • Shionogi & Co., Ltd. 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka 541-0045, Japan • Insgesamt 81 Studienzentren in Japan
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: <ul style="list-style-type: none"> - 1 x täglich 3 mg Lusutrombopag per os für 7 Tage • Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> - 1 x täglich Placebo per os für 7 Tage <p>Für beide Gruppen: An den Tagen 5, 6 und 7 wird vor der Gabe der Studienmedikation die Thrombozytenzahl kontrolliert. Lässt sich eine Thrombozytenzahl von $\geq 50.000/\mu\text{l}$ mit einem Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert um $\geq 20.000/\mu\text{l}$ feststellen, wird die Studienbehandlung vorzeitig beendet (Stopp-Regel).</p>
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zur Studie L-PLUS 1
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>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, der keine Thrombozytentransfusion vor der Intervention benötigt <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, der keine Thrombozytentransfusion während der gesamten Studiendauer benötigt • Ansprechrate, definiert als Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{l}$ mit einem Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert um $\geq 20.000/\mu\text{l}$ • Dauer des Ansprechens nach drei Operationalisierungen: <ul style="list-style-type: none"> - Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{l}$ - Thrombozytenzahl $\geq 70.000/\mu\text{l}$ - Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{l}$ mit einem Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert um $\geq 20.000/\mu\text{l}$ • Anzahl der Thrombozyten im zeitlichen Verlauf • Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Nebenwirkungen • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> - Blutungsereignisse - Thromboseereignisse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> • In der zuvor durchgeführten Studie M0626 lag der Anteil der Patienten, die präprozedural keine Thrombozytentransfusion benötigten bei 81,3 % für Lusutrombopag und bei 20,0 % für Placebo • Darauf basiert die Annahme, dass in der klinischen Praxis zumindest 70 % der Patienten keine Thrombozytentransfusion benötigen • Bei der Behandlung von 45 Patienten je Behandlungsgruppe ergibt sich eine Power von > 99 % bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Durchführung von Interimsanalysen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<ul style="list-style-type: none"> • 1:1 Randomisierung unter der Verwendung einer stochastischen Minimierungsmethode, balanciert nach zwei Stratifikationsfaktoren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zur Studie L-PLUS 1
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> • Blockrandomisierung für 4 Patienten je Block • Randomisierung erfolgt stratifiziert nach <ul style="list-style-type: none"> – Thrombozytenzahl (Ausgangswert) – Invasive Prozedur
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	<ul style="list-style-type: none"> • Die Randomisierungsfolge wurde bis zur Aufhebung der Verblindung in einem versiegelten Brief aufbewahrt
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?	<ul style="list-style-type: none"> • Der versiegelte Brief wurde durch die verantwortliche Person aufbewahrt
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?	<ul style="list-style-type: none"> a) Die Patienten waren verblindet b) Die Untersucher waren verblindet c) Der statistische Analyseplan wurde vor Auflösung der Verblindung finalisiert und später nicht verändert. • Die Verblindung erfolgt durch die Gabe von Placebo
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo und Lusutrombopag lassen sich optisch nicht unterscheiden
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zur Studie L-PLUS 1																																											
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpoint</th> <th rowspan="2">Method of Analysis</th> <th rowspan="2">Outputs^{a)}</th> <th colspan="2">Analysis population</th> </tr> <tr> <th>FAS</th> <th>PPS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Primary</td> <td>Proportion of patients who required no platelet transfusion</td> <td>Cochran-Mantel-Haenszel test</td> <td>1, 2</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td></td> <td>- Subgroup analyses</td> <td></td> <td>1, 2</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Secondary</td> <td>Proportion of patients who required no platelet transfusion during the study</td> <td>Cochran-Mantel-Haenszel test</td> <td>1, 2</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Proportion of responders</td> <td>Cochran-Mantel-Haenszel test</td> <td>1, 2</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Duration of increased platelet count</td> <td>ANCOVA (as necessary)</td> <td>1, 3</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Time course of platelet count</td> <td></td> <td>1, 4, 5</td> <td>X</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>a) Output 1: Summary statistics of the variable Output 2: Relative risk and its 95% CI, p-value (excluding subgroup analyses of the primary endpoint) Output 3: Adjusted mean, difference between groups in adjusted mean and its 95% CI, p-value Output 4: A plot of the median (interquartile range) Output 5: A plot of the mean (SD)</p> <p>Abbildung 4-65: Übersicht über Analysemethoden der primären und sekundären Endpunkte</p>	Endpoint	Method of Analysis	Outputs ^{a)}	Analysis population		FAS	PPS	Primary	Proportion of patients who required no platelet transfusion	Cochran-Mantel-Haenszel test	1, 2	X	X		- Subgroup analyses		1, 2	X		Secondary	Proportion of patients who required no platelet transfusion during the study	Cochran-Mantel-Haenszel test	1, 2	X			Proportion of responders	Cochran-Mantel-Haenszel test	1, 2	X			Duration of increased platelet count	ANCOVA (as necessary)	1, 3	X			Time course of platelet count		1, 4, 5	X	
Endpoint	Method of Analysis	Outputs ^{a)}				Analysis population																																							
			FAS	PPS																																									
Primary	Proportion of patients who required no platelet transfusion	Cochran-Mantel-Haenszel test	1, 2	X	X																																								
	- Subgroup analyses		1, 2	X																																									
Secondary	Proportion of patients who required no platelet transfusion during the study	Cochran-Mantel-Haenszel test	1, 2	X																																									
	Proportion of responders	Cochran-Mantel-Haenszel test	1, 2	X																																									
	Duration of increased platelet count	ANCOVA (as necessary)	1, 3	X																																									
	Time course of platelet count		1, 4, 5	X																																									
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Weitere Analysen für den primären Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subgruppenanalysen: <ul style="list-style-type: none"> – Je Behandlungsgruppe Anteil der Patienten mit 95%-KI – Relatives Risiko mit 95 %-KI – Interaktionsprüfung mit Breslow-Day-Test • Sensitivitätsanalysen <ul style="list-style-type: none"> – Analyse der Per-Protocol-Population analog zur Analyse des primären Endpunktes <p>Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klassifikation durchgeführter invasiver Prozeduren • Detaillierte Klassifikation durchgeführter invasiver Prozeduren • Thrombozytenzahl (Ausgangswert) • Child-Pugh-Klassifizierung 																																											
Resultate																																													
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																																												
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 97 Patienten wurden randomisiert b) 48 Patienten in der Interventions- und 48 Patienten in der Kontrollgruppe (insgesamt 96 Patienten) haben die geplante Behandlung erhalten; 1 Patient hat aufgrund einer Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{l}$ keine Behandlung erhalten. Er wurde nicht in die ITT-Population einbezogen. c) 96 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt																																											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zur Studie L-PLUS 1															
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="643 322 1042 362">Studienabbruch</th> <th data-bbox="1048 322 1209 362">Intervention</th> <th data-bbox="1216 322 1385 362">Kontrolle</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="643 371 1042 412">• Behandlungsperiode</td> <td data-bbox="1048 371 1209 412">1</td> <td data-bbox="1216 371 1385 412">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="643 421 1042 524">- Keine Behandlung erhalten, da Thrombozytenzahl > 50.000/μl</td> <td data-bbox="1048 421 1209 524">1</td> <td data-bbox="1216 421 1385 524">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="643 533 1042 573">• Nachbehandlungsperiode</td> <td data-bbox="1048 533 1209 573">0</td> <td data-bbox="1216 533 1385 573">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="643 582 1042 622">- Abbruch durch Patienten</td> <td data-bbox="1048 582 1209 622">0</td> <td data-bbox="1216 582 1385 622">1</td> </tr> </tbody> </table>	Studienabbruch	Intervention	Kontrolle	• Behandlungsperiode	1	0	- Keine Behandlung erhalten, da Thrombozytenzahl > 50.000/ μ l	1	0	• Nachbehandlungsperiode	0	1	- Abbruch durch Patienten	0	1
Studienabbruch	Intervention	Kontrolle															
• Behandlungsperiode	1	0															
- Keine Behandlung erhalten, da Thrombozytenzahl > 50.000/ μ l	1	0															
• Nachbehandlungsperiode	0	1															
- Abbruch durch Patienten	0	1															
14	Aufnahme / Rekrutierung																
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbeginn: 17. Oktober 2013 • Studienende: 1. Mai 2014  <p>Abbildung 4-66: Schema der Studie L-PLUS 1</p>															
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde der Planung entsprechend abgeschlossen.															

a: nach CONSORT 2010.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

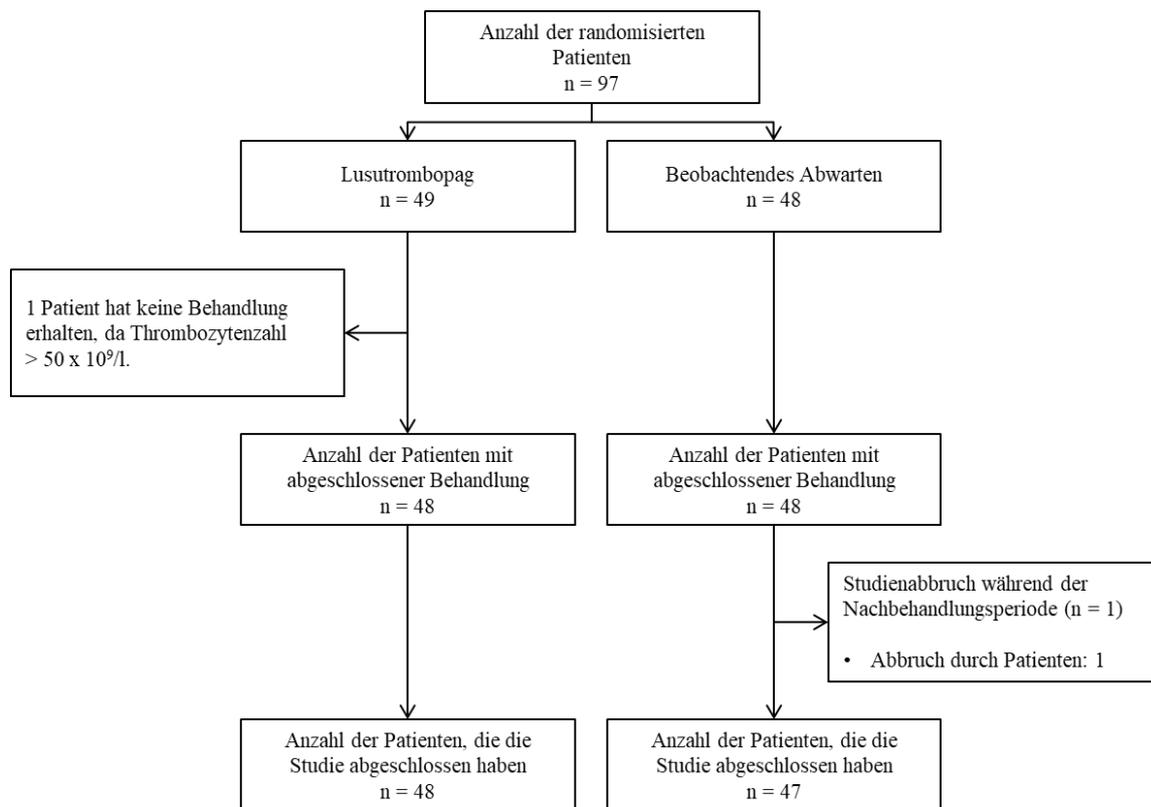


Abbildung 4-67: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie L-PLUS 1

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M0626

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zur Studie M0626
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<ul style="list-style-type: none"> Evaluation der optimalen Dosierung von Lusutrombopag zur Behandlung der Thrombozytopenie bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, basierend auf dem Anteil der Patienten, der präprozedural keine Thrombozytentransfusion benötigt.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<ul style="list-style-type: none"> Multizentrische, randomisierte, doppel-blinde und placebo-kontrollierte Phase-2b-Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> Keine relevanten Änderungen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die die Studie und die damit verbundenen Anforderungen verstehen, sowie bereit sind ihr schriftliches Einverständnis zu geben 2. Männliche oder weibliche Patienten mit einem Alter von ≥ 20 Jahren zum Zeitpunkt der Einwilligung 3. Patienten mit einer Thrombozytopenie bedingt durch eine chronische Erkrankung der Leber 4. Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 50.000/\mu\text{l}$ zum Zeitpunkt des Screenings 5. Patienten, für die eine perkutane Ablation der Leber aufgrund eines primären hepatozellulären Karzinoms geplant ist 6. Patienten mit einem ECOG Performance Status Grad 0 oder 1 7. Patienten mit der Bereitschaft von Tag 5 bis 14 nach Beginn der Studienbehandlung im Krankenhaus zu verbleiben 8. Bei fertilen Männern: Zustimmung zu wirksamer Kontrazeption vom Studienbeginn bis zum Studienende 9. Bei gebärfähigen Frauen: Zustimmung zu wirksamer Kontrazeption Studienbeginn bis zum Studienende <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit Zustand nach Splenektomie 2. Patienten mit einer der folgenden Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> - Hämatoopoetischer Tumor - Aplastische Anämie - Myelodysplastisches Syndrom - Myelofibrose - Kongenitale Thrombozytopenie

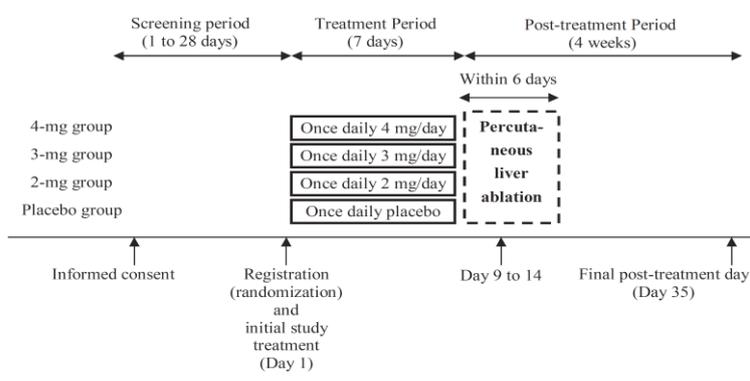
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zur Studie M0626
		<ul style="list-style-type: none"> - Arzneimittel-induzierte Thrombozytopenie - Behandlungsbedürftige generalisierte Infektion (außer virale Lebererkrankungen) - Immunthrombozytopenie <ol style="list-style-type: none"> 3. Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation 4. Patienten bei denen im Rahmen der Durchführung der invasiven Prozedur Schwierigkeiten erwartet werden 5. Patienten mit einer der folgenden Auffälligkeiten beim Screening: <ul style="list-style-type: none"> - Child-Pugh-Klassifizierung C - Medikamentös nicht kontrollierbare hepatische Enzephalopathie - Medikamentös nicht kontrollierbarer Aszites 6. Patienten mit einer malignen Tumorerkrankung neben dem hepatozellulären Karzinom oder Zustand nach einer derartigen Tumorerkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre 7. Patienten mit extrahepatischen Läsionen des hepatozellulären Karzinoms 8. Patienten mit Komplikation oder Zustand nach einer Thrombose (z. B. Hirninfarkt, Herzinfarkt, Angina pectoris, pulmonale Thromboembolie, tiefe Venenthrombose, disseminierte intravasale Koagulopathie) 9. Patienten mit Zustand nach einer portalen Venenthrombose oder mittels Bildgebung diagnostizierter portaler Venenthrombose innerhalb der letzten 28 Tage vor Studienbeginn 10. Patienten mit Komplikation oder Zustand nach einer der folgenden Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> - Angeborene thrombotische Erkrankung (z. B. Antithrombin-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel, Faktor-V-Leiden-Mutation) - Erworbene thrombotische Erkrankung (z. B. Antiphospholipid-Syndrom, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Hyperhomocysteinämie, Erhöhung von Faktor VIII) - Budd-Chiari-Syndrom 11. Patienten ohne hepatopetalen Blutfluss im Hauptstamm der Portalvene, diagnostiziert durch Ultraschall innerhalb der 28 Tage vor Studienbeginn 12. Patienten mit Einnahme antithrombotischer Arzneimittel innerhalb der 7 Tage vor Studienbeginn oder danach 13. Patienten mit unbehandelten gastroösophagealen Varizen, die bluten oder innerhalb der letzten 6 Monate als behandlungsbedürftig eingeschätzt wurden 14. Patienten mit Komplikation oder Zustand nach einer Erkrankung, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht (z. B. Koagulopathie oder von-Willebrand-Syndrom) 15. Patienten mit WHO-Blutungsscore ≥ 2 zum Zeitpunkt des Screenings 16. Patienten, die innerhalb der 90 Tage vor Studienbeginn eine der folgenden Therapien erhalten haben:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zur Studie M0626
		<ul style="list-style-type: none"> - Antitumoröse Therapie (Ausnahme: transarterielle Chemoembolisation oder Lipiodol-Injektion) - Interferon-Therapie - Strahlentherapie - Thorakotomie - Laparotomie - Partielle Milzembolisation - Hepatektomie - Transarterielle Chemotherapie (TAI) (Ausnahme: Lipiodol-Injektion) <p>17. Patienten, die innerhalb der 14 Tage vor Studienbeginn eine der folgenden invasiven Prozeduren erhalten haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perkutane Ablation der Leber - Perkutane Ethanol-Injektions-Therapie - TACE - Lipiodol-Injektion mit antitumorösen Arzneimitteln - Transarterielle Embolisation (Ausnahme: Lipiodol-Injektion zur Markierung) <p>18. Patienten, die innerhalb der 14 Tage vor Studienbeginn eine Bluttransfusion erhalten haben (Ausnahme: Transfusion von Erythrozytenkonzentraten oder Infusion von Albumin)</p> <p>19. Patienten, die bereits einen Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten erhalten haben</p> <p>20. Patientinnen, die möglicherweise schwanger sind oder stillen</p> <p>21. Patienten, die innerhalb der 90 Tage vor Studienbeginn bereits eine andere Studienmedikationen erhalten haben</p> <p>22. Patienten, die nach Meinung des Untersuchers nicht geeignet sind</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<ul style="list-style-type: none"> • Hauptverantwortlicher: Tsutae Nagata, MD, PhD, FFPM • Shionogi & Co., Ltd. 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka 541-0045, Japan • Insgesamt 63 Studienzentren in Japan
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppen: <ul style="list-style-type: none"> - 1 x täglich 2 mg Lusutrombopag per os für 7 Tage - 1 x täglich 3 mg Lusutrombopag per os für 7 Tage - 1 x täglich 4 mg Lusutrombopag per os für 7 Tage • Kontrollgruppe: <ul style="list-style-type: none"> - 1 x täglich Placebo per os für 7 Tage <p>Für beide Gruppen: An den Tagen 5, 6 und 7 wird vor der Gabe der Studienmedikation die Thrombozytenzahl kontrolliert. Lässt sich eine Thrombozytenzahl von $\geq 50.000/\mu\text{l}$ mit einem Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert um $\geq 20.000/\mu\text{l}$ feststellen, wird die Studienbehandlung vorzeitig beendet (Stopp-Regel).</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, der keine Thrombozytentransfusion vor der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zur Studie M0626
	Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>invasiven Prozedur benötigt</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, der keine Thrombozytentransfusion während der gesamten Studiendauer benötigt • Ansprechrate, definiert als Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{l}$ mit einem Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert um $\geq 20.000/\mu\text{l}$ Dauer des Ansprechens nach drei Operationalisierungen: <ul style="list-style-type: none"> - Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{l}$ - Thrombozytenzahl $\geq 70.000/\mu\text{l}$ - Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{l}$ mit einem Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert um $\geq 20.000/\mu\text{l}$ • Anzahl der Thrombozyten im zeitlichen Verlauf • Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Nebenwirkungen • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> - Blutungsereignisse • Thromboseereignisse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> • Die Fallzahlberechnung basierte auf den Ergebnissen der zuvor durchgeführten Studien mit Lusutrombopag und anderen Thrombopoetin-Agonisten, nach denen 70 % der Patienten mit Lusutrombopag und 15 % der Patienten mit Placebo keine Thrombozytentransfusion benötigen • 60 Patienten, d. h. 15 Patienten pro Behandlungsgruppe, wurden benötigt um eine Power von 80 % bei einem Signifikanzniveau von 0,05 zu erreichen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Durchführung von Interimsanalysen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<ul style="list-style-type: none"> • 1:1:1:1 Randomisierung unter der Verwendung einer stochastischen Minimierungsmethode, balanciert nach zwei Stratifikationsfaktoren
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung erfolgt stratifiziert nach <ul style="list-style-type: none"> - Thrombozytenzahl (Ausgangswert) - Child-Pugh-Klassifizierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	<ul style="list-style-type: none"> • Die Randomisierungsfolge wurde bis zur Aufhebung der Verblindung in einem versiegelten Brief aufbewahrt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zur Studie M0626																																			
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war																																				
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<ul style="list-style-type: none"> Der versiegelte Brief wurde durch die verantwortliche Person aufbewahrt 																																			
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?	<p>a) Die Patienten waren verblindet b) Die Untersucher waren verblindet c) Der statistischer Analyseplan wurde vor der Auflösung der Verblindung finalisiert und später nicht verändert</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Verblindung erfolgt durch die Gabe von Placebo 																																			
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> Placebo und Lusutrombopag (1 mg) ließen sich optisch nicht unterscheiden Jeder Patient erhält zu jedem Einnahmezeitpunkt 4 Tabletten <ul style="list-style-type: none"> 4-mg-Gruppe: 4 x 1 mg Lusutrombopag 3-mg-Gruppe: 3 x 1 mg Lusutrombopag + 1 x 1 Placebo 2-mg-Gruppe: 2 x 1 mg Lusutrombopag + 2 x 1 Placebo Placebo-Gruppe: 4 x Placebo 																																			
12	Statistische Methoden																																				
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Endpoint</th> <th rowspan="2">Method of Analysis</th> <th rowspan="2">Outputs^{a)}</th> <th colspan="2">Analysis population</th> </tr> <tr> <th>FAS</th> <th>PPS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Primary</td> <td>Proportion of patients who required no platelet transfusion</td> <td>Cochran-Mantel-Haenszel test</td> <td>1, 2</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Secondary</td> <td>Proportion of patients who required no platelet transfusion during the study</td> <td>Cochran-Mantel-Haenszel test</td> <td>1, 2</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Proportion of responders</td> <td>Cochran-Mantel-Haenszel test</td> <td>1, 2</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Duration of increased platelet count</td> <td>ANCOVA (as necessary)</td> <td>1, 3</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Time course of platelet count</td> <td></td> <td>1, 4, 5</td> <td>X</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>a) Output 1: Summary statistics of the variable Output 2: Relative risk and its 95% CI, p-value Output 3: Adjusted mean, difference between groups in adjusted mean and its 95% CI, p-value Output 4: A plot of the median (interquartile range) Output 5: A plot of the mean (SD)</p>		Endpoint	Method of Analysis	Outputs ^{a)}	Analysis population		FAS	PPS	Primary	Proportion of patients who required no platelet transfusion	Cochran-Mantel-Haenszel test	1, 2	X	X	Secondary	Proportion of patients who required no platelet transfusion during the study	Cochran-Mantel-Haenszel test	1, 2	X		Proportion of responders	Cochran-Mantel-Haenszel test	1, 2	X		Duration of increased platelet count	ANCOVA (as necessary)	1, 3	X		Time course of platelet count		1, 4, 5	X	
	Endpoint	Method of Analysis					Outputs ^{a)}	Analysis population																													
			FAS	PPS																																	
Primary	Proportion of patients who required no platelet transfusion	Cochran-Mantel-Haenszel test	1, 2	X	X																																
Secondary	Proportion of patients who required no platelet transfusion during the study	Cochran-Mantel-Haenszel test	1, 2	X																																	
	Proportion of responders	Cochran-Mantel-Haenszel test	1, 2	X																																	
	Duration of increased platelet count	ANCOVA (as necessary)	1, 3	X																																	
	Time course of platelet count		1, 4, 5	X																																	
Abbildung 4-68: Übersicht über Analysemethoden der primären und																																					

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zur Studie M0626									
		sekundären Endpunkte									
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Weitere Analysen für den primären Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subgruppenanalysen: <ul style="list-style-type: none"> – Je Behandlungsgruppe Anteil der Patienten • Sensitivitätsanalysen <ul style="list-style-type: none"> – Analyse der Per-Protocol-Population analog zur Analyse des primären Endpunktes <p>Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenzahl (Ausgangswert) • Child-Pugh-Klassifizierung 									
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) 61 Patienten wurden randomisiert (Je 15 Patienten erhielten 2 mg Lusutrombopag, 4 mg Lusutrombopag und Placebo, 16 Patienten erhielten 3 mg Lusutrombopag täglich)</p> <p>b) Von den für die vorliegende Indikation relevanten Patienten erhielten alle die geplante Studienmedikation, 3 mg Lusutrombopag oder Placebo. Ein Patient der Interventionsgruppe beendete auf eigenen Wunsch vorzeitig die Einnahme der Studienmedikation</p> <p>c) Alle Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt</p>									
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Studienabbruch</th> <th>Interventionsgruppe</th> <th>Kontrollgruppe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>• Behandlungsperiode</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>• Nachbehandlungsperiode</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Studienabbruch	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	• Behandlungsperiode	0	0	• Nachbehandlungsperiode	0	0
Studienabbruch	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe									
• Behandlungsperiode	0	0									
• Nachbehandlungsperiode	0	0									

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zur Studie M0626
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbeginn: 16. August 2012 • Studienende: 25. April 2013  <p>Abbildung 4-69: Schema der Studie M0626</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde der Planung entsprechend abgeschlossen.

a: nach CONSORT 2010.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

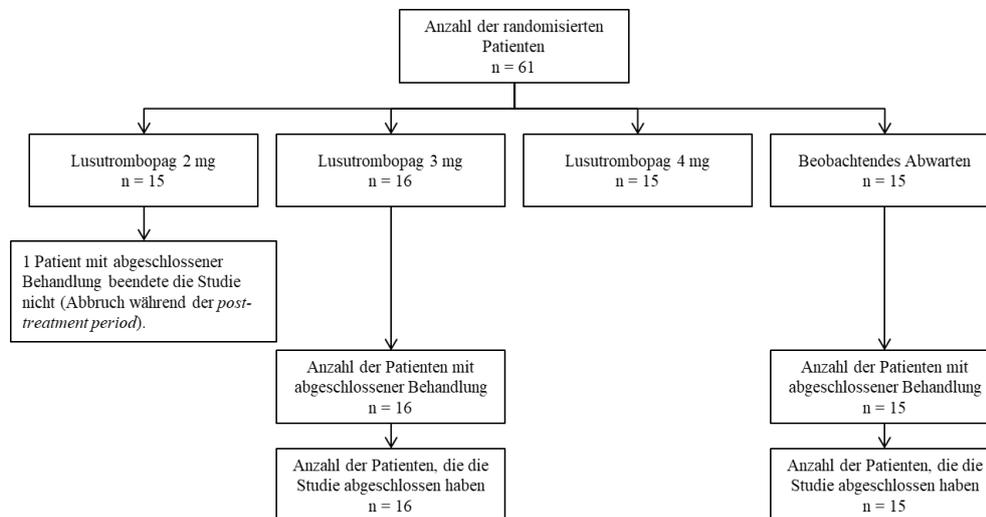


Abbildung 4-70: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie M0626

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 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie L-PLUS 2

Studie: L-PLUS 2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht, Clinical Study Report [11]	CSR
Statistical Analysis Plan	SAP
Clinical Study Protocol	CSP

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:

Laut der Beschreibung der Studie L-PLUS 2 im Studienbericht handelt es sich um eine **randomisierte**, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studie der Phase 3.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Patienten wurden nach einem 1:1 Randomisierungsschema zufällig einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Zuteilung erfolgt anhand eines *Interactive Web or Voice Response System (IWRS/IVRS)*.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung behandelnder bzw. weiterbehandelnder Personen, der Studienteilnehmer sowie der auswertenden Personen (*data analysts*) wurde gewährleistet, da die zugewiesene Behandlung vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Schließung der Datenbank unzugänglich gemacht wurde. Lusutrombopag und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Das Aussehen, die Kennzeichnung und die Verpackung waren identisch. Demnach handelt es sich um eine doppel-blinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung behandelnder bzw. weiterbehandelnder Personen, der Studienteilnehmer sowie der auswertenden Personen (*data analysts*) wurde gewährleistet, da die zugewiesene Behandlung vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Schließung der Datenbank unzugänglich gemacht wurde. Lusutrombopag und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Das Aussehen, die Kennzeichnung und die Verpackung waren identisch. Demnach handelt es sich um eine doppel-blinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

In den Studienunterlagen liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

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

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass systematische Verzerrungen die Ergebnisse der vorliegenden Studie verändert oder beeinflusst haben könnten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Vermeidung von Thrombozytentransfusion und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der vorliegenden Studie waren die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen, der Studienteilnehmer sowie die auswertenden Personen (*data analysts*) 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:

Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt.

Endpunkt: Vermeidung von Thrombozytentransfusion**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der vorliegenden Studie waren die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen, der Studienteilnehmer sowie die auswertenden Personen (*data analysts*) 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:

Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt.

Endpunkt: Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der vorliegenden Studie waren die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen, der Studienteilnehmer sowie die auswertenden Personen (*data analysts*) 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:

Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt.

Endpunkt: Erfolgreiche Behandlung der Thrombozytopenie (Ansprechen)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der vorliegenden Studie waren die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen, der Studienteilnehmer sowie die auswertenden Personen (*data analysts*) 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:

Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt.

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der vorliegenden Studie waren die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen, der Studienteilnehmer sowie die auswertenden Personen (*data analysts*) 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 **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:

Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt.

Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie L-PLUS 1

Studie: L-PLUS 1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht; Clinical Study Report [23]	CSR
Statistical Analysis Plan	SAP
Clinical Study Protocol	CSP

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:

Laut der Beschreibung der Studie L-PLUS 1 im Studienbericht handelt es sich um eine randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studie der Phase 3.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

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

Die Studienteilnehmer wurden nach einem 1:1 Randomisierungsschema zufällig einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Zuteilung erfolgte anhand einer Blockrandomisierung (*stochastic minimization method*).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

2.

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung behandelnder bzw. weiterbehandelnder Personen, der Studienteilnehmer sowie der auswertenden Personen (*data analysts*) wurde gewährleistet, da die zugewiesene Behandlung vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Schließung der Datenbank unzugänglich gemacht wurde. Lusutrombopag und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Das Aussehen, die Kennzeichnung und die Verpackung waren identisch. Demnach handelt es sich um eine doppel-blinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung behandelnder bzw. weiterbehandelnder Personen, der Studienteilnehmer sowie der auswertenden Personen (*data analysts*) wurde gewährleistet, da die zugewiesene Behandlung vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Schließung der Datenbank unzugänglich gemacht wurde. Lusutrombopag und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Das Aussehen, die Kennzeichnung und die Verpackung waren identisch. Demnach handelt es sich um eine doppel-blinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

In den Studienunterlagen liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

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

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass systematische Verzerrungen die Ergebnisse der vorliegenden Studie verändert oder beeinflusst haben könnten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Vermeidung von Thrombozytentransfusion und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der vorliegenden Studie waren die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen, der Studienteilnehmer sowie die auswertenden Personen (*data analysts*) verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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:

Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt.

Endpunkt: Vermeidung von Thrombozytentransfusion**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der vorliegenden Studie waren die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen, der Studienteilnehmer sowie die auswertenden Personen (*data analysts*) verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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:

Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt.

Endpunkt: Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der vorliegenden Studie waren die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen, der Studienteilnehmer sowie die auswertenden Personen (*data analysts*) verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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:

Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt.

Endpunkt: Erfolgreiche Behandlung der Thrombozytopenie**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der vorliegenden Studie waren die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen, der Studienteilnehmer sowie die auswertenden Personen (*data analysts*) verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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:

Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt.

Endpunkt: Sicherheit

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der vorliegenden Studie waren die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen, der Studienteilnehmer sowie die auswertenden Personen (*data analysts*) verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

8. 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:

Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt.

Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie M0626

Studie: M0626

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht; Clinical Study Report [27]	CSR
Statistical Analysis Plan	SAP
Clinical Study Protocol	CSP

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:

Laut der Beschreibung der Studie M0626 im Studienbericht handelt es sich um eine **randomisierte**, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studie der Phase 2b.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Patienten wurden nach einem 1:1:1:1 Randomisierungsschema zufällig einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Zuteilung erfolgt anhand einer *stochastic minimization method* (Blockrandomisierung).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung behandelnder bzw. weiterbehandelnder Personen, der Studienteilnehmer sowie der auswertenden Personen (*data analysts*) wurde gewährleistet, da die zugewiesene Behandlung vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Schließung der Datenbank unzugänglich gemacht wurde. Lusutrombopag und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Das Aussehen, die Kennzeichnung und die Verpackung waren identisch. Demnach handelt es sich um eine doppel-blinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung behandelnder bzw. weiterbehandelnder Personen, der Studienteilnehmer sowie der auswertenden Personen (*data analysts*) wurde gewährleistet, da die zugewiesene Behandlung vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Schließung der Datenbank unzugänglich gemacht wurde. Lusutrombopag und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Das Aussehen, die Kennzeichnung und die Verpackung waren identisch. Demnach handelt es sich um eine doppel-blinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

In den Studienunterlagen liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

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

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass systematische Verzerrungen die Ergebnisse der vorliegenden Studie verändert oder beeinflusst haben könnten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Vermeidung von Thrombozytentransfusion und der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der vorliegenden Studie waren die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen, der Studienteilnehmer sowie die auswertenden Personen (*data analysts*) verblindet.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. 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:

Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt.

Endpunkt: Vermeidung von Thrombozytentransfusion**9. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der vorliegenden Studie waren die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen, der Studienteilnehmer sowie die auswertenden Personen (*data analysts*) verblindet.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. 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:

Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt.

Endpunkt: Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung**9. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der vorliegenden Studie waren die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen, der Studienteilnehmer sowie die auswertenden Personen (*data analysts*) verblindet.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. 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:

Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt.

Endpunkt: Erfolgreiche Behandlung der Thrombozytopenie**9. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der vorliegenden Studie waren die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen, der Studienteilnehmer sowie die auswertenden Personen (*data analysts*) verblindet.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. 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:

Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt.

Endpunkt: Sicherheit

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der vorliegenden Studie waren die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen, der Studienteilnehmer sowie die auswertenden Personen (*data analysts*) verblindet.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

12. 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:

Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt.

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:

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich 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: Zusätzliche Analysen

Dieser Anhang befindet sich in einem separaten Dokument „2021-11-24_Modul4A_Lusutrombopag_Anhang_4-G“.