

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avatrombopag (Doptelet®)

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 4 A

*Schwere Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten
mit chronischer Lebererkrankung (CLD), bei denen ein
invasiver Eingriff geplant ist*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	36
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	39
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	40
4.2 Methodik	56
4.2.1 Fragestellung	56
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	58
4.2.3 Informationsbeschaffung	61
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	61
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	61
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	62
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	64
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	65
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	65
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	67
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	67
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	68
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	81
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	84
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	86
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	90
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	93
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	93
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	96
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	98
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	99
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	101
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	118
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	120
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ADAPT-1 und ADAPT-2	121

4.3.1.3.1.1	Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen	123
4.3.1.3.1.2	Änderung der Thrombozytenwerte.....	146
4.3.1.3.1.3	Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen	171
4.3.1.3.1.4	Unerwünschte Ereignisse (UE)	182
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	257
4.3.1.3.2.1	Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen	268
4.3.1.3.2.2	Änderung der Thrombozytenwerte.....	282
4.3.1.3.2.3	Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen	300
4.3.1.3.2.4	Unerwünschte Ereignisse (UE)	301
4.3.1.3.2.5	Zusammenfassung	326
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	327
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	327
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	327
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	327
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	328
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	328
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	328
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	331
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... 331	
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	331
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	331
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	332
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	333
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	333
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	334
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	334
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	335
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	335
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	335
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	336
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	336
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	337
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	337
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	337
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	337
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	338
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	351
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	352
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	352

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	352
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	352
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	353
4.6	Referenzliste.....	354
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		360
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		364
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		367
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		368
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		377
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		412
Anhang 4-G : Detaillierte Darstellung explorativer Endpunkte		431
4.7	Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite.....	431
4.8	Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten	449
4.9	Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO- Blutungsskala oder der BARC-Skala.....	476
Anhang 4-H : Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionsterm		493
4.10	Subgruppen – Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen.....	493
4.10.1	Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)	493
4.10.1.1	Anteil der Studienteilnehmer, die weder eine Thrombozytentransfusion noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten.....	493
4.10.1.2	Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten.....	517
4.10.1.3	Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten	541
4.10.2	Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$).....	569
4.10.2.1	Anteil der Studienteilnehmer, die weder eine Thrombozytentransfusion noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten.....	569
4.10.2.2	Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten.....	597
4.10.2.3	Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten	625
4.11	Subgruppen – Änderung der Thrombozytenwerte.....	653
4.11.1	Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)	653

4.11.1.1	Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten.....	653
4.11.1.2	Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs	681
4.11.1.3	Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite.....	683
4.11.1.4	Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten	691
4.11.2	Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$).....	827
4.11.2.1	Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten.....	827
4.11.2.2	Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs	852
4.11.2.3	Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite.....	854
4.11.2.4	Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten	862
4.12	Subgruppen – Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen	1013
4.12.1	Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)	1013
4.12.1.1	Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse – WHO-Blutungsskala – Grad 1	1013
4.12.1.2	Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse – WHO-Blutungsskala – Grad 2	1037
4.12.1.3	Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse – BARC-Skala – Typ 1	1040
4.12.2	Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$).....	1064
4.13	Subgruppen – Unerwünschte Ereignisse (UE).....	1065
4.13.1	Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)	1065
4.13.1.1	UE, unabhängig vom Schweregrad	1065
4.13.1.2	Nicht schwere UE	1088
4.13.1.3	Schwere UE	1111
4.13.1.4	Sensitivitätsanalyse: UE, unabhängig vom Schweregrad.....	1135
4.13.1.5	Sensitivitätsanalyse: Schwere UE.....	1158
4.13.1.6	SUE – Gesamtraten.....	1182
4.13.1.7	SUE – ohne Todesfälle	1206
4.13.1.8	Sensitivitätsanalysen: SUE – Gesamtraten	1230
4.13.2	Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$).....	1244
4.13.2.1	UE, unabhängig vom Schweregrad	1244
4.13.2.2	Nicht schwere UE	1268
4.13.2.3	Schwere UE	1296
4.13.2.4	Sensitivitätsanalyse: UE, unabhängig vom Schweregrad.....	1314
4.13.2.5	Sensitivitätsanalyse: Schwere UE.....	1338

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Avatrombopag bei der Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	44
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens	59
Tabelle 4-3: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens	59
Tabelle 4-4: Übersicht über die in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte	70
Tabelle 4-5: Einteilung von Blutungsereignissen anhand der WHO-Blutungsskala	76
Tabelle 4-6: Einteilung von Blutungsereignissen anhand der BARC-Skala.....	76
Tabelle 4-7: Blutungsrisiko der erlaubten invasiven Eingriffe in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2	88
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der invasiven Eingriffe nach Blutungsrisiko und Art des Eingriffs.....	111
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“	123
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen	

aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“	133
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“	140
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten“.....	146
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunktes „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“	153
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155

Tabelle 4-34: Ergebnisse für zusammengefügte Datensätze der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“	158
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunktes „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“	159
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“ (Übersicht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle 4-38: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (LOCF) für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“ (Übersicht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-39: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (MMRM) für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“ (Übersicht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-40: Ergebnisse für zusammengefügte Datensätze der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“ (Übersicht).....	165
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten“	166
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten“ (Übersicht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Meta-Analyse für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“ (Übersicht der p-Werte) aus ADAPT-1 und ADAPT-2.....	170
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunktes „Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala“	171
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala“ (Übersicht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Meta-Analyse für „Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala“ (Übersicht der p-Werte) aus ADAPT-1 und ADAPT-2.....	175

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff“	176
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse (UE)“	182
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-54: Ergebnisse für „UE differenziert nach Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „UE differenziert nach Schweregrad“ auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen für „UE differenziert nach Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	220
Tabelle 4-58: Ergebnisse für SUE auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	222
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen für „SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	231
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	232
Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	234
Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Wiederauftreten einer Thrombozytopenie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241
Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Thromboembolische Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242
Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	244
Tabelle 4-66: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	258
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die meta-analytische Zusammenfassung der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2	264
Tabelle 4-68: Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Subgruppenanalysen für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen	

aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert	269
Tabelle 4-69: Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Subgruppenanalysen für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert.....	276
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	328
Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	329
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	329
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	330
Tabelle 4-74: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	330
Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	332
Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	333
Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	333
Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	334
Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	336
Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	336
Tabelle 4-81: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Avatrombopag bei der Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	341
Tabelle 4-82: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	352
Tabelle 4-83 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) in EMBASE.....	361
Tabelle 4-84 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) in MEDLINE	362
Tabelle 4-85 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) in Cochrane	363
Tabelle 4-86 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) in clinicaltrials.gov.....	364
Tabelle 4-87 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) in dem <i>EU Clinical Trials Register</i> (EU-CTR)	365
Tabelle 4-88 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) mittels der <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i> (WHO ICTRP)	365

Tabelle 4-89 (Anhang): Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken nach RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) – Liste der eingeschlossenen und ausgeschlossenen Studien.....	368
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADAPT-1	378
Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADAPT-2	395
Tabelle 4-92 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2.....	413
Tabelle 4-93 (Anhang): Ergebnisse für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“ (detaillierte Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	431
Tabelle 4-94 (Anhang): Ergebnisse für zusammengesetzte Datensätze der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“	436
Tabelle 4-95 (Anhang): Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (LOCF) für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“ (detaillierte Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	439
Tabelle 4-96 (Anhang): Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (MMRM) für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“ (detaillierte Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	444
Tabelle 4-97 (Anhang): Ergebnisse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten“ (detaillierte Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	449
Tabelle 4-98 (Anhang): Ergebnisse für „Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO Blutungsskala oder der BARC-Skala“ (detaillierte Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	476

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	129
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.....	130
Abbildung 4-4: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	130
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	131
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	131
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	132
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	137
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	137
Abbildung 4-10: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	138
Abbildung 4-11: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	138
Abbildung 4-12: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR.....	138

Abbildung 4-13: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	139
Abbildung 4-14: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR ..	144
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR ..	144
Abbildung 4-16: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD ..	144
Abbildung 4-17: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR.....	145
Abbildung 4-18: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR.....	145
Abbildung 4-19: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD.....	145
Abbildung 4-20: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	150
Abbildung 4-21: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	150
Abbildung 4-22: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	151
Abbildung 4-23: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	151
Abbildung 4-24: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	151
Abbildung 4-25: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	152
Abbildung 4-26: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	179

Abbildung 4-27: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	180
Abbildung 4-28: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	180
Abbildung 4-29: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	181
Abbildung 4-30: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR.....	181
Abbildung 4-31: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	181
Abbildung 4-32: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	194
Abbildung 4-33: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	195
Abbildung 4-34: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	195
Abbildung 4-35: Meta-Analyse für „Nicht schwere UE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	195
Abbildung 4-36: Meta-Analyse für „Nicht schwere UE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	196
Abbildung 4-37: Meta-Analyse für „Nicht schwere UE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	196
Abbildung 4-38: Meta-Analyse für „Schwere UE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	196
Abbildung 4-39: Meta-Analyse für „Schwere UE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	197
Abbildung 4-40: Meta-Analyse für „Schwere UE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	197
Abbildung 4-41: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	197
Abbildung 4-42: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	198
Abbildung 4-43: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	198
Abbildung 4-44: Meta-Analyse für „Nicht schwere UE“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	198

Abbildung 4-45: Meta-Analyse für „Nicht schwere UE“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	199
Abbildung 4-46: Meta-Analyse für „Nicht schwere UE“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	199
Abbildung 4-47: Meta-Analyse für „Schwere UE“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	199
Abbildung 4-48: Meta-Analyse für „Schwere UE“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR.....	200
Abbildung 4-49: Meta-Analyse für „Schwere UE“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	200
Abbildung 4-50: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	201
Abbildung 4-51: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.....	201
Abbildung 4-52: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	202
Abbildung 4-53: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Abdominalschmerz“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	202
Abbildung 4-54: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Abdominalschmerz“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.....	202
Abbildung 4-55: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Abdominalschmerz“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	203
Abbildung 4-56: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Übelkeit“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	203
Abbildung 4-57: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Übelkeit“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.....	203
Abbildung 4-58: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Übelkeit“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	204
Abbildung 4-59: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	204
Abbildung 4-60: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	204
Abbildung 4-61: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	205
Abbildung 4-62: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Fieber“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	205
Abbildung 4-63: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Fieber“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.....	205

Abbildung 4-64: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Fieber“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	206
Abbildung 4-65: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	206
Abbildung 4-66: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	206
Abbildung 4-67: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	207
Abbildung 4-68: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Untersuchungen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	207
Abbildung 4-69: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Untersuchungen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.....	207
Abbildung 4-70: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Untersuchungen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	208
Abbildung 4-71: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	208
Abbildung 4-72: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	208
Abbildung 4-73: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	209
Abbildung 4-74: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Nervensystems“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	209
Abbildung 4-75: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Nervensystems“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	209
Abbildung 4-76: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Nervensystems“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	210
Abbildung 4-77: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR.....	210
Abbildung 4-78: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	210
Abbildung 4-79: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD.....	211
Abbildung 4-80: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	211

Abbildung 4-81: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	211
Abbildung 4-82: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	212
Abbildung 4-83: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	212
Abbildung 4-84: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR.....	212
Abbildung 4-85: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	213
Abbildung 4-86: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	213
Abbildung 4-87: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	213
Abbildung 4-88: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	214
Abbildung 4-89: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR.....	215
Abbildung 4-90: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	215
Abbildung 4-91: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD.....	216
Abbildung 4-92: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „Schwere UE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	216
Abbildung 4-93: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „Schwere UE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	216
Abbildung 4-94: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „Schwere UE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	217
Abbildung 4-95: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	217
Abbildung 4-96: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	217
Abbildung 4-97: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	218
Abbildung 4-98: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „Schwere UE“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	218

Abbildung 4-99: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „Schwere UE“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	218
Abbildung 4-100: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „Schwere UE“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	219
Abbildung 4-101: Meta-Analyse für „SUE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	225
Abbildung 4-102: Meta-Analyse für „SUE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.	225
Abbildung 4-103: Meta-Analyse für „SUE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	225
Abbildung 4-104: Meta-Analyse für „SUE“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR.....	226
Abbildung 4-105: Meta-Analyse für „SUE“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	226
Abbildung 4-106: Meta-Analyse für „SUE“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD.....	226
Abbildung 4-107: Meta-Analyse für „SUE – SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	227
Abbildung 4-108: Meta-Analyse für „SUE – SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.....	228
Abbildung 4-109: Meta-Analyse für „SUE – SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	228
Abbildung 4-110: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „SUE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	229
Abbildung 4-111: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „SUE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	229
Abbildung 4-112: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „SUE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	229
Abbildung 4-113: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „SUE“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	230
Abbildung 4-114: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „SUE“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	230
Abbildung 4-115: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „SUE“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	230
Abbildung 4-116: Meta-Analyse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	233
Abbildung 4-117: Meta-Analyse für „Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	237
Abbildung 4-118: Meta-Analyse für „Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	237
Abbildung 4-119: Meta-Analyse für „Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	237
Abbildung 4-120: Meta-Analyse für „Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE, nicht schwere Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR.....	238
Abbildung 4-121: Meta-Analyse für „Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE, nicht schwere Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	238

Abbildung 4-122: Meta-Analyse für „Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE, nicht schwere Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	238
Abbildung 4-123: Meta-Analyse für „Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE, schwere Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	239
Abbildung 4-124: Meta-Analyse für „Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE, schwerwiegende Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	239
Abbildung 4-125: Meta-Analyse für „Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	239
Abbildung 4-126: Meta-Analyse für „Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE, nicht schwere Ereignisse“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	240
Abbildung 4-127: Meta-Analyse für „Wiederauftreten einer Thrombozytopenie, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	247
Abbildung 4-128: Meta-Analyse für „Wiederauftreten einer Thrombozytopenie, schwere Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	247
Abbildung 4-129: Meta-Analyse für „Wiederauftreten einer Thrombozytopenie, schwerwiegende Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	247
Abbildung 4-130: Meta-Analyse für „Thromboembolische Ereignisse, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	248
Abbildung 4-131: Meta-Analyse für „Thromboembolische Ereignisse, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	249
Abbildung 4-132: Meta-Analyse für „Thromboembolische Ereignisse, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	249
Abbildung 4-133: Meta-Analyse für „Thromboembolische Ereignisse, schwere Ereignisse“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	249
Abbildung 4-134: Meta-Analyse für „Thromboembolische Ereignisse, schwere Ereignisse“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR.....	250
Abbildung 4-135: Meta-Analyse für „Thromboembolische Ereignisse, schwere Ereignisse“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	250
Abbildung 4-136: Meta-Analyse für „Thromboembolische Ereignisse, schwerwiegende Ereignisse“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	250
Abbildung 4-137: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	251
Abbildung 4-138: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.....	251
Abbildung 4-139: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	252
Abbildung 4-140: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, nicht schwere Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	252
Abbildung 4-141: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, nicht schwere Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	252

Abbildung 4-142: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, nicht schwere Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	253
Abbildung 4-143: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, schwere Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	253
Abbildung 4-144: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, schwerwiegende Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD.....	253
Abbildung 4-145: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR.....	254
Abbildung 4-146: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR.....	254
Abbildung 4-147: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD.....	254
Abbildung 4-148: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, nicht schwere Ereignisse“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR.....	255
Abbildung 4-149: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, nicht schwere Ereignisse“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR.....	255
Abbildung 4-150: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, nicht schwere Ereignisse“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD.....	255
Abbildung 4-151: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, schwere Ereignisse“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD.....	256
Abbildung 4-152: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, schwerwiegende Ereignisse“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	256
Abbildung 4-153: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	269
Abbildung 4-154: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	270
Abbildung 4-155: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	270
Abbildung 4-156: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	271

Abbildung 4-157: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.....	271
Abbildung 4-158: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	272
Abbildung 4-159: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: NASH“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR.....	272
Abbildung 4-160: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: NASH“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	273
Abbildung 4-161: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: NASH“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	273
Abbildung 4-162: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: andere“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	274
Abbildung 4-163: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: andere“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	274
Abbildung 4-164: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: andere“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	275
Abbildung 4-165: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	276
Abbildung 4-166: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.....	277
Abbildung 4-167: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem	

geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	277
Abbildung 4-168: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	278
Abbildung 4-169: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.....	278
Abbildung 4-170: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	279
Abbildung 4-171: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: NASH“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	279
Abbildung 4-172: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: NASH“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	280
Abbildung 4-173: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: NASH“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	280
Abbildung 4-174: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: andere“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	280
Abbildung 4-175: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: andere“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	281
Abbildung 4-176: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: andere“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	281
Abbildung 4-177: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: < 10 “, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	283
Abbildung 4-178: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: < 10 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	283

Abbildung 4-179: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: < 10 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	283
Abbildung 4-180: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	284
Abbildung 4-181: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	284
Abbildung 4-182: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	284
Abbildung 4-183: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: > 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	285
Abbildung 4-184: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: > 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	285
Abbildung 4-185: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: > 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	285
Abbildung 4-186: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Alter: < 65 Jahre“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	287
Abbildung 4-187: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Alter: < 65 Jahre“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	287
Abbildung 4-188: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Alter: < 65 Jahre“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	287
Abbildung 4-189: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	288
Abbildung 4-190: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	288
Abbildung 4-191: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	288
Abbildung 4-192: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Alter: ≥ 75 Jahre“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	289

Abbildung 4-193: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: < 10 “, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	289
Abbildung 4-194: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: < 10 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	290
Abbildung 4-195: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: < 10 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	290
Abbildung 4-196: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	291
Abbildung 4-197: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	291
Abbildung 4-198: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	291
Abbildung 4-199: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: > 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	292
Abbildung 4-200: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: > 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	292
Abbildung 4-201: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: > 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	292
Abbildung 4-202: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	293
Abbildung 4-203: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR.....	293
Abbildung 4-204: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	293
Abbildung 4-205: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR.....	294
Abbildung 4-206: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR.....	294

Abbildung 4-207: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD.....	294
Abbildung 4-208: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: NASH“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	295
Abbildung 4-209: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: NASH“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	295
Abbildung 4-210: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: NASH“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	295
Abbildung 4-211: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: andere“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	296
Abbildung 4-212: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: andere“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	296
Abbildung 4-213: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: andere“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	296
Abbildung 4-214: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 5 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: < 10 “, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	297
Abbildung 4-215: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 5 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: < 10 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	297
Abbildung 4-216: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 5 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: < 10 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	298
Abbildung 4-217: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 5 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	298
Abbildung 4-218: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 5 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	298
Abbildung 4-219: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 5 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	299
Abbildung 4-220: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 5 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: > 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	299

Abbildung 4-221: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 5 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: > 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	299
Abbildung 4-222: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 5 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: > 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	300
Abbildung 4-223: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: niedrig“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	301
Abbildung 4-224: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: niedrig“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.....	302
Abbildung 4-225: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: niedrig“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	302
Abbildung 4-226: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: mittel“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	302
Abbildung 4-227: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: mittel“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.....	303
Abbildung 4-228: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: mittel“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	303
Abbildung 4-229: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: hoch“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	303
Abbildung 4-230: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: hoch“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.	304
Abbildung 4-231: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: hoch“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	304
Abbildung 4-232: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Stauts: ja“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR.....	304
Abbildung 4-233: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Stauts: ja“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	305
Abbildung 4-234: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Stauts: ja“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	305
Abbildung 4-235: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Stauts: nein“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR.....	305
Abbildung 4-236: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Stauts: nein“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	306
Abbildung 4-237: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Stauts: nein“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	306

Abbildung 4-238: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: niedrig“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	306
Abbildung 4-239: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: niedrig“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.....	307
Abbildung 4-240: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: niedrig“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	307
Abbildung 4-241: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: mittel“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	307
Abbildung 4-242: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: mittel“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.....	308
Abbildung 4-243: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: mittel“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	308
Abbildung 4-244: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: hoch“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	308
Abbildung 4-245: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: hoch“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	309
Abbildung 4-246: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: hoch“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	309
Abbildung 4-247: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – HCC-Status: ja“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	309
Abbildung 4-248: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – HCC-Status: ja“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.....	310
Abbildung 4-249: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – HCC-Status: ja“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	310
Abbildung 4-250: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – HCC-Status: nein“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	310
Abbildung 4-251: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – HCC-Status: nein“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.....	311
Abbildung 4-252: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – HCC-Status: nein“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	311
Abbildung 4-253: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: niedrig“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	311
Abbildung 4-254: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: niedrig“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	312
Abbildung 4-255: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: niedrig“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	312
Abbildung 4-256: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: mittel“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	312

Abbildung 4-257: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: mittel“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	313
Abbildung 4-258: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: mittel“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	313
Abbildung 4-259: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: hoch“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	313
Abbildung 4-260: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: hoch“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	314
Abbildung 4-261: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: hoch“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	314
Abbildung 4-262: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Status: ja“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	314
Abbildung 4-263: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Status: ja“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.....	315
Abbildung 4-264: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Status: ja“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	315
Abbildung 4-265: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Status: nein“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	315
Abbildung 4-266: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Status: nein“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.....	316
Abbildung 4-267: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Status: nein“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	316
Abbildung 4-268: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	317
Abbildung 4-269: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR.....	317
Abbildung 4-270: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	318
Abbildung 4-271: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	318
Abbildung 4-272: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	318

Abbildung 4-273: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	319
Abbildung 4-274: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: NASH“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	319
Abbildung 4-275: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: NASH“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	319
Abbildung 4-276: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: NASH“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	320
Abbildung 4-277: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: andere“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	320
Abbildung 4-278: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: andere“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR.....	320
Abbildung 4-279: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: andere“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	321
Abbildung 4-280: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	321
Abbildung 4-281: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	322
Abbildung 4-282: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	322
Abbildung 4-283: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	322
Abbildung 4-284: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	323
Abbildung 4-285: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	323
Abbildung 4-286: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: NASH“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	323
Abbildung 4-287: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: NASH“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR.....	324
Abbildung 4-288: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: NASH“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	324
Abbildung 4-289: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: andere“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR.....	324

Abbildung 4-290: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: andere“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR.....	325
Abbildung 4-291: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: andere“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD.....	325
Abbildung 4-292: Patientenfluss der Studie ADAPT-1 gemäß CONSORT.....	394
Abbildung 4-293: Patientenfluss der Studie ADAPT-2 gemäß CONSORT.....	411
Abbildung 4-294: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	457
Abbildung 4-295: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	457
Abbildung 4-296: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	457
Abbildung 4-297: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	458
Abbildung 4-298: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	458
Abbildung 4-299: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	458
Abbildung 4-300: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	459
Abbildung 4-301: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.....	459
Abbildung 4-302: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	459
Abbildung 4-303: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	460
Abbildung 4-304: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.....	460
Abbildung 4-305: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	460

Abbildung 4-306: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	461
Abbildung 4-307: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.....	461
Abbildung 4-308: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	461
Abbildung 4-309: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	462
Abbildung 4-310: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR.....	462
Abbildung 4-311: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	462
Abbildung 4-312: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 200 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR.....	463
Abbildung 4-313: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 200 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	463
Abbildung 4-314: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 200 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	463
Abbildung 4-315: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 6 (<i>Follow-Up</i>) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	464
Abbildung 4-316: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 6 (<i>Follow-Up</i>) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	464
Abbildung 4-317: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 6 (<i>Follow-Up</i>) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	464
Abbildung 4-318: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 6 (<i>Follow-Up</i>) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	465
Abbildung 4-319: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 6 (<i>Follow-Up</i>) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	465

Abbildung 4-320: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 6 (<i>Follow-Up</i>) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	465
Abbildung 4-321: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	466
Abbildung 4-322: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	466
Abbildung 4-323: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	466
Abbildung 4-324: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	467
Abbildung 4-325: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	467
Abbildung 4-326: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	467
Abbildung 4-327: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 200 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	468
Abbildung 4-328: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 200 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	468
Abbildung 4-329: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 200 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	468
Abbildung 4-330: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	469
Abbildung 4-331: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	469
Abbildung 4-332: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	469
Abbildung 4-333: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	470

Abbildung 4-334: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	470
Abbildung 4-335: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	470
Abbildung 4-336: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 200 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR.....	471
Abbildung 4-337: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 200 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR.....	471
Abbildung 4-338: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 200 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD.....	471
Abbildung 4-339: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR.....	472
Abbildung 4-340: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR.....	472
Abbildung 4-341: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD.....	472
Abbildung 4-342: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR.....	473
Abbildung 4-343: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR.....	473
Abbildung 4-344: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD.....	473
Abbildung 4-345: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 6 (<i>Follow-Up</i>) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR.....	474
Abbildung 4-346: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 6 (<i>Follow-Up</i>) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR.....	474
Abbildung 4-347: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 6 (<i>Follow-Up</i>) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD.....	474

Abbildung 4-348: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 6 (<i>Follow-Up</i>) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	475
Abbildung 4-349: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 6 (<i>Follow-Up</i>) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	475
Abbildung 4-350: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 6 (<i>Follow-Up</i>) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	475
Abbildung 4-351: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 1“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	480
Abbildung 4-352: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 1“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	480
Abbildung 4-353: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 1“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	481
Abbildung 4-354: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 2“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	481
Abbildung 4-355: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 2“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	481
Abbildung 4-356: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 2“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	482
Abbildung 4-357: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 3“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	482
Abbildung 4-358: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 3“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	482
Abbildung 4-359: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 3“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	483
Abbildung 4-360: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 1“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	483
Abbildung 4-361: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 1“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR.....	483
Abbildung 4-362: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 1“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	484
Abbildung 4-363: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 2“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	484
Abbildung 4-364: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 2“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR.....	484
Abbildung 4-365: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 2“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	485
Abbildung 4-366: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 3“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	485

Abbildung 4-367: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 3“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR.....	485
Abbildung 4-368: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 3“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	486
Abbildung 4-369: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 1 nach der BARC-Skala“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	486
Abbildung 4-370: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 1 nach der BARC-Skala“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	486
Abbildung 4-371: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 1 nach der BARC-Skala“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	487
Abbildung 4-372: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 2 nach der BARC-Skala“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	487
Abbildung 4-373: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 2 nach der BARC-Skala“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	487
Abbildung 4-374: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 2 nach der BARC-Skala“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	488
Abbildung 4-375: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 3a nach der BARC-Skala“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR	488
Abbildung 4-376: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 3a nach der BARC-Skala“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR	488
Abbildung 4-377: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 3a nach der BARC-Skala“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD	489
Abbildung 4-378: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 1 nach der BARC-Skala“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	489
Abbildung 4-379: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 1 nach der BARC-Skala“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	489
Abbildung 4-380: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 1 nach der BARC-Skala“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	490
Abbildung 4-381: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 2 nach der BARC-Skala“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	490

Abbildung 4-382: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 2 nach der BARC-Skala“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	490
Abbildung 4-383: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 2 nach der BARC-Skala“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	491
Abbildung 4-384: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 3a nach der BARC-Skala“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR	491
Abbildung 4-385: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 3a nach der BARC-Skala“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR	491
Abbildung 4-386: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 3a nach der BARC-Skala“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD	492

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1G-Formulierung	Tablettenformulierung der ersten Generation
2G-Formulierung	Tablettenformulierung der zweiten Generation
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (<i>Adverse Event of Special Interest</i>)
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
β-hCG	β-humanes Choriongonadotropin
BARC	<i>Bleeding Academic Research Consortium</i>
BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
CABG	Koronararterien-Bypass (<i>Coronary Artery Bypass Graft</i>)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CLD	Chronische Lebererkrankung (<i>Chronic Liver Disease</i>)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CRF	Prüfbogen (<i>Case Report Form</i>)
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTP	Child-Turcotte-Pugh
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSMB	<i>Data Safety Monitoring Board</i>
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (<i>electronic Case Report Form</i>)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EKG	Elektrokardiogramm
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FDA	<i>U. S. Food and Drug Administration</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>)

Abkürzung	Bedeutung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IFN	Interferon
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IPD	Patientenindividuelle Daten (<i>Individual Patient Data</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITP	Immunthrombozytopenie (<i>Immune Thrombocytopenic Purpura</i>)
ITT	<i>Intention To Treat</i>
IxRS	<i>Interactive Voice and Web Response System</i>
KI	Konfidenzintervall
LLT	<i>Lower Level Term</i>
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
MELD	<i>Model for End Stage Liver Disease</i>
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i>
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
N/A	Nicht anwendbar (<i>Not Applicable</i>)
NAFLD	Nichtalkoholische Fettleber (<i>Nonalcoholic Fatty Liver Disease</i>)
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
N/E	Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OR	Odds Ratio
PBM	<i>Patient Blood Management</i>
PPAS	<i>Per Protocol Analysis Set</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
PVT	Portalvenenthrombose
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko

Abkürzung	Bedeutung
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	<i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das hier vorliegende Modul 4 A untersucht das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Avatrombopag (Doptelet®) bei der Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung (*Chronic Liver Disease*, CLD), bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist [1].

Der Zusatznutzen von Avatrombopag in diesem Anwendungsgebiet wird im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Beobachtendes Abwarten“ abgeleitet. Dabei sollen in beiden Studienarmen Thrombozytentransfusionen bei Bedarf erlaubt sein [2]. Wie in verschiedenen nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen und der gängigen deutschen Praxis folgend, kann die Gabe von Thrombozytenkonzentraten sowohl prophylaktisch vor dem geplanten Eingriff als auch intra- oder postoperativ als Rettungsmaßnahme eingesetzt werden [3-9].

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

Aus diesen Überlegungen heraus ergibt sich insgesamt folgende Fragestellung:

- Welchen Zusatznutzen hat Avatrombopag bei der Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“ bei der Betrachtung von patientenrelevanten Endpunkten, die in RCT erhoben wurden?

Datenquellen

Die Ableitung des Zusatznutzens von Avatrombopag soll auf der Basis von RCT als bestverfügbare klinische Evidenz zur Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens eines Arzneimittels basieren. Dabei entsprechen RCT gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV der Evidenzstufe Ib [10]. Um einen umfassenden Studienpool sicherzustellen, wurde den Vorgaben des G-BA folgend eine systematische Literaturrecherche sowie eine Recherche in Studienregistern durchgeführt.

In dem hier relevanten Anwendungsgebiet von Avatrombopag liegen zwei zur Nutzenbewertung geeignete Studien vor. Hierbei handelt es sich um die Design-identischen pivotalen Phase III-Studien ADAPT-1 und ADAPT-2, die sowohl auf Ebene der Einzelstudien als auch meta-analytisch zusammengefasst dargestellt werden. Als Datenquelle wurde der jeweilige Studienbericht herangezogen, eine ausführliche Dokumentation des Studiendesigns findet sich in Anhang 4-E. Darüber hinaus wurden den Vorgaben des G-BA folgend *post-hoc* zusätzliche Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten und Subgruppen vorgenommen. Nähere Angaben zur Methodik der quantitativen meta-analytischen Zusammenfassung der relevanten Studien sind in Abschnitt 4.2.5.3 zu finden.

Der G-BA hat in dem hier relevanten Anwendungsgebiet „Beobachtendes Abwarten“ als zVT für Avatrombopag festgelegt. Dabei sollen Thrombozytentransfusionen in beiden Studienarmen bei Bedarf erlaubt sein [2]. Wie in verschiedenen nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen und der gängigen deutschen Praxis folgend, kann die Gabe von Thrombozytenkonzentraten sowohl prophylaktisch vor dem geplanten Eingriff als auch intra- oder postoperativ als Rettungsmaßnahme eingesetzt werden [3-9]. In beiden Studienarmen der Placebo-kontrollierten Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 fanden Visiten statt, die der engmaschigen Überwachung der Studienteilnehmer vor und nach dem invasiven Eingriff dienten. Dabei wurde der Gesundheitszustand der Studienteilnehmer vom Prüfarzt beurteilt und präoperativ auch eine Einschätzung des Blutungsrisikos unter Berücksichtigung des Thrombozytenwertes, aber auch unter Einbeziehung der Schwere des Eingriffs und des klinischen Allgemeinzustandes der Studienteilnehmer vorgenommen. Damit entspricht das Placebodesign der Studien ADAPT-1 bzw. ADAPT-2 der zVT „Beobachtendes Abwarten“. Neben verschiedenen Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen waren in beiden Studienarmen sowohl prophylaktisch als auch akut verabreichte Thrombozytentransfusionen im Bedarfsfall erlaubt. Patienten, die Blutungen während eines operativen Eingriffes erleiden, unbehandelt, d. h. ohne jegliche Rettungsmaßnahmen zu lassen, ist ethisch nicht vertretbar. Insgesamt erfüllen die Studien also auch die weitergehende Ausführung des G-BA, dass „Thrombozytentransfusionen – sofern indiziert – in beiden Armen der Studie durchgeführt werden“ sollen [2]. Zusammenfassend stellen die pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 eine adäquate Umsetzung der zVT „Beobachtendes Abwarten“ dar.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Selektion relevanter Studien wurden Ein- und Ausschlusskriterien auf Basis der Patientenpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte und des Studiendesigns definiert. Eine Übersicht dieser Kriterien findet sich in Tabelle 4-2 bzw. in Tabelle 4-3. Eine Studie wurde dann als Evidenz zur Nutzenbewertung herangezogen, wenn sie alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllte.

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

Die Nutzenbewertung von Avatrombopag beruht auf den pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 sowie deren meta-analytischen Zusammenfassung. Bei ADAPT-1 und ADAPT-2 handelt es sich um Design-identische, globale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studien im Parallelgruppen-Design. Diese Studien entsprechen daher gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV jeweils der Evidenzstufe Ib und weisen folglich den höchsten Evidenzgrad für klinische Studien auf [10].

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene durchgeführt. Eine entsprechende Dokumentation findet sich in Abschnitt 4.3.1 sowie in Anhang 4-F. Aufgrund ihres niedrigen Verzerrungspotenzials haben die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene eine hohe Ergebnissicherheit [11].

Zusätzlich zur Darstellung auf Ebene der Einzelstudien wurden die Ergebnisse in einer Meta-Analyse auf Basis patientenindividueller Daten (*Individual Patient Data*, IPD) zusammengefasst. Für kontinuierliche Endpunkte wurde aus methodischen Erwägungen anstatt einer Meta-Analyse eine Analyse der zusammengeführten Datensätze der Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 durchgeführt. Eine detaillierte Darstellung des Studiendesigns sowie der Vergleichbarkeit der Studien und der zugrundeliegenden Methodik der meta-analytischen Zusammenfassung findet sich in Anhang 4-E und in Abschnitt 4.2.5.3. Gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV entspricht die Meta-Analyse der qualitativ hochwertigen und Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 dem Evidenzgrad 1a [10].

Der Nachweis zum Zusatznutzen von Avatrombopag erfolgt, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich beschrieben, anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Morbidität und Sicherheit. Dabei sind die Ergebnisse aus den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 homogen und zeigen bei der meta-analytischen Zusammenfassung statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Avatrombopag (Doptelet®) wird angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist [1]. Am 20.06.2019 hat die Europäische Kommission die Zulassung für Doptelet® in dieser Indikation erteilt [12]. Mit der Zulassung ist der medizinische Nutzen bereits belegt. In dem hier vorliegenden Modul 4 A wird der Zusatznutzen von Avatrombopag bei der Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“ [2] dargestellt.

Invasive Prozeduren sind ein regelhafter Bestandteil des klinischen Managements von Patienten mit einer CLD [13-15]. Dabei haben diese Patienten im Fall einer schweren Thrombozytopenie ein erhöhtes Blutungsrisiko, wenn sie sich einer invasiven Prozedur unterziehen [16]. Dieses erhöhte Blutungsrisiko kann wiederum dazu führen, dass eigentlich notwendige Prozeduren nicht durchgeführt werden können [13, 17, 18] oder im Falle einer Blutung einer Notfallbehandlung bzw. eines weiteren Eingriffs bedürfen [19].

Wie in verschiedenen nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen und der gängigen deutschen Praxis folgend, werden Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie und einer CLD im Bedarfsfall nicht nur intra- und postoperativ mit Thrombozytenkonzentraten oder anderen akuten Rettungsmaßnahmen, sondern regelmäßig auch prophylaktisch mit Thrombozytenkonzentraten versorgt [3-9]. Diese prophylaktische Gabe von Thrombozytenkonzentrat stellt die primäre Säule des prophylaktischen und perioperativen Blutungsmanagements zur Vermeidung einer intra- oder postoperativen Blutung dar. Dazu erfolgt eine präoperative Einschätzung des Blutungsrisikos unter Berücksichtigung der Schwere des Eingriffs, der Thrombozytenwerte und des klinischen Allgemeinzustandes des Patienten [3, 9]. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit der Blutplättchen werden die Patienten in der Regel am Tag des Eingriffs transfundiert [20]. Diese Behandlung stellt zwar den bisherigen Versorgungsstandard dar [3, 4], unterliegt jedoch Limitationen bei Wirksamkeit, Sicherheit und Verfügbarkeit [21-32].

So sind bei der Behandlung der Patienten mit Thrombozytenkonzentrat vor allem Transfusions-assoziierte Komplikationen einschließlich viraler oder bakterieller Infektionen zu bedenken [21, 24, 32]. Zu den verzögert auftretenden Nebenwirkungen zählen Virusinfektionen mit Hepatitis-Viren oder dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), welche sich trotz Testung der Thrombozytenkonzentrate nicht vollständig ausschließen lassen [3, 25]. Darüber hinaus ist ein immunologisch bedingter Refraktärzustand des Patienten gegenüber der Behandlung mit Thrombozytenkonzentrat mit bis zu 50 % eine der häufigsten Komplikationen bei wiederholten Transfusionen [21-23, 25]. Auch infolge einer Refraktärität kann es, über das allgemeine Blutungsrisiko von Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie hinaus, trotz prophylaktisch oder akut verabreichter Thrombozytentransfusionen zu schweren unkontrollierten Blutungen im Rahmen eines invasiven Eingriffs kommen [14, 21].

Zudem ist, auch aufgrund der kurzen Haltbarkeit, eine adäquate Versorgung mit aus Blutspenden gewonnenem Thrombozytenkonzentrat nicht generell gegeben. So stellt beispielsweise die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) fest, dass ein Engpass sowohl für eine flächendeckende als auch für eine zeitlich kontinuierliche Versorgung mit Pool-Präparaten besteht [26]. Dieser Umstand wird durch besondere Situationen wie beispielsweise die Corona-Pandemie, im Rahmen derer bereits über zunehmende Knappheit von Blutkonserven berichtet wurde, noch weiter verschärft [27]. Transfusionsmediziner sprechen von einer Krise [28], und Krankenhäuser erhalten derzeit 60 % weniger Blut als bestellt [29]. Die Herausforderungen der Versorgung mit Blutprodukten ist dabei nicht auf die Corona-Pandemie beschränkt; so führte beispielsweise schon in den 1980iger Jahren die zunehmende Verbreitung der HIV-Infektion zu einem erhöhten Risiko bei der Anwendung von Blutprodukten [30]. Es ist daher nicht auszuschließen, dass andere Erkrankungen oder Umstände auch in der Zukunft zu ähnlichen Herausforderungen bei der Versorgung mit Blutprodukten führen.

Ein sorgfältiger und effizienter Umgang mit den vorhandenen Blutspenden ist somit grundsätzlich notwendig, um möglichen Engpässen vorzubeugen. Vor diesem Hintergrund wurde bereits im Jahr 2019, d. h. vor Zuspitzung durch die Corona-Pandemie, das patientenzentrierte klinische Konzept *Patient Blood Management* (PBM) entwickelt, welches verschiedene Einzelmaßnahmen für Krankenhäuser für den Umgang mit Blutprodukten vorsieht [31]. Das Ziel des PBM ist die vermehrte Nutzung fremdblutsparender Maßnahmen und ein rationaler Einsatz von Blutprodukten mit dem Ziel einer höheren Behandlungssicherheit für die Patienten sowie der Vermeidung von Engpässen. Dieser Bedarf an blutsparenden Maßnahmen bzw. alternativen, Blutprodukte-sparenden Therapieoptionen spielt in einem Gesundheitssystem, bei dem demografisch begründet langfristig abnehmende Blutspenden vorhergesagt werden [28], eine zunehmend wichtige Rolle. Vor diesem Hintergrund sind Blutprodukte-sparende Therapiemöglichkeiten, wie beispielsweise eine Therapie mit Avatrombopag sie darstellt, als versorgungsrelevant zu betrachten.

Angesichts der hier beschriebenen Limitationen vor allem in Bezug auf die Sicherheit und Verfügbarkeit von Thrombozytenkonzentraten besteht daher insgesamt ein hoher medizinischer Bedarf der Zielpopulation für eine orale, schnell verfügbare und gleichzeitig

sichere Therapiealternative zu der prophylaktischen Gabe von Thrombozytenkonzentraten [21]. Dieser Bedarf kann nun durch Avatrombopag gedeckt werden. Als Thrombopoetin (TPO)-Rezeptor-Agonist (TRA) ahmt Avatrombopag die biologische Wirkung des körpereigenen Zytokins TPO nach [33, 34] und stimuliert dadurch die Neubildung von Thrombozyten.

Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Avatrombopag bei der Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, erfolgt auf Basis der in diesem Nutzendossier beschriebenen Evidenz für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit (Tabelle 4-1). Eine unmittelbare Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in diesem Anwendungsgebiet ist nicht anwendbar, da Avatrombopag nur zur Kurzzeitbehandlung für fünf Tage eingenommen wird. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden nachfolgend sowohl für die Design-identischen pivotalen Phase III-Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 als auch für die meta-analytische Zusammenfassung dieser Studien dargestellt.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Avatrombopag bei der Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist

Kohorte	Effektschätzer		
	ADAPT-1	ADAPT-2	Meta-Analyse
Mortalität			
Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erhoben. In den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 wurden insgesamt drei Todesfälle (zwei Fälle unter Avatrombopag, ein Fall unter Placebo) berichtet, die als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend klassifiziert wurden.			
Morbidität			
Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen			
Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten			
< 40 × 10 ⁹ /L	RR: 2,83 [1,66; 4,83] p-Wert: < 0,0001	RR: 1,97 [1,26; 3,07] p-Wert: 0,0006	RR: 2,29 [1,62; 3,22] p-Wert: < 0,0001
≥ 40 bis < 50 × 10 ⁹ /L	RR: 2,36 [1,52; 3,67] p-Wert: < 0,0001	RR: 2,72 [1,66; 4,45] p-Wert: < 0,0001	RR: 2,51 [1,81; 3,49] p-Wert: < 0,0001
Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten			
< 40 × 10 ⁹ /L	RR: 2,83 [1,66; 4,83] p-Wert: < 0,0001	RR: 2,01 [1,29; 3,13] p-Wert: 0,0004	RR: 2,31 [1,64; 3,25] p-Wert: < 0,0001
≥ 40 bis < 50 × 10 ⁹ /L	R: 2,36 [1,52; 3,67] p-Wert: < 0,0001	RR: 2,76 [1,68; 4,53] p-Wert: < 0,0001	RR: 2,53 [1,82; 3,52] p-Wert: < 0,0001

Kohorte	Effektschätzer		
	ADAPT-1	ADAPT-2	Meta-Analyse
Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten			
< 40 × 10 ⁹ /L	RR: 1,16 [0,99; 1,36] p-Wert: 0,0290	RR: 1,01 [0,92; 1,12] p-Wert: 0,7801	RR: 1,05 [0,97; 1,14] p-Wert: 0,2170
≥ 40 bis < 50 × 10 ⁹ /L	RR: 1,06 [0,94; 1,19] p-Wert: 0,2916	RR: 1,12 [0,97; 1,29] p-Wert: 0,0575	RR: 1,08 [0,99; 1,19] p-Wert: 0,0911
Änderung der Thrombozytenwerte			
Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte ≥ 50 × 10 ⁹ /L erreicht hatten			
< 40 × 10 ⁹ /L	RR: 16,37 [4,19; 64,03] p-Wert: < 0,0001	RR: 9,63 [3,17; 29,24] p-Wert: < 0,0001	RR: 11,90 [5,03; 28,15] p-Wert: < 0,0001
≥ 40 bis < 50 × 10 ⁹ /L	RR: 4,18 [2,14; 8,17] p-Wert: < 0,0001	RR: 2,42 [1,57; 3,74] p-Wert: < 0,0001	RR: 2,85 [1,98; 4,10] p-Wert: < 0,0001
Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs (LOCF)			
< 40 × 10 ⁹ /L	HL: 27,50 [22,50; 32,50] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,48 [1,09; 1,88]	HL: 25,44 [19,50; 32,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,41 [0,99; 1,83]	HL: 26,50 [23,00; 30,50] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,46 [1,17; 1,75]
≥ 40 bis < 50 × 10 ⁹ /L	HL: 33,00 [25,50; 41,50] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,57 [1,08; 2,06]	HL: 36,25 [25,50; 45,50] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,39 [0,91; 1,86]	HL: 34,50 [27,50; 41,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,46 [1,12; 1,80]
Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite (ohne Imputation)			
Visite 4 (Tag des Eingriffs)			
< 40 × 10 ⁹ /L	HL: 29,28 [24,50; 34,50] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,59 [1,17; 2,01]	HL: 26,22 [20,50; 33,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,43 [0,99; 1,86]	HL: 28,00 [24,00; 32,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,52 [1,22; 1,83]
≥ 40 bis < 50 × 10 ⁹ /L	HL: 33,50 [26,00; 42,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,65 [1,15; 2,16]	HL: 37,50 [27,00; 47,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,42 [0,93; 1,92]	HL: 35,50 [29,00; 42,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,52 [1,17; 1,87]
Visite 5 (sieben Tage nach dem Eingriff)			
< 40 × 10 ⁹ /L	HL: 12,00 [6,00; 19,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 0,76 [0,35; 1,18]	HL: 7,00 [1,50; 13,00] p-Wert: 0,0140 SMD: 0,40 [-0,02; 0,81]	HL: 9,50 [5,50; 14,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 0,49 [0,20; 0,78]
≥ 40 bis < 50 × 10 ⁹ /L	HL: 10,50 [6,50; 15,50] p-Wert: < 0,0001 SMD: 0,87 [0,41; 1,33]	HL: 11,00 [4,50; 20,25] p-Wert: 0,0015 SMD: 0,59 [0,13; 1,05]	HL: 10,50 [6,50; 15,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 0,68 [0,35; 1,00]

Kohorte	Effektschätzer		
	ADAPT-1	ADAPT-2	Meta-Analyse
Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten (ohne Imputation)			
Visite 4 (Tag des Eingriffs)			
Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$			
$< 40 \times 10^9/L$	RR: 16,22 [4,16; 63,27] p-Wert: $< 0,0001$	RR: 9,30 [3,10; 27,97] p-Wert: $< 0,0001$	RR: 11,59 [4,92; 27,28] p-Wert: $< 0,0001$
≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$	RR: 3,89 [2,05; 7,40] p-Wert: $< 0,0001$	RR: 2,25 [1,48; 3,41] p-Wert: $< 0,0001$	RR: 2,64 [1,86; 3,75] p-Wert: $< 0,0001$
Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$			
$< 40 \times 10^9/L$	RR: N/E RD: 0,24 [0,14; 0,33] p-Wert: 0,0007	RR: 10,69 [1,49; 76,63] RD: 0,24 [0,13; 0,36] p-Wert: 0,0016	RR: 10,69 [1,49; 76,63] p-Wert: 0,0184 RD: 0,24 [0,17; 0,31] p-Wert: $< 0,0001$
≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$	RR: 18,24 [2,47; 134,54] p-Wert: $< 0,0001$	RR: 10,28 [2,60; 40,75] p-Wert: $< 0,0001$	RR: 12,37 [3,98; 38,43] p-Wert: $< 0,0001$
Visite 5 (sieben Tage nach dem Eingriff)			
Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$			
$< 40 \times 10^9/L$	RR: 3,31 [1,28; 8,56] p-Wert: 0,0040	RR: 2,16 [1,13; 4,13] p-Wert: 0,0096	RR: 2,47 [1,45; 4,23] p-Wert: 0,0009
≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$	RR: 2,86 [1,45; 5,65] p-Wert: 0,0002	RR: 1,36 [0,99; 1,86] p-Wert: 0,0294	RR: 1,55 [1,16; 2,06] p-Wert: 0,0027
Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$			
$< 40 \times 10^9/L$	RR: 3,23 [0,47; 22,09] p-Wert: 0,2027	RR: 3,08 [0,39; 23,94] p-Wert: 0,2569	RR: 3,16 [0,78; 12,84] p-Wert: 0,1082
≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$	RR: 6,00 [0,67; 53,52] p-Wert: 0,0543	RR: 3,64 [1,18; 11,22] p-Wert: 0,0103	RR: 4,04 [1,49; 11,00] p-Wert: 0,0062
Thrombozytenwerte $\geq 200 \times 10^9/L$ wurden über den gesamten Studienverlauf hinweg nur bei insgesamt drei Studienteilnehmern unter Avatrombopag beobachtet, wobei dieser Anstieg vorübergehend und die betroffenen Studienteilnehmer asymptomatisch waren.			
Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen			
Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO Blutungsskala oder der BARC-Skala			
Für diesen Endpunkt liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor; der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis ist vergleichsweise gering. Ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht zu erwarten, da die Studienteilnehmer im Bedarfsfall Thrombozytentransfusionen erhielten. Dabei ist der Anteil der Studienteilnehmer, die im relevanten Zeitraum von der Randomisierung bis zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff eine Thrombozytentransfusion erhielten, in der Avatrombopag-Gruppe signifikant kleiner im Vergleich zur Placebo-Gruppe.			

Kohorte	Effektschätzer		
	ADAPT-1	ADAPT-2	Meta-Analyse
Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff			
$< 40 \times 10^9/L$	RR: 0,90 [0,23; 3,55] RD: -0,01 [-0,09; 0,08] p-Wert: 0,8845	RR: N/E RD: 0,01 [-0,01; 0,04] p-Wert: 0,4334	RR: 0,90 [0,23; 3,55] p-Wert: 0,8835 RD: 0,01 [-0,01; 0,04] p-Wert: 0,3662
≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$	RR: 0,67 [0,04; 10,19] p-Wert: 0,7711	RR: 0,28 [0,04; 2,27] p-Wert: 0,2278	RR: 0,39 [0,07; 2,03] p-Wert: 0,2621
Sicherheit			
UE differenziert nach Schweregrad			
UE, unabhängig vom Schweregrad			
$< 40 \times 10^9/L$	RR: 0,93 [0,71; 1,21] p-Wert: 0,5820	RR: 1,01 [0,69; 1,46] p-Wert: 0,9772	RR: 0,95 [0,77; 1,18] p-Wert: 0,6597
≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$	RR: 0,99 [0,67; 1,48] p-Wert: 0,9729	RR: 1,17 [0,72; 1,87] p-Wert: 0,5200	RR: 1,06 [0,78; 1,44] p-Wert: 0,7055
Nicht schwere UE			
$< 40 \times 10^9/L$	RR: 0,94 [0,71; 1,24] p-Wert: 0,6632	RR: 0,98 [0,67; 1,43] p-Wert: 0,9067	RR: 0,95 [0,76; 1,19] p-Wert: 0,6694
≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$	RR: 0,89 [0,58; 1,34] p-Wert: 0,5739	RR: 1,30 [0,77; 2,20] p-Wert: 0,3166	RR: 1,03 [0,74; 1,42] p-Wert: 0,8799
Schwere UE			
$< 40 \times 10^9/L$	RR: 0,48 [0,19; 1,23] p-Wert: 0,1240	RR: 0,92 [0,27; 3,14] p-Wert: 0,8914	RR: 0,61 [0,29; 1,29] p-Wert: 0,1954
≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$	RR: N/E RD: 0,17 [0,08; 0,27] p-Wert: 0,0129	RR: 0,97 [0,30; 3,09] RD: 0,00 [-0,14; 0,14] p-Wert: 0,9585	RR: 0,97 [0,30; 3,09] p-Wert: 0,9576 RD: 0,12 [0,04; 0,20] p-Wert: 0,0041
SUE			
SUE (Gesamtraten)			
$< 40 \times 10^9/L$	RR: 0,49 [0,22; 1,09] p-Wert: 0,0754	RR: 0,61 [0,04; 9,41] p-Wert: 0,7254	RR: 0,50 [0,23; 1,07] p-Wert: 0,0750
≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$	RR: 4,91 [0,62; 38,70] p-Wert: 0,0866	RR: 0,54 [0,04; 7,18] p-Wert: 0,6384	RR: 2,08 [0,41; 10,43] p-Wert: 0,3734
SUE – SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
$< 40 \times 10^9/L$	RR: 0,18 [0,04; 0,86] RD: -0,10 [-0,20; -0,00] p-Wert: 0,0162	RR: N/A p-Wert: N/A RD: N/A	RR: 0,18 [0,04; 0,86] p-Wert: 0,0320 RD: -0,10 [-0,20; -0,00] p-Wert: 0,0413

Kohorte	Effektschätzer		
	ADAPT-1	ADAPT-2	Meta-Analyse
Therapieabbrüche aufgrund von UE			
< 40 × 10 ⁹ /L	RR: N/E RD: 0,02 [-0,01; 0,05] p-Wert: 0,3038	RR: N/A RD: N/A p-Wert: N/A	RR: N/E p-Wert: N/E RD: 0,02 [-0,01; 0,05] p-Wert: 0,1526
≥ 40 bis < 50 × 10 ⁹ /L	RR: N/A p-Wert: N/A	RR: N/A p-Wert: N/A	RR: N/A p-Wert: N/A
Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE			
In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert zeigen sich durchweg numerische Vorteile, für als schwerwiegend klassifizierte Ereignisse ist die RD statistisch signifikant zugunsten von Avatrombopag (p-Wert: 0,0367). Schwerwiegende Transfusionsreaktionen wurden dabei nur in der Placebo-Gruppe der Studie ADAPT-1 beschrieben. In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.			
AESI			
Der Anteil der Studienteilnehmer mit einem AESI (Wiederauftreten einer Thrombozytopenie, thromboembolische Ereignisse oder Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4) ist gering, es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.			
Anmerkungen und Abkürzungen:			
Dargestellt sind generell die Hauptanalysen aller Endpunkte, wobei der Fokus für die explorativen Endpunkte zur Änderung der Thrombozytenwerte auf den wesentlichen Zeitpunkten (Tag des Eingriffs, sieben Tage nach dem Eingriff) liegt. Für unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC und PT werden nur die Ereignisse gelistet, die auf Ebene der Meta-Analyse berechnet wurden, und für die ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt für das RR vorliegt.			
Für binäre Effektschätzer ist generell das RR inkl. 95 %-KI und p-Wert dargestellt, für kontinuierliche Endpunkte der HL inkl. 95 %-KI und p-Wert sowie die SMD basierend auf dem Hedges' g inkl. 95 %-KI. Konnte im Falle eines binären Endpunktes das RR nicht berechnet werden, wird zusätzlich die RD aufgeführt. Für kontinuierliche Endpunkte wurde aus methodischen Erwägungen anstatt einer Meta-Analyse eine Analyse der zusammengeführten Datensätze der Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 durchgeführt. Thrombozytenwerte werden angegeben als Wert × 10 ⁹ /L.			
AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (<i>Adverse Event of Special Interest</i>); HL: Hodges-Lehmann-Schätzer; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>); N/A: Nicht anwendbar (<i>Not Applicable</i>); N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>); PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: <i>World Health Organization</i>			

Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erhoben. In den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 hatten insgesamt zwei Studienteilnehmer unter Avatrombopag und ein Studienteilnehmer unter Placebo ein tödlich verlaufendes SUE, keiner dieser Todesfälle steht in einem Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Morbidität

Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen

Die prophylaktische Gabe von Thrombozytenkonzentrat stellt die primäre Säule des prophylaktischen und perioperativen Blutungsmanagements zur Vermeidung einer intra- oder postoperativen Blutung dar. Diese Behandlung stellt zwar den bisherigen Versorgungsstandard dar [3, 4], unterliegt jedoch Limitationen bei Wirksamkeit, Sicherheit und Verfügbarkeit [21-32]. Wie im Folgenden erläutert, ist die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen daher aus mehrfacher Hinsicht direkt patientenrelevant.

Zum einen gilt es, Thrombozytentransfusionen zu vermeiden, um Transfusions-assoziierte Komplikationen zu verhindern [3, 21, 24, 25, 32] und keine Refraktärität des Patienten gegenüber Thrombozytenkonzentraten herbeizuführen [14, 21-23, 25]. Darüber hinaus bedingt eine Thrombozytentransfusion je nach Eingriff das zusätzliche Legen eines Zugangs, einen möglicherweise längeren Krankenhausaufenthalt und gegebenenfalls mit der Transfusion verbundene Schmerzen. Dazu kommt, dass Patienten Transfusionen von Blutkomponenten von Fremdspendern im Extremfall ablehnen oder solche Spenden aufgrund von Sicherheitsbedenken als belastend empfinden können. Auch aufgrund dieser Aspekte ist eine Reduktion von Thrombozytentransfusionen als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.

Zum anderen sind Thrombozytenkonzentrate nur begrenzt verfügbar. Es gibt einen Engpass sowohl für eine flächendeckende als auch für eine zeitlich kontinuierliche Versorgung mit Pool-Präparaten [26]. Dieser Umstand wird durch besondere Situationen wie beispielsweise die Corona-Pandemie noch weiter verschärft [27-29]. Es ist nicht auszuschließen, dass andere Infektionskrankheiten oder Umstände [30] auch in der Zukunft zu ähnlichen Herausforderungen bei der Versorgung mit Blutprodukten führen. Ein sorgfältiger und effizienter Umgang mit den vorhandenen Blutspenden ist somit grundsätzlich notwendig, um möglichen Engpässen vorzubeugen, und wird bereits durch entsprechende Initiativen umgesetzt [28, 31]. Vor diesem Hintergrund sind Blutprodukte-sparende Therapiemöglichkeiten, wie beispielsweise eine Therapie mit Avatrombopag sie darstellt, als versorgungsrelevant zu betrachten.

Darüber hinaus ist auch die Vermeidung von Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen direkt patientenrelevant, da solche Rettungsmaßnahmen und insbesondere weitere invasive Eingriffe zur Eindämmung einer intra- oder postoperativen Blutung ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellen. Auch in Zusammenhang mit der kurzen Halbwertszeit der Thrombozyten ermöglicht ein von Thrombozytentransfusionen unabhängiges präoperatives Management der Patienten in der Zielpopulation insgesamt eine flexiblere und zugleich zuverlässigere Planung invasiver Eingriffe.

All diese Aspekte tragen dazu bei, dass eine Reduktion von Thrombozytentransfusionen und Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen das klinische Management von Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie und einer CLD, für die ein invasiver Eingriff geplant ist, entscheidend verbessert. Unter dem Hinweis auf die Vermeidung von Folgekomplikationen,

die nach einer Transfusion mit Blutprodukten auftreten können, wurde eine Vermeidung von Transfusionen bereits als patientenrelevant in der frühen Nutzenbewertung anerkannt [35, 36].

Wie auch auf Einzelstudienbene demonstriert die Meta-Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ über beide Kohorten hinweg einen statistisch hoch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag. In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Responder bei insgesamt 66,9 % in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 28,6 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 2,29 [95 %-KI: 1,62; 3,22; p-Wert: < 0,0001]. In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Responder bei insgesamt 88,0 % in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 35,8 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 2,51 [95 %-KI: 1,81; 3,49; p-Wert: < 0,0001]. Nahezu identische Ergebnisse werden zudem mit der Analyse der zusammengeführten Datensätze der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 erzielt [37].

Ebenfalls hoch signifikant sind die Ergebnisse des modifizierten primären Wirksamkeitsendpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“. In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Responder bei insgesamt 67,5 % in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 28,6 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 2,31 [95 %-KI: 1,64; 3,25; p-Wert: < 0,0001]. In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Responder bei insgesamt 88,9 % in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 35,8 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 2,53 [95 %-KI: 1,82; 3,52; p-Wert: < 0,0001].

Auch sämtliche weitere Sensitivitätsanalysen (PPAS-Population, *Observed Case Analysis Set*-Population, Exakter Fisher-Test) unterstützen die primäre Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes über beide Kohorten und Studien hinweg und demonstrieren so die Robustheit der Ergebnisse zur Wirksamkeit von Avatrombopag.

Bei der meta-analytischen Zusammenfassung der Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 gibt es keine Hinweise auf eine bedeutsame Heterogenität. Daher wird der Zusatznutzen von Avatrombopag für die hier dargestellten Endpunkte anhand der Meta-Analyse dieser Studien abgeleitet. Gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen, wenn eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Abs. 3 AM-NutzenV gegenüber der zVT erreicht wird. Durch eine Reduktion von Thrombozytentransfusionen und Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen wird das klinische Management der Patienten mit einer CLD erleichtert. Zum einen sind invasive Eingriffe zuverlässiger und flexibler planbar, gerade auch vor dem Hintergrund der kurzen Halbwertszeit von Thrombozyten und den Engpässen bei der Versorgung mit Thrombozytenkonzentraten. Zum anderen können eine Refraktärität der Patienten sowie schwerwiegende Transfusionsreaktionen vermieden werden.

Die Relevanz von Avatrombopag bei der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen wird durch die Studienergebnisse für schwerwiegende Transfusionsreaktionen unterstützt. Es gibt einen statistisch signifikanten Vorteil für Avatrombopag auf Ebene der SUE mit dem SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert. Dies veranschaulicht die hohe Belastung des Patienten durch Transfusionen und unterstreicht die Patientenrelevanz des primären Endpunktes der pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2.

Für die Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen ergibt sich also insgesamt eine spürbare Linderung der Erkrankung und eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen in Verbindung mit Transfusionsbedingten Reaktionen und damit ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Behandlung der Zielpopulation mit Avatrombopag.

Änderung der Thrombozytenwerte

Die Bestimmung der Thrombozytenwerte stellt nicht nur ein diagnostisches Tool zur Feststellung des Ausmaßes der Thrombozytopenie dar. Vielmehr basiert das Ausmaß des Blutungsrisikos eines Patienten sowie die präoperative Einschätzung dieses Risikos durch den behandelnden Arzt maßgeblich auf dem Thrombozytenwert. Dabei ist eine schwere Thrombozytopenie allgemein mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert. Eine Verbesserung der Thrombozytenwerte vermindert also das intra- und postoperative Blutungsrisiko und trägt gleichzeitig dazu bei, Thrombozytentransfusionen und Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen zu umgehen. Eine Behandlung mit Avatrombopag trägt somit dazu bei, dass notwendige Prozeduren bei multimorbiden Patienten mit CLD und schwerer Thrombozytopenie ermöglicht werden.

Wie auch auf Einzelstudienbene demonstriert die Meta-Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte über beide Kohorten hinweg einen statistisch hoch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag.

In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert liegt der „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten“ bei insgesamt 68,1 % in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 5,5 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 11,90 [95 %-KI: 5,03; 28,15; p-Wert: < 0,0001]. In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Responder bei insgesamt 90,6 % in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 29,9 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 2,85 [95 %-KI: 1,98; 4,10; p-Wert: < 0,0001]. Nahezu identische Ergebnisse werden zudem mit der Analyse der zusammengeführten Datensätze der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 erzielt [37].

In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert beträgt die mediane Differenz zwischen den Behandlungsgruppen für die „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“ basierend auf dem Hodges-Lehmann-Schätzer 26,50 [95 %-KI: 23,00; 30,50; p-Wert: < 0,0001], das Hedges' g unterstreicht mit einem Wert von 1,46 [95 %-KI: 1,17; 1,75] den klinisch bedeutsamen Effekt. In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert beträgt die mediane Differenz zwischen den Behandlungsgruppen 34,50

[95 %-KI: 27,50; 41,00; p-Wert: < 0,0001], auch hier unterstreicht das Hedges' g mit einem Wert von 1,46 [95 %-KI: 1,12; 1,80] den klinisch bedeutsamen Effekt.

Die explorativen Endpunkte „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“ und „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten“ unterstützen die Aussagen zur Wirksamkeit von Avatrombopag (Tabelle 4-1).

Bei der meta-analytischen Zusammenfassung der Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 gibt es keine Hinweise auf eine bedeutsame Heterogenität. Daher wird der Zusatznutzen von Avatrombopag für die hier dargestellten Endpunkte anhand der Meta-Analyse dieser Studien abgeleitet. Für kontinuierliche Endpunkte wurde aus methodischen Erwägungen anstatt einer Meta-Analyse eine Analyse der zusammengeführten Datensätze der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 durchgeführt. Dieses Vorgehen wird aufgrund des identischen Designs der Studien und der Ergebnisse der Heterogenitätstests der durchgeführten Meta-Analysen für die Wirksamkeitsendpunkte als adäquat erachtet. Gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen, wenn eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Abs. 3 AM-NutzenV gegenüber der zVT erreicht wird. Durch eine Erhöhung der Thrombozytenwerte wird das intra- und postoperative Blutungsrisiko vermindert. Gleichzeitig trägt eine solche Erhöhung dazu bei, Thrombozytentransfusionen und Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen zu umgehen.

Für die Änderung der Thrombozytenwerte ergibt sich also insgesamt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen in Verbindung mit Transfusions-bedingten Reaktionen und damit ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Behandlung der Zielpopulation mit Avatrombopag.

Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen

Für diesen Endpunkt liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor; der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis ist vergleichsweise gering. Ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht zu erwarten, da die Studienteilnehmer im Bedarfsfall Thrombozytentransfusionen erhielten. Dabei ist der Anteil der Studienteilnehmer, die im relevanten Zeitraum von der Randomisierung bis zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff eine Thrombozytentransfusion erhielten, in der Avatrombopag-Gruppe signifikant kleiner im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Ein Studiendesign, das einen Unterschied für Blutungsereignisse zwischen den Behandlungsgruppen aufzeigen könnte, wäre in Hinblick auf den Versorgungskontext in der hier relevanten Indikation ethisch nicht vertretbar.

Sicherheit

Die Gesamtraten für UE und nicht schwere UE sind für alle Kohorten zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar, es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Die meisten Ereignisse stehen dabei nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang. Bis auf die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert der Studie ADAPT-1 sind auch die Inzidenzen der schweren UE vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings

basiert der Unterschied zuungunsten von Avatrombopag in der hier genannten Kohorte auf nur sehr geringen Zahlen betroffener Studienteilnehmer. Darüber hinaus hat dieser Unterschied bei der Betrachtung von mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehenden Ereignissen keinen Bestand.

Die Inzidenz von SUE ist insgesamt gering, und in beiden Kohorten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei gab es über beide Studien hinweg nur drei Studienteilnehmer, deren SUE als in einem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend klassifiziert wurde. Bedingt durch lediglich in der Placebo-Gruppe auftretende schwerwiegende Transfusionsreaktionen liegt für die Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert der Studie ADAPT-1 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avatrombopag für das SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ vor. Dies veranschaulicht die hohe Belastung des Patienten durch Transfusionen und unterstreicht die Patientenrelevanz der Endpunkte „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ und „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“.

Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden nur für insgesamt zwei Studienteilnehmer verzeichnet.

Die Inzidenz von als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (*Adverse Event of Special Interest*, AESI) definierten Ereignissen (Wiederauftreten einer Thrombozytopenie, thromboembolische Ereignisse oder Blutungsereignisse mit einem *World Health Organization* [WHO] -Blutungsgrad 2 bis 4) ist gering, es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es wurden darüber hinaus keine Sicherheitssignale identifiziert.

Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Avatrombopag ist insgesamt vergleichbar mit Placebo [38-40]. Die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte schränken in ihrer Gesamtheit den aus den Morbiditätsendpunkten abgeleiteten beträchtlichen Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber der zVT nicht ein.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Rahmen der zulassungsbegründenden Studien wurde gezeigt, dass Avatrombopag den Anteil an Patienten, die prophylaktische Thrombozytentransfusionen vor einem invasiven Eingriff benötigen, deutlich verringert [38-40]. Dabei demonstrieren die Ergebnisse sowohl auf Einzelstudien- als auch auf Ebene der Meta-Analyse des entsprechenden primären Wirksamkeitsendpunktes und modifizierten primären Endpunktes über beide Kohorten hinweg einen statistisch hoch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag. Durch den Einsatz von Avatrombopag im Rahmen des präoperativen Managements der Patienten können somit Thrombozytentransfusionen

vermieden und die damit assoziierten, teilweise schwerwiegenden Komplikationen verhindert sowie eine bessere Planbarkeit der Eingriffe sichergestellt werden.

Die Relevanz von Avatrombopag bei der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen wird durch die Studienergebnisse für schwerwiegende Transfusionsreaktionen unterstützt. Es gibt einen statistisch signifikanten Vorteil für Avatrombopag auf Ebene der SUE mit dem SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert. Dies veranschaulicht die hohe Belastung des Patienten durch Transfusionen und unterstreicht die Patientenrelevanz des primären Endpunktes der pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2.

Die Ergebnisse zur Reduktion der Gabe von Thrombozytenkonzentrat unter Avatrombopag werden durch die Studiendaten zur Erhöhung der Thrombozytenwerte komplementiert. Auch hier ergibt sich über beide Kohorten hinweg ein statistisch hoch signifikanter und klinisch bedeutsamer Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag.

Vor einem geplanten invasiven Eingriff wird Avatrombopag über fünf Tage einmal täglich angewendet; die Behandlung wird zehn bis 13 Tage vor dem Eingriff begonnen. Dadurch erreicht ein Großteil der Patienten auch bei sehr niedrigen Ausgangswerten einen Thrombozytenwert $> 50 \times 10^9/L$ am Tag des Eingriffs, welcher nur langsam wieder absinkt [38, 40]. Somit ist das Zeitfenster für den geplanten Eingriff, in welchem die Thrombozytenwerte hoch genug sind, um das Blutungsrisiko gering zu halten, mit vier Tagen [1] breiter als bei der prophylaktischen Gabe von Thrombozytenkonzentrat, welche unmittelbar vor dem Eingriff erfolgen muss. Avatrombopag ermöglicht somit eine flexiblere und zugleich zuverlässigere Planung invasiver Eingriffe. Zudem stellt die anhaltende Wirkung von Avatrombopag über den Zeitpunkt der Operation hinaus einen Vorteil gegenüber der prophylaktischen Gabe von Thrombozytenkonzentrat dar, da Avatrombopag somit auch das Risiko für postoperative Blutungen reduzieren kann. Eine Behandlung mit Avatrombopag unterstützt so die Durchführung notwendiger Prozeduren bei multimorbiden Patienten mit einer CLD und schwerer Thrombozytopenie, die bisher nur unter erschwerten Bedingungen durchgeführt oder aus Risikoabwägungen heraus sogar vermieden wurden.

Avatrombopag zeichnet sich zudem durch ein günstiges Sicherheitsprofil aus; das Sicherheitsprofil ist mit Placebo vergleichbar [38-40]. Die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte schränken in ihrer Gesamtheit den aus den Morbiditätsendpunkten abgeleiteten Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber der zVT nicht ein.

Nicht zuletzt stellt die orale Anwendung von Avatrombopag als Tablette einen Vorteil gegenüber der aufwendigen Prozedur einer Thrombozytentransfusion dar und erleichtert somit das präoperative Management der Patienten.

Insgesamt weist Avatrombopag bei der Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gemäß den in § 5 Abs. 7

AM-NutzenV aufgeführten Kriterien auf. Dieser Nutzen basiert insbesondere auf den Ergebnissen der Morbiditätsendpunkte und der damit verbundenen spürbaren Linderung der Erkrankung, der Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen in Verbindung mit Transfusions-bedingten Reaktionen.

Die zugrundeliegende Evidenz basiert auf der meta-analytischen Zusammenfassung der qualitativ hochwertigen pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2. Studiendesign und Patientencharakteristika dieser Studien erlauben dabei eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Die Aussagen zur Wirksamkeit werden durch die Ergebnisse zur Sicherheit von Avatrombopag nicht limitiert, das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Avatrombopag ist insgesamt vergleichbar mit Placebo [38-40]. Darüber hinaus ergeben die Subgruppenanalysen keine Hinweise auf eine relevante Effektmodifikation, die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher für die Gesamtpopulation.

In der Gesamtschau der verfügbaren Evidenz ergibt sich daher für Avatrombopag bei der Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Avatrombopag (Doptelet[®]) wird angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist [1].

Eine Thrombozytopenie ist ein Krankheitsbild, das durch niedrige Thrombozytenwerte unterhalb des Normbereichs gekennzeichnet ist, also durch Werte von $< 150 \times 10^9/L$ [13, 41, 42]. Dieser Mangel kann durch verschiedene Grunderkrankungen hervorgerufen werden und idiopathisch oder immunassoziiert sein oder durch spezifische Erkrankungen wie beispielsweise eine CLD bedingt werden [13, 16, 42]. Unabhängig von der Ursache ist eine schwere Thrombozytopenie mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert [42]. Häufig ist eine Thrombozytopenie Teil des klinischen Erscheinungsbildes bei Patienten mit einer CLD [13, 16, 43]. Dabei nimmt das Ausmaß der Thrombozytopenie mit der Schwere der Lebererkrankung zu [13, 17].

Am 20.06.2019 hat die Europäische Kommission die Zulassung für Doptelet® in dieser Indikation erteilt [12]. Mit der Zulassung ist der medizinische Nutzen bereits belegt. Die Fragestellung des hier vorliegenden Moduls 4 A lautet daher:

- Welchen Zusatznutzen hat Avatrombopag bei der Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“ bei der Betrachtung von patientenrelevanten Endpunkten, die in RCT erhoben wurden?

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

Patientenpopulation

Gemäß Fachinformation [1] wird Avatrombopag eingesetzt zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist. Dabei umfasst eine CLD verschiedene Hepatopathien unterschiedlicher Ätiologie wie beispielsweise eine chronische Hepatitis B oder eine chronische Hepatitis C, alkoholische Lebererkrankungen, eine nichtalkoholische Fettleber (*Nonalcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD) und nichtalkoholische Steatohepatitiden (NASH) oder autoimmune Hepatitiden [44].

Intervention

Die Dosierung von Avatrombopag in der hier relevanten Indikation ist abhängig von dem Thrombozytenausgangswert der Patienten. Bei einem niedrigeren Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$) erhalten die Patienten fünf Tage lang einmal täglich 60 mg Avatrombopag, bei einem höheren Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$) fünf Tage lang einmal täglich 40 mg Avatrombopag. Die fünftägige Einnahme erfolgt oral und sollte zehn bis 13 Tage vor dem geplanten Eingriff initiiert werden, da die Thrombozyten in einem Zeitfenster von fünf bis acht Tagen nach der letzten Einnahme von Avatrombopag die höchste Plasmakonzentration erreichen [1].

Vergleichstherapie

Die zVT für Avatrombopag bei der Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, wurde vom G-BA als „Beobachtendes Abwarten“ festgelegt (Vorgangsnummer 2020-B-021). Dabei sollen Thrombozytentransfusionen, sofern diese indiziert sind, in beiden Studienarmen durchgeführt werden“ [2].

Endpunkte

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

- Mortalität:
 - Im Rahmen der Sicherheitsendpunkte erfasst.

- Morbidität:
 - Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen
 - Änderung der Thrombozytenwerte
 - Schweregrad der Blutungsereignisse, bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der *Bleeding Academic Research Consortium (BARC)* -Skala
- Sicherheit:
 - UE, differenziert nach Schweregrad
 - SUE
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE
 - Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE
 - AESI

Eine unmittelbare Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in diesem Anwendungsgebiet ist nicht anwendbar, da Avatrombopag nur zur Kurzzeitbehandlung für fünf Tage eingenommen wird. Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität werden daher im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt.

Studiendesign

Die Ableitung des Zusatznutzens von Avatrombopag soll auf der Basis von RCT als bestverfügbare klinische Evidenz zur Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens eines Arzneimittels basieren. Dabei entsprechen RCT gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV der Evidenzstufe Ib. In der hier vorliegenden Indikation wird Avatrombopag zur Kurzzeitbehandlung eingesetzt, die Einnahme erfolgt an fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Der invasive Eingriff soll zehn bis 13 Tage nach Therapiebeginn stattfinden [1]. Daher ergeben sich keine unmittelbaren Vorgaben für das Studiendesign in Bezug auf die Studiendauer.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer

tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

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

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

Nr.	Kriterium	Definition
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist
E2	Intervention	Avatrombopag oral; Anwendung gemäß Fachinformation
E3	Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten
E4	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt
E5	Studiendesign	Es handelt sich bei der Studie um eine RCT. Eine Einschränkung auf Basis der Studiendauer wird aufgrund des Anwendungsgebietes nicht vorgenommen.
E6	Publikationstyp	Volltextpublikation, Studienberichte oder Einträge in Studienregistern mit Ergebnisdarstellung in deutscher oder englischer Sprache

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

Nr.	Kriterium	Definition
A1	Patientenpopulation	Patientenpopulation nicht wie definiert
A2	Intervention	Intervention nicht wie definiert
A3	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie nicht wie definiert
A4	Endpunkte	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
A5	Studiendesign	Keine RCT
A6	Publikationstyp	Review-Artikel, Kongressposter, <i>Abstract</i> , <i>Survey</i> , <i>Editorial</i> , <i>Comment</i> , <i>Erratum</i> , <i>Note</i> oder <i>News</i> oder Keine Primärpublikation oder Publikation ohne verfügbare Ergebnisse oder Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation oder Publikation nicht in deutscher oder englischer Sprache verfügbar

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Population (E1/A1)

Gemäß den Angaben der Fachinformation wird Avatrombopag eingesetzt zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist [1].

Intervention (E2/A2)

Die Einnahme von Avatrombopag erfolgt oral, wobei die Dosis abhängig von dem Thrombozytenausgangswert ist. Patienten mit einem niedrigeren Thrombozytenausgangswert von $< 40 \times 10^9/L$ nehmen fünf Tage einmal täglich 60 mg Avatrombopag (3×20 mg) ein. Patienten mit einem höheren Thrombozytenausgangswert von ≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$ nehmen fünf Tage einmal täglich 40 mg Avatrombopag (2×20 mg) ein. Der Patient sollte mit der Einnahme von Avatrombopag zehn bis 13 Tage vor dem geplanten Eingriff beginnen, folglich sollte der Eingriff dann fünf bis acht Tage nach der letzten Einnahme von Avatrombopag durchgeführt werden [1]. Es werden nur Studien herangezogen, in denen Avatrombopag gemäß der Fachinformation verabreicht wurde.

Vergleichstherapie (E3/A3)

Der G-BA hat in dem hier relevanten Anwendungsgebiet „Beobachtendes Abwarten“ als zVT für Avatrombopag festgelegt. Dabei sollen Thrombozytentransfusionen in beiden Studienarmen bei Bedarf erlaubt sein [2]. Wie in verschiedenen nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen und der gängigen deutschen Praxis folgend, kann die Gabe von Thrombozytenkonzentraten sowohl prophylaktisch vor dem geplanten Eingriff als auch intra- oder postoperativ als Rettungsmaßnahme eingesetzt werden [3-9].

Endpunkte (E4/A4)

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

Studiendesign (E5/A5)

Es werden ausschließlich RCT als bestverfügbare Evidenz zur Bewertung eines Arzneimittels in Betracht gezogen. Für die Studiendauer wurden keine Vorgaben definiert, da es sich in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet um eine fünftägige Kurzzeitbehandlung handelt.

Publikationstyp (E6/A6)

Zur Bewertung der identifizierten Evidenz sind vollständige Primärquellen notwendig, um eine unverfälschte Beurteilung der Ergebnisse zu gewährleisten. Dies ist bei den in Tabelle 4-3 unter

dem Ausschlusskriterium A6 aufgezählten Publikationstypen nicht gegeben, da hier beispielsweise nur vorläufige Teilergebnisse abgebildet sind oder keine Informationen zur Methodik vorliegen. Daher werden nur Volltextpublikationen, Studienberichte oder Einträge in Studienregistern mit Ergebnisdarstellung berücksichtigt.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (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/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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.

Am 04.01.2021 wurde auf der Webseite des G-BA eine Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avatrombopag (Doptelet®) durchgeführt. Dafür wurde über die Suchmaske mit den Schlagwörtern „Avatrombopag“ und „Doptelet“ gesucht. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) wurde keine Suche auf der Internetseite des G-BA durchgeführt, da solche Studien nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wurden.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Es wurde nicht von der oben beschriebenen Methodik abgewichen. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien erfolgt sowohl auf

Studienebene als auch separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist den Abschnitten 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3 sowie in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Zur Darstellung von medizinischem Nutzen und Zusatznutzen wurden die Design-identischen pivotalen Studien ADAPT-1 und APAPT-2 herangezogen. Design, Methodik und Ergebnisse dieser Studien werden detailliert in Abschnitt 4.3.1 sowie im Anhang 4-E basierend auf den Anforderungen des CONSORT-Statements beschrieben. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die quantitative meta-analytische Zusammenfassung dieser Studien herangezogen. Genauere Angaben dazu finden sich im nachfolgenden Abschnitt 4.2.5.3.

Umsetzung der zVT in den pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

Der G-BA hat in dem hier relevanten Anwendungsgebiet „Beobachtendes Abwarten“ als zVT für Avatrombopag festgelegt. Dabei sollen Thrombozytentransfusionen in beiden Studienarmen bei Bedarf erlaubt sein [2]. Wie in verschiedenen nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen und der gängigen deutschen Praxis folgend, kann die Gabe von Thrombozytenkonzentraten sowohl prophylaktisch vor dem geplanten Eingriff als auch intra- oder postoperativ als Rettungsmaßnahme eingesetzt werden [3-9].

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.

Wie im Studienprotokoll aufgezeigt, fanden in beiden Studienarmen der pivotalen Placebo-kontrollierten Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 Visiten statt, die der engmaschigen Überwachung der Studienteilnehmer vor und nach dem invasiven Eingriff dienten. Dabei wurde der Gesundheitszustand der Studienteilnehmer vom Prüfarzt beurteilt und präoperativ auch eine Einschätzung des Blutungsrisikos unter Berücksichtigung des Thrombozytenwertes, aber auch unter Einbeziehung der Schwere des Eingriffs und des klinischen Allgemeinzustandes der Studienteilnehmer vorgenommen. Damit entspricht das Placebodesign der Studien ADAPT-1 bzw. ADAPT-2 der zVT „Beobachtendes Abwarten“. Neben verschiedenen Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen waren in beiden Studienarmen sowohl prophylaktisch als auch akut verabreichte Thrombozytentransfusionen im Bedarfsfall erlaubt. Patienten, die Blutungen während eines operativen Eingriffes erleiden, unbehandelt, d. h. ohne jegliche Rettungsmaßnahmen zu lassen, ist ethisch nicht vertretbar. Dabei gehören zu den Rettungsmaßnahmen neben Thrombozytentransfusionen weitere folgende Arzneimittel und Methoden: gefrorenes Frischplasma, Kryopräzipitat, Vitamin K (Phytonadion), Desmopressin, rekombinanter aktivierter Faktor VII, Aminocapronsäure, Tranexamsäure, Vollbluttransfusionen, Transfusionen von Erythrozytenkonzentrat sowie chirurgische Eingriffe oder interventionelle Radiologie. Insgesamt erfüllen die Studien also auch die weitergehende Ausführung des G-BA, dass „Thrombozytentransfusionen – sofern indiziert – in beiden Armen der Studie durchgeführt werden“ sollen [2].

Zusammenfassend stellen die pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 aus den hier angeführten Gründen eine adäquate Umsetzung der zVT „Beobachtendes Abwarten“ dar.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Zur Nutzenbewertung von Avatrombopag werden die im Rahmen der pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 erhobenen Daten herangezogen. Aufgrund ihres identischen Designs werden diese Studien gemeinsam dargestellt und darüber hinaus in der Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1.3 meta-analytisch zusammengefasst.

Patientencharakteristika

In die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 wurden erwachsene Patienten mit einer CLD eingeschlossen, deren mittlerer Thrombozytenausgangswert $< 50 \times 10^9/L$ betrug und bei denen ein invasiver Eingriff geplant war. Die Studienteilnehmer wurden dabei entsprechend ihrem Thrombozytenausgangswert in zwei Kohorten eingeteilt:

- Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert: $< 40 \times 10^9/L$
- Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert: ≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$

Die folgenden wesentlichen demographischen Daten und Krankheitscharakteristika wurden sowohl in der Studie ADAPT-1 als auch in der Studie ADAPT-2 erhoben und in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Thrombozytenausgangswert
- Region
- Status eines hepatozellulären Karzinoms (*Hepatocellular Carcinoma*, HCC), differenziert nach *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC)-Klassifikation
- *Model for End Stage Liver Disease* (MELD) -Score:
 - Der MELD-Score wurde ursprünglich zur Einschätzung der Dringlichkeit einer Lebertransplantation entwickelt. Dieser Score errechnet sich dabei anhand einer Formel, die die Parameter Serumbilirubin, Serumkreatinin und *International Normalized Ratio* (INR) auf Basis der Thromboplastinzeit berücksichtigt [45].
- Child-Turcotte-Pugh (CTP) -Score und die daraus abgeleiteten CTP-Stadien A bis C:
 - Wie der MELD-Score erlauben der CTP-Score und die daraus abgeleiteten CTP-Stadien erlauben eine Einschätzung der Dringlichkeit einer Lebertransplantation. Dazu werden die Parameter Serumbilirubin, Serumalbumin und Quick-Test bzw. INR erfasst. Zusätzlich werden klinische Komplikationen einer Leberzirrhose, d. h. ein Aszites sowie eine hepatische Enzephalopathie berücksichtigt [46].
- INR-Ausgangswert:
 - Der INR-Wert basiert auf dem Quick-Test und ist ein laborübergreifender und standardisierter Messwert zur Beschreibung der Blutgerinnungszeit (Thromboplastinzeit).

- Durchflussrate der Pfortader
- Krankheitsursache bezogen auf die CLD:
 - alkoholische Lebererkrankung
 - chronische Virushepatitis (chronische Hepatitis B, chronische Hepatitis C oder chronische Hepatitis B und C)
 - NASH
 - andere Krankheitsursachen

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Nutzenbewertung von Avatrombopag werden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und Sicherheit berücksichtigt. Eine unmittelbare Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist aufgrund der Kurzzeitbehandlung für fünf Tage in dem hier relevanten Anwendungsgebiet von Avatrombopag nicht anwendbar. Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden daher in klinischen Prüfungen nicht erfasst. Eine Übersicht der in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte ist in Tabelle 4-4 dargestellt. Die Operationalisierung ist dabei grundsätzlich für alle Endpunkte über beide Studien hinweg identisch.

Tabelle 4-4: Übersicht über die in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte

Endpunktkategorie	Patientenrelevante Endpunkte der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 ^a
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst.
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Studienteilnehmer, die weder eine Thrombozytentransfusion noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten ○ Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten ○ Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten
	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Thrombozytenwerte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten ○ Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs ○ Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite ○ Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten
	<ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala ○ Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff

Endpunktkategorie	Patientenrelevante Endpunkte der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 ^a
Sicherheit	• UE, differenziert nach Schweregrad
	• SUE
	• Therapieabbrüche aufgrund von UE
	• Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE
	• AESI
a: Alle Endpunkte sind über beide Studien hinweg identisch operationalisiert. AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (<i>Adverse Events of Special Interest</i>); BARC: <i>Bleeding Academic Research Consortium</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: <i>World Health Organization</i>	

Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen

Patientenrelevanz

Avatrombopag wurde zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie und einer CLD entwickelt, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist [1, 37]. Ziel dieser Entwicklung war eine alternative Therapieoption zu einer Thrombozytentransfusion mit einem im Vergleich dazu verbesserten klinischen Management der Patienten bei einem gleichzeitig minimierten Sicherheitsrisiko [37].

Dabei sind invasive Prozeduren ein regelhafter Bestandteil des klinischen Managements von Patienten mit einer CLD [13-15]. Zu solchen Eingriffen zählen beispielsweise Endoskopien und Koloskopien mit Biopsieentnahme, Pleurapunktionen, Leberbiopsien, das Anlegen eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) oder Lebertransplantationen. Des Weiteren können im Krankheitsverlauf invasive Prozeduren erforderlich sein, die nicht direkt mit der Lebererkrankung in Zusammenhang stehen, wie beispielsweise Zahnextraktionen, orthopädische oder kardiovaskuläre Eingriffe. Dabei haben diese Patienten im Fall einer schweren Thrombozytopenie ein erhöhtes Blutungsrisiko, wenn sie sich einer invasiven Prozedur unterziehen [16]. Dieses erhöhte Blutungsrisiko kann wiederum dazu führen, dass eigentlich notwendige Prozeduren wie beispielsweise eine perkutane Leberbiopsie nicht durchgeführt werden können [13, 17, 18] oder im Falle einer Blutung einer Notfallbehandlung bzw. eines weiteren Eingriffs bedürfen [19].

Die prophylaktische Gabe von Thrombozytenkonzentrat mittels Transfusion stellt die primäre Säule des prophylaktischen und perioperativen Blutungsmanagements zur Vermeidung einer intra- oder postoperativen Blutung dar. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit der Blutplättchen werden die Patienten in der Regel am Tag des Eingriffs transfundiert [20]. Diese Behandlung stellt den bisherigen Behandlungsstandard dar [3, 4], unterliegt jedoch Limitationen bei Wirksamkeit, Sicherheit und Verfügbarkeit [21-32].

So sind bei der Behandlung der Patienten mit Thrombozytenkonzentrat vor allem Transfusionsassoziierte Komplikationen einschließlich viraler oder bakterieller Infektionen zu bedenken [21, 24, 32]. Zu den verzögert auftretenden Nebenwirkungen zählen Virusinfektionen mit

Hepatitis-Viren oder HIV, welche sich trotz Testung der Thrombozytenkonzentrate nicht vollständig ausschließen lassen [3, 25]. Darüber hinaus ist ein immunologisch bedingter Refraktärzustand des Patienten gegenüber der Behandlung mit Thrombozytenkonzentrat mit bis zu 50 % eine der häufigsten Komplikationen bei wiederholten Transfusionen [21-23, 25]. Auch infolge einer Refraktärität kann es, über das allgemeine Blutungsrisiko von Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie hinaus, trotz prophylaktisch oder akut verabreichter Thrombozytentransfusionen zu schweren unkontrollierten Blutungen im Rahmen eines invasiven Eingriffs kommen [14, 21]. Es gilt daher, Thrombozytentransfusionen zu vermeiden, um einerseits Transfusions-assoziierte Komplikationen zu verhindern und andererseits eine Refraktärität des Patienten gegenüber Thrombozytenkonzentraten erst gar nicht herbeizuführen. Darin begründet sich bereits die direkte Patientenrelevanz einer Reduktion von Thrombozytentransfusionen. Darüber hinaus bedingt eine Thrombozytentransfusion je nach Eingriff das zusätzliche Legen eines Zugangs, einen möglicherweise längeren Krankenhausaufenthalt und gegebenenfalls mit der Transfusion verbundene Schmerzen. Dazu kommt, dass Patienten Transfusionen von Blutkomponenten von Fremdspendern im Extremfall ablehnen oder solche Spenden aufgrund von Sicherheitsbedenken als belastend empfinden können. Auch aufgrund dieser Aspekte ist eine Reduktion von Thrombozytentransfusionen als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.

Zudem ist, auch aufgrund der kurzen Haltbarkeit, eine adäquate Versorgung mit aus Blutspenden gewonnenem Thrombozytenkonzentrat nicht generell gegeben. So stellt beispielsweise die DGHO fest, dass ein Engpass sowohl für eine flächendeckende als auch für eine zeitlich kontinuierliche Versorgung mit Pool-Präparaten besteht [26]. Dieser Umstand wird durch besondere Situationen wie beispielsweise die Corona-Pandemie, im Rahmen derer bereits über zunehmende Knappheit von Blutkonserven berichtet wurde, noch weiter verschärft [27]. Transfusionsmediziner sprechen von einer Krise [28], und Krankenhäuser erhalten derzeit 60 % weniger Blut als bestellt [29]. Die Herausforderungen der Versorgung mit Blutprodukten ist dabei nicht auf die Corona-Pandemie beschränkt; so führte beispielsweise schon in den 1980iger Jahren die zunehmende Verbreitung der HIV-Infektion zu einem erhöhten Risiko bei der Anwendung von Blutprodukten [30]. Es ist daher nicht auszuschließen, dass andere Erkrankungen oder Umstände auch in der Zukunft zu ähnlichen Herausforderungen bei der Versorgung mit Blutprodukten führen.

Ein sorgfältiger und effizienter Umgang mit den vorhandenen Blutspenden ist somit grundsätzlich notwendig, um möglichen Engpässen vorzubeugen. Vor diesem Hintergrund wurde bereits im Jahr 2019, d. h. vor Zuspitzung durch die Corona-Pandemie, das patientenzentrierte klinische Konzept *Patient Blood Management* (PBM) entwickelt, welches verschiedene Einzelmaßnahmen für Krankenhäuser für den Umgang mit Blutprodukten vorsieht [31]. Das Ziel des PBM ist die vermehrte Nutzung fremdblutsparender Maßnahmen und ein rationaler Einsatz von Blutprodukten mit dem Ziel einer höheren Behandlungssicherheit für die Patienten sowie der Vermeidung von Engpässen. Dieser Bedarf an blutsparenden Maßnahmen bzw. alternativen, Blutprodukte-sparenden Therapieoptionen spielt in einem Gesundheitssystem, bei dem demografisch begründet langfristig abnehmende Blutspenden vorhergesagt werden [28], eine zunehmend wichtige Rolle. Vor diesem

Hintergrund sind Blutprodukte-sparende Therapiemöglichkeiten, wie beispielsweise eine Therapie mit Avatrombopag sie darstellt, als versorgungsrelevant zu betrachten.

Angesichts der hier beschriebenen Limitationen vor allem in Bezug auf die Sicherheit und Verfügbarkeit von Thrombozytenkonzentraten besteht daher insgesamt ein hoher medizinischer Bedarf der Zielpopulation für eine orale, schnell verfügbare und gleichzeitig sichere Therapiealternative zu der prophylaktischen Gabe von Thrombozytenkonzentraten [21].

Darüber hinaus ist auch die Vermeidung von Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen direkt patientenrelevant, da solche Rettungsmaßnahmen und insbesondere weitere invasive Eingriffe zur Eindämmung einer intra- oder postoperativen Blutung [19] ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellen.

Anhand der Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen, die als primärer Wirksamkeitsendpunkt in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 erfasst wurde, wird das Erreichen des primären Therapieziels von Avatrombopag in dem hier relevanten Anwendungsgebiet bemessen. Eine solche Reduktion wird als klinisch relevant eingestuft, und zu diesem Schluss kommt auch der Ausschuss für Humanarzneimittel in seinem Bewertungsbericht für Avatrombopag (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) [37].

Zusammenfassend geht eine Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen mit einer allgemeinen Verbesserung des Gesundheitszustands sowie einer Verringerung der durch diese Maßnahmen potenziell bedingten Risiken für den Patienten einher. Darüber hinaus adressiert eine Reduktion von Thrombozytentransfusionen die Problematik der begrenzten Verfügbarkeit von Thrombozytenkonzentraten in der klinischen Versorgung. Auch in Zusammenhang mit der kurzen Halbwertszeit der Thrombozyten ermöglicht ein von Thrombozytentransfusionen unabhängiges präoperatives Management der Patienten insgesamt eine flexiblere und zugleich zuverlässigere Planung invasiver Eingriffe. All diese Aspekte tragen dazu bei, dass eine Reduktion von Thrombozytentransfusionen und Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen das klinische Management von Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie und einer CLD, für die ein invasiver Eingriff geplant ist, entscheidend verbessert. Daher wird dieser Endpunkt gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV [10] bzw. nach Kapitel 5 § 3 Verfo des G-BA als patientenrelevant erachtet. Unter dem Hinweis auf die Vermeidung von Folgekomplikationen, die nach einer Transfusion mit Blutprodukten auftreten können, wurde eine Vermeidung von Transfusionen bereits als patientenrelevant in der frühen Nutzenbewertung anerkannt [35, 36].

Validität und Operationalisierung

Im klinischen Alltag werden Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie und einer CLD im Bedarfsfall nicht nur intra- und postoperativ mit Thrombozytenkonzentraten oder anderen akuten Rettungsmaßnahmen, sondern regelmäßig auch prophylaktisch mit Thrombozytenkonzentraten versorgt [3-9]. Dazu erfolgt eine präoperative Einschätzung des Blutungsrisikos unter Berücksichtigung der Schwere des Eingriffs, der Thrombozytenwerte und des klinischen Allgemeinzustandes des Patienten [3, 9].

In den pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 wurde die Gabe von Thrombozytenkonzentraten und Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen einschließlich der Anzahl der verabreichten Thrombozyteneinheiten im Prüfbogen (*Case Report Form*, CRF) dokumentiert. Dabei hat der Prüfarzt präoperativ eine Einschätzung des Blutungsrisikos unter Berücksichtigung des Thrombozytenwertes, aber auch unter Einbeziehung der Schwere des Eingriffs und des klinischen Allgemeinzustandes des Patienten vorgenommen. Dieses Vorgehen entspricht den nationalen und internationalen Leitlinien und der gängigen deutschen Praxis [3-9]. Um ein breites Spektrum invasiver diagnostischer und chirurgischer Eingriffe abzudecken, die für Patienten mit einer CLD relevant sind, wurden in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 invasive Eingriffe mit niedrigem, mittlerem oder hohem Blutungsrisiko erlaubt (siehe auch Tabelle 4-7).

Der Zeitraum für die Erfassung relevanter Thrombozytentransfusionen und Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen umfasst die Zeit von der Randomisierung eines Studienteilnehmers bis hin zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff. Dabei waren neben der prophylaktischen Gabe von Thrombozytenkonzentraten folgende Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen erlaubt: Thrombozytentransfusionen, gefrorenes Frischplasma, Kryopräzipitat, Vitamin K (Phytonadion), Desmopressin, rekombinanter aktivierter Faktor VII, Aminocapronsäure, Tranexamsäure, Vollbluttransfusion, Transfusionen von Erythrozytenkonzentrat, chirurgische Eingriffe oder interventionelle Radiologie.

Sollten keine Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen durchgeführt worden sein, wird auch das im CRF vermerkt, um die Anzahl fehlender Werte zu minimieren.

Darstellung im Dossier

- Anteil der Studienteilnehmer, die weder eine Thrombozytentransfusion noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten
- *A priori* definierte Sensitivitätsanalyse: Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten
- *Post-hoc* berechnete Analyse: Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten

Änderung der Thrombozytenwerte

Patientenrelevanz

Die Bestimmung der Thrombozytenwerte stellt nicht nur ein diagnostisches Tool zur Feststellung des Ausmaßes der Thrombozytopenie dar. Vielmehr basiert das Ausmaß des Blutungsrisikos eines Patienten sowie die präoperative Einschätzung dieses Risikos durch den behandelnden Arzt maßgeblich auf dem Thrombozytenwert [3, 9]. Dabei werden verschiedene Grenzwerte diskutiert, bei deren Unterschreitung eine Transfusion eines Thrombozytenkonzentrates angezeigt ist.

Eine schwere Thrombozytopenie ist allgemein mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert [42], und ein Mangel an Thrombozyten selbst ist Teil des klinischen Erscheinungsbildes bei Patienten mit einer CLD [13, 16, 43]. Dabei nimmt das Ausmaß der Thrombozytopenie für diese Patienten mit der Schwere der Lebererkrankung zu [13, 17].

Eine Verbesserung der Thrombozytenwerte vermindert also das intra- und postoperative Blutungsrisiko und trägt gleichzeitig dazu bei, Thrombozytentransfusionen und Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen zu umgehen. So trägt eine Erhöhung der Thrombozytenwerte dazu bei, dass notwendige Prozeduren bei multimorbiden Patienten mit CLD und schwerer Thrombozytopenie ermöglicht werden [13, 17, 18]. Daher stellt eine Verbesserung der Thrombozytenwerte auch eine Verbesserung des Gesundheitszustands sowie eine Verringerung der durch Thrombozytentransfusionen und Rettungsmaßnahmen bei intra- und postoperativen Blutungen potenziell bedingten Risiken für den Patienten dar. Daher wird dieser Endpunkt gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV [10] bzw. nach Kapitel 5 § 3 VerFO des G-BA als patientenrelevant erachtet.

Validität und Operationalisierung

Die Messung der Thrombozytenwerte erfolgte den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 routinemäßig in den lokalen Laboren.

Bei der Beurteilung der Änderung der Thrombozytenwerte ist insbesondere der Grenzwert von $\geq 50 \times 10^9/L$ am Tag des invasiven Eingriffs für die Einschätzung des Blutungsrisikos von Bedeutung [3-9]. Darauf basiert auch die Erhebung der beiden sekundären Wirksamkeitsendpunkte in den pivotalen Studien für Avatrombopag im hier relevanten Anwendungsgebiet. Gleichzeitig gilt es, eine in Stärke und Dauer kalkulierbare Erhöhung der Thrombozytenwerte zu erreichen, um das Risiko thromboembolischer Ereignisse zu minimieren. Daher sind sowohl ein Grenzwert von $\geq 200 \times 10^9/L$ als auch spätere Erhebungszeiträume wichtig für die Beurteilung von Avatrombopag.

Darstellung im Dossier

- Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte erreicht hatten
- Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs
- Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite
 - Präspezifiziert ohne Imputation fehlender Werte
 - *Post-hoc* spezifizierte Sensitivitätsanalyse basierend auf Imputation mittels *Last Observation Carried Forward* (LOCF)
 - *Post-hoc* spezifizierte Sensitivitätsanalyse basierend auf einem *Mixed Effects Model with Repeated Measures* (MMRM) -Modell ohne Imputation fehlender Werte
- Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten

Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen

Patientenrelevanz

Invasive Prozeduren sind ein regelhafter Bestandteil des klinischen Managements von Patienten mit einer CLD [13-15]. Dabei haben diese Patienten im Fall einer schweren Thrombozytopenie ein erhöhtes Blutungsrisiko, wenn sie sich einer invasiven Prozedur unterziehen [16]. Blutungen stellen eine patientenrelevante Komplikation bei invasiven Eingriffen dar, weil sich Blutungen direkt negativ auf den Gesundheitszustand des Patienten auswirken. Ein erhöhtes Blutungsrisiko kann außerdem dazu führen, dass eigentlich notwendige Prozeduren nicht durchgeführt werden können [13, 17, 18]. Darüber hinaus können Blutungskomplikationen im Rahmen eines invasiven Eingriffs eine Notfallbehandlung bzw. weitere invasive Eingriffe nach sich ziehen [19] oder unabhängig von einer solchen Rettungsmaßnahme eine verlängerte Hospitalisierung des Patienten notwendig machen.

Können Blutungsereignisse vermieden werden, führt das also insgesamt zu einer Stabilisierung des Gesundheitszustandes des Patienten. Gleichzeitig kann durch das Verhindern von schweren Blutungen eine für den Patienten potenziell lebensbedrohliche Situation vermieden werden. Die Vermeidung von Blutungsereignissen bzw. eine Reduktion des Schweregrads der Blutungsereignisse stellt daher eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar und ist somit gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV [10] bzw. nach Kapitel 5 § 3 VerfO des G-BA als patientenrelevant zu beurteilen.

Validität und Operationalisierung

In den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 wurden Blutungsereignisse anhand der WHO-Blutungsskala (Tabelle 4-5) sowie der BARC-Skala (Tabelle 4-6) erfasst.

Tabelle 4-5: Einteilung von Blutungsereignissen anhand der WHO-Blutungsskala

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

Tabelle 4-6: Einteilung von Blutungsereignissen anhand der BARC-Skala

Blutungsgrad	Beschreibung
Typ 0	Keine Blutungen
Typ 1	Geringe Blutung, die kein medizinisches Eingreifen notwendig macht
Typ 2	Leichter Blutverlust von klinischer Signifikanz – Bedarf einer medizinischen Beurteilung oder Intervention
Typ 3a	Sichtbare Blutung mit einem Hämoglobinabfall von 3 bis < 5 g/dL, die eine Transfusion erforderlich macht

Blutungsgrad	Beschreibung
Typ 3b	Sichtbare Blutung mit einem Hämoglobinabfall von ≥ 5 g/dL, die eine intravenöse Behandlung mit vasoaktiven Substanzen erforderlich macht
Typ 3c	Intrakranielle Blutung oder intraokulare Blutung, die das Sehvermögen beeinträchtigt
Typ 4	Koronararterien-Bypass (<i>Coronary Artery Bypass Graft, CABG</i>) -bedingte Blutung
Typ 5a	Wahrscheinlich tödlich verlaufende Blutung, keine Bestätigung durch Autopsie oder bildgebende Verfahren
Typ 5b	Definitiv tödlich verlaufende Blutung, sichtbare Blutung oder Bestätigung durch Autopsie oder bildgebende Verfahren

Für die Erfassung von Blutungsereignissen anhand der WHO-Blutungsskala wurde außerdem der Anteil der Studienteilnehmer erfasst, die eine Blutung mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 und damit eine Blutung von klinischer Signifikanz hatten (Tabelle 4-5).

Darstellung im Dossier

- Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala
- Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff

Sicherheit

Patientenrelevanz

Die in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Dosierung der Studienmedikation auftretenden UE sind ein wesentlicher Bestandteil der Bewertung der Sicherheit eines Arzneimittels. Diese Ereignisse sind gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV [10] bzw. nach Kapitel 5 § 3 VerFO des G-BA patientenrelevant. Unabhängig von der Patientenrelevanz werden den Vorgaben des G-BA entsprechend in diesem Dossier auch die Gesamtraten für jegliche UE sowie die Gesamtraten für nicht schwere UE dargestellt.

Validität, Operationalisierung und Darstellung im Dossier

In den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 wurden nur solche Ereignisse als UE gewertet, die während der Behandlung auftraten (*Treatment-Emergent Adverse Event, TEAE*). Dazu musste eine der folgenden Bedingungen erfüllt sein:

- UE, das während der Behandlung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung der Studienmedikation auftrat und das in der Vorbehandlungsphase (*Baseline*) nicht vorhanden war
- UE, das während der Behandlung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung der Studienmedikation erneut auftrat und das in der Vorbehandlungsphase (*Baseline*) bereits vorhanden war, aber vor der letzten Dosierung der Studienmedikation zuzüglich 30 Tage geendet hat
- UE, für das im Vergleich zum Zustand vor Behandlungsbeginn eine Verschlechterung des Schweregrads während der Behandlung und bis zu 30 Tage nach der letzten

Dosierung der Studienmedikation auftrat, wenn dieses UE kontinuierlich vorhanden war

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

Folgende UE wurden in den Studien erhoben und im hier vorliegenden Dossier dargestellt:

- UE, differenziert nach Schweregrad
- SUE
 - SUE – Gesamtraten
 - SUE – Todesfälle
 - SUE – ohne Todesfälle
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE

Darüber hinaus wurden UE auch nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und *Preferred Term* (PT) kategorisiert dargestellt. Die Kodierung erfolgte dabei nach Version 19.1 des Medizinischen Wörterbuches für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA).

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

Neben den oben genannten UE wurden als AESI folgende im Studienprotokoll von ADAPT-1 und ADAPT-2 *a priori* spezifizierte UE erfasst, die im Rahmen der Einnahme von Avatrombopag auftreten können:

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

- Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4
 - Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4 schließen UE ein, deren entsprechende PT zu dem Unter-SMQ „Blutungsbegriffe (ausschl Laborbegriffe)“ (SMQ der zweiten Ebene) gehören, und die einen WHO-Blutungsgrad von 2 bis 4 haben.

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

Statistische Methoden

Analysepopulationen

Für die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 wurden folgende Analysepopulationen für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte im Studienprotokoll präspezifiziert:

- *Full Analysis Set (FAS)*: Die FAS-Population wurde als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert, und die Studienteilnehmer wurden gemäß der Randomisierung analysiert. Diese Analysepopulation entspricht daher der *Intention To Treat (ITT)* -Population.
- *Safety Analysis Set*: Die *Safety Analysis Set*-Population wurde als Gruppe der Studienteilnehmer definiert, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und mindestens eine Sicherheitsbeurteilung nach der Dosierung hatten. Diese Population wurde gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. Diese Analysepopulation entspricht daher einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips für Sicherheitsendpunkte.

Gemäß Studienprotokoll basiert die Auswertung der in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 erhobenen Patientencharakteristika sowie der Wirksamkeitsendpunkte auf der FAS-Population. Die *Safety Analysis Set*-Population wurde für die Analyse der Sicherheitsendpunkte herangezogen.

Analyse der binären Wirksamkeitsendpunkte

Für die Hauptanalysen der binären Wirksamkeitsendpunkte werden im Dossier im Allgemeinen folgende Effektschätzer dargestellt:

- Odds Ratio (OR) und Relatives Risiko (RR) inklusive 95 %-Konfidenzintervall (KI) und adjustiert nach dem mit dem geplanten Eingriff verbundenen Blutungsrisiko
- Risikodifferenz (RD) inklusive 95 %-KI, nicht adjustiert
- p-Wert auf Basis des Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) -Tests und adjustiert nach dem mit dem geplanten Eingriff verbundenen Blutungsrisiko

Dabei waren die Berechnung der RD sowie des CMH-Tests für den primären Endpunkt, den *a priori* definierten modifizierten primären Endpunkt sowie für den ersten sekundären

Endpunkt präspezifiziert. Für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage einem geplanten Eingriff“ wurde die Berechnung des RD im Studienprotokoll *a priori* spezifiziert. Alle weiteren Effektschätzer wurden *post-hoc* für dieses Dossier berechnet.

Für den Wirksamkeitsendpunkt „Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala“ wurden *post-hoc* folgende Effektschätzer berechnet:

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

Fehlende Werte wurden wie im Statistischen Analyseplan (SAP) definiert behandelt. Wurden fehlende Werte ersetzt, erfolgt dies dabei grundsätzlich konservativ.

Analyse der kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkte

Der zweite Wirksamkeitsendpunkt „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“ wurde dem SAP entsprechend unter Verwendung des Hodges-Lehmann-Schätzers zusammen mit dem assoziierten asymptotischen (Moses) 95 %-KI berechnet. Zusätzlich erfolgt die Angabe des p-Wertes auf Basis des Wilcoxon-Rangsummentests. Für diesen Endpunkt wurden fehlende Werte mittels LOCF imputiert.

Für den explorativen Wirksamkeitsendpunkt „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“ wurden fehlende Werte entsprechend dem SAP nicht imputiert. Neben der Angabe des präspezifizierten p-Wertes auf Basis des Wilcoxon-Rangsummentests wurde darüber hinaus *post-hoc* der Hodges-Lehmann-Schätzer zusammen mit dem assoziierten asymptotischen (Moses) 95 %-KI berechnet. Als *post-hoc* definierte Sensitivitätsanalysen wurden darüber hinaus folgende Analysen vorgenommen: (a) Imputation fehlender Werte mittels LOCF und (b) Berechnung der Mittelwertdifferenz basierend auf einem MMRM-Modell ohne Imputation fehlender Werte.

Außerdem wurde für kontinuierliche Wirksamkeitsendpunkte *post-hoc* die Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) als Hedges' g inklusive des 95 %-KI berechnet. Wurde für kontinuierliche Wirksamkeitsendpunkte das Ergebnis als Hodges-Lehmann-Schätzer angegeben, so basiert die SMD auf der Differenz der Änderungen der Mittelwerte zum Ausgangswert zwischen den Behandlungsgruppen der jeweiligen Kohorte.

Analyse der Sicherheitsendpunkte

Sicherheitsendpunkte wurden im Studienbericht gemäß dem Studienprotokoll deskriptiv dargestellt. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden *post-hoc* folgende Effektschätzer berechnet:

- OR und RR inklusive 95 %-KI und adjustiert nach dem mit dem geplanten Eingriff verbundenen Blutungsrisiko

- RD inklusive 95 %-KI, nicht adjustiert
- p-Wert auf Basis des CMH-Tests und adjustiert nach dem mit dem geplanten Eingriff verbundenen Blutungsrisiko

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Für die Nutzenbewertung werden die beiden globalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 herangezogen und deren Resultate quantitativ in Form einer Meta-Analyse zusammengefasst.

Vergleichbarkeit der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

Die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 sind für die Durchführung einer Meta-Analyse geeignet, da sie ein identisches Design inklusive der diesen Studien zugrundeliegenden Fragestellung aufweisen. Das Design der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 und die Patientencharakteristika sind detailliert in Anhang 4-E sowie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Nachfolgend ist die Vergleichbarkeit der Fragestellung, der Patientenpopulation, der Intervention und Vergleichstherapie, der Endpunkte und des Studiendesigns zusammenfassend begründet.

Fragestellung

Das primäre Ziel der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 war es, die Überlegenheit von Avatrombopag gegenüber Placebo hinsichtlich einer Reduktion benötigter Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung CLD und Thrombozytopenie zu demonstrieren. Als sekundäre Ziele dieser Studien sollten die Überlegenheit von Avatrombopag gegenüber Placebo in Bezug auf die Thrombozytenwerte am Tag des Eingriffs gezeigt und die Sicherheit des Arzneimittels untersucht werden.

Patientenpopulation

Die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 weisen identische Ein- und Ausschlusskriterien auf. Die Patientencharakteristika sind darüber hinaus in beiden Studien miteinander vergleichbar (Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16).

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

Intervention und Vergleichstherapie

In beiden Studien gab es jeweils eine Kohorte mit niedrigerem bzw. höherem Thrombozytenausgangswert. Dabei erhielten Studienteilnehmer in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert einmal täglich 40 mg Avatrombopag bzw. das entsprechende Placebo für fünf Tage; Studienteilnehmer in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert erhielten einmal täglich 60 mg Avatrombopag bzw. das entsprechende Placebo (Tabelle 4-14). In den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 waren in beiden Studienarmen prophylaktische Thrombozytentransfusionen sowie identisch definierte Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen erlaubt.

Endpunkte

In beiden Studien wurden die gleichen Endpunkte auf Basis einer identischen Operationalisierung erfasst (Tabelle 4-13 und Tabelle 4-18).

Studiendesign

Bei ADAPT-1 und ADAPT-2 handelt es sich um globale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studien im Parallelgruppen-Design.

Zusammenfassung

Aufgrund des identischen Designs der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 kann davon ausgegangen werden, dass eine nur geringe Heterogenität zwischen diesen Studien besteht. Daher wurde gemäß den Vorgaben des G-BA eine quantitative meta-analytische Zusammenfassung der Studienergebnisse vorgenommen. Eine Meta-Analyse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 findet sich auch in dem Bewertungsbericht des CHMP im Rahmen der europäischen Zulassung von Avatrombopag [37].

Methodik der in diesem Dossier dargestellten Meta-Analysen

Aufgrund des identischen Designs ist nur eine geringe Heterogenität zwischen den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zu erwarten. Daher wurde die meta-analytische Zusammenfassung auf Basis eines Modells mit festen Effekten und der inversen Varianzmethode durchgeführt. Dieses Vorgehen entspricht auch den Vorgaben des G-BA und des IQWiG, insbesondere auch für die meta-analytische Zusammenfassung von weniger als fünf Studien [11]. Für die Zusammenfassung der Studienergebnisse wurden eine zweistufige IPD-Meta-Analyse getrennt nach den auf dem Thrombozytenausgangswert basierten Kohorten durchgeführt.

Eine Ausnahme dieses Vorgehens ist die Auswertung des zweiten sekundären Wirksamkeitsendpunktes „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“ und des Endpunktes „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“. Da die Verteilung des präspezifizierten Hodges-Lehmann-Schätzers unbekannt ist und daher nicht mit Sicherheit von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann, ist eine meta-analytische Zusammenfassung, die auf eben dieser Annahme basiert, nicht formal methodisch korrekt anwendbar. Stattdessen wurden die Daten der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 für die oben genannten Endpunkte getrennt nach Kohorten zu einem Datensatz zusammengefügt, für den dann der Hodges-Lehmann-Schätzer und die SMD (Hedges' g) gemeinsam berechnet

wurden [37]. Dieses Vorgehen ist dadurch begründet, dass die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 Design-identische Studien sind (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Deswegen kann davon ausgegangen werden, dass eine nur geringe Heterogenität zwischen diesen Studien besteht und eine gemeinsame Berechnung der Effektschätzer auf dem zusammengeführten Datensatz adäquat ist.

Um die Heterogenität der Studienergebnisse in Bezug auf die meta-analytische Zusammenfassung beurteilen zu können, wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 als auch ein Heterogenitätstest berechnet. Dabei erlaubt der Wert für I^2 eine grobe Einschätzung der Heterogenität, die als wahrscheinlich unbedeutend [0 % bis 40 %], mittelmäßig [30 % bis 60 %], substantiell [50 % bis 90 %] oder erheblich [75 bis 100 %] kategorisiert werden kann [11]. Maßgeblich für die Beurteilung der Heterogenität zwischen den Studien ist der auf dem Cochrans Q-Test basierende Heterogenitätstest. Die Heterogenität wird bei einem p-Wert $\geq 0,05$ als nicht bedeutsam eingestuft. In diesem Fall wird der gepoolte Effektschätzer inklusive der Konfidenzintervalle mittels Forest Plots dargestellt. Bei einem p-Wert $< 0,05$ hingegen wird von einer meta-analytischen Zusammenfassung abgesehen.

Die oben beschriebenen Berechnungen wurden mittels R (Version 4.0.2, „Taking Off Again“) und dem Package Meta (Version 4.14-0) durchgeführt. Bei der graphischen Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse als Forest Plots ist zu beachten, dass hier die Norm IEEE 754 zur Anwendung kommt, sodass die Rundung einer Nachkommastelle „5“ unter Umständen nicht der sonst üblichen kaufmännischen Aufrundung entspricht.

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.

Sensitivitätsanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt

In dem Protokoll der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 wurden folgende Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die weder eine Thrombozytentransfusion noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ *a priori* definiert:

- Analyse auf Basis der
 - *Per Protocol Set Analysis* (PPAS) -Population
 - *Observed Case Analysis*-PopulationFür eine genaue Definition dieser Populationen und zur Abgrenzung der auf der FAS-Population beruhenden primären Analyse des primären Endpunktes wird auf den Abschnitt 4.2.5.2 sowie den Anhang 4-E verwiesen.
- Berechnung des p-Wertes mittels des Exakten Fisher-Tests
- Modifizierter primärer Endpunkt: Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten

Die Darstellung der Ergebnisse auf Basis der PPAS- und *Observed Case Analysis*-Population sowie des Exakten Fisher-Tests erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1 zusammenfassend.

Die Darstellung der Einzelkomponente „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ erfolgt hingegen gemäß den Anforderungen des IQWiG in vollem Umfang [11]. Zusätzlich wurde dementsprechend auch die zweite Einzelkomponente des primären Endpunktes auf Basis der FAS-Population *post-hoc* berechnet und ausführlich in diesem Dossier dargestellt:

- Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten

Sensitivitätsanalysen für Sicherheitsendpunkte

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

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

Dabei wurden die hier aufgelisteten PT von der Analyse ausgeschlossen: Analblutung, Blut im Urin nachweisbar, Bindehautblutung, Ekchymose, Epistaxis, Magenblutung, Gastrointestinalblutung, Zahnfleischbluten, Hämarthrose, Hämatemesis, Hämaturie, Hämorrhoidalblutung, Ösophagusblutung, Ösophagusvarizen mit Blutung, Petechien, Blutung nach einem Eingriff, Eingriffsbedingte Hämorrhagie, Blutung an der Punktionsstelle, Purpura, Rektalblutung, Zahnhöhlenblutung, Blutung an der Gefäßpunktionsstelle und Thrombozytenzahl vermindert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Präspezifizierte und *post-hoc* berechnete Subgruppenanalysen

Im Protokoll der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 wurden *a priori* die folgenden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt definiert und im Studienbericht dargestellt:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 bis < 75 Jahre / ≥ 75 Jahre; die im Studienbericht vorgenommene Unterteilung der Altersgruppe ≥ 65 Jahre in ≥ 65 bis < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre war nicht präspezifiziert)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Ethnie (weiß / schwarz / asiatisch / andere)
- Region (im Studienbericht vorgenommene Unterteilung: Nordamerika / Europa / Ostasien / Rest der Welt)
- Krankheitsschwere bzw. Krankheitsstadium:
 - Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko (niedrig / mittel / hoch)
 - MELD-Score (< 10 / ≥ 10 bis ≤ 14 / > 14)
 - CTP-Stadium (A / B / C)
- Krankheitsursache (alkoholische Lebererkrankung / chronische virale Erkrankung [im Studienbericht als chronische virale Hepatitis, d. h. chronische Hepatitis B, chronische Hepatitis C und chronische Hepatitis B und C dargestellt] / NASH / andere)

Darüber hinaus wurde für mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE eine deskriptive Statistik basierend auf dem HCC-Status (ja / nein) präspezifiziert.

Neben den hier genannten *a priori* definierten Subgruppen wurden *post-hoc* keine weiteren Subgruppen im Studienbericht dargestellt. Den Anforderungen des G-BA entsprechend wurden die oben aufgeführten Subgruppen *post-hoc* für alle patientenrelevanten Endpunkte auf Basis der meta-analytischen Zusammenfassung berechnet.

Wahl der Subgruppen und ihrer Trennpunkte

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

Den Vorgaben des G-BA nach zu berücksichtigende Subgruppen

Geschlecht, Alter und Region

Gemäß den Vorgaben des G-BA werden Subgruppenanalysen für die Untersuchung potenzieller Effektmodifikationen bezüglich der Faktoren Geschlecht, Alter und Zentrums- und Ländereffekten durchgeführt. Dabei wird der Faktor Zentrums- und Ländereffekte auf Basis der Subgruppe Region operationalisiert. Die Trennpunkte für diese Subgruppe war nicht präspezifiziert, sondern wurde den Studiendaten entsprechend ausgewählt. Die Merkmalsausprägungen der Subgruppe Alter wurden derart vorgenommen, dass sie die relevante Altersgruppe der Erwachsenen zwischen 18 bis 64 Jahre und der geriatrischen Patienten abdeckt. Im Studienbericht wurde eine weitere Unterteilung der Altersgruppe ≥ 65 Jahre in ≥ 65 bis < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre vorgenommen, um besonders die Patientenpopulation ≥ 75 Jahre zu berücksichtigen [47].

Krankheitsschwere bzw. Krankheitsstadium

Gemäß den Vorgaben des G-BA erfolgte eine Untersuchung möglicher Effektmodifikationen basierend auf der Krankheitsschwere bzw. dem Krankheitsstadium. Die entsprechenden Subgruppen wurden dabei anhand des mit dem Eingriff verbundenen Blutungsrisikos durchgeführt. Zusätzlich wurde auch die Schwere der Grunderkrankung CLD anhand des MELD-Scores, des CTP-Stadiums sowie des HCC-Status berücksichtigt. Die Beurteilung der Krankheitsschwere ist dabei insbesondere auch relevant, da die Ausprägung der Thrombozytopenie mit der Schwere der CLD zunimmt [13, 17].

Blutungsrisiko:

Um ein breites Spektrum invasiver diagnostischer und chirurgischer Eingriffe abzudecken, die für Patienten mit einer CLD relevant sind, wurden in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 invasive Eingriffe mit niedrigem, mittlerem oder hohem Blutungsrisiko erlaubt (Tabelle 4-7). Die Einschätzung des jeweils damit verbundenen Blutungsrisikos erfolgte anhand der von Malloy et al. entwickelten Konsensus-Leitlinie [48] sowie mit Hilfe der Einschätzung durch klinische Experten. Das mit dem geplanten Eingriff verbundene Blutungsrisiko wurde dabei auch als Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung der Patienten innerhalb der Kohorten in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 berücksichtigt.

Tabelle 4-7: Blutungsrisiko der erlaubten invasiven Eingriffe in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

Mit dem Eingriff assoziiertes Blutungsrisiko	Erlaubte invasive Eingriffe
Niedriges Blutungsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • Parazentese • Thorakozentese (Pleurapunktion) • Gastrointestinale Endoskopie mit oder ohne geplante Biopsie, Koloskopie, Polypektomie oder Varizen-Bandligatur
Mittleres Blutungsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • Leberbiopsie • Bronchoskopie mit oder ohne geplante Biopsie • Alkoholablation oder Chemoembolisation bei HCC
Hohes Blutungsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • Gefäßkatheter (einschließlich rechtsseitiger Eingriffe bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie) • Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt • Zahnärztliche Eingriffe • Renale Biopsie • Biliäre Interventionen • Platzierung eines Nephrostomiekatheters • Radiofrequenzablation • Laparoskopische Eingriffe
HCC: Hepatozelluläres Karzinom (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>)	

MELD-Score:

Als ein Maß zur Beurteilung der Schwere der Grunderkrankung wurde der MELD-Score herangezogen. Dieser Wert wurde ursprünglich für die Einschätzung der Dringlichkeit einer Lebertransplantation entwickelt und errechnet sich anhand einer Formel, die die Parameter Serumbilirubin, Serumkreatinin und INR auf Basis der Thromboplastinzeit berücksichtigt [45]. Der MELD-Score liegt zwischen sechs und maximal 40 Punkten. Ein niedriger Wert bedeutet hierbei, dass die Wahrscheinlichkeit, die nächsten drei Monate zu überleben, vergleichsweise hoch ist. Dagegen impliziert ein hoher MELD-Score eine geringe Wahrscheinlichkeit, die nächsten drei Monate ohne eine Lebertransplantation zu überleben [49]. Folglich haben Patienten mit einem MELD-Score > 24 eine vergleichsweise schlechte Prognose. Sie wurden daher nicht in die klinische Prüfung eingeschlossen. Basierend auf ihrem MELD-Score wurden die Patienten in unterschiedliche Kategorien (< 10 / ≥ 10 bis ≤ 14 / > 14) unterteilt, die weitestgehend den CTP-Stadien A, B bzw. C entsprechen [50].

CTP-Stadium:

Als ein weiteres Maß zur Beurteilung der Schwere der Grunderkrankung wurde der CTP-Score in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 erfasst und die Patienten dem jeweiligen Wert entsprechend den CTP-Stadien A, B oder C zugeordnet. Dabei erlaubt der CTP-Score wie auch der MELD-Score eine Einschätzung der Dringlichkeit einer Lebertransplantation. Dazu werden die Parameter Serumbilirubin, Serumalbumin und Quick-Test bzw. INR erfasst. Zusätzlich werden klinische Komplikationen einer Leberzirrhose, d. h. ein Aszites sowie eine hepatische Enzephalopathie berücksichtigt [46]. Anhand dieser insgesamt fünf Variablen wird eine Gesamtpunktzahl berechnet, wobei je nach Schweregrad jeweils ein bis drei Punkte vergeben werden. So ergibt sich insgesamt ein CTP-Score von fünf bis maximal 15 Punkten. Die Einteilung in die Stadien A, B und C basiert dabei auf dem folgenden Schema: fünf bis sechs Punkte entsprechen dem Stadium A, sieben bis neun Punkte dem Stadium B, und zehn bis 15 Punkte dem Stadium C. Dabei verschlechtert sich die Prognose des Patienten zunehmend von Stadium A bis C [46].

HCC-Status:

Als weiteres Maß zur Beurteilung der Krankheitsschwere wurde der HCC-Status der Patienten erfasst. Bei Patienten mit malignen Erkrankungen besteht ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse, das mit fortschreitendem Tumorstadium zunimmt. Daher wurde eine Subgruppenanalyse für den HCC-Status *a priori* für die Auswertung thromboembolischer Ereignisse im Rahmen der UE spezifiziert. Der HCC-Status wurde darüber hinaus als Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung der Studienteilnehmer innerhalb der Kohorten in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 herangezogen.

Weitere Subgruppen

Ethnie

Abhängig von der Ethnie können unter anderem Unterschiede bei der Wirkung eines Arzneimittels, beispielsweise bedingt durch bestimmte genetische Polymorphismen,

beobachtet werden [51]. Die Einteilung wurde entsprechend der erwarteten Patientenpopulation vorgenommen.

Krankheitsursache

Es ist nicht auszuschließen, dass abhängig von der Krankheitsursache ein unterschiedliches Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung zu beobachten ist. Daher wurde in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 eine Subgruppenanalyse basierend auf der Krankheitsursachen einer CLD durchgeführt. Mit den Merkmalsausprägungen alkoholische Lebererkrankung, chronische Virushepatitis sowie NASH sind die Hauptursachen einer CLD in Deutschland erfasst [52].

Eingesetzte Methodik und Darstellung der Subgruppenanalysen

Gemäß den Vorgaben des G-BA werden Effektmodifikationen für die Hauptanalyse patientenrelevanter Endpunkte auf Ebene der Meta-Analyse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 dargestellt. Alle *a priori* definierten Subgruppen wurden für die Subgruppenanalyse berücksichtigt, und fehlende Subgruppenanalysen wurden bei Bedarf *post-hoc* nachberechnet. Dabei wurden die in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargelegten Grenzwerte zur Patienten- und Ereignisanzahl auf Ebene der meta-analytischen Zusammenfassung bzw. auf Ebene der zusammengefassten Datensätze angewendet. Weiterhin wurden Subgruppenanalysen für UE, schwere UE und SUE auf Ebene der *System Organ Class* nach MedDRA (SOC) und PT nur berechnet, wenn diese auf Ebene der Meta-Analyse für die Gesamtpopulation im Dossier dargestellt wurden und für diese Population darüber hinaus ein statistisch signifikanter Effekt beobachtet wurde. Auch dieses Vorgehen entspricht den Vorgaben des G-BA.

Um abzuschätzen, ob eine Effektmodifikation signifikant ist, wurden gemäß den Vorgaben des G-BA für jede Subgruppenanalyse *post-hoc* ein Interaktions-p-Wert auf Basis des RR oder der SMD berechnet. Dabei gilt ein Test dann als signifikant, wenn der Interaktions-p-Wert $< 0,05$ ist. In diesem Fall werden die Ergebnisse der Subgruppe in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Bei einem nicht statistisch signifikanten Interaktionsterm werden die Subgruppenanalysen separat in Anhang 4-H dieses Moduls abgelegt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

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

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

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

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennie AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *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.*

Im Rahmen dieses Dossiers wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-8: 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
E5501-G000-202	Nein (supportiv)	Ja	Abgeschlossen	Bis zu 8 Tage + <i>Follow-Up</i> 30 Tage nach der letzten Studienmedikation	Avatrombopag: <ul style="list-style-type: none"> • 1G-Formulierung mit 100 mg Initialdosis und 20 mg, 40 mg oder 80 mg Folgedosierung an Tag 2 bis Tag 7 oder • 2G-Formulierung mit 80 mg Initialdosis und 10 mg Folgedosierung an Tag 2 bis 7 oder 20 mg Folgedosierung an Tag 2 bis Tag 4 mit anschließendem Placebo an Tag 5 bis Tag 7 oder entsprechendes Placebo
E5501-J081-204	Nein (supportiv)	Ja	Abgeschlossen	Gesamtdauer 35 Tage inkl. <i>Follow-Up</i>	Avatrombopag: <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert: 20 mg, 40 mg oder 60 mg an Tag 1 bis Tag 5, ggfs. mit entsprechendem Placebo oder • Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert: 20 mg oder 40 mg an Tag 1 bis Tag 5, ggfs. mit entsprechendem Placebo oder entsprechendes Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ADAPT-1 (E5501-G000-310)	Ja	Ja	Abgeschlossen	Gesamtdauer 35 Tage inkl. <i>Follow-Up</i>	Avatrombopag: <ul style="list-style-type: none"> Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert: 60 mg der 2G-Formulierung an Tag 1 bis Tag 5 oder Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert: 40 mg der 2G-Formulierung an Tag 1 bis Tag 5 oder entsprechendes Placebo
ADAPT-2 (E5501-G000-311)	Ja	Ja	Abgeschlossen	Gesamtdauer 35 Tage inkl. <i>Follow-Up</i>	Avatrombopag: <ul style="list-style-type: none"> Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert: 60 mg der 2G-Formulierung an Tag 1 bis Tag 5 oder Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert: 40 mg der 2G-Formulierung an Tag 1 bis Tag 5 oder entsprechendes Placebo
1G-Formulierung: Tablettenformulierung der ersten Generation; 2G-Formulierung: Tablettenformulierung der zweiten Generation					

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

Die in Tabelle 4-8 aufgeführten Angaben bilden den Studienstatus zum 04.01.2021 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
E5501-G000-202	<p>Der Hauptgrund für die Nichtberücksichtigung der Studie E5501-G000-202 ist die abweichende Dosierung der Studienteilnehmer im Vergleich zur zugelassenen Dosierung im hier relevanten Anwendungsgebiet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1G-Formulierung ist nicht Teil der Zulassung. • Eine Initialdosis ist nicht Teil der Zulassung. • Eine Dosierungsdauer bis zu sieben Tage ist nicht Teil der Zulassung. • Die Dosierung erfolgte im Gegensatz zur Zulassung unabhängig von dem Thrombozytenausgangswert. • Die Dosierungen 10 mg, 20 mg und 80 mg sind nicht Teil der Zulassung. <p>Weitere Gründe für die Nichtberücksichtigung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der geplante invasive Eingriff konnte bereits ein bis vier Tage nach der letzten Dosierung stattfinden. Laut Zulassung ist der Eingriff jedoch erst fünf bis acht Tage nach der letzten Einnahme von Avatrombopag durchzuführen. • Im Gegensatz zur Zulassung von Avatrombopag konnte die Patientenpopulation laut Einschlusskriterien auch Patienten mit einem Thrombozytenwert von $57,5 \times 10^9/L$ umfassen, Patienten mit einem Thrombozytenwert $< 10 \times 10^9/L$ waren hingegen von der Studie ausgeschlossen.
E5501-J081-204	<p>Die Hauptgründe für die Nichtberücksichtigung der Studie E5501-J081-204 mit ausschließlich japanischen Studienteilnehmern sind folgende Abweichungen im Vergleich zur Zulassung von Avatrombopag:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein geplanter invasiver Eingriff war nicht Teil der Einschlusskriterien. Dementsprechend hatten nur 50 % der in dieser Studie insgesamt behandelten Studienteilnehmer einen invasiven Eingriff. • Die Dosierung entspricht nur teilweise der zugelassenen Dosierung. So wurden Studienteilnehmer mit einem niedrigerem Thrombozytenausgangswert nicht nur auf 60 mg Avatrombopag, sondern auch auf eine Dosierung mit 20 mg bzw. 40 mg Avatrombopag randomisiert. Bei Studienteilnehmern mit einem höherem Thrombozytenausgangswert war eine Randomisierung nicht nur auf 40 mg, sondern auch auf 20 mg Avatrombopag möglich. • Zusammenfassend hatten nur 20 % der zehn Studienteilnehmer mit einem Thrombozytenausgangswert $< 40 \times 10^9/L$, die mit 60 mg Avatrombopag behandelt wurden, einen invasiven Eingriff. Bei den acht Studienteilnehmern mit einem Thrombozytenausgangswert ≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$, die mit 40 mg Avatrombopag behandelt wurden, hatten 62,5 % einen invasiven Eingriff. In der Placebo-Gruppe hatten 63,6 % der Studienteilnehmer einen invasiven Eingriff.
1G-Formulierung: Tablettenformulierung der ersten Generation	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie

viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

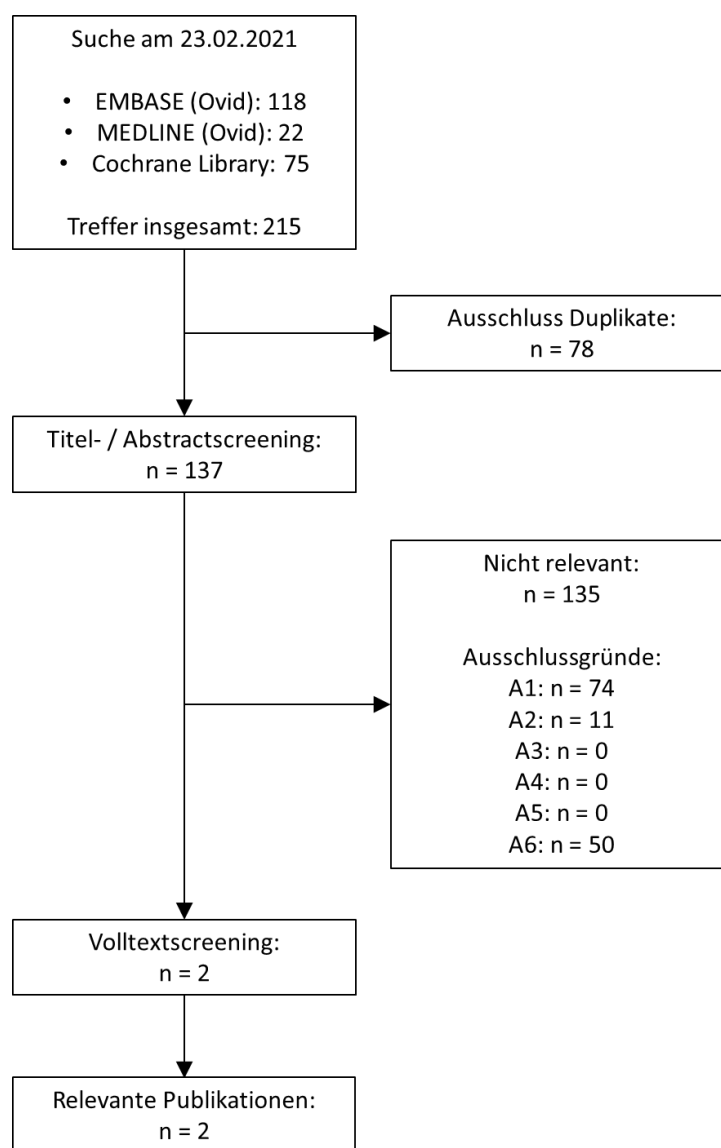


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Am 23.02.2021 wurde eine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt. Die für die jeweiligen Datenbanken angepasste Suchstrategie ist in Anhang 4-A dokumentiert. Nach Ausschluss von Dubletten konnten auf Basis der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zwei relevante Treffer [38, 40] identifiziert werden (Abbildung 4-1).

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 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-10: 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)
ADAPT-1	<ul style="list-style-type: none"> clinicaltrials.gov (NCT01972529) [53, 54] EU-CTR (2013-000965-34) [55, 56] WHO ICTRP (NCT01972529) [57] 	Ja	Ja	Abgeschlossen
ADAPT-2	<ul style="list-style-type: none"> clinicaltrials.gov (NCT01976104) [58, 59] EU-CTR (2013-000934-36) [60, 61] WHO ICTRP (NCT01976104, JPRN-JapicCTI-142746) [62-64] 	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.

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

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

Am 04.01.2021 bzw. 11.03.2021 wurde eine Suche in den in Tabelle 4-10 aufgeführten Studienregistern durchgeführt. Die für die jeweiligen Studienregister angepasste Suchstrategie ist in Anhang 4-B dokumentiert.

Für die in diesem Anwendungsgebiet relevanten Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 konnten bei einer am 04.01.2021 durchgeführten Suche auf dem Suchportal der EMA keine Einträge identifiziert werden. Bei einer ebenfalls am 04.01.2021 durchgeführten Suche in der AMIS-Datenbank konnten die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 identifiziert werden, es lagen allerdings keine Ergebnisberichte vor.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) 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 4-11: 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)
ADAPT-1	-	Ja	Ja	Ja
ADAPT-2	-	Ja	Ja	Ja

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert^e						
ADAPT-1 (E5501-G000-310)	Ja	Ja	Nein	Ja [65]	Ja [53-57]	Ja [38-40]
ADAPT-2 (E5501-G000-311)	Ja	Ja	Nein	Ja [66]	Ja [58-64]	Ja [38-40]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Wie in Abschnitt 4.2.5.1 dargestellt, stellt das Studiendesign der pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 eine adäquate Umsetzung der vom G-BA bestimmten zVT dar [2].</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte; weitere patientenrelevante Endpunkte
ADAPT-1	Phase III (RCT), multi-zentrisch randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit CLD ≥ 18 Jahre • Patienten mit einem mittleren Thrombozytenausgangswert von weniger als $50 \times 10^9/L$ • Patienten, bei denen ein Eingriff geplant war und die nach Meinung des Prüfarztes eine Thrombozytentransfusion benötigt hätten, um ein mit dem Eingriff assoziiertes Blutungsrisiko zu adressieren, es sei denn, es gab einen klinisch signifikanten Anstieg des Thrombozytenwertes im Vergleich zum Ausgangswert 	<p>Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: N = 48 • Avatrombopag 60 mg: N = 90 <p>Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: N = 34 • Avatrombopag 40 mg: N = 59 	<p>Prä-Randomisierungsphase: Umfasst 1 Screening-Visite, die von Tag -14 bis Tag -1 stattfand (Visite 1)</p> <p>Randomisierungsphase: Umfasst den Ausgangszeitpunkt (Visite 2), den Behandlungszeitraum (Visite 3) und den Tag des Eingriffs (Visite 4)</p> <p>Follow-Up-Phase: Umfasst 2 Visiten: Visite 5 (7 Tage nach dem Tag des Eingriffs) und Visite 6 (30 Tage nach der letzten Studienmedikation)</p>	<p>Ort</p> <p>Multizentrisch; 75 Standorte in den folgenden Ländern: Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, China, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Südkorea, Polen, Portugal, Spanien, Taiwan, Thailand, Vereinigtes Königreich (UK), Vereinigte Staaten von Amerika (USA)</p> <p>Zeitraum</p> <p>Studienbeginn: 27.02.2014 Studienende: 26.01.2017</p>	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt und Einzelkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer, die weder eine Thrombozytentransfusion oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten • Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten • Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten • Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs <p>Explorative Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite • Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$,

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

						<p>$\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala • Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff <p>Sicherheitsendpunkte</p>
ADAPT-2	Phase III (RCT), multi-zentrisch randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit CLD ≥ 18 Jahre • Patienten mit einem mittleren Thrombozytenausgangswert von weniger als $50 \times 10^9/L$ • Patienten, bei denen ein Eingriff geplant war und die nach Meinung des Prüfarztes eine Thrombozytentransfusion benötigt hätten, um ein mit dem Eingriff assoziiertes Blutungsrisiko zu adressieren, es sei denn, es gab einen klinisch signifikanten Anstieg des 	<p>Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: N = 43 • Avatrombopag 60 mg: N = 70 <p>Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: N = 33 • Avatrombopag 40 mg: N = 58 	<p>Prä-Randomisierungsphase: Umfasst 1 Screening-Visite, die von Tag -14 bis Tag -1 stattfand (Visite 1)</p> <p>Randomisierungsphase: Umfasst den Ausgangszeitpunkt (Visite 2), den Behandlungszeitraum (Visite 3) und den Tag des Eingriffs (Visite 4)</p> <p>Follow-Up-Phase: Umfasst 2 Visiten: Visite 5 (sieben Tage nach dem Tag</p>	<p>Ort</p> <p>Multizentrisch; 74 Standorte in den folgenden Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Japan, Mexiko, Rumänien, Russland, Spanien, USA</p> <p>Zeitraum</p> <p>Studienbeginn: 05.12.2013</p> <p>Studienende: 30.01.2017</p>	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt und Einzelkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer, die weder eine Thrombozytentransfusion oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten • Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten • Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten • Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs

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

<p>Thrombozytenwertes im Vergleich zum Ausgangswert</p>	<p>des Eingriffs) und Visite 6 (30 Tage nach der letzten Studienmedikation)</p>	<p>Explorative Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite • Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten • Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala • Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff <p>Sicherheitsendpunkte</p>
<p>BARC: <i>Bleeding Academic Research Consortium</i>; WHO: <i>World Health Organization</i></p>		

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

Studie	Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)	Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $50 \times 10^9/L$)
ADAPT-1 / ADAPT-2	<ul style="list-style-type: none"> • Orale Einnahme von einmal täglich 60 mg Avatrombopag (3 × 20 mg-Tabletten; 2G-Formulierung) an den Tagen 1 bis 5 oder <ul style="list-style-type: none"> • Orale Einnahme einmal täglich des entsprechenden Placebos (3 Tabletten) an den Tagen 1 bis 5 	<ul style="list-style-type: none"> • Orale Einnahme von einmal täglich 40 mg Avatrombopag (2 × 20 mg-Tabletten; 2G-Formulierung) an den Tagen 1 bis 5 oder <ul style="list-style-type: none"> • Orale Einnahme einmal täglich des entsprechenden Placebos (2 Tabletten) an den Tagen 1 bis 5
2G-Formulierung: Tablettenformulierung der zweiten Generation		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ADAPT-1						
	Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert		Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert		Gesamt	
	Placebo (N = 48)	Avatrombopag (N = 90)	Placebo (N = 34)	Avatrombopag (N = 59)	Placebo (N = 82)	Avatrombopag (N = 149)
Alter [Jahre]						
MW (SD)	55,1 (11,02)	55,6 (9,12)	57,8 (11,05)	57,5 (10,06)	56,2 (11,04)	56,4 (9,51)
Altersgruppen [n (%)]						
< 65 Jahre	41 (85,4)	77 (85,6)	24 (70,6)	44 (74,6)	65 (79,3)	121 (81,2)
≥ 65 bis < 75 Jahre	6 (12,5)	12 (13,3)	8 (23,5)	14 (23,7)	14 (17,1)	26 (17,4)
≥ 75 Jahre	1 (2,1)	1 (1,1)	2 (5,9)	1 (1,7)	3 (3,7)	2 (1,3)
Geschlecht [n (%)]						
Männlich	32 (66,7)	65 (72,2)	24 (70,6)	37 (62,7)	56 (68,3)	102 (68,5)
Weiblich	16 (33,3)	25 (27,8)	10 (29,4)	22 (37,3)	26 (31,7)	47 (31,5)
Ethnie [n (%)]						
Weiß	28 (58,3)	50 (58,1)	19 (55,9)	31 (54,4)	47 (57,3)	81 (56,6)
Schwarz	0	3 (3,5)	0	2 (3,5)	0	5 (3,5)
Japanisch	0	0	0	0	0	0
Chinesisch	4 (8,3)	7 (8,1)	4 (11,8)	9 (15,8)	8 (9,8)	16 (11,2)
Koreanisch	7 (14,6)	16 (18,6)	8 (23,5)	12 (21,1)	15 (18,3)	28 (19,6)
Asiatisch, weitere	7 (14,6)	9 (10,5)	3 (8,8)	3 (5,3)	10 (12,2)	12 (8,4)

ADAPT-1						
	Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert		Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert		Gesamt	
	Placebo (N = 48)	Avatrombopag (N = 90)	Placebo (N = 34)	Avatrombopag (N = 59)	Placebo (N = 82)	Avatrombopag (N = 149)
Andere Ethnie	2 (4,2)	1 (1,2)	0	0	2 (2,4)	1 (0,7)
Fehlende Werte ^a	0	4	0	2	0	6
Thrombozytenausgangswert [$\times 10^9/L$]						
n	48	89	34	58	82	147
MW (SD)	30,7 (7,12)	31,1 (7,30)	44,9 (3,11)	44,3 (2,76)	36,6 (9,10)	36,3 (8,76)
Median	32,3	33,0	44,3	44,0	37,5	38,0
Min; Max	11,5; 44,5	10; 40	40,5; 50,5	40; 49,5	11,5; 50,5	10; 49,5
Thrombozytenausgangswert [$\times 10^9/L$]						
< 40	47 (97,9)	88 (98,9)	0	0	47 (57,3)	88 (59,9)
≥ 40 bis < 50	1 (2,1)	1 (1,1)	33 (97,1)	58 (100,0)	34 (41,5)	59 (40,1)
≥ 50	0	0	1 (2,9)	0	1 (1,2)	0
Fehlende Werte ^a	0	1	0	1	0	2
Region [n (%)]						
Nord-amerika	10 (20,8)	21 (23,3)	6 (17,6)	10 (16,9)	16 (19,5)	31 (20,8)
Europa	18 (37,5)	31 (34,4)	12 (35,3)	24 (40,7)	30 (36,6)	55 (36,9)
Ostasien	17 (35,4)	30 (33,3)	15 (44,1)	24 (40,7)	32 (39,0)	54 (36,2)
Rest der Welt	3 (6,3)	8 (8,9)	1 (2,9)	1 (1,7)	4 (4,9)	9 (6,0)
HCC-Status [n (%)]						
Ja	11 (22,9)	21 (23,6)	7 (20,6)	17 (29,3)	18 (22,0)	38 (25,9)
BCLC-Grad 0	0	3 (3,4)	1 (2,9)	1 (1,7)	1 (1,2)	4 (2,7)
BCLC-Grad A	4 (8,3)	13 (14,6)	3 (8,8)	10 (17,2)	7 (8,5)	23 (15,6)
BCLC-Grad B	7 (14,6)	5 (5,6)	3 (8,8)	6 (10,3)	10 (12,2)	11 (7,5)
Nein	37 (77,1)	68 (76,4)	27 (79,4)	41 (70,7)	64 (78,0)	109 (74,1)
Fehlende Werte ^a	0	1	0	1	0	2

ADAPT-1						
	Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert		Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert		Gesamt	
	Placebo (N = 48)	Avatrombopag (N = 90)	Placebo (N = 34)	Avatrombopag (N = 59)	Placebo (N = 82)	Avatrombopag (N = 149)
MELD-Score [n (%)]						
< 10	19 (39,6)	31 (34,8)	15 (44,1)	19 (32,8)	34 (41,5)	50 (34,0)
≥ 10 bis ≤ 14	20 (41,7)	44 (49,4)	16 (47,1)	28 (48,3)	36 (43,9)	72 (49,0)
> 14	9 (18,8)	14 (15,7)	3 (8,8)	11 (19,0)	12 (14,6)	25 (17,0)
Fehlende Werte ^a	0	1	0	1	0	2
CTP-Stadium [n (%)]						
A	30 (62,5)	49 (55,1)	20 (60,6)	31 (53,4)	50 (61,7)	80 (54,4)
B	17 (35,4)	38 (42,7)	12 (36,4)	22 (37,9)	29 (35,8)	60 (40,8)
C	1 (2,1)	2 (2,2)	1 (3,0)	5 (8,6)	2 (2,5)	7 (4,8)
Fehlende Werte ^a	0	1	1	1	1	2
INR-Ausgangswert						
n	48	83	29	57	77	140
MW (SD)	1,3 (0,22)	1,2 (0,22)	1,2 (0,15)	1,2 (0,17)	1,2 (0,20)	1,2 (0,20)
Median	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Min; Max	1; 2,4	1; 2,1	1; 1,6	1; 1,7	1; 2,4	1; 2,1
INR-Ausgangswert [n (%)]						
≤ 1,6	47 (97,9)	78 (94,0)	29 (100,0)	55 (96,5)	76 (98,7)	133 (95,0)
> 1,6	1 (2,1)	5 (6,0)	0	2 (3,5)	1 (1,3)	7 (5,0)
Fehlende Werte ^a	0	7	5	2	5	9
Durchflussrate der Pfortader [cm/s]						
n	46	87	33	57	79	144
MW (SD)	18,6 (5,74)	19,0 (7,08)	20,5 (9,83)	20,8 (7,77)	19,4 (7,72)	19,7 (7,39)
Krankheitsursache [n (%)]						
Alkoholische Lebererkrankung	7 (14,6)	13 (14,6)	2 (5,9)	11 (19,3)	9 (11,0)	24 (16,4)
Chronische Virushepatitis	30 (62,5)	50 (56,2)	27 (79,4)	36 (63,2)	57 (69,5)	86 (58,9)
Chronische Hepatitis B	10 (20,8)	14 (15,7)	8 (23,5)	14 (24,6)	18 (22,0)	28 (19,2)

ADAPT-1						
	Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert		Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert		Gesamt	
	Placebo (N = 48)	Avatrombopag (N = 90)	Placebo (N = 34)	Avatrombopag (N = 59)	Placebo (N = 82)	Avatrombopag (N = 149)
Chronische Hepatitis C	20 (41,7)	36 (40,4)	19 (55,9)	21 (36,8)	39 (47,6)	57 (39,0)
Chronische Hepatitis B und C	0	0	0	1 (1,8)	0	1 (0,7)
NASH	4 (8,3)	6 (6,7)	0	4 (7,0)	4 (4,9)	10 (6,8)
Andere Ursachen	7 (14,6)	20 (22,5)	5 (14,7)	6 (10,5)	12 (14,6)	26 (17,8)
Fehlende Werte ^a	0	1	0	2	0	3
ADAPT-2						
	Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert		Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert		Gesamt	
	Placebo (N = 43)	Avatrombopag (N = 70)	Placebo (N = 33)	Avatrombopag (N = 58)	Placebo (N = 76)	Avatrombopag (N = 128)
Alter [Jahre]						
MW (SD)	57,3 (11,98)	58,6 (14,18)	59,2 (10,31)	57,9 (11,11)	58,1 (11,25)	58,3 (12,83)
Altersgruppen [n (%)]						
< 65 Jahre	30 (69,8)	45 (64,3)	23 (69,7)	43 (74,1)	53 (69,7)	88 (68,8)
≥ 65 bis < 75 Jahre	11 (25,6)	18 (25,7)	7 (21,2)	12 (20,7)	18 (23,7)	30 (23,4)
≥ 75 Jahre	2 (4,7)	7 (10,0)	3 (9,1)	3 (5,2)	5 (6,6)	10 (7,8)
Geschlecht [n (%)]						
Männlich	27 (62,8)	50 (71,4)	17 (51,5)	33 (56,9)	44 (57,9)	83 (64,8)
Weiblich	16 (37,2)	20 (28,6)	16 (48,5)	25 (43,1)	32 (42,1)	45 (35,2)
Ethnie [n (%)]						
Weiß	27 (62,8)	40 (57,1)	24 (75,0)	40 (69,0)	51 (68,0)	80 (62,5)
Schwarz	2 (4,7)	2 (2,9)	0	2 (3,4)	2 (2,7)	4 (3,1)
Japanisch	10 (23,3)	21 (30,0)	7 (21,9)	12 (20,7)	17 (22,7)	33 (25,8)
Chinesisch	0	2 (2,9)	1 (3,1)	0	1 (1,3)	2 (1,6)
Koreanisch	0	1 (1,4)	0	0	0	1 (0,8)
Asiatisch, weitere	0	1 (1,4)	0	0	0	1 (0,8)

ADAPT-2						
	Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert		Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert		Gesamt	
	Placebo (N = 43)	Avatrombopag (N = 70)	Placebo (N = 33)	Avatrombopag (N = 58)	Placebo (N = 76)	Avatrombopag (N = 128)
Andere Ethnie	4 (9,3)	3 (4,3)	0	4 (6,9)	4 (5,3)	7 (5,5)
Fehlende Werte ^a	0	0	1	0	1	0
Thrombozytenausgangswert [$\times 10^9/L$]						
n	43	70	33	58	76	128
MW (SD)	32,5 (6,22)	32,7 (5,24)	44,5 (3,10)	44,3 (3,58)	37,7 (7,83)	38,0 (7,35)
Median	33,5	33,5	45,0	44,3	39,0	38,8
Min; Max	12; 39,7	18; 39,5	36; 49	36,5; 50	12; 49	18; 50
Thrombozytenausgangswert [$\times 10^9/L$]						
< 40	43 (100,0)	70 (100,0)	1 (3,0)	2 (3,4)	44 (57,9)	72 (56,3)
≥ 40 bis < 50	0	0	32 (97,0)	55 (94,8)	32 (42,1)	55 (43,0)
≥ 50	0	0	0	1 (1,7)	0	1 (0,8)
Fehlende Werte ^a	0	0	0	0	0	0
Region [n (%)]						
Nord-amerika	12 (27,9)	16 (22,9)	3 (9,1)	11 (19,0)	15 (19,7)	27 (21,1)
Europa	12 (27,9)	16 (22,9)	12 (36,4)	20 (34,5)	24 (31,6)	36 (28,1)
Ostasien	10 (23,3)	23 (32,9)	8 (24,2)	12 (20,7)	18 (23,7)	35 (27,3)
Rest der Welt	9 (20,9)	15 (21,4)	10 (30,3)	15 (25,9)	19 (25,0)	30 (23,4)
HCC-Status [n (%)]						
Ja	14 (32,6)	21 (30,0)	11 (33,3)	15 (25,9)	25 (32,9)	36 (28,1)
BCLC-Grad 0	0	3 (4,3)	0	4 (6,9)	0	7 (5,5)
BCLC-Grad A	7 (16,3)	12 (17,1)	3 (9,1)	5 (8,6)	10 (13,2)	17 (13,3)
BCLC-Grad B	7 (16,3)	6 (8,6)	8 (24,2)	6 (10,3)	15 (19,7)	12 (9,4)
Nein	29 (67,4)	49 (70,0)	22 (66,7)	43 (74,1)	51 (67,1)	92 (71,9)
Fehlende Werte ^a	0	0	0	0	0	0

ADAPT-2						
	Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert		Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert		Gesamt	
	Placebo (N = 43)	Avatrombopag (N = 70)	Placebo (N = 33)	Avatrombopag (N = 58)	Placebo (N = 76)	Avatrombopag (N = 128)
MELD-Score [n (%)]						
< 10	14 (32,6)	25 (36,2)	14 (42,4)	25 (43,1)	28 (36,8)	50 (39,4)
≥ 10 bis ≤ 14	23 (53,5)	34 (49,3)	14 (42,4)	21 (36,2)	37 (48,7)	55 (43,3)
> 14	6 (14,0)	10 (14,5)	5 (15,2)	12 (20,7)	11 (14,5)	22 (17,3)
Fehlende Werte ^a	0	1	0	0	0	1
CTP-Stadium [n (%)]						
A	21 (48,8)	44 (63,8)	16 (48,5)	32 (55,2)	37 (48,7)	76 (59,8)
B	21 (48,8)	20 (29,0)	12 (36,4)	22 (37,9)	33 (43,4)	42 (33,1)
C	1 (2,3)	5 (7,2)	5 (15,2)	4 (6,9)	6 (7,9)	9 (7,1)
Fehlende Werte ^a	0	1	0	0	0	1
INR-Ausgangswert						
n	42	68	33	58	75	126
MW (SD)	1,3 (0,18)	1,2 (0,16)	1,2 (0,16)	1,3 (0,23)	1,2 (0,17)	1,3 (0,20)
Median	1,3	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Min; Max	1; 1,6	1; 1,8	1; 1,7	1; 2,1	1; 1,7	1; 2,1
INR-Ausgangswert [n (%)]						
≤ 1,6	42 (100,0)	66 (97,1)	32 (97,0)	55 (94,8)	74 (98,7)	121 (96,0)
> 1,6	0	2 (2,9)	1 (3,0)	3 (5,2)	1 (1,3)	5 (4,0)
Fehlende Werte ^a	1	2	0	0	1	2
Durchflussrate der Pfortader [cm/s]						
n	42	68	33	56	75	124
MW (SD)	19,5 (6,07)	19,9 (6,86)	22,4 (7,84)	19,3 (7,12)	20,8 (7,00)	19,7 (6,96)
Krankheitsursache [n (%)]						
Alkoholische Lebererkrankung	7 (16,3)	12 (17,1)	5 (15,2)	6 (10,3)	12 (15,8)	18 (14,1)
Chronische Virushepatitis	26 (60,5)	34 (48,6)	18 (54,5)	29 (50,0)	44 (57,9)	63 (49,2)
Chronische Hepatitis B	6 (14,0)	4 (5,7)	3 (9,1)	2 (3,4)	9 (11,8)	6 (4,7)

ADAPT-2						
	Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert		Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert		Gesamt	
	Placebo (N = 43)	Avatrombopag (N = 70)	Placebo (N = 33)	Avatrombopag (N = 58)	Placebo (N = 76)	Avatrombopag (N = 128)
Chronische Hepatitis C	20 (46,5)	29 (41,4)	14 (42,4)	26 (44,8)	34 (44,7)	55 (43,0)
Chronische Hepatitis B und C	0	1 (1,4)	1 (3,0)	1 (1,7)	1 (1,3)	2 (1,6)
NASH	5 (11,6)	10 (14,3)	5 (15,2)	6 (10,3)	10 (13,2)	16 (12,5)
Andere Ursachen	5 (11,6)	14 (20,0)	5 (15,2)	17 (29,3)	10 (13,2)	31 (24,2)
Fehlende Werte ^a	0	0	0	0	0	0
<p>a: Bei Patientencharakteristika mit fehlenden Werten beziehen sich die prozentualen Angaben auf alle Studienteilnehmer mit nicht-fehlenden Werten für das spezifische Patientencharakteristikum.</p> <p>CTP: Child-Turcotte-Pugh; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; HCC: Hepatozelluläres Karzinom (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>); INR: <i>International Normalized Ratio</i>; Max: Maximum; MELD: <i>Model for End Stage Liver Disease</i>; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: FAS-Population; n: Anzahl der Patienten mit Werten; NASH: Nichtalkoholische Steatohepatitis; SD: Standardabweichung</p>						

Eine Übersicht der in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 durchgeführten invasiven Eingriffe, aufgeschlüsselt nach dem jeweiligen Blutungsrisiko, findet sich in der nachfolgenden Tabelle 4-16.

Tabelle 4-16: Zusammenfassung der invasiven Eingriffe nach Blutungsrisiko und Art des Eingriffs

ADAPT-1					
Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert		Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert		Gesamt	
Placebo (N = 48) n (%)	Avatrombopag (N = 90) n (%)	Placebo (N = 34) n (%)	Avatrombopag (N = 59) n (%)	Placebo (N = 82) n (%)	Avatrombopag (N = 149) n (%)
Patienten mit nicht-fehlenden Werten ^a					
40	84	32	56	72	140
Niedriges Blutungsrisiko					
Gesamt					
27 (67,5)	56 (66,7)	21 (65,6)	33 (58,9)	48 (66,7)	89 (63,6)
Parazentese					
0	1 (1,2)	0	1 (1,8)	0	2 (1,4)

ADAPT-1					
Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert		Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert		Gesamt	
Placebo (N = 48) n (%)	Avatrombopag (N = 90) n (%)	Placebo (N = 34) n (%)	Avatrombopag (N = 59) n (%)	Placebo (N = 82) n (%)	Avatrombopag (N = 149) n (%)
Endoskopie					
23 (57,5)	45 (53,6)	19 (59,4)	30 (53,6)	42 (58,3)	75 (53,6)
Obere gastrointestinale Endoskopie mit Biopsie					
4 (10,0)	12 (14,3)	5 (15,6)	6 (10,7)	9 (12,5)	18 (12,9)
Obere gastrointestinale Endoskopie ohne Biopsie					
5 (12,5)	8 (9,5)	6 (18,8)	12 (21,4)	11 (15,3)	20 (14,3)
Obere gastrointestinale Endoskopie mit Varizen-Bandligatur					
11 (27,5)	18 (21,4)	7 (21,9)	12 (21,4)	18 (25,0)	30 (21,4)
Obere gastrointestinale Endoskopie mit Varizen-Bandligatur und Biopsie					
2 (5,0)	7 (8,3)	0	0	2 (2,8)	7 (5,0)
Obere gastrointestinale Endoskopie mit Varizen-Sklerotherapie					
1 (2,5)	0	1 (3,1)	0	2 (2,8)	0
Koloskopie					
4 (10,0)	10 (11,9)	2 (6,3)	2 (3,6)	6 (8,3)	12 (8,6)
Koloskopie mit Polypektomie/Biopsie					
4 (10,0)	4 (4,8)	2 (6,3)	2 (3,6)	6 (8,3)	6 (4,3)
Koloskopie ohne Polypektomie/Biopsie					
0	6 (7,1)	0	0	0	6 (4,3)
Mittleres Blutungsrisiko					
Gesamt					
8 (20,0)	10 (11,9)	3 (9,4)	11 (19,6)	11 (15,3)	21 (15,0)
Leberbiopsie					
1 (2,5)	0	0	2 (3,6)	1 (1,4)	2 (1,4)
Alkoholablation					
0	1 (1,2)	0	1 (1,8)	0	2 (1,4)
Chemoembolisation bei HCC					
7 (17,5)	9 (10,7)	3 (9,4)	8 (14,3)	10 (13,9)	17 (12,1)
Hohes Blutungsrisiko					
Gesamt					
5 (12,5)	18 (21,4)	8 (25,0)	12 (21,4)	13 (18,1)	30 (21,4)
Zahnärztliche Eingriffe					
1 (2,5)	7 (8,3)	4 (12,5)	6 (10,7)	5 (6,9)	13 (9,3)

ADAPT-1					
Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert		Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert		Gesamt	
Placebo (N = 48) n (%)	Avatrombopag (N = 90) n (%)	Placebo (N = 34) n (%)	Avatrombopag (N = 59) n (%)	Placebo (N = 82) n (%)	Avatrombopag (N = 149) n (%)
Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt					
1 (2,5)	0	0	0	1 (1,4)	0
Laparoskopische Eingriffe					
0	0	0	0	0	0
Radiofrequenzablation					
1 (2,5)	6 (7,1)	2 (6,3)	4 (7,1)	3 (4,2)	10 (7,1)
Gefäßkatheter (einschließlich rechtsseitiger Eingriffe bei Probanden mit pulmonaler Hypertonie)					
2 (5,0)	5 (6,0)	2 (6,3)	2 (3,6)	4 (5,6)	7 (5,0)
ADAPT-2					
Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert		Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert		Gesamt	
Placebo (N = 43) n (%)	Avatrombopag (N = 70) n (%)	Placebo (N = 33) n (%)	Avatrombopag (N = 58) n (%)	Placebo (N = 76) n (%)	Avatrombopag (N = 128) n (%)
Patienten mit nicht-fehlenden Werten ^a					
40	67	32	57	72	124
Niedriges Blutungsrisiko					
Gesamt					
21 (52,5)	40 (59,7)	17 (53,1)	33 (57,9)	38 (52,8)	73 (58,9)
Parazentese					
0	0	2 (6,3)	1 (1,8)	2 (2,8)	1 (0,8)
Endoskopie					
20 (50,0)	38 (56,7)	13 (40,6)	24 (42,1)	33 (45,8)	62 (50,0)
Obere gastrointestinale Endoskopie mit Biopsie					
3 (7,5)	3 (4,5)	3 (9,4)	6 (10,5)	6 (8,3)	9 (7,3)
Obere gastrointestinale Endoskopie ohne Biopsie					
11 (27,5)	16 (23,9)	8 (25,0)	10 (17,5)	19 (26,4)	26 (21,0)
Obere gastrointestinale Endoskopie mit Varizen-Bandligatur					
6 (15,0)	12 (17,9)	2 (6,3)	8 (14,0)	8 (11,1)	20 (16,1)
Obere gastrointestinale Endoskopie mit Varizen-Bandligatur und Biopsie					
0	1 (1,5)	0	0	0	1 (0,8)
Obere gastrointestinale Endoskopie mit Varizen-Sklerotherapie					
0	6 (9,0)	0	0	0	6 (4,8)

ADAPT-2					
Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert		Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert		Gesamt	
Placebo (N = 43) n (%)	Avatrombopag (N = 70) n (%)	Placebo (N = 33) n (%)	Avatrombopag (N = 58) n (%)	Placebo (N = 76) n (%)	Avatrombopag (N = 128) n (%)
Koloskopie					
1 (2,5)	2 (3,0)	2 (6,3)	8 (14,0)	3 (4,2)	10 (8,1)
Koloskopie mit Polypektomie/Biopsie					
1 (2,5)	0	1 (1,3)	4 (7,0)	2 (2,8)	4 (3,2)
Koloskopie ohne Polypektomie/Biopsie					
0	2 (3,0)	1 (1,3)	4 (7,0)	1 (1,4)	6 (4,8)
Mittleres Blutungsrisiko					
Gesamt					
9 (22,5)	11 (16,4)	9 (28,1)	9 (15,8)	18 (25,0)	20 (16,1)
Leberbiopsie					
2 (5,0)	3 (4,5)	3 (9,4)	5 (8,8)	5 (6,9)	8 (6,5)
Alkoholablation					
0	0	0	0	0	0
Chemoembolisation bei HCC					
7 (17,5)	8 (11,9)	6 (18,8)	4 (7,0)	13 (18,1)	12 (9,7)
Hohes Blutungsrisiko					
Gesamt					
10 (25,0)	16 (23,9)	6 (18,8)	15 (26,3)	16 (22,2)	31 (25,0)
Zahnärztliche Eingriffe					
4 (10,0)	6 (9,0)	4 (12,5)	7 (12,3)	8 (11,1)	13 (10,5)
Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt					
2 (5,0)	0	0	0	2 (2,8)	0
Laparoskopische Eingriffe					
0	0	0	1 (1,8)	0	1 (0,8)
Radiofrequenzablation					
4 (10,0)	7 (10,4)	1 (3,1)	7 (12,3)	5 (6,9)	14 (11,3)
Gefäßkatheter (einschließlich rechtsseitiger Eingriffe bei Probanden mit pulmonaler Hypertonie)					
0	3 (4,5)	1 (3,1)	0	1 (1,4)	3 (2,4)
a: Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Patienten mit nicht-fehlenden Werten. FAS: Full Analysis Set; N: FAS-Population; n: Anzahl der Patienten mit einem Wert					

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studienziel und Studiendesign

Bei den beiden Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 handelt es sich um globale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studien im Parallelgruppen-Design. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird zusätzlich zu der Darstellung auf Ebene der Einzelstudien eine quantitative meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse vorgenommen.

Studienziel

Das Hauptziel beider Studien war es, die Überlegenheit von Avatrombopag gegenüber Placebo hinsichtlich einer Reduktion benötigter Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen zu demonstrieren bei Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant war.

Patientenpopulation

Die Studienpopulation von ADAPT-1 und ADAPT-2 umfasst insgesamt 435 Studienteilnehmer und entspricht der Zulassung von Avatrombopag in dem hier relevanten Anwendungsgebiet [1]. Dabei hatten die Studienteilnehmer einen mittleren Thrombozytenausgangswert $< 50 \times 10^9/L$ und zeigten in ihrer Grunderkrankung überwiegend chronische Virushepatitiden oder alkoholische Lebererkrankungen (Tabelle 4-15). In den Studien waren invasive Eingriffe mit einem niedrigen, mittleren oder hohen Blutungsrisiko erlaubt (Tabelle 4-7 und Tabelle 4-16). Insgesamt sind die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen miteinander vergleichbar (Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16).

Intervention und Vergleichstherapie

Die Studienteilnehmer waren je nach Thrombozytenausgangswert in zwei Kohorten eingeteilt, die entsprechend der Fachinformation unterschiedlich dosiert wurden [1]: Studienteilnehmer mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$) erhielten einmal täglich 60 mg Avatrombopag oder entsprechendes Placebo für fünf Tage, Studienteilnehmer mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$) einmal täglich 40 mg Avatrombopag oder entsprechendes Placebo für fünf Tage.

Zusätzlich waren in beiden Studienarmen eine prophylaktische Thrombozytentransfusion sowie Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen erlaubt. Diese Rettungsmaßnahmen umfassten Thrombozytentransfusionen, gefrorenes Frischplasma, Kryopräzipitat, Vitamin K (Phytonadion), Desmopressin, rekombinanten aktivierten Faktor VII, Aminocapronsäure, Tranexamsäure, Vollbluttransfusionen, Transfusionen von Erythrozytenkonzentrat sowie chirurgische Eingriffe oder interventionelle Radiologie.

Randomisierung

Innerhalb jeder Kohorte wurden die Studienteilnehmer im Verhältnis 2:1 entweder auf Avatrombopag oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte dabei stratifiziert nach dem mit dem geplanten Eingriff verbundenen Blutungsrisiko (niedrig, mittel oder hoch) sowie dem HCC-Status (ja oder nein).

Umsetzung der zVT

Die vom G-BA festgelegte zVT in dem hier relevanten Anwendungsgebiet von Avatrombopag lautet „Beobachtendes Abwarten“. Dabei sollen in beiden Studienarmen Thrombozytentransfusionen bei Bedarf erlaubt sein [2]. Wie in verschiedenen nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen und der gängigen deutschen Praxis folgend, kann die Gabe von Thrombozytenkonzentraten sowohl prophylaktisch vor dem geplanten Eingriff als auch intra- oder postoperativ als Rettungsmaßnahme eingesetzt werden [3-9].

Wie im Studienprotokoll aufgezeigt, fanden in beiden Studienarmen der pivotalen Placebo-kontrollierten Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 Visiten statt, die der engmaschigen Überwachung der Studienteilnehmer vor und nach dem invasiven Eingriff dienten. Dabei wurde der Gesundheitszustand der Studienteilnehmer vom Prüfarzt beurteilt und präoperativ auch eine Einschätzung des Blutungsrisikos unter Berücksichtigung des Thrombozytenwertes, aber auch unter Einbeziehung der Schwere des Eingriffs und des klinischen Allgemeinzustandes der Studienteilnehmer vorgenommen. Damit entspricht das Placebodesign der Studien ADAPT-1 bzw. ADAPT-2 der zVT „Beobachtendes Abwarten“. Neben den oben aufgeführten Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen waren in beiden Studienarmen sowohl prophylaktisch als auch akut verabreichte Thrombozytentransfusionen im Bedarfsfall erlaubt. Patienten, die Blutungen während eines operativen Eingriffes erleiden, unbehandelt, d. h. ohne jegliche Rettungsmaßnahmen zu lassen, ist ethisch nicht vertretbar. Insgesamt erfüllen die Studien also auch die weitergehende Ausführung des G-BA, dass „Thrombozytentransfusionen – sofern indiziert – in beiden Armen der Studie durchgeführt werden“ sollen [2].

Zusammenfassend stellen die pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 eine adäquate Umsetzung der zVT „Beobachtendes Abwarten“ dar.

Patientenrelevante Endpunkte

Der folgende primäre patientenrelevante Endpunkt sowie seine Einzelkomponenten wurden in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 erfasst bzw. *post-hoc* ausgewertet:

- Primärer Endpunkt: Anteil der Studienteilnehmer, die weder eine Thrombozytentransfusion oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten
- *A priori* definierter modifizierter primärer Endpunkt: Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten
- *Post-hoc* ausgewerteter Endpunkt: Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten

Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte werden ebenfalls als patientenrelevant erachtet und umfassen:

- Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten
- Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs

Des Weiteren wurden folgende patientenrelevante explorative Wirksamkeitsendpunkte erhoben:

- Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite
- Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten
- Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala
- Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff

Daneben wurden verschiedene Sicherheitsendpunkte erfasst.

Studiendauer und Datenschnitte

Die Studien sind in die folgenden drei Phasen eingeteilt:

- Prä-Randomisierungsphase, die eine *Screening*-Visite an Tag -14 bis Tag -1 umfasste (Visite 1)
- Randomisierungsphase, die den Ausgangszeitpunkt (Visite 2, Tag 1), den Behandlungszeitraum (Visite 3, Tag 4 ± 1 Tag) und den Tag des Eingriffs (Visite 4, Tag 10 bis 13) umfasste
- *Follow-Up*-Phase, die eine Visite sieben Tage nach dem Tag des Eingriffs (Visite 5, Tag 17 bis 20) sowie die Abschlussvisite 30 Tage nach der letzten Studienmedikation (Visite 6, Tag 35 bis 38) umfasste

Der geplante Eingriff sollte dabei der Zulassung entsprechend fünf bis acht Tage nach der letzten Studienmedikation stattfinden [1].

Bei über 95 % der Studienteilnehmer entsprachen die Behandlungszeiten in beiden Studien für alle Behandlungsgruppen und Kohorten dem Studienprotokoll und damit der Zulassung von Avatrombopag in dem hier relevanten Anwendungsgebiet [1]. Auch die Beobachtungszeiten waren über beide Studien hinweg miteinander vergleichbar.

Für die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 waren Zwischenanalysen weder geplant noch wurden solchen Analysen durchgeführt. Die in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den jeweils finalen Studienberichten.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 sind aus den nachfolgenden Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der Studienkomparator Placebo in Zusammenhang mit der Möglichkeit, in beiden Studienarmen im Bedarfsfall prophylaktische Thrombozytentransfusionen sowie Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen durchzuführen, entspricht nicht nur den internationalen, sondern auch den deutschen Leitlinien und der gängigen deutschen Praxis [3-9].

Darüber hinaus wurde ungefähr die Hälfte der eingeschlossenen Patienten in Studienzentren in Europa (ca. 30 %) und Nordamerika (ca. 20 %) behandelt, die Mehrheit der Studienpopulation entfällt auf die Ethnie „weiß“ (Tabelle 4-15). Des Weiteren sind mit den Grunderkrankungen alkoholische Lebererkrankung, chronische Virushepatitis sowie NASH (Tabelle 4-15) die Hauptursachen einer CLD in Deutschland erfasst [52].

Daher lassen sich insgesamt weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-17: 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			
ADAPT-1	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ADAPT-2	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzials auf Studienebene der beiden Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 wird basierend auf dem in Anhang 4-F dargestellten Bewertungsbögen beurteilt. Bei ADAPT-1 und ADAPT-2 handelt es sich um globale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studien im Parallelgruppen-Design.

Randomisierung

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines *Interactive Voice and Web Response System* (IxRS) mittels eines computergenerierten Randomisierungsschemas basierend auf einer permutierten Blockrandomisierung durchgeführt. Dabei erfolgte die Randomisierung innerhalb der Kohorten mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert oder höherem Thrombozytenausgangswert jeweils im Verhältnis 2:1 entweder auf Avatrombopag oder Placebo. Innerhalb jeder Kohorte wurde die Randomisierung stratifiziert nach dem mit dem geplanten Eingriff verbundenen Blutungsrisikos und dem HCC-Status. Das Randomisierungsschema und die Zuteilung für die einzelnen Studienteilnehmer wurden bis zum Schließen der klinischen Datenbank (*database lock*) und der nachfolgenden Entblindung streng vertraulich behandelt.

Verblindung

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

Berichterstattung und sonstige Aspekte

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

Fazit

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 auf Studienebene somit als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie	Patientenrelevante Endpunkte der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 ^a
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst.
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen: <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Studienteilnehmer, die weder eine Thrombozytentransfusion noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten
	<ul style="list-style-type: none"> Änderung der Thrombozytenwerte: <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten
	<ul style="list-style-type: none"> Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen: <ul style="list-style-type: none"> Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff
Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> UE, differenziert nach Schweregrad
	<ul style="list-style-type: none"> SUE
	<ul style="list-style-type: none"> Therapieabbrüche aufgrund von UE
	<ul style="list-style-type: none"> Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE
	<ul style="list-style-type: none"> AESI

a: Alle Endpunkte sind über beide Studien hinweg identisch operationalisiert.

AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (*Adverse Events of Special Interest*); BARC: *Bleeding Academic Research Consortium*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: *World Health Organization*

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ADAPT-1 und ADAPT-2

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 Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen

4.3.1.3.1.1.1 Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“

Studie	Operationalisierung
ADAPT-1 ADAPT-2	Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten und Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen wurde einschließlich der Anzahl der verabreichten Thrombozyteneinheiten im CRF dokumentiert. Dabei hat der Prüfarzt präoperativ eine Einschätzung des Blutungsrisikos unter Berücksichtigung des Thrombozytenwertes, aber auch unter Einbeziehung der Schwere des Eingriffs

und des klinischen Allgemeinzustandes des Patienten vorgenommen. Dieses Vorgehen entspricht den nationalen und internationalen Leitlinien und der gängigen deutschen Praxis [3-9]. Um ein breites Spektrum invasiver diagnostischer und chirurgischer Eingriffe abzudecken, die für Patienten mit einer CLD relevant sind, wurden invasive Eingriffe mit niedrigem, mittlerem oder hohem Blutungsrisiko erlaubt (siehe auch Tabelle 4-7). Sollten keine Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen durchgeführt worden sein, wird auch das im CRF vermerkt, um die Anzahl fehlender Werte zu minimieren.

Neben der prophylaktischen Gabe von Thrombozytenkonzentraten waren folgende Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen erlaubt: Thrombozytentransfusionen, gefrorenes Frischplasma, Kryopräzipitat, Vitamin K (Phytonadion), Desmopressin, rekombinanter aktivierter Faktor VII, Aminocapronsäure, Tranexamsäure, Vollbluttransfusion, Transfusionen von Erythrozytenkonzentrat, chirurgische Eingriffe oder interventionelle Radiologie.

Bezugszeitraum und Analysepopulation:

Der Zeitraum für die Erfassung relevanter Thrombozytentransfusionen und Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen umfasst die Zeit von der Randomisierung eines Studienteilnehmers bis hin zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff. Responder sind dabei definiert als Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion oder eine Rettungsmaßnahme aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht.

Stratifizierung:

Das OR und RR sowie der CMH-Test werden adjustiert nach dem mit dem geplanten Eingriff verbundenen Blutungsrisiko (niedrig, mittel oder hoch; kategorisiert nach Protokoll-Amendment 2) getestet.

Umgang mit fehlenden Werten:

Studienteilnehmer mit fehlenden Daten aufgrund eines vorzeitigen Austritts aus der Studie oder aus anderen Gründen werden für die primäre Analyse dieses Endpunktes als Studienteilnehmer betrachtet, die eine Transfusion erhielten (Non-Responder).

Darstellung im Dossier:

- Responderanalyse: Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten
 - Darstellung auf Ebene der Einzelstudien: OR, RR und RD, p-Wert (CMH-Test)
 - Zweistufige IPD-Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten: OR, RR und RD, jeweils mit p-Wert unter Verwendung der Normal-Approximation

Sensitivitätsanalysen:

- Zusammenfassende Darstellung der Responderanalysen auf Basis der folgenden Analysepopulationen:
 - PPAS-Population
 - *Observed Case Analysis Set*
- Exakter Fisher-Test
- Der als Sensitivitätsanalyse präspezifizierte modifizierte primäre Wirksamkeitsendpunkt wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2 gesondert dargestellt.

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CRF: Prüfbogen (*Case Report Form*); FAS: *Full Analysis Set*; IPD: Patientenindividuelle Daten (*Individual Patient Data*); ITT: *Intention To Treat*; OR: Odds Ratio; PPAS: *Per Protocol Analysis Set*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ 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
ADAPT-1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ADAPT-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Der Anteil fehlender Werte ist gering, und fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend konservativ als Non-Responder ersetzt. Alle Sensitivitätsanalysen gemäß SAP konnten die Robustheit der Hauptanalyse bestätigen. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%)	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
ADAPT-1				
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)				
Placebo				6,74 [2,95; 15,41] 2,83 [1,66; 4,83]
48	11 (22,9)	32 (66,7)	5 (10,4)	
Avatrombopag				0,43 [0,27; 0,58]
90	59 (65,6)	26 (28,9)	5 (5,6)	< 0,0001
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)				
Placebo				14,12 [4,56; 43,74] 2,36 [1,52; 3,67]
34	13 (38,2)	19 (55,9)	2 (5,9)	
Avatrombopag				0,50 [0,32; 0,68]
59	52 (88,1)	4 (6,8)	3 (5,1)	< 0,0001
ADAPT-2				
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)				
Placebo				3,74 [1,72; 8,16] 1,97 [1,26; 3,07]
43	15 (34,9)	25 (58,1)	3 (7,0)	
Avatrombopag				0,34 [0,16; 0,52]
70	48 (68,6)	20 (28,6)	2 (2,9)	0,0006
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)				
Placebo				23,50 [6,34; 87,04] 2,72 [1,66; 4,45]
33	11 (33,3)	21 (63,6)	1 (3,0)	
Avatrombopag				0,55 [0,36; 0,73]
58	51 (87,9)	6 (10,3)	1 (1,7)	< 0,0001
Das OR, das RR und der p-Wert (CMH-Test) wurden nach dem Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs adjustiert. Die RD wurde nicht stratifiziert berechnet. Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert. Das OR und das RR wurden <i>post-hoc</i> berechnet.				
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 ist der Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund

von Blutungen nach Randomisierung und bis zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten. Die prophylaktische Gabe von Thrombozytenkonzentrat stellt die primäre Säule des prophylaktischen und perioperativen Blutungsmanagements zur Vermeidung einer intra- oder postoperativen Blutung dar. Diese Behandlung stellt zwar den bisherigen Versorgungsstandard dar [3, 4], unterliegt jedoch Limitationen bei Wirksamkeit, Sicherheit und Verfügbarkeit [21-32]. Wie im Folgenden erläutert, ist die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen daher aus mehrfacher Hinsicht direkt patientenrelevant.

Zum einen gilt es, Thrombozytentransfusionen zu vermeiden, um Transfusions-assoziierte Komplikationen zu verhindern [3, 21, 24, 25, 32] und keine Refraktärität des Patienten gegenüber Thrombozytenkonzentraten herbeizuführen [14, 21-23, 25]. Darüber hinaus bedingt eine Thrombozytentransfusion je nach Eingriff das zusätzliche Legen eines Zugangs, einen möglicherweise längeren Krankenhausaufenthalt und gegebenenfalls mit der Transfusion verbundene Schmerzen. Dazu kommt, dass Patienten Transfusionen von Blutkomponenten von Fremdspendern im Extremfall ablehnen oder solche Spenden aufgrund von Sicherheitsbedenken als belastend empfinden können. Auch aufgrund dieser Aspekte ist eine Reduktion von Thrombozytentransfusionen als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.

Zum anderen sind Thrombozytenkonzentrate nur begrenzt verfügbar. Es gibt einen Engpass sowohl für eine flächendeckende als auch für eine zeitlich kontinuierliche Versorgung mit Pool-Präparaten [26]. Dieser Umstand wird durch besondere Situationen wie beispielsweise die Corona-Pandemie noch weiter verschärft [27-29]. Es ist nicht auszuschließen, dass andere Infektionskrankheiten oder Umstände [30] auch in der Zukunft zu ähnlichen Herausforderungen bei der Versorgung mit Blutprodukten führen. Ein sorgfältiger und effizienter Umgang mit den vorhandenen Blutspenden ist somit grundsätzlich notwendig, um möglichen Engpässen vorzubeugen, und wird bereits durch entsprechende Initiativen umgesetzt [28, 31]. Vor diesem Hintergrund sind Blutprodukte-sparende Therapiemöglichkeiten, wie beispielsweise eine Therapie mit Avatrombopag sie darstellt, als versorgungsrelevant zu betrachten.

Darüber hinaus ist auch die Vermeidung von Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen direkt patientenrelevant, da solche Rettungsmaßnahmen und insbesondere weitere invasive Eingriffe zur Eindämmung einer intra- oder postoperativen Blutung ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellen. Auch in Zusammenhang mit der kurzen Halbwertszeit der Thrombozyten ermöglicht ein von Thrombozytentransfusionen unabhängiges präoperatives Management der Patienten in der Zielpopulation insgesamt eine flexiblere und zugleich zuverlässigere Planung invasiver Eingriffe.

All diese Aspekte tragen dazu bei, dass eine Reduktion von Thrombozytentransfusionen und Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen das klinische Management von Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie und einer CLD, für die ein invasiver Eingriff geplant ist, entscheidend verbessert. Unter dem Hinweis auf die Vermeidung von Folgekomplikationen, die nach einer Transfusion mit Blutprodukten auftreten können, wurde eine Vermeidung von Transfusionen bereits als patientenrelevant in der frühen Nutzenbewertung anerkannt [35, 36] (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2).

In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Responder bei 65,6 % (ADAPT-1) bzw. 68,6 % (ADAPT-2) in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 22,9 % bzw. 34,9 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 2,83 [95 %-KI: 1,66; 4,83; p-Wert: < 0,0001] für die Studie ADAPT-1 bzw. 1,97 [95 %-KI: 1,26; 3,07; p-Wert: 0,0006] für die Studie ADAPT-2 (Tabelle 4-21).

In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Responder bei 88,1 % (ADAPT-1) bzw. 87,9 % (ADAPT-2) in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 38,2 % bzw. 33,3 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 2,36 [95 %-KI: 1,52; 3,67; p-Wert: < 0,0001] für die Studie ADAPT-1 bzw. 2,72 [95 %-KI: 1,66; 4,45; p-Wert: < 0,0001] für die Studie ADAPT-2 (Tabelle 4-21).

Die primäre Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes demonstriert daher über beide Studien und Kohorten hinweg einen statistisch hoch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag.

Sensitivitätsanalysen

Basierend auf der PPAS-Population ergibt die Analyse des primären Endpunktes der Studie ADAPT-1 eine RD von 0,56 [95 %-KI: 0,40; 0,72; p-Wert: < 0,001] für die Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert bzw. von 0,68 [95 %-KI: 0,50; 0,86; p-Wert: < 0,001] für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert. Für die Studie ADAPT-2 zeigt sich eine RD von 0,47 [95 %-KI: 0,29; 0,66; p-Wert: < 0,001] für die Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert bzw. von 0,61 [95 %-KI: 0,42; 0,80; p-Wert: < 0,001] für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert.

Ein vergleichbares Bild ergibt sich auf Basis der *Observed Case Analysis Set*-Population mit einer RD von 0,44 [95 %-KI: 0,28; 0,60; p-Wert: < 0,001] für die Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert bzw. von 0,52 [95 %-KI: 0,34; 0,71; p-Wert: < 0,001] für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert in der Studie ADAPT-1 und einer RD von 0,33 [95 %-KI: 0,15; 0,52; p-Wert: 0,0011] für die Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert bzw. von 0,55 [95 %-KI: 0,37; 0,73; p-Wert: < 0,001] für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert in der Studie ADAPT-2.

Die statistische Signifikanz der primären Analyse des primären Endpunktes wird zudem durch den Exakten Fisher-Test unterstützt. Für diesen Test ergeben sich in Übereinstimmung mit dem CMH-Test Werte von < 0,0001 für beide Kohorten in der Studie ADAPT-1 und Werte von 0,0008 bzw. < 0,0001 für die Kohorte mit niedrigerem bzw. höherem Thrombozytenausgangswert in der Studie ADAPT-2.

Insgesamt unterstützen sämtliche Sensitivitätsanalysen die primäre Analyse des primären Endpunktes über beide Kohorten und Studien hinweg und demonstrieren so die Robustheit der Ergebnisse zur Wirksamkeit von Avatrombopag. Dies gilt auch für den modifizierten primären Wirksamkeitsendpunkt, der detailliert in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2 dargestellt wird.

Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

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 Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ wurden auf Basis einer zweistufigen IPD-Meta-Analyse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zusammengefasst. Diese Studien sind für die Durchführung einer Meta-Analyse geeignet, da sie ein identisches Design inklusive der diesen Studien zugrundeliegenden Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse werden nachfolgend als Forest Plots dargestellt (Abbildung 4-2 bis Abbildung 4-7).

Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

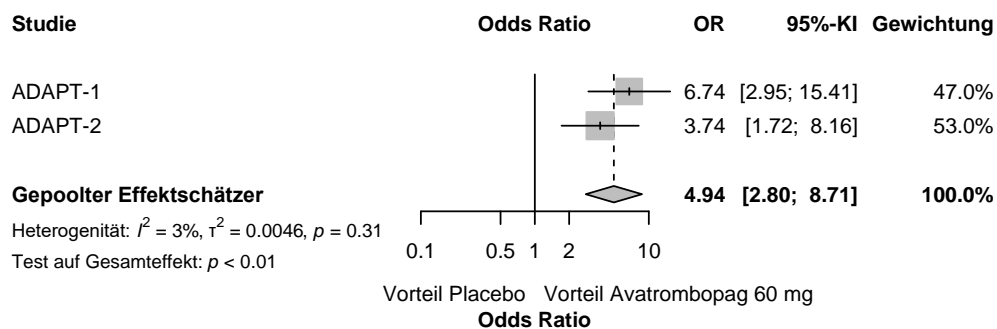


Abbildung 4-2: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

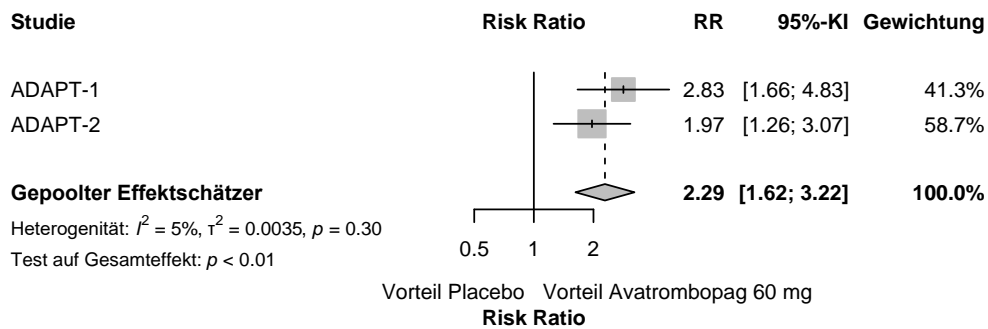


Abbildung 4-3: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

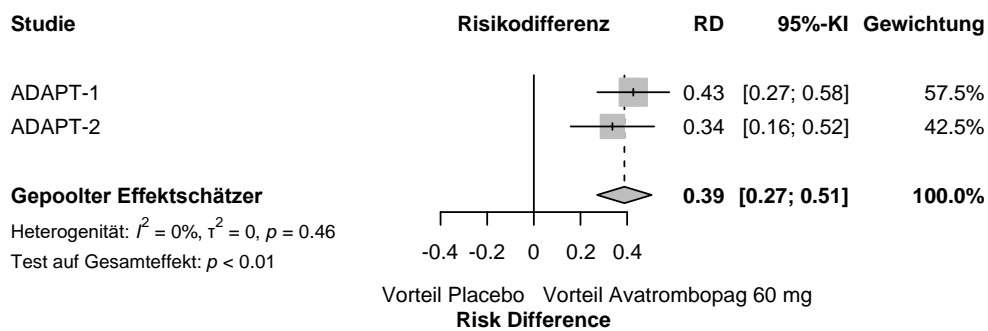


Abbildung 4-4: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

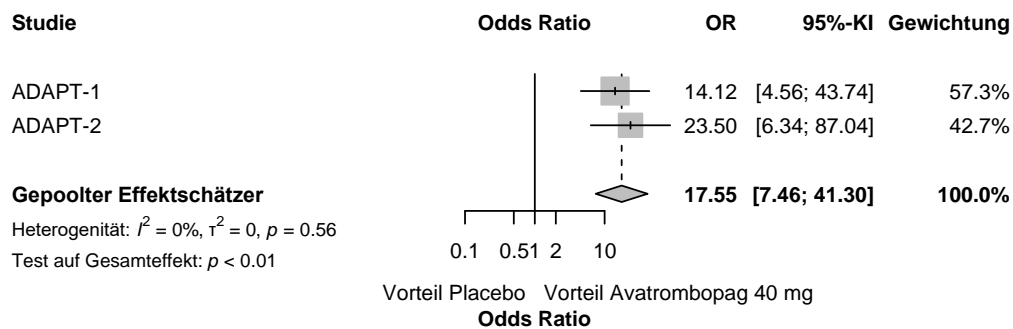
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

Abbildung 4-5: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

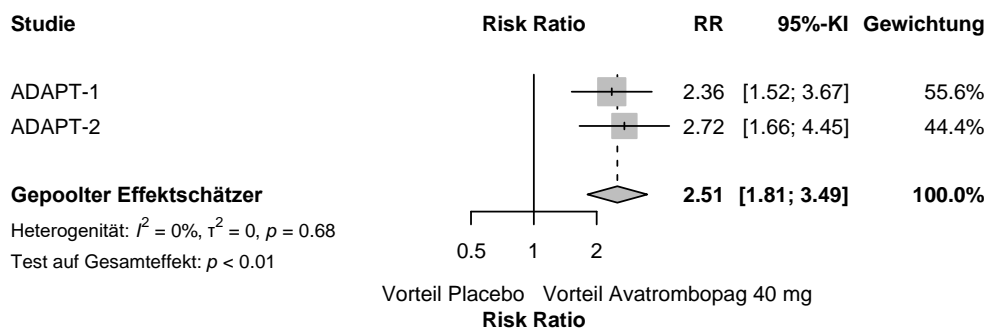


Abbildung 4-6: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

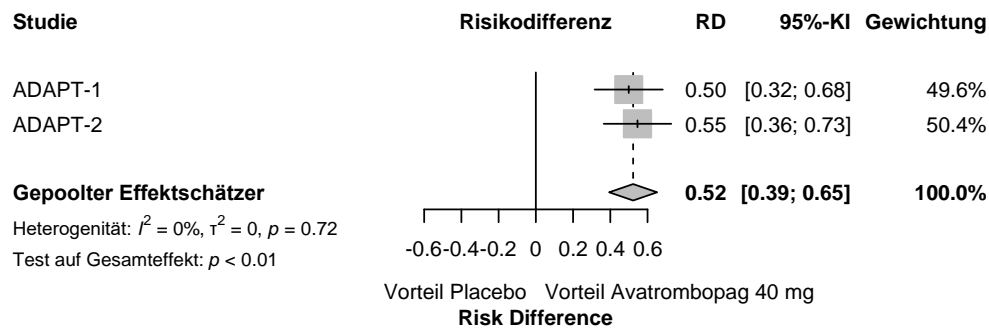


Abbildung 4-7: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse

Um die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilen zu können, wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochrans Q-Test berechnet. Beide Maße geben keinen Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2, weder für die Kohorte mit niedrigerem noch für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert.

In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Responder bei insgesamt 66,9 % in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 28,6 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 2,29 [95 %-KI: 1,62; 3,22; p-Wert: < 0,0001] (Abbildung 4-3).

In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Responder bei insgesamt 88,0 % in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 35,8 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 2,51 [95 %-KI: 1,81; 3,49; p-Wert: < 0,0001] (Abbildung 4-6).

Wie auch auf Einzelstudienbene demonstriert die Meta-Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes daher über Kohorten hinweg einen statistisch hoch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag. Nahezu identische Ergebnisse werden zudem mit der Analyse der zusammengeführten Datensätze der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 erzielt [37].

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.2 Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“

Studie	Operationalisierung
ADAPT-1 ADAPT-2	<p>Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten wurde einschließlich der Anzahl der verabreichten Thrombozyteneinheiten im CRF dokumentiert. Dabei hat der Prüfarzt präoperativ eine Einschätzung des Blutungsrisikos unter Berücksichtigung des Thrombozytenwertes, aber auch unter Einbeziehung der Schwere des Eingriffs und des klinischen Allgemeinzustandes des Patienten vorgenommen. Dieses Vorgehen entspricht den nationalen und internationalen Leitlinien und der gängigen deutschen Praxis [3-9]. Um ein breites Spektrum invasiver diagnostischer und chirurgischer Eingriffe abzudecken, die für Patienten mit einer CLD relevant sind, wurden invasive Eingriffe mit niedrigem, mittlerem oder hohem Blutungsrisiko erlaubt (siehe auch Tabelle 4-7). Dieser Endpunkt beinhaltet neben prophylaktisch verabreichten Thrombozytenkonzentraten auch Thrombozytentransfusionen aufgrund von Rettungsmaßnahmen. Sollten keine Thrombozytentransfusionen aufgrund von Blutungen durchgeführt worden sein, wird auch das im CRF vermerkt, um die Anzahl fehlender Werte zu minimieren.</p> <p><i>Bezugszeitraum und Analysepopulation:</i></p> <p>Der Zeitraum für die Erfassung relevanter Thrombozytentransfusionen umfasst die Zeit von der Randomisierung eines Studienteilnehmers bis hin zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff. Responder sind dabei definiert als Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht.</p> <p><i>Stratifizierung:</i></p> <p>Das OR und RR sowie der CMH-Test werden adjustiert nach dem mit dem geplanten Eingriff verbundenen Blutungsrisiko (niedrig, mittel oder hoch; kategorisiert nach Protokoll-Amendment 2) getestet.</p> <p><i>Umgang mit fehlenden Werten:</i></p> <p>Studienteilnehmer mit fehlenden Daten aufgrund eines vorzeitigen Austritts aus der Studie oder aus anderen Gründen werden wie für die primäre Analyse dieses Endpunktes als Studienteilnehmer betrachtet, die eine Transfusion erhielten (Non-Responder).</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse: Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten <ul style="list-style-type: none"> ○ Darstellung auf Ebene der Einzelstudien: OR, RR und RD, p-Wert (CMH-Test) ○ Zweistufige IPD-Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten: OR, RR und RD, jeweils mit p-Wert unter Verwendung der Normal-Approximation <p><i>Sensitivitätsanalysen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieser modifizierte primäre Wirksamkeitsendpunkt ist eine als Sensitivitätsanalyse prä-spezifizierte Auswertung des primären End Wirksamkeitsendpunktes (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1).
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CRF: Prüfbogen (<i>Case Report Form</i>); FAS: <i>Full Analysis Set</i>; IPD: Patientenindividuelle Daten (<i>Individual Patient Data</i>); ITT: <i>Intention To Treat</i>; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ 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
ADAPT-1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ADAPT-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Der Anteil fehlender Werte ist gering, und fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend konservativ als Non-Responder ersetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%)	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
ADAPT-1				
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)				
Placebo				6,74 [2,95; 15,41] 2,83 [1,66; 4,83]
48	11 (22,9)	32 (66,7)	5 (10,4)	
Avatrombopag				0,43 [0,27; 0,58] < 0,0001
90	59 (65,6)	26 (28,9)	5 (5,6)	
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)				
Placebo				14,12 [4,56; 43,74] 2,36 [1,52; 3,67]
34	13 (38,2)	19 (55,9)	2 (5,9)	
Avatrombopag				0,50 [0,32; 0,68] < 0,0001
59	52 (88,1)	4 (6,8)	3 (5,1)	
ADAPT-2				
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)				
Placebo				4,04 [1,84; 8,90] 2,01 [1,29; 3,13]
43	15 (34,9)	25 (58,1)	3 (7,0)	
Avatrombopag				0,35 [0,17; 0,53] 0,0004
70	49 (70,0)	19 (27,1)	2 (2,9)	
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)				
Placebo				29,87 [7,40; 120,62] 2,76 [1,68; 4,53]
33	11 (33,3)	21 (63,6)	1 (3,0)	
Avatrombopag				0,56 [0,38; 0,74] < 0,0001
58	52 (89,7)	5 (8,6)	1 (1,7)	
Das OR, das RR und der p-Wert (CMH-Test) wurden nach dem Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs adjustiert. Die RD wurde nicht stratifiziert berechnet. Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert. Das OR und das RR wurden <i>post-hoc</i> berechnet.				
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

Im Rahmen dieser *a priori* definierten Sensitivitätsanalyse wurde der Anteil der Studienteilnehmer analysiert, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten (modifizierter primärer

Wirksamkeitsendpunkt). Im Vergleich zur primären Analyse wurden hier also auch Studienteilnehmer als Responder erachtet, die Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen, abgesehen von Thrombozytentransfusionen, erhielten.

Sowohl in der Studie ADAPT-1 als auch in ADAPT-2 zeigen sich in beiden Kohorten statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Avatrombopag gegenüber Placebo (Tabelle 4-24). Dabei waren die Responder im Fall der Studie ADAPT-1 für den primären Wirksamkeitsendpunkt und den modifizierten primären Wirksamkeitsendpunkt identisch. In der Studie ADAPT-2 gab es jeweils einen Studienteilnehmer in der Avatrombopag-Gruppe jeder Kohorte, der als Responder bei der Analyse des modifizierten primären Wirksamkeitsendpunktes, nicht aber als Responder bei der primären Analyse identifiziert wurden. Diese beiden Studienteilnehmer erhielten Aminocapronsäure (Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert) bzw. Terlipressin (Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert).

In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Responder bei 65,6 % (ADAPT-1) bzw. 70,0 % (ADAPT-2) in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 22,9 % bzw. 34,9 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 2,83 [95 %-KI: 1,66; 4,83; p-Wert: < 0,0001] für die Studie ADAPT-1 bzw. 2,01 [95 %-KI: 1,29; 3,13; p-Wert: 0,0004] für die Studie ADAPT-2 (Tabelle 4-24).

In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Responder bei 88,1 % (ADAPT-1) bzw. 89,7 % (ADAPT-2) in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 38,2 % bzw. 33,3 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 2,36 [95 %-KI: 1,52; 3,67; p-Wert: < 0,0001] für die Studie ADAPT-1 bzw. 2,76 [95 %-KI: 1,68; 4,53; p-Wert: < 0,0001] für die Studie ADAPT-2 (Tabelle 4-24/Tabelle 4-21).

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse unterstützen insgesamt die primäre Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes (siehe Tabelle 4-21).

Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

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 Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ wurden auf Basis einer zweistufigen IPD-Meta-Analyse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zusammengefasst. Diese Studien sind für die Durchführung einer Meta-Analyse geeignet, da sie ein identisches Design inklusive der diesen Studien zugrundeliegenden

Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse werden nachfolgend als Forest Plots dargestellt (Abbildung 4-8 bis Abbildung 4-13).

Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

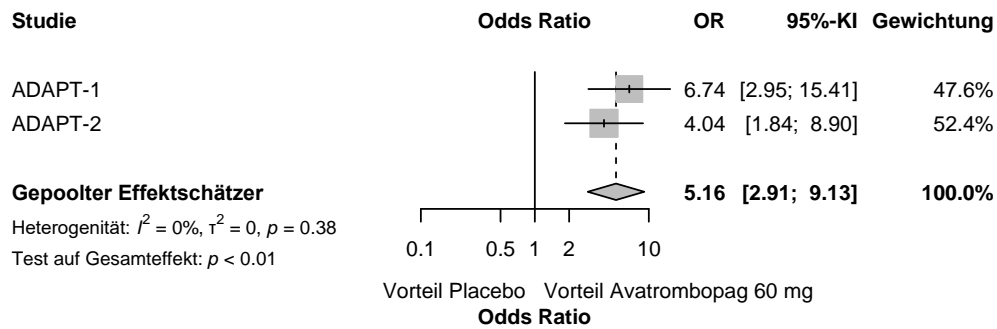


Abbildung 4-8: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

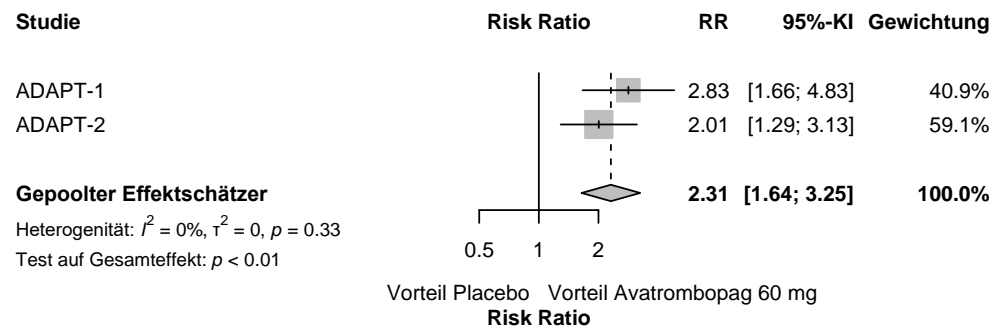


Abbildung 4-9: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

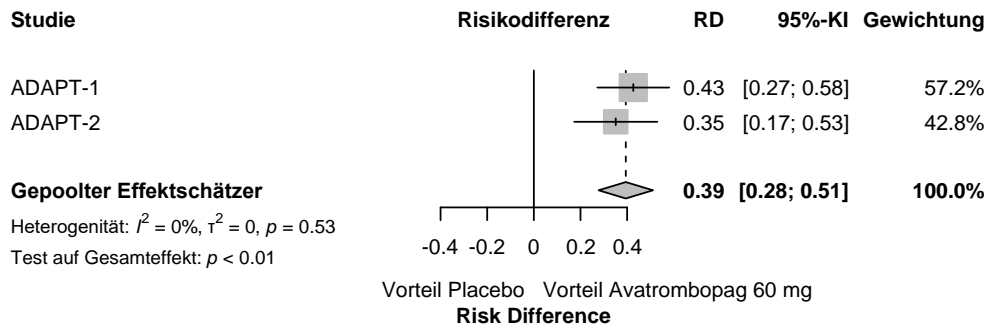


Abbildung 4-10: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozyten-transfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

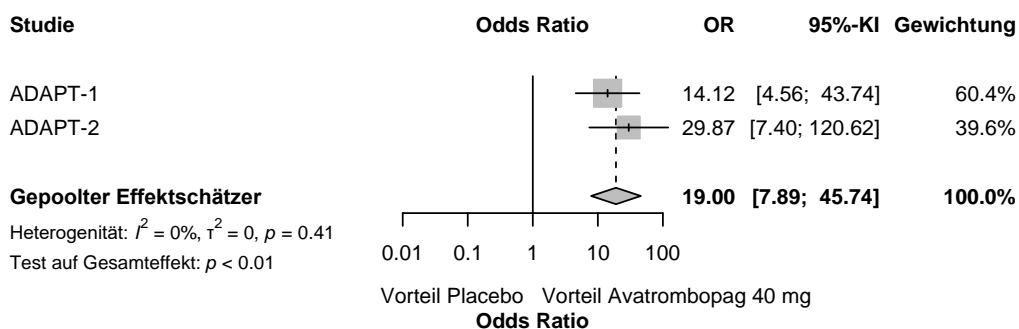


Abbildung 4-11: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozyten-transfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

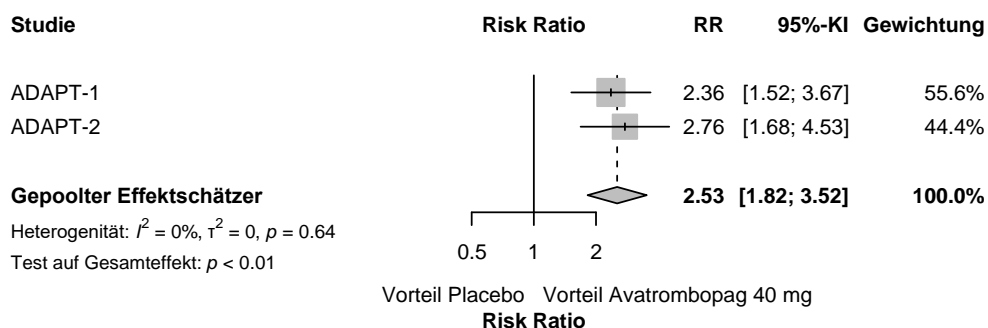


Abbildung 4-12: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozyten-transfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

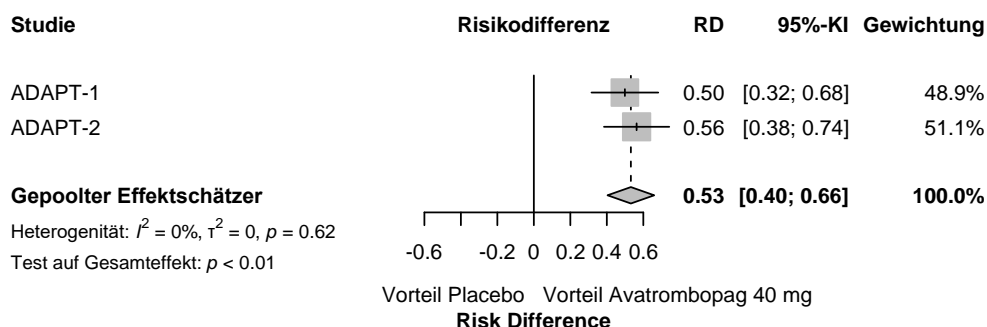


Abbildung 4-13: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse

Um die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilen zu können, wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Beide Maße geben keinen Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2, weder für die Kohorte mit niedrigerem noch für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert.

In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Responder bei insgesamt 67,5 % in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 28,6 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 2,31 [95 %-KI: 1,64; 3,25; p-Wert: < 0,0001] (Abbildung 4-9).

In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Responder bei insgesamt 88,9 % in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 35,8 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 2,53 [95 %-KI: 1,82; 3,52; p-Wert: < 0,0001] (Abbildung 4-12).

Wie auch auf Einzelstudien-Ebene demonstriert die Meta-Analyse des modifizierten primären Wirksamkeitsendpunktes daher über Kohorten hinweg einen statistisch hoch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.1.3 Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“

Studie	Operationalisierung
ADAPT-1 ADAPT-2	<p>Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten und Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen wurde einschließlich der Anzahl der verabreichten Thrombozyteneinheiten im CRF dokumentiert. Dabei hat der Prüfarzt präoperativ eine Einschätzung des Blutungsrisikos unter Berücksichtigung des Thrombozytenwertes, aber auch unter Einbeziehung der Schwere des Eingriffs und des klinischen Allgemeinzustandes des Patienten vorgenommen. Dieses Vorgehen entspricht den nationalen und internationalen Leitlinien und der gängigen deutschen Praxis [3-9]. Um ein breites Spektrum invasiver diagnostischer und chirurgischer Eingriffe abzudecken, die für Patienten mit einer CLD relevant sind, wurden invasive Eingriffe mit niedrigem, mittlerem oder hohem Blutungsrisiko erlaubt (siehe auch Tabelle 4-7). Sollten keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen durchgeführt worden sein, wird auch das im CRF vermerkt, um die Anzahl fehlender Werte zu minimieren.</p> <p>Folgende Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen waren erlaubt: Thrombozytentransfusionen, gefrorenes Frischplasma, Kryopräzipitat, Vitamin K (Phytonadion), Desmopressin, rekombinanter aktivierter Faktor VII, Aminocapronsäure, Tranexamsäure, Vollbluttransfusion, Transfusionen von Erythrozytenkonzentrat, chirurgische Eingriffe oder interventionelle Radiologie.</p> <p><i>Bezugszeitraum und Analysepopulation:</i></p> <p>Der Zeitraum für die Erfassung relevanter Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen umfasst die Zeit von der Randomisierung eines Studienteilnehmers bis hin zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff. Wie bei der primären Analyse des primären Endpunktes sind Responder dabei definiert als Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht.</p> <p><i>Stratifizierung:</i></p> <p>Das OR und RR sowie der CMH-Test werden adjustiert nach dem mit dem geplanten Eingriff verbundenen Blutungsrisiko (niedrig, mittel oder hoch; kategorisiert nach Protokoll-Amendment 2) getestet.</p> <p><i>Umgang mit fehlenden Werten:</i></p> <p>Studienteilnehmer mit fehlenden Daten aufgrund eines vorzeitigen Austritts aus der Studie oder aus anderen Gründen werden wie für die primäre Analyse dieses Endpunktes als Studienteilnehmer betrachtet, die eine Rettungsmaßnahme erhielten (Non-Responder).</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse: Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten <ul style="list-style-type: none"> ○ Darstellung auf Ebene der Einzelstudien: OR, RR und RD, p-Wert (CMH-Test) ○ Zweistufige IPD-Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten: OR, RR und RD, jeweils mit p-Wert unter Verwendung der Normal-Approximation <p>Den Vorgaben des IQWiG entsprechend wurde dieser Endpunkt als Einzelkomponente des primären Endpunktes (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1) <i>post-hoc</i> berechnet.</p>

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CRF: Prüfbogen (*Case Report Form*); FAS: *Full Analysis Set*; IPD: Patientenindividuelle Daten (*Individual Patient Data*); ITT: *Intention To Treat*; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ 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
ADAPT-1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ADAPT-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Der Anteil fehlender Werte ist gering, und fehlende Werte wurden wie bei der primären Analyse des primären Endpunktes konservativ als Non-Responder ersetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%)	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
ADAPT-1				
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)				
Placebo				3,02 [1,09; 8,39] 1,16 [0,99; 1,36]
48	38 (79,2)	2 (4,2)	8 (16,7)	
Avatrombopag				0,13 [0,00; 0,26] 0,0290
90	83 (92,2)	1 (1,1)	6 (6,7)	
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)				
Placebo				2,61 [0,43; 15,81] 1,06 [0,94; 1,19]
34	31 (91,2)	1 (2,9)	2 (5,9)	
Avatrombopag				0,04 [-0,07; 0,15] 0,2916
59	56 (94,9)	0	3 (5,1)	
ADAPT-2				
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)				
Placebo				1,26 [0,26; 6,14] 1,01 [0,92; 1,12]
43	40 (93,0)	0	3 (7,0)	
Avatrombopag				0,01 [-0,08; 0,11] 0,7801
70	66 (94,3)	1 (1,4)	3 (4,3)	
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)				
Placebo				5,13 [0,86; 30,66] 1,12 [0,97; 1,29]
33	29 (87,9)	3 (9,1)	1 (3,0)	
Avatrombopag				0,09 [-0,03; 0,21] 0,0575
58	56 (96,6)	1 (1,7)	1 (1,7)	
Das OR, das RR und der p-Wert (CMH-Test) wurden nach dem Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs adjustiert. Die RD wurde nicht stratifiziert berechnet. Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert. Dieser Endpunkt wurde <i>post-hoc</i> berechnet.				
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

Im Rahmen dieser den Vorgaben des IQWiG entsprechend *post-hoc* durchgeführten Analyse wurde der Anteil der Studienteilnehmer analysiert, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund

von Blutungen nach Randomisierung und bis zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten (Einzelkomponente des primären Wirksamkeitsendpunktes).

In der Studie ADAPT-1 als auch in ADAPT-2 gab es insgesamt nur wenige Studienteilnehmer, die eine Rettungsmaßnahme aufgrund von Blutungen erhielten (Tabelle 4-27). Dabei ist der Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahme benötigten, über beide Kohorten und Studien hinweg in der Avatrombopag-Gruppe größer als in der Placebo-Gruppe. Für die Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert in der Studie ADAPT-1 ist der Behandlungseffekt statistisch signifikant zugunsten von Avatrombopag (p-Wert: 0,0290), wobei es in dieser Kohorte im Verhältnis mehr fehlende Werte gibt.

In der Studie ADAPT-1 erhielten alle Studienteilnehmer mit einer Rettungsmaßnahme zusätzlich auch eine prophylaktische Thrombozytentransfusion, und in der Studie ADAPT-2 hatte ein Patient der Placebo-Gruppe in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert eine prophylaktische Gabe von Thrombozytenkonzentrat.

Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

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 Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ wurden auf Basis einer zweistufigen IPD-Meta-Analyse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zusammengefasst. Diese Studien sind für die Durchführung einer Meta-Analyse geeignet, da sie ein identisches Design inklusive der diesen Studien zugrundeliegenden Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse werden nachfolgend als Forest Plots dargestellt (Abbildung 4-14 bis Abbildung 4-19).

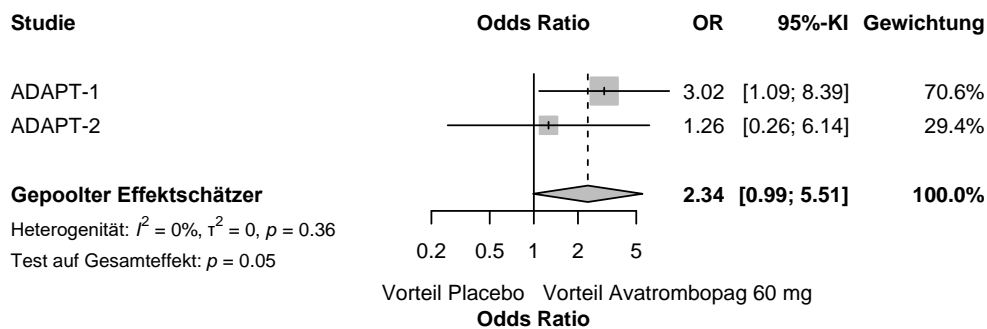
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

Abbildung 4-14: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

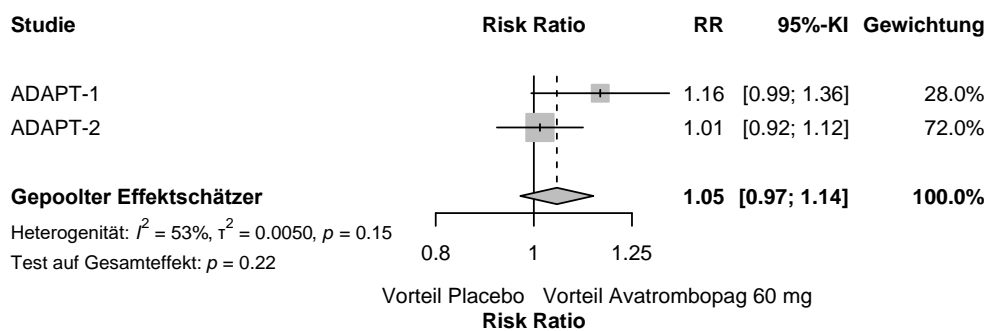


Abbildung 4-15: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

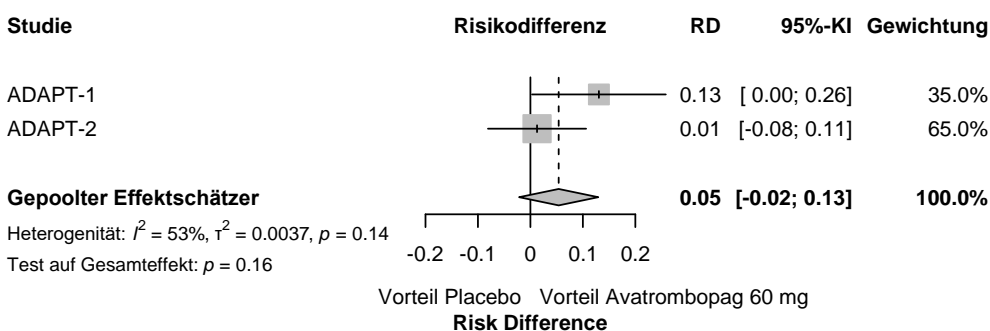


Abbildung 4-16: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

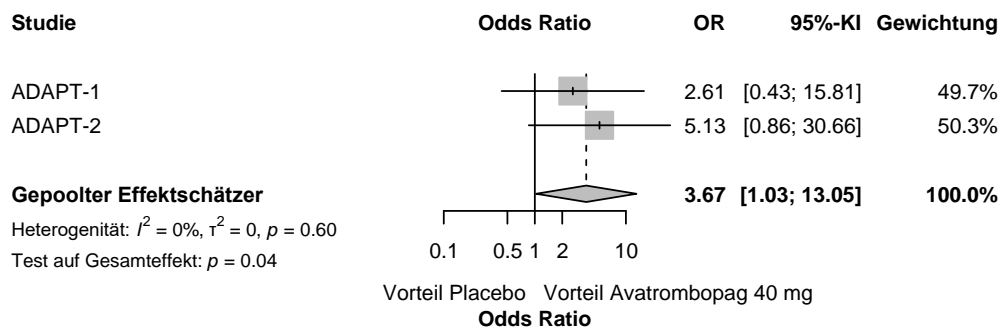


Abbildung 4-17: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

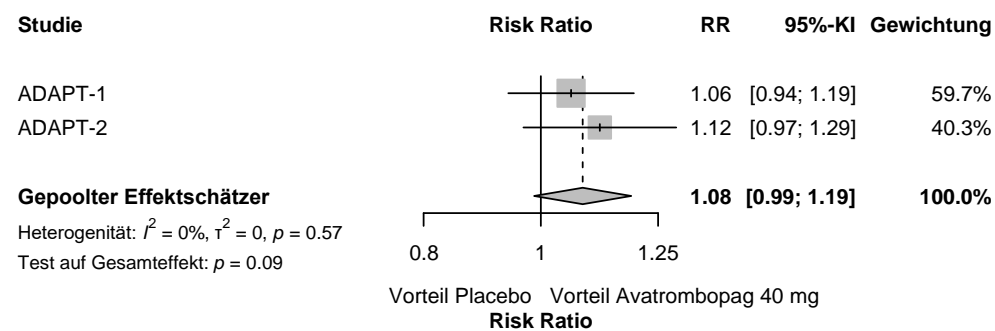


Abbildung 4-18: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

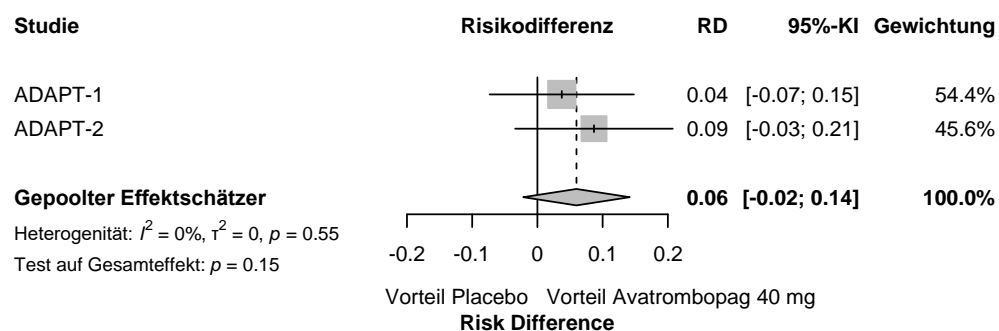


Abbildung 4-19: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse

Um die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilen zu können, wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Beide Maße geben keinen Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2, weder für die Kohorte mit niedrigerem noch für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert.

Weder in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert (Abbildung 4-15), noch in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert (Abbildung 4-18) gibt es auf Basis des RR einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2 Änderung der Thrombozytenwerte

4.3.1.3.1.2.1 Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten“

Studie	Operationalisierung
ADAPT-1 ADAPT-2	<p>Thrombozytenwerte wurden durch lokale Labore gemessen und die Ergebnisse mit Angabe von Tag und Uhrzeit im CRF eingetragen. Die Thrombozytenwerte wurden dabei gegebenenfalls vor Erhalt einer Thrombozytentransfusion gemessen.</p> <p><i>Bezugszeitraum und Analysepopulation:</i></p> <p>Der Eingriff (Visite 4) konnte zehn bis 13 Tage nach Beginn der Dosierung mit der Studienmedikation durchgeführt werden. Responder sind definiert als Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht.</p> <p><i>Stratifizierung:</i></p> <p>Das OR und RR sowie der CMH-Test werden adjustiert nach dem mit dem geplanten Eingriff verbundenen Blutungsrisiko (niedrig, mittel oder hoch; kategorisiert nach Protokoll-Amendment 2) getestet.</p> <p><i>Umgang mit fehlenden Werten:</i></p> <p>Studienteilnehmer mit fehlenden Thrombozytenwerten am Tag des Eingriffs werden für diese Analyse als Studienteilnehmer betrachtet, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ nicht erreicht hatten (Non-Responder).</p>

<p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse: Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten <ul style="list-style-type: none"> ○ Darstellung auf Ebene der Einzelstudien: OR, RR und RD, p-Wert (CMH-Test) ○ Zweistufige IPD-Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten: OR, RR und RD, jeweils mit p-Wert unter Verwendung der Normal-Approximation
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CRF: Prüfbogen (<i>Case Report Form</i>); FAS: <i>Full Analysis Set</i>; IPD: Patientenindividuelle Daten (<i>Individual Patient Data</i>); ITT: <i>Intention To Treat</i>; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten“ 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
ADAPT-1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ADAPT-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Der Anteil fehlender Werte ist gering, und fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend konservativ als Non-Responder ersetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkte zur „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten“ für jede einzelne Studie in

tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%)	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
ADAPT-1				
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)				
Placebo				43,73 [10,13; 188,67] 16,37 [4,19; 64,03] 0,65 [0,54; 0,76] < 0,0001
48	2 (4,2)	40 (83,3)	6 (12,5)	
Avatrombopag				< 0,0001
90	62 (68,9)	18 (20,0)	10 (11,1)	
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)				
Placebo				25,48 [7,77; 83,54] 4,18 [2,14; 8,17] 0,68 [0,52; 0,83] < 0,0001
34	7 (20,6)	24 (70,6)	3 (8,8)	
Avatrombopag				< 0,0001
59	52 (88,1)	4 (6,8)	3 (5,1)	
ADAPT-2				
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)				
Placebo				22,08 [6,64; 73,40] 9,63 [3,17; 29,24] 0,60 [0,47; 0,74] < 0,0001
43	3 (7,0)	37 (86,0)	3 (7,0)	
Avatrombopag				< 0,0001
70	47 (67,1)	20 (28,6)	3 (4,3)	
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)				
Placebo				28,64 [7,09; 115,62] 2,42 [1,57; 3,74] 0,54 [0,36; 0,72] < 0,0001
33	13 (39,4)	17 (51,5)	3 (9,1)	
Avatrombopag				< 0,0001
58	54 (93,1)	2 (3,4)	2 (3,4)	
Der Eingriff (Visite 4) konnte zehn bis 13 Tage nach Beginn der Dosierung mit der Studienmedikation durchgeführt werden.				
Das OR, das RR und der p-Wert (CMH-Test) wurden nach dem Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs adjustiert. Die RD wurde nicht stratifiziert berechnet. Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert. Das OR und das RR wurden <i>post-hoc</i> berechnet.				
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

Der erste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 ist der Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten. Die Bestimmung der Thrombozytenwerte stellt nicht nur ein diagnostisches Tool zur Feststellung des Ausmaßes der Thrombozytopenie dar. Vielmehr basiert das Ausmaß des Blutungsrisikos eines Patienten sowie die präoperative Einschätzung dieses Risikos durch den behandelnden Arzt maßgeblich auf dem Thrombozytenwert. Dabei ist eine schwere Thrombozytopenie allgemein mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert. Eine Verbesserung der Thrombozytenwerte vermindert also das intra- und postoperative Blutungsrisiko und trägt gleichzeitig dazu bei, Thrombozytentransfusionen und Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen zu umgehen. So trägt eine Erhöhung der Thrombozytenwerte auch dazu bei, dass notwendige Prozeduren bei multimorbiden Patienten mit CLD und schwerer Thrombozytopenie ermöglicht werden (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2).

In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Responder bei 68,9 % (ADAPT-1) bzw. 67,1 % (ADAPT-2) in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 4,2 % bzw. 7,0 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 16,37 [95 %-KI: 4,19; 64,03; p-Wert: $< 0,0001$] für die Studie ADAPT-1 bzw. 9,63 [95 %-KI: 3,17; 29,24; p-Wert: $< 0,0001$] für die Studie ADAPT-2 (Tabelle 4-30).

In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Responder bei 88,1 % (ADAPT-1) bzw. 93,1 % (ADAPT-2) in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 20,6 % bzw. 39,4 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 4,18 [95 %-KI: 2,14; 8,17; p-Wert: $< 0,0001$] für die Studie ADAPT-1 bzw. 2,42 [95 %-KI: 1,57; 3,74; p-Wert: $< 0,0001$] für die Studie ADAPT-2 (Tabelle 4-30).

Der erste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt demonstriert daher über beide Studien und Kohorten hinweg einen statistisch hoch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag.

Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

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 Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten“ wurden auf Basis einer zweistufigen IPD-Meta-Analyse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zusammengefasst. Diese Studien sind für die Durchführung einer Meta-Analyse geeignet, da sie ein identisches Design inklusive der diesen Studien zugrundeliegenden Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die

Ergebnisse werden nachfolgend als Forest Plots dargestellt (Abbildung 4-20 bis Abbildung 4-25).

Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

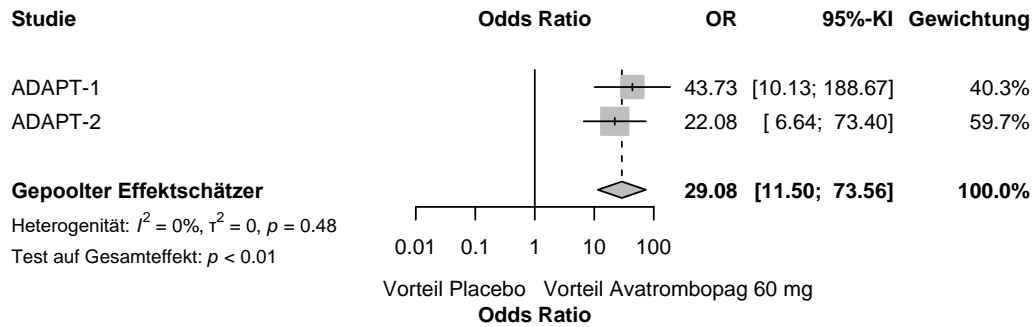


Abbildung 4-20: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

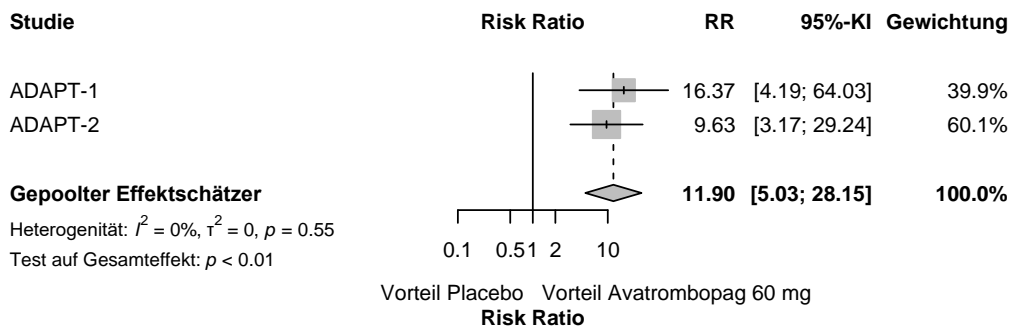


Abbildung 4-21: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

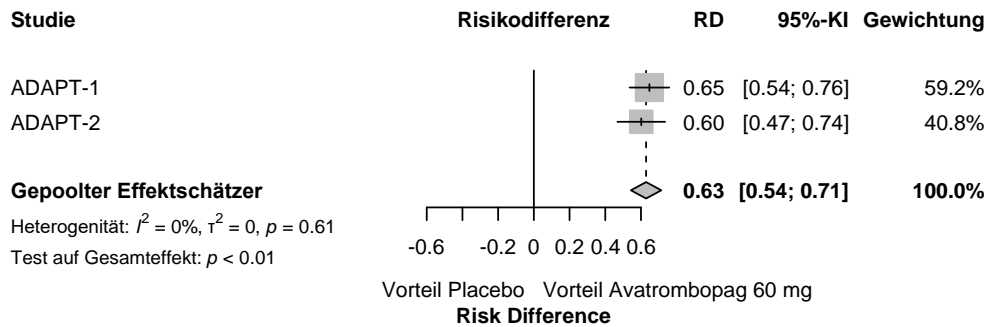


Abbildung 4-22: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

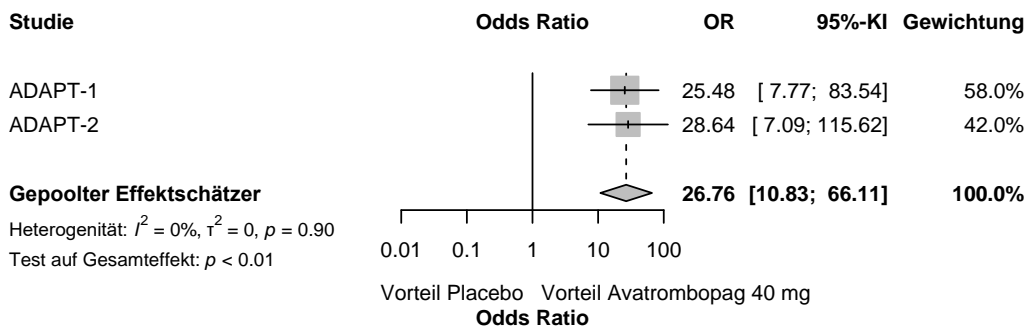


Abbildung 4-23: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

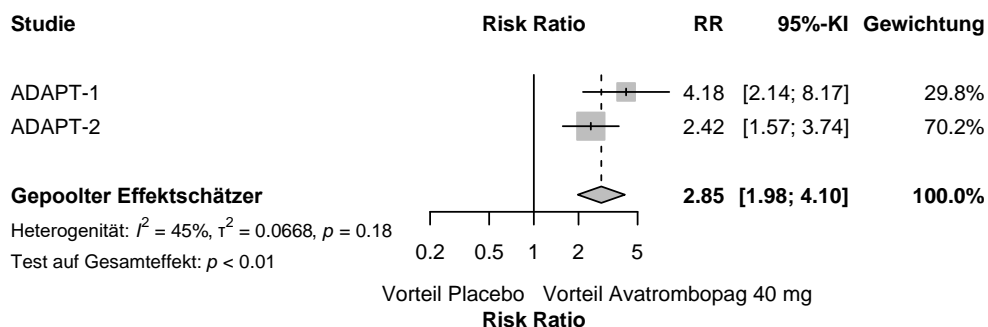


Abbildung 4-24: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

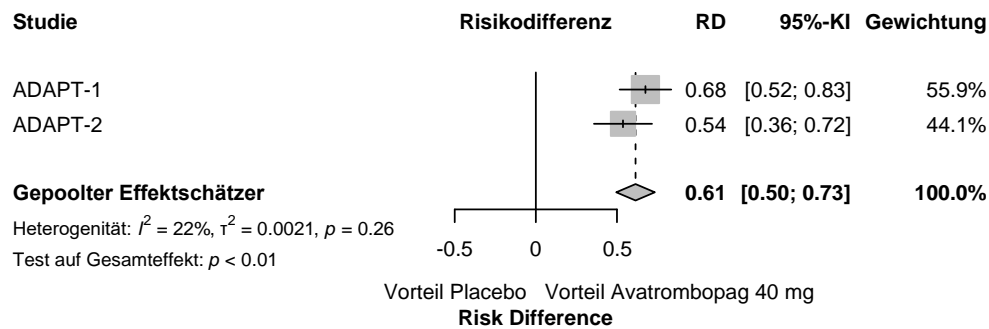


Abbildung 4-25: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse

Um die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilen zu können, wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochrans Q-Test berechnet. Beide Maße geben keinen Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2, weder für die Kohorte mit niedrigerem noch für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert.

In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Responder bei insgesamt 68,1 % in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 5,5 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 11,90 [95 %-KI: 5,03; 28,15; p-Wert: < 0,0001] (Abbildung 4-21).

In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Responder bei insgesamt 90,6 % in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 29,9 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 2,85 [95 %-KI: 1,98; 4,10; p-Wert: < 0,0001] (Abbildung 4-24).

Wie auch auf Einzelstudienenebene demonstriert die Meta-Analyse dieses sekundären Wirksamkeitsendpunktes daher über Kohorten hinweg einen statistisch hoch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag. Nahezu identische Ergebnisse werden zudem mit der Analyse der zusammengeführten Datensätze der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 erzielt [37].

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2.2 Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunktes „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“

Studie	Operationalisierung
ADAPT-1 ADAPT-2	<p>Thrombozytenwerte wurden durch lokale Labore gemessen und die Ergebnisse mit Angabe von Tag und Uhrzeit im CRF eingetragen. Die Thrombozytenwerte wurden dabei gegebenenfalls vor Erhalt einer Thrombozytentransfusion gemessen.</p> <p><i>Bezugszeitraum und Analysepopulation:</i></p> <p>Der Eingriff (Visite 4) konnte zehn bis 13 Tage nach Beginn der Dosierung mit der Studienmedikation durchgeführt werden. Als Basiswert wurde der Thrombozytenwert von Visite 2 (Tag 1) herangezogen. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht.</p> <p><i>Umgang mit fehlenden Werten:</i></p> <p>Fehlende Werte am Tag des Eingriffs wurden mittels LOCF imputiert. Für die Imputation wurden nur Werte nach dem Ausgangszeitpunkt (<i>Baseline</i>) berücksichtigt.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs <ul style="list-style-type: none"> ○ Darstellung auf Ebene der Einzelstudien: Hodges-Lehmann-Schätzer, p-Wert (Wilcoxon-Rangsummentest), SMD (Hedges' g) ○ Zusammengeführte Datensätze: Hodges-Lehmann-Schätzer, p-Wert (Wilcoxon-Rangsummentest), SMD (Hedges' g)
<p>CRF: Prüfbogen (<i>Case Report Form</i>); FAS: <i>Full Analysis Set</i>; IPD: Patientenindividuelle Daten (<i>Individual Patient Data</i>); ITT: <i>Intention To Treat</i>; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“ 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
ADAPT-1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ADAPT-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Der Anteil fehlender Werte ist gering, und fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend konservativ mittels LOCF ersetzt. Diese Einschätzung basiert auf der Beobachtung, dass die höchsten Thrombozytenwerte nach zehn bis 13 Tagen, also zum Zeitpunkt des Eingriffs, beobachtet werden. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkte zur „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

N	Ausgangswert ^a	Wert am Tag des Eingriffs ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Behandlungseffekt	
	n (%) MW (SD) Median (Min; Max)	n (%) MW (SD) Median (Min; Max)	n (%) MW (SD)	Hodges-Lehmann-Schätzer (SE) ^a [95 %-KI] p-Wert	SMD (Hedges' g) [95 %-KI]
ADAPT-1					
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)					
Placebo				27,50 (2,55) [22,50; 32,50] < 0,0001	1,48 [1,09; 1,88]
48	48 (100,0) 30,71 (7,12) 32,3 (12; 45)	48 (100,0) 31,50 (10,23) 33,0 (9; 55)	48 (100,0) 0,79 (6,36)		
Avatrombopag					
90	89 (98,9) 31,10 (7,30) 33,0 (10; 40)	88 (97,8) 63,21 (27,53) 60,0 (11; 175)	88 (97,8) 32,01 (25,53)		
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)					
Placebo				33,00 (4,08) [25,50; 41,50] < 0,0001	1,57 [1,08; 2,06]
34	34 (100,0) 44,90 (3,11) 44,3 (41; 51)	32 (94,1) 45,72 (10,15) 45,0 (31; 82)	32 (94,1) 1,03 (9,30)		
Avatrombopag					
59	58 (98,3) 44,27 (2,76) 44,0 (40; 50)	58 (98,3) 81,37 (27,50) 77,5 (39; 180)	58 (98,3) 37,10 (27,41)		
ADAPT-2					
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)					
Placebo				25,44 (3,19) [19,50; 32,00] < 0,0001	1,41 [0,99; 1,83]
43	43 (100,0) 32,49 (6,22) 33,5 (12; 40)	43 (100,0) 35,50 (12,36) 35,0 (12; 87)	43 (100,0) 3,01 (10,01)		
Avatrombopag					
70	70 (100,0) 32,74 (5,24) 33,5 (18; 40)	69 (98,6) 64,07 (24,56) 63,0 (21; 153)	69 (98,6) 31,27 (24,09)		

	Ausgangswert ^a	Wert am Tag des Eingriffs ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Behandlungseffekt	
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)					
Placebo				36,25 (5,10) [25,50; 45,50] < 0,0001	1,39 [0,91; 1,86]
33	33 (100,0) 44,45 (3,10) 45,0 (36; 49)	33 (100,0) 50,39 (15,88) 47,0 (27; 100)	33 (100,0) 5,94 (14,89)		
Avatrombopag					
58	58 (100,0) 44,29 (3,58) 44,3 (37; 50)	58 (100,0) 89,16 (33,24) 86,5 (41; 219)	58 (100,0) 44,86 (32,96)		
<p>a: Thrombozytenwerte angegeben als Wert $\times 10^9/L$.</p> <p>Der Eingriff (Visite 4) konnte zehn bis 13 Tage nach Beginn der Dosierung mit der Studienmedikation durchgeführt werden. Als Basiswert wurde der Thrombozytenwert von Visite 2 (Tag 1) herangezogen.</p> <p>Der Behandlungseffekt wird unter Verwendung des Hodges-Lehmann-Schätzers zusammen mit dem assoziierten asymptotischen (Moses) 95 %-KI angegeben. Der p-Wert beruht auf dem Wilcoxon-Rangsummentest. Als SMD wurde das Hedges' g inklusive 95 %-KI <i>post-hoc</i> berechnet. Fehlende Werte am Tag des Eingriffs wurden mittels LOCF imputiert.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>					

Der zweite sekundäre Wirksamkeitsendpunkt der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 ist die Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs. Die Bestimmung der Thrombozytenwerte stellt nicht nur ein diagnostisches Tool zur Feststellung des Ausmaßes der Thrombozytopenie dar. Vielmehr basiert das Ausmaß des Blutungsrisikos eines Patienten sowie die präoperative Einschätzung dieses Risikos durch den behandelnden Arzt maßgeblich auf dem Thrombozytenwert. Dabei ist eine schwere Thrombozytopenie allgemein mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert. Eine Verbesserung der Thrombozytenwerte vermindert also das intra- und postoperative Blutungsrisiko und trägt gleichzeitig dazu bei, Thrombozytentransfusionen und Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen zu umgehen. So trägt eine Erhöhung der Thrombozytenwerte auch dazu bei, dass notwendige Prozeduren bei multimorbiden Patienten mit CLD und schwerer Thrombozytopenie ermöglicht werden (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2).

In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert beträgt die mittlere Änderung der Thrombozytenwerte zum Ausgangswert am Tag des Eingriffs $32,01 \times 10^9/L$ (ADAPT-1) bzw. $31,27 \times 10^9/L$ (ADAPT-2) in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu $0,79 \times 10^9/L$ bzw. $3,01 \times 10^9/L$ in der Placebo-Gruppe. Die mediane Differenz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt basierend auf dem Hodges-Lehmann-Schätzer 27,50 [95 %-KI: 22,50; 32,50; p-Wert: < 0,0001] für die Studie ADAPT-1 bzw. 25,44 [95 %-KI: 19,50; 32,00; p-Wert: < 0,0001] für die Studie ADAPT-2 (Tabelle 4-33).

In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert beträgt die mittlere Änderung der Thrombozytenwerte zum Ausgangswert am Tag des Eingriffs $37,10 \times 10^9/L$ (ADAPT-1) bzw.

$44,86 \times 10^9/L$ (ADAPT-2) in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu $1,03 \times 10^9/L$ bzw. $5,94 \times 10^9/L$ in der Placebo-Gruppe. Die mediane Differenz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt basierend auf dem Hodges-Lehmann-Schätzer 33,00 [95 %-KI: 25,50; 41,50; p-Wert: < 0,0001] für die Studie ADAPT-1 bzw. 36,25 [95 %-KI: 25,50; 45,50; p-Wert: < 0,0001] für die Studie ADAPT-2 (Tabelle 4-33).

Der zweite sekundäre Wirksamkeitsendpunkt demonstriert daher über beide Studien und Kohorten hinweg einen statistisch hoch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag. In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ist das Hedges' g mit 1,48 [95 %-KI: 1,09; 1,88] und 1,41 [95 %-KI: 0,99; 1,83] ebenfalls für beide Studien hoch signifikant und unterstreicht den klinisch bedeutsamen Effekt, der bereits für den ersten sekundären Wirksamkeitsendpunkt festgestellt wurde. Ein solcher klinisch bedeutsamer Effekt wurde auch für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert auf Basis eines Hedges' g mit 1,57 [95 %-KI: 1,08; 2,06] und 1,39 [95 %-KI: 0,91; 1,86] festgestellt (Tabelle 4-33).

Zusammengefügte Datensätze der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

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 die Verteilung des präspezifizierten Hodges-Lehmann-Schätzers unbekannt ist und daher nicht mit Sicherheit von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann, ist eine meta-analytische Zusammenfassung, die auf eben dieser Annahme basiert, nicht formal methodisch korrekt anwendbar. Stattdessen wurden die Daten der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 getrennt nach Kohorten zu einem Datensatz zusammengefügt, für den dann der Hodges-Lehmann-Schätzer und die SMD (Hedges' g) gemeinsam berechnet wurden [37]. Dieses Vorgehen ist dadurch begründet, dass die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 Design-identische Studien sind (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Deswegen kann davon ausgegangen werden, dass eine nur geringe Heterogenität zwischen diesen Studien besteht und eine gemeinsame Berechnung der Effektschätzer auf dem zusammengefügten Datensatz adäquat ist (Tabelle 4-34).

Tabelle 4-34: Ergebnisse für zusammengeführte Datensätze der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“

N	Ausgangswert ^a	Wert am Tag des Eingriffs ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Behandlungseffekt	
	n (%) MW (SD) Median (Min; Max)	n (%) MW (SD) Median (Min; Max)	n (%) MW (SD)	Hodges-Lehmann-Schätzer (SE) ^a [95 %-KI] p-Wert	SMD (Hedges' g) [95 %-KI]
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)					
Placebo				26,50 (1,91) [23,00; 30,50] < 0,0001	1,46 [1,17; 1,75]
91	91 (100,0) 31,6 (6,73) 33,0 (12; 45)	91 (100,0) 33,4 (11,40) 34,0 (9; 87)	91 (100,0) 1,84 (8,31)		
Avatrombopag					
160	159 (99,4) 31,8 (6,51) 33,5 (10; 40)	157 (98,1) 63,6 (26,19) 61,0 (11; 175)	157 (98,1) 31,68 (24,83)		
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)					
Placebo				34,50 (3,44) [27,50; 41,00] < 0,0001	1,46 [1,12; 1,80]
67	67 (100,0) 44,7 (3,09) 44,8 (36; 51)	65 (97,0) 48,1 (13,48) 45,0 (27; 100)	65 (97,0) 3,52 (12,60)		
Avatrombopag					
117	116 (99,2) 44,3 (3,18) 44,0 (37; 50)	116 (99,2) 85,3 (30,62) 81,5 (39; 219)	116 (99,2) 40,98 (30,43)		
<p>a: Thrombozytenwerte angegeben als Wert × 10⁹/L. Der Eingriff (Visite 4) konnte zehn bis 13 Tage nach Beginn der Dosierung mit der Studienmedikation durchgeführt werden. Als Basiswert wurde der Thrombozytenwert von Visite 2 (Tag 1) herangezogen. Der Behandlungseffekt wird unter Verwendung des Hodges-Lehmann-Schätzers zusammen mit dem assoziierten asymptotischen (Moses) 95 %-KI angegeben. Der p-Wert beruht auf dem Wilcoxon-Rangsummentest. Als SMD wurde das Hedges' g inklusive 95 %-KI berechnet. Fehlende Werte am Tag des Eingriffs wurden mittels LOCF imputiert. Die Analyse beruht auf den zusammengeführten Datensätzen der jeweiligen Kohorten [37]. KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmer; n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>					

In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert beträgt die mediane Differenz zwischen den Behandlungsgruppen basierend auf dem Hodges-Lehmann-Schätzer 26,50 [95 %-KI: 23,00; 30,50; p-Wert: < 0,0001] (Tabelle 4-34).

In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert beträgt die mediane Differenz zwischen den Behandlungsgruppen basierend auf dem Hodges-Lehmann-Schätzer 34,50 [95 %-KI: 27,50; 41,00; p-Wert: < 0,0001] (Tabelle 4-34).

Wie auch für die Einzelstudien demonstriert der zweite sekundäre Wirksamkeitsendpunkt bei der Analyse der zusammengeführten Datensätze der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 für beide Kohorten einen statistisch hoch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag. In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ist das Hedges' g mit 1,46 [95 %-KI: 1,17; 1,75] hoch signifikant und unterstreicht den klinisch bedeutsamen Effekt, der bereits für den ersten sekundären Wirksamkeitsendpunkt festgestellt wurde. Ein solcher klinisch bedeutsamer Effekt wurde auch für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert auf Basis eines Hedges' g mit 1,46 [95 %-KI: 1,12; 1,80] festgestellt (Tabelle 4-34).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2.3 Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunktes „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“

Studie	Operationalisierung
ADAPT-1 ADAPT-2	<p>Thrombozytenwerte wurden durch lokale Labore gemessen und die Ergebnisse mit Angabe von Tag und Uhrzeit im CRF eingetragen. Die Thrombozytenwerte wurden dabei gegebenenfalls vor Erhalt einer Thrombozytentransfusion gemessen.</p> <p><i>Bezugszeitraum und Analysepopulation:</i></p> <p>Die Visite 3 fand an Tag 4 (\pm 1 Tag) statt. Der Eingriff (Visite 4) konnte zehn bis 13 Tage nach Beginn der Dosierung mit der Studienmedikation durchgeführt werden. Die Visite 5 fand sieben Tage nach dem Eingriff statt, d. h. an Tag 17 bis Tag 20. Die Visite 6 stellt die <i>Follow-Up</i>-Visite dar und fand an Tag 35 bis Tag 38 statt. Als Basiswert wurde der Thrombozytenwert von Visite 2 (Tag 1) herangezogen. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht.</p> <p><i>Umgang mit fehlenden Werten:</i></p> <p>Fehlende Werte wurden nicht imputiert.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs <ul style="list-style-type: none"> ○ Darstellung auf Ebene der Einzelstudien: Hodges-Lehmann-Schätzer, p-Wert (Wilcoxon-Rangsummentest), SMD (Hedges' g) ○ Zusammengeführte Datensätze: Hodges-Lehmann-Schätzer, p-Wert (Wilcoxon-Rangsummentest), SMD (Hedges' g)

<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalyse: Imputation fehlender Werte mittels LOCF. Für die Imputation wurden nur Werte nach dem Ausgangszeitpunkt (<i>Baseline</i>) berücksichtigt. • Sensitivitätsanalyse: MMRM-Modell ohne Imputation fehlender Werte
<p>CRF: Prüfbogen (<i>Case Report Form</i>); FAS: <i>Full Analysis Set</i>; IPD: Patientenindividuelle Daten (<i>Individual Patient Data</i>); ITT: <i>Intention To Treat</i>; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADAPT-1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ADAPT-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Der Anteil fehlender Werte ist gering. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“ dargestellt. In Tabelle 4-37 ist eine Übersicht über

die Effektschätzer und Signifikanz der Analysen gegeben, eine detaillierte Darstellung ist in Anhang 4-G zu finden (Tabelle 4-93).

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“ (Übersicht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Hodges-Lehmann-Schätzer [95 %-KI] ^a p-Wert	SMD (Hedges' g) [95 %-KI]	Hodges-Lehmann-Schätzer [95 %-KI] ^a p-Wert	SMD (Hedges' g) [95 %-KI]
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)				
Visite 3 ^b	4,00 [2,00; 6,50] 0,0002	0,71 [0,34; 1,07]	1,50 [-0,50; 3,50] 0,1898	0,17 [-0,22; 0,56]
Visite 4 ^c	29,28 [24,50; 34,50] < 0,0001	1,59 [1,17; 2,01]	26,22 [20,50; 33,00] < 0,0001	1,43 [0,99; 1,86]
Visite 5 ^d	12,00 [6,00; 19,00] < 0,0001	0,76 [0,35; 1,18]	7,00 [1,50; 13,00] 0,0140	0,40 [-0,02; 0,81]
Visite 6 ^e	-3,00 [-5,50; -0,50] 0,0247	-0,25 [-0,61; 0,12]	-4,50 [-8,50; 0,00] 0,0483	-0,42 [-0,84; -0,01]
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)				
Visite 3 ^b	3,00 [-0,50; 6,00] 0,0890	0,39 [-0,06; 0,83]	3,50 [-0,50; 7,50] 0,0731	0,25 [-0,18; 0,68]
Visite 4 ^c	33,50 [26,00; 42,00] < 0,0001	1,65 [1,15; 2,16]	37,50 [27,00; 47,00] < 0,0001	1,42 [0,93; 1,92]
Visite 5 ^d	10,50 [6,50; 15,50] < 0,0001	0,87 [0,41; 1,33]	11,00 [4,50; 20,25] 0,0015	0,59 [0,13; 1,05]
Visite 6 ^e	0,50 [-3,50; 4,50] 0,7681	0,05 [-0,39; 0,49]	-2,00 [-7,00; 3,00] 0,4522	-0,13 [-0,57; 0,32]
<p>a: Thrombozytenwerte angegeben als Wert × 10⁹/L. b: Tag 4 (± 1 Tag) c: Tag des Eingriffs (Tag 10 bis Tag 13) d: Sieben Tage nach dem Eingriff (Tag 17 bis Tag 20) e: <i>Follow-Up</i>-Visite (Tag 35 bis Tag 38)</p> <p>Der Behandlungseffekt wird unter Verwendung des Hodges-Lehmann-Schätzers zusammen mit dem assoziierten asymptotischen (Moses) 95 %-KI angegeben. Der p-Wert beruht auf dem Wilcoxon-Rangsummentest. Als SMD wurde das Hedges' g inklusive 95 %-KI berechnet. Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Die Berechnung des Hodges-Lehmann-Schätzers und der SMD wurde <i>post-hoc</i> durchgeführt, während die Darstellung des Wilcoxon-Rangsummentests präspezifiziert war.</p> <p>Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse ist in Anhang 4-G zu finden (Tabelle 4-93).</p> <p>KI: Konfidenzintervall; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>				

In beiden Kohorten der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 waren die Thrombozytenwerte zum Ausgangszeitpunkt miteinander vergleichbar. Während diese Werte in der Placebo-Gruppe vor allem in der Studie ADAPT-1 über den gesamten Zeitraum hinweg nahezu konstant blieben,

zeigt sich in beiden Studien und Kohorten ein Anstieg der Thrombozytenwerte in der Avatrombopag-Gruppe. Dabei sind die Werte am Tag des Eingriffs (Tag 10 und Tag 13) am höchsten und gehen bis zur *Follow-Up*-Visite (Tag 35 bis Tag 38) wieder auf das Niveau des Ausgangswertes zurück (Tabelle 4-93).

Der Anstieg der Thrombozytenwerte in der Avatrombopag-Gruppe ist bereits an Tag 4 der Studie messbar, aber der Unterschied im Vergleich zur Placebo-Gruppe ist dabei nur für die Kohorte mit dem niedrigeren Thrombozytenausgangswert in der Studie ADAPT-1 statistisch signifikant (p-Wert: 0,0002). Dagegen werden statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Avatrombopag für alle Kohorten und über beide Studien hinweg am Tag des Eingriffs (p-Wert jeweils < 0,0001) sowie sieben Tage nach dem Eingriff verzeichnet (Tabelle 4-37). Dabei sind die Thrombozytenwerte am Tag des Eingriffs in der Avatrombopag-Gruppe ungefähr um das Zweifache im Vergleich zum Ausgangswert erhöht (Tabelle 4-93).

Diese Analysen, bei denen fehlende Werte nicht imputiert wurden, unterstreichen nochmals den klinisch bedeutsamen Behandlungseffekt von Avatrombopag, der bereits mit den primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkten demonstriert werden konnte. Bei der Betrachtung der hier dargestellten Ergebnisse sollte allgemein beachtet werden, dass ein signifikant größerer Anteil an Studienteilnehmern in der Placebo-Gruppe Thrombozytentransfusionen erhielt (Tabelle 4-24).

Sensitivitätsanalyse – LOCF

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“ auf Basis einer Imputation fehlender Werte mittels LOCF dargestellt. In Tabelle 4-38 ist eine Übersicht über die Signifikanz der Analysen gegeben, eine detaillierte Darstellung ist in Anhang 4-G zu finden (Tabelle 4-95).

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (LOCF) für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“ (Übersicht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)		Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)	
	ADAPT-1	ADAPT-2	ADAPT-1	ADAPT-2
	p-Wert	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Visite 3 ^a	0,0002	0,1898	0,0890	0,0731
Visite 4 ^b	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Visite 5 ^c	< 0,0001	0,0020	< 0,0001	0,0002
Visite 6 ^d	0,0298	0,0684	0,4658	0,4648

a: Tag 4 (± 1 Tag)
b: Tag des Eingriffs (Tag 10 bis Tag 13)
c: Sieben Tage nach dem Eingriff (Tag 17 bis Tag 20)
d: *Follow-Up*-Visite (Tag 35 bis Tag 38)

Der p-Wert beruht auf dem Wilcoxon-Rangsummentest. Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert. Diese Sensitivitätsanalyse wurde *post-hoc* durchgeführt.

Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse ist in Anhang 4-G zu finden (Tabelle 4-95).

LOCF: *Last Observation Carried Forward*

In dieser *post-hoc* berechneten Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte mittels LOCF imputiert, wobei diese Ersetzungsstrategie bis zum Tag des Eingriffs als konservativ betrachtet werden kann. Diese Einschätzung basiert auf der Beobachtung, dass die höchsten Thrombozytenwerte nach zehn bis 13 Tagen, also zum Zeitpunkt des Eingriffs, beobachtet werden. Insgesamt unterstützt diese Sensitivitätsanalyse über alle erhobenen Zeitpunkte hinweg die Analysen (Tabelle 4-38), die auf nicht imputierten Thrombozytenwerten beruhen (siehe Tabelle 4-37 und Tabelle 4-93).

Sensitivitätsanalyse – MMRM

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“ auf Basis eines MMRM-Modells ohne Imputation fehlender Werte dargestellt. In Tabelle 4-39 ist eine Übersicht über die Signifikanz der Analysen gegeben, eine detaillierte Darstellung ist in Anhang 4-G zu finden (Tabelle 4-96).

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (MMRM) für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“ (Übersicht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)		Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)	
	ADAPT-1	ADAPT-2	ADAPT-1	ADAPT-2
	p-Wert	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Visite 3 ^a	0,0001	0,3714	0,0774	0,2525
Visite 4 ^b	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Visite 5 ^c	0,0001	0,0837	0,0003	0,0071
Visite 6 ^d	0,1732	0,0400	0,8498	0,3673

a: Tag 4 (± 1 Tag)
b: Tag des Eingriffs (Tag 10 bis Tag 13)
c: Sieben Tage nach dem Eingriff (Tag 17 bis Tag 20)
d: *Follow-Up*-Visite (Tag 35 bis Tag 38)

Der p-Wert beruht auf einem MMRM-Modell auf Basis einer unstrukturierten Kovarianzmatrix mit der Änderung zum Ausgangswert als abhängige Variable, der Behandlung, der Visite und der Interaktion Visite \times Behandlung als unabhängige Variablen und der Visite als sich wiederholender Faktor. Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Diese Sensitivitätsanalyse wurde *post-hoc* durchgeführt.

Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse ist in Anhang 4-G zu finden (Tabelle 4-96).

MMRM: *Mixed effect Model Repeat Measurement*

Diese *post-hoc* berechnete Sensitivitätsanalyse beruht auf einem MMRM-Modell, fehlende Werte wurden nicht imputiert. Insgesamt unterstützt diese Sensitivitätsanalyse über alle erhobenen Zeitpunkte hinweg die Analysen (Tabelle 4-39), die auf nicht imputierten Thrombozytenwerten beruhen, insbesondere gilt dies für den Tag des Eingriffs (siehe Tabelle 4-37 und Tabelle 4-93).

Zusammengefügte Datensätze der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

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 die Verteilung des Hodges-Lehmann-Schätzers unbekannt ist und daher nicht mit Sicherheit von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann, ist eine meta-analytische Zusammenfassung, die auf eben dieser Annahme basiert, nicht formal methodisch korrekt anwendbar. Stattdessen wurden die Daten der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 getrennt nach Kohorten zu einem Datensatz zusammengefügt, für den dann der Hodges-Lehmann-Schätzer und die SMD

(Hedges' g) gemeinsam berechnet wurden [37]. Dieses Vorgehen ist dadurch begründet, dass die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 Design-identische Studien sind (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Deswegen kann davon ausgegangen werden, dass eine nur geringe Heterogenität zwischen diesen Studien besteht und eine gemeinsame Berechnung der Effektschätzer auf dem zusammengeführten Datensatz adäquat ist (Tabelle 4-40).

Tabelle 4-40: Ergebnisse für zusammengeführte Datensätze der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“ (Übersicht)

	Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)		Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)	
	Hodges-Lehmann-Schätzer [95 %-KI] ^a p-Wert	SMD (Hedges' g) [95 %-KI]	Hodges-Lehmann-Schätzer [95 %-KI] ^a p-Wert	SMD (Hedges' g) [95 %-KI]
Visite 3 ^b	3,00 [1,50; 4,50] 0,0002	0,40 [0,14; 0,67]	3,00 [0,50; 5,50] 0,0188	0,26 [-0,05; 0,56]
Visite 4 ^c	28,00 [24,00; 32,00] < 0,0001	1,52 [1,22; 1,83]	35,50 [29,00; 42,00] < 0,0001	1,52 [1,17; 1,87]
Visite 5 ^d	9,50 [5,50; 14,00] < 0,0001	0,49 [0,20; 0,78]	10,50 [6,50; 15,00] < 0,0001	0,68 [0,35; 1,00]
Visite 6 ^e	-3,50 [-6,00; -1,00] 0,0042	-0,32 [-0,59; -0,05]	-0,50 [-3,50; 3,00] 0,8105	-0,04 [-0,35; 0,27]

a: Thrombozytenwerte angegeben als Wert $\times 10^9/L$.
b: Tag 4 (± 1 Tag)
c: Tag des Eingriffs (Tag 10 bis Tag 13)
d: Sieben Tage nach dem Eingriff (Tag 17 bis Tag 20)
e: *Follow-Up*-Visite (Tag 35 bis Tag 38)
Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse ist in Anhang 4-G zu finden (Tabelle 4-94).
KI: Konfidenzintervall; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Wie schon für die Einzelstudien beschrieben, waren die Thrombozytenwerte in beiden Kohorten zum Ausgangszeitpunkt miteinander vergleichbar. Während diese Werte in der Placebo-Gruppe vor allem in der Studie ADAPT-1 über den gesamten Zeitraum hinweg nahezu konstant blieben, zeigt sich in beiden Studien und Kohorten ein Anstieg der Thrombozytenwerte in der Avatrombopag-Gruppe. Dabei sind die Werte am Tag des Eingriffs (Tag 10 und Tag 13) am höchsten und gehen bis zur *Follow-Up*-Visite (Tag 35 bis Tag 38) wieder auf das Niveau des Ausgangswertes zurück (Tabelle 4-94).

Der Anstieg der Thrombozytenwerte in der Avatrombopag-Gruppe ist bereits an Tag 4 der Studie messbar, und statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Avatrombopag werden für beide Kohorten an Tag 4, am Tag des Eingriffs (p-Wert jeweils $< 0,0001$) sowie sieben Tage nach dem Eingriff (p-Wert jeweils $< 0,0001$) verzeichnet (Tabelle 4-40). Dabei sind die

Thrombozytenwerte am Tag des Eingriffs in der Avatrombopag-Gruppe ungefähr um das Zweifache im Vergleich zum Ausgangswert erhöht (Tabelle 4-94).

Diese Analysen, bei denen fehlende Werte nicht imputiert wurden, unterstreichen nochmals den klinisch bedeutsamen Behandlungseffekt von Avatrombopag, der bereits mit den primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkten demonstriert werden konnte. Bei der Betrachtung der hier dargestellten Ergebnisse sollte allgemein beachtet werden, dass ein signifikant größerer Anteil an Studienteilnehmern in der Placebo-Gruppe Thrombozytentransfusionen erhielt (Tabelle 4-24).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2.4 Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten“

Studie	Operationalisierung
ADAPT-1 ADAPT-2	<p>Thrombozytenwerte wurden durch lokale Labore gemessen und die Ergebnisse mit Angabe von Tag und Uhrzeit im CRF eingetragen. Die Thrombozytenwerte wurden dabei gegebenenfalls vor Erhalt einer Thrombozytentransfusion gemessen.</p> <p><i>Bezugszeitraum und Analysepopulation:</i></p> <p>Die Visite 3 fand an Tag 4 (± 1 Tag) statt. Der Eingriff (Visite 4) konnte zehn bis 13 Tage nach Beginn der Dosierung mit der Studienmedikation durchgeführt werden. Die Visite 5 fand sieben Tage nach dem Eingriff statt, d. h. an Tag 17 bis Tag 20. Die Visite 6 stellt die <i>Follow-Up</i>-Visite dar und fand an Tag 35 bis Tag 38 statt. Responder sind definiert als Studienteilnehmer, die zu den jeweiligen Visiten Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ erreicht hatten. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht.</p> <p><i>Stratifizierung:</i></p> <p>Das OR und RR sowie der CMH-Test werden adjustiert nach dem mit dem geplanten Eingriff verbundenen Blutungsrisiko (niedrig, mittel oder hoch; kategorisiert nach Protokoll-Amendment 2) getestet.</p> <p><i>Umgang mit fehlenden Werten:</i></p> <p>Fehlende Werte wurden nicht imputiert.</p>

<p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse: Anteil der Studienteilnehmer, die zu den jeweiligen Visiten Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ erreicht hatten <ul style="list-style-type: none"> ○ Darstellung auf Ebene der Einzelstudien: OR, RR und RD, p-Wert (CMH-Test) ○ Zweistufige IPD-Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten: OR, RR und RD, jeweils mit p-Wert unter Verwendung der Normal-Approximation
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CRF: Prüfbogen (<i>Case Report Form</i>); FAS: <i>Full Analysis Set</i>; IPD: Patientenindividuelle Daten (<i>Individual Patient Data</i>); ITT: <i>Intention To Treat</i>; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten“ 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
ADAPT-1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ADAPT-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Der Anteil fehlender Werte ist gering. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkte zur „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten“ dargestellt. In Tabelle 4-43 Tabelle 4-38 ist eine Übersicht über die Anzahl der Responder und die Signifikanz der Analysen gegeben, eine detaillierte Darstellung ist in Anhang 4-G zu finden (Tabelle 4-97).

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten“ (Übersicht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ADAPT-1	ADAPT-2	ADAPT-1	ADAPT-2	ADAPT-1	ADAPT-2
	Placebo: n (%) Avatrombopag: n (%) p-Wert	Placebo: n (%) Avatrombopag: n (%) p-Wert	Placebo: n (%) Avatrombopag: n (%) p-Wert	Placebo: n (%) Avatrombopag: n (%) p-Wert	Placebo: n (%) Avatrombopag: n (%) p-Wert	Placebo: n (%) Avatrombopag: n (%) p-Wert
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)						
	Responder $\geq 50 \times 10^9/L$		Responder $\geq 75 \times 10^9/L$		Responder $\geq 200 \times 10^9/L$	
Visite 3 ^a	1 (2,1) 7 (8,3) 0,1540	2 (4,9) 6 (9,0) 0,4058	0 0 N/A	1 (2,4) 1 (1,5) 0,7434	0 0 N/A	0 0 N/A
Visite 4 ^b	2 (4,8) 62 (77,5) < 0,0001	3 (7,5) 47 (70,1) < 0,0001	0 19 (23,8) 0,0007	1 (2,5) 18 (26,9) 0,0016	0 0 N/A	0 0 N/A
Visite 5 ^c	4 (11,8) 31 (39,7) 0,0040	8 (23,5) 33 (50,8) 0,0096	1 (2,9) 8 (10,3) 0,2027	1 (2,9) 6 (9,2) 0,2569	0 0 N/A	0 1 (1,5) 0,4849
Visite 6 ^d	5 (11,1) 5 (6,0) 0,3468	8 (22,9) 8 (11,8) 0,1332	1 (2,2) 1 (1,2) 0,7551	1 (2,9) 0 0,1426	0 0 N/A	0 0 N/A
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)						
	Responder $\geq 50 \times 10^9/L$		Responder $\geq 75 \times 10^9/L$		Responder $\geq 200 \times 10^9/L$	
Visite 3 ^a	9 (29,0) 16 (29,1) 0,9100	11 (33,3) 29 (50,0) 0,1906	0 0 N/A	2 (6,1) 5 (8,6) 0,6967	0 0 N/A	0 1 (1,7) 0,4386
Visite 4 ^b	7 (22,6) 52 (92,9) < 0,0001	13 (43,3) 54 (96,4) < 0,0001	1 (3,2) 33 (58,9) < 0,0001	2 (6,7) 37 (66,1) < 0,0001	0 0 N/A	0 1 (1,8) 0,4386
Visite 5 ^c	7 (22,6) 37 (67,3) 0,0002	18 (62,1) 44 (83,0) 0,0294	1 (3,2) 9 (16,4) 0,0543	3 (10,3) 19 (35,8) 0,0103	0 0 N/A	0 0 N/A
Visite 6 ^d	5 (15,6) 12 (22,6) 0,5855	16 (53,3) 22 (40,7) 0,2670	1 (3,1) 2 (3,8) 0,9793	3 (10,0) 4 (7,4) 0,6685	0 0 N/A	0 0 N/A

a: Tag 4 (± 1 Tag)

b: Tag des Eingriffs (Tag 10 bis Tag 13)

c: Sieben Tage nach dem Eingriff (Tag 17 bis Tag 20)

d: *Follow-Up*-Visite (Tag 35 bis Tag 38)

Der p-Wert (CMH-Test) wurde nach dem Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs adjustiert. Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Die Berechnung aller Effektschätzer wurde *post-hoc* durchgeführt.

Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse ist in Anhang 4-G zu finden (Tabelle 4-97).

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; n: Anzahl der Responder; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf Studienteilnehmer mit berichteten Werten; N/A: Nicht anwendbar (*Not Applicable*); N/E: Nicht bestimmbar (*Not Estimable*)

Betrachtet man den Anteil der Studienteilnehmer mit Thrombozytenwerten $\geq 50 \times 10^9/L$ (Tabelle 4-43), so spiegeln die Ergebnisse die Änderung der Thrombozytenwerte zu den einzelnen Visiten wider (Tabelle 4-37) und unterstreichen gleichzeitig die Robustheit der Analysen der sekundären Wirksamkeitsendpunkte (Tabelle 4-30 und Tabelle 4-33). Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avatrombopag lässt sich für Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ sowohl für den Tag des Eingriffs (Visite 4) als auch sieben Tage nach dem Eingriff (Visite 5) über beide Kohorten und Studien hinweg feststellen. Das gilt darüber hinaus auch für Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ am Tag des Eingriffs (Visite 4). Für die Kohorte mit einem höheren Thrombozytenausgangswert der Studie ADAPT-2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für mit Avatrombopag behandelte Studienteilnehmer in Bezug auf Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zusätzlich auch sieben Tage nach dem Eingriff (Visite 5). Die anderen Kohorten weisen für diesen Schwellenwert und Zeitpunkt zudem numerische Vorteile für Avatrombopag auf (Tabelle 4-43). Dagegen hatten über den gesamten Studienverlauf hinweg nur insgesamt drei Studienteilnehmer unter Avatrombopag Thrombozytenwerte von $\geq 200 \times 10^9/L$, wobei dieser Anstieg vorübergehend und die betroffenen Studienteilnehmer asymptomatisch waren. Zudem gibt es in keiner Kohorte und für keinen Schwellenwert statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt der *Follow-Up*-Visite.

Diese Analysen, bei denen fehlende Werte nicht imputiert wurden, unterstreichen nochmals den klinisch bedeutsamen Behandlungseffekt von Avatrombopag, der bereits mit den primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkten demonstriert werden konnte. Bei der Betrachtung der hier dargestellten Ergebnisse sollte allgemein beachtet werden, dass ein signifikant größerer Anteil an Studienteilnehmern in der Placebo-Gruppe Thrombozytentransfusionen erhielt (Tabelle 4-24). Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse, dass die Behandlung mit Avatrombopag eine in Stärke und Dauer kalkulierbare Erhöhung der Thrombozytenwerte ermöglicht.

Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

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 Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten“ wurden auf Basis einer zweistufigen IPD-Meta-Analyse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zusammengefasst. Diese Studien sind für die Durchführung einer Meta-Analyse geeignet, da sie ein identisches Design inklusive der diesen Studien zugrundeliegenden Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse werden nachfolgend in einer Übersichtstabelle (Tabelle 4-44) und in Anhang 4-G auch als Forest Plots (Abbildung 4-294 bis Abbildung 4-350) dargestellt.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Meta-Analyse für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“ (Übersicht der p-Werte) aus ADAPT-1 und ADAPT-2

	Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)			Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)		
	Responder $\geq 50 \times 10^9/L$	Responder $\geq 75 \times 10^9/L$	Responder $\geq 200 \times 10^9/L$	Responder $\geq 50 \times 10^9/L$	Responder $\geq 75 \times 10^9/L$	Responder $\geq 200 \times 10^9/L$
Visite 3 ^a	0,1511	0,7435	N/A	0,3794	0,7038	N/E
Visite 4 ^b	< 0,0001	0,0184	N/A	< 0,0001	< 0,0001	N/E
Visite 5 ^c	0,0009	0,1082	N/E	0,0027	0,0062	N/A
Visite 6 ^d	0,0812	0,7570	N/A	0,4470	0,7753	N/A
a: Tag 4 (± 1 Tag) b: Tag des Eingriffs (Tag 10 bis Tag 13) c: Sieben Tage nach dem Eingriff (Tag 17 bis Tag 20) d: <i>Follow-Up</i> -Visite (Tag 35 bis Tag 38) Der in dieser Übersicht dargestellte p-Wert des Gesamteffekts unter Verwendung der Normal-Approximation korrespondiert mit dem RR. Weitere Effektschätzer (OR und RD) sowie die entsprechenden Forest Plots aller Effektschätzer sind in Anhang 4-G zu finden (Abbildung 4-294 bis Abbildung 4-350). N/A: Nicht anwendbar (<i>Not Applicable</i>); N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>)						

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse

Um die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilen zu können, wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Beide Maße geben keinen Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2, weder für die Kohorte mit niedrigerem noch für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert.

Wie bereits für die Einzelstudien beschrieben, zeigen sich auch in der meta-analytischen Zusammenfassung statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Avatrombopag für den Anteil der Studienteilnehmer mit Thrombozytenwerten $\geq 50 \times 10^9/L$ sowohl für den Tag des Eingriffs (Visite 4) als auch sieben Tage nach dem Eingriff (Visite 5) über beide Kohorten hinweg (Tabelle 4-44). Das gilt darüber hinaus auch für Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ am

Tag des Eingriffs (Visite 4) sowie zusätzlich auch für die Kohorte mit einem höheren Thrombozytenausgangswert sieben Tage nach dem Eingriff (Visite 5). In Bezug auf Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zeigt sich für die Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert für diesen Zeitpunkt, also sieben Tage nach dem Eingriff (Visite 5), ein numerischer Vorteil zugunsten von Avatrombopag, der zwar nicht auf Basis des RR, aber auf Basis der RD auch statistisch signifikant ist (p-Wert: 0,0342; Abbildung 4-311).

Bei der Diskussion der Ergebnisse für die Einzelstudien wurde bereits dargestellt, dass über den gesamten Studienverlauf hinweg nur insgesamt drei Studienteilnehmer unter Avatrombopag Thrombozytenwerte von $\geq 200 \times 10^9/L$ hatten, wobei dieser Anstieg vorübergehend und die betroffenen Studienteilnehmer asymptomatisch waren (Tabelle 4-43). Zudem gibt es auch in der meta-analytischen Zusammenfassung für keine Kohorte und für keinen Schwellenwert statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt der *Follow-Up-Visite*.

Diese Meta-Analyse unterstreicht nochmals den klinisch bedeutsamen Behandlungseffekt von Avatrombopag, der bereits mit den primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkten demonstriert werden konnte. Bei der Betrachtung der hier dargestellten Ergebnisse sollte allgemein beachtet werden, dass ein signifikant größerer Anteil an Studienteilnehmern in der Placebo-Gruppe Thrombozytentransfusionen erhielt (Tabelle 4-24, Abbildung 4-9, Abbildung 4-12). Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse, dass die Behandlung mit Avatrombopag eine in Stärke und Dauer kalkulierbare Erhöhung der Thrombozytenwerte ermöglicht.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.3 Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen

4.3.1.3.1.3.1 Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunktes „Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala“

Studie	Operationalisierung
ADAPT-1	Blutungen wurden im CRF dokumentiert und dabei anhand der WHO-Blutungsskala (siehe Tabelle 4-5) bzw. anhand der BARC-Skala (siehe Tabelle 4-6) klassifiziert.
ADAPT-2	<i>Bezugszeitraum und Analysepopulation:</i> Blutungsereignisse wurden über den gesamten Studienzeitraum erfasst. Responder sind dabei definiert als Studienteilnehmer, die ein Blutungsereignis mit dem jeweils definierten Blutungsgrad hatten. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht.

<p><i>Umgang mit fehlenden Werten:</i> Fehlende Werte wurden nicht imputiert.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse: Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis <ul style="list-style-type: none"> ○ Darstellung auf Ebene der Einzelstudien: OR, RR und RD, p-Wert (Exakter Fisher-Test) ○ Zweistufige IPD-Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten: OR, RR und RD, jeweils mit p-Wert unter Verwendung der Normal-Approximation
<p>BARC: <i>Bleeding Academic Research Consortium</i>; CRF: Prüfbogen (<i>Case Report Form</i>); FAS: <i>Full Analysis Set</i>; IPD: Patienten-individuelle Daten (<i>Individual Patient Data</i>); ITT: <i>Intention To Treat</i>; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; WHO: <i>World Health Organization</i></p>

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala“ 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
ADAPT-1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ADAPT-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Der Anteil fehlender Werte ist gering. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkte zur „Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt „Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala“ dargestellt. In Tabelle 4-47 ist eine Übersicht über die Effektschätzer und Signifikanz der Analysen gegeben, eine detaillierte Darstellung ist in Anhang 4-G zu finden (Tabelle 4-98).

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala“ (Übersicht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ADAPT-1	ADAPT-2	ADAPT-1	ADAPT-2
	Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)		Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)	
	Placebo: n (%) Avatrombopag: n (%) (p-Wert)	Placebo: n (%) Avatrombopag: n (%) (p-Wert)	Placebo: n (%) Avatrombopag: n (%) (p-Wert)	Placebo: n (%) Avatrombopag: n (%) (p-Wert)
Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis				
	6 (12,5) 12 (13,3)	5 (11,6) 9 (12,9)	3 (8,8) 2 (3,4)	6 (18,2) 7 (12,1)
Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis und einer Thrombozytentransfusion				
	4 (8,3) 6 (6,7)	3 (7,0) 5 (7,1)	3 (8,8) 1 (1,7)	4 (12,1) 2 (3,4)
WHO-Blutungsskala^a				
Grad 1	3 (6,3) 5 (5,6) (1,0000)	5 (11,6) 8 (11,4) (1,0000)	2 (5,9) 0 (0,1311)	4 (12,1) 6 (10,3) (1,0000)
Grad 2	3 (6,3) 6 (6,7) (1,0000)	0 1 (1,4) (1,0000)	1 (2,9) 1 (1,7) (1,0000)	2 (6,1) 1 (1,7) (0,2970)
Grad 3	0 1 (1,1) (1,0000)	0 0 N/A	0 1 (1,7) (1,0000)	0 0 N/A
BARC-Skala^b				
Typ 1	3 (6,3) 9 (10,0) (0,5421)	5 (11,6) 7 (10,0) (0,7642)	2 (5,9) 0 (0,1311)	4 (12,1) 7 (12,1) (1,0000)
Typ 2	3 (6,3) 2 (2,2) (0,3417)	0 2 (2,9) (0,5243)	1 (2,9) 1 (1,7) (1,0000)	2 (6,1) 0 (0,1289)

	ADAPT-1	ADAPT-2	ADAPT-1	ADAPT-2
	Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)		Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)	
	Placebo: n (%) Avatrombopag: n (%) (p-Wert)	Placebo: n (%) Avatrombopag: n (%) (p-Wert)	Placebo: n (%) Avatrombopag: n (%) (p-Wert)	Placebo: n (%) Avatrombopag: n (%) (p-Wert)
Typ 3a	0 1 (1,1) (1,0000)	0 0 N/A	0 1 (1,7) (1,0000)	0 0 N/A

a: Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 4 wurden in den Studien nicht berichtet.
b: Blutungsereignisse mit Typ 3b oder höher nach der BARC-Skala wurden in den Studien nicht berichtet.
Der p-Wert basiert auf dem Exakten Fisher-Test. Die Berechnung aller Effektschätzer wurde *post-hoc* durchgeführt. Sollten in beiden Studienarmen keine Ereignisse aufgetreten sein, wird dies als N/A vermerkt.
Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse ist in Anhang 4-G zu finden (Tabelle 4-98).
BARC: *Bleeding Academic Research Consortium*; n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf die *Full Analysis Set*-Population; N/A: Nicht anwendbar (*Not Applicable*); N/E: Nicht bestimmbar (*Not Estimable*); WHO: *World Health Organization*

Insgesamt ist der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vergleichsweise gering und darüber hinaus vergleichbar zwischen der Placebo- und der Avatrombopag-Gruppe. Ein noch geringerer Anteil hatte ein Blutungsereignis und eine Thrombozytentransfusion (Tabelle 4-47).

Ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist für die Inzidenz von Blutungsereignissen nicht zu erwarten, da die Studienteilnehmer im Bedarfsfall Thrombozytentransfusionen erhielten. Dabei ist der Anteil der Studienteilnehmer, die im relevanten Zeitraum von der Randomisierung bis zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff eine Thrombozytentransfusion erhielten, in der Avatrombopag-Gruppe signifikant kleiner im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Tabelle 4-24). Ein Studiendesign, das einen Unterschied für Blutungsereignisse zwischen den Behandlungsgruppen aufzeigen könnte, wäre in Hinblick auf den Versorgungskontext in der hier relevanten Indikation ethisch nicht vertretbar.

Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 4 bzw. mit Typ 3b oder höher nach der BARC-Skala wurden in den Studien nicht verzeichnet.

Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

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 Ergebnisse für den Endpunkt „Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala“ wurden auf Basis einer zweistufigen IPD-Meta-Analyse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zusammengefasst. Diese Studien sind für die Durchführung einer Meta-Analyse geeignet, da sie ein identisches Design inklusive der diesen Studien zugrundeliegenden Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse werden nachfolgend in einer Übersichtstabelle (Tabelle 4-48) und in Anhang 4-G auch als Forest Plots (Abbildung 4-351 bis Abbildung 4-386) dargestellt.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Meta-Analyse für „Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala“ (Übersicht der p-Werte) aus ADAPT-1 und ADAPT-2

	Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)			Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)		
WHO-Blutungsskala^a						
	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 1	Grad 2	Grad 3
	0,8996	0,8138	0,9386	0,4485	0,2949	0,9259
BARC-Skala^b						
	Typ 1	Typ 2	Typ 3a	Typ 1	Typ 2	Typ 3a
	0,7869	0,5300	0,9386	0,6118	0,2150	0,9259
a: Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 4 wurden in den Studien nicht verzeichnet.						
b: Blutungsereignisse mit Typ 3b oder höher nach der BARC-Skala wurden in den Studien nicht verzeichnet.						
Der in dieser Übersicht dargestellte p-Wert des Gesamteffekts unter Verwendung der Normal-Approximation korrespondiert mit dem RR. Weitere Effektschätzer (OR und RD) sowie die entsprechenden Forest Plots aller Effektschätzer sind in Anhang 4-G zu finden (Abbildung 4-351 bis Abbildung 4-386).						

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse

Um die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilen zu können, wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochrans Q-Test berechnet. Beide Maße geben keinen Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2, weder für die Kohorte mit niedrigerem noch für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert.

Wie bereits für die Einzelstudien beschrieben, ist der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vergleichsweise gering und darüber hinaus vergleichbar zwischen der Placebo- und der Avatrombopag-Gruppe (Tabelle 4-48). Ein noch geringerer Anteil hatte ein Blutungsereignis und eine Thrombozytentransfusion (Tabelle 4-47).

Ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist für die Inzidenz von Blutungsereignissen nicht zu erwarten, da die Studienteilnehmer im Bedarfsfall Thrombozytentransfusionen erhielten. Dabei ist der Anteil der Studienteilnehmer, die im relevanten Zeitraum von der Randomisierung bis zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff eine Thrombozytentransfusion erhielten, in der Avatrombopag-Gruppe signifikant kleiner im Vergleich zur

Placebo-Gruppe (Tabelle 4-24). Ein Studiendesign, das einen Unterschied für Blutungsereignisse zwischen den Behandlungsgruppen aufzeigen könnte, wäre in Hinblick auf den Versorgungskontext in der hier relevanten Indikation ethisch nicht vertretbar.

Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 4 bzw. mit Typ 3b oder höher nach der BARC-Skala wurden in den Studien nicht verzeichnet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.3.2 Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff“

Studie	Operationalisierung
ADAPT-1 ADAPT-2	<p>Blutungen wurden im CRF dokumentiert und dabei anhand der WHO-Blutungsskala klassifiziert (siehe Tabelle 4-5).</p> <p><i>Bezugszeitraum und Analysepopulation:</i></p> <p>Der Zeitraum für die Erfassung relevanter Blutungsereignisse umfasst die Zeit von der Randomisierung eines Studienteilnehmers bis hin zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff. Responder sind dabei definiert als Studienteilnehmer, die ein Blutungsereignis mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff hatten. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht.</p> <p><i>Stratifizierung:</i></p> <p>Das OR und RR sowie der CMH-Test werden adjustiert nach dem mit dem geplanten Eingriff verbundenen Blutungsrisiko (niedrig, mittel oder hoch; kategorisiert nach Protokoll-Amendment 2) getestet.</p> <p><i>Umgang mit fehlenden Werten:</i></p> <p>Studienteilnehmer mit fehlendem Daten werden in dieser Analyse als Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 gewertet (Responder).</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse: Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff <ul style="list-style-type: none"> ○ Darstellung auf Ebene der Einzelstudien: OR, RR und RD, p-Wert (CMH-Test) ○ Zweistufige IPD-Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten: OR, RR und RD, jeweils mit p-Wert unter Verwendung der Normal-Approximation
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CRF: Prüfbogen (Case Report Form); FAS: Full Analysis Set; IPD: Patientenindividuelle Daten (Individual Patient Data); ITT: Intention To Treat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; WHO: World Health Organization</p>	

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADAPT-1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ADAPT-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunktes „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff“ wurde verblindet durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunktes basiert auf der FAS-Population, die als die Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer definiert wurde, wobei die Studienteilnehmer gemäß der Randomisierung analysiert wurden. Daher wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Der Anteil fehlender Werte ist gering, und fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend konservativ als Responder ersetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkte zur „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%)	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
ADAPT-1				
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)				
Placebo				0,90 [0,21; 3,89]
48	3 (6,3)	45 (93,8)	0	
Avatrombopag				0,90 [0,23; 3,55]
Avatrombopag				-0,01 [-0,09; 0,08]
90	5 (5,6)	85 (94,4)	0	0,8845
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)				
Placebo				0,66 [0,04; 11,01]
34	1 (2,9)	33 (97,1)	0	
Avatrombopag				0,67 [0,04; 10,19]
Avatrombopag				-0,01 [-0,08; 0,05]
59	0	58 (98,3)	1 (1,7)	0,7711
ADAPT-2				
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)				
Placebo				N/E
43	0	43 (100,0)	0	N/E
Avatrombopag				0,01 [-0,01; 0,04]
Avatrombopag				0,4334
70	1 (1,4)	69 (98,6)	0	
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)				
Placebo				0,21 [0,01; 3,21]
33	2 (6,1)	31 (93,9)	0	
Avatrombopag				0,28 [0,04; 2,27]
Avatrombopag				-0,04 [-0,13; 0,04]
58	1 (1,7)	57 (98,3)	0	0,2278
Das OR, das RR und der p-Wert (CMH-Test) wurden nach dem Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs adjustiert. Die RD wurde nicht stratifiziert berechnet. Fehlende Werte wurden als Non-Responder imputiert. Das OR, das RR und der p-Wert wurden <i>post-hoc</i> berechnet.				
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; WHO: <i>World Health Organization</i>				

Insgesamt ist der Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 gering und darüber hinaus vergleichbar zwischen der Placebo- und der Avatrombopag-Gruppe (Tabelle 4-51). Ein solcher Unterschied ist auch nicht zu erwarten, da die Studienteilnehmer im

Bedarfsfall Thrombozytentransfusionen erhielten. Dabei ist der Anteil der Studienteilnehmer, die im relevanten Zeitraum von der Randomisierung bis zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff eine Thrombozytentransfusion erhielten, in der Avatrombopag-Gruppe signifikant kleiner im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Tabelle 4-24). Ein Studiendesign, das einen Unterschied für Blutungsereignisse zwischen den Behandlungsgruppen aufzeigen könnte, wäre in Hinblick auf den Versorgungskontext in der hier relevanten Indikation ethisch nicht vertretbar.

Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

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 Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff“ wurden auf Basis einer zweistufigen IPD-Meta-Analyse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zusammengefasst. Diese Studien sind für die Durchführung einer Meta-Analyse geeignet, da sie ein identisches Design inklusive der diesen Studien zugrundeliegenden Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse werden nachfolgend als Forest Plots dargestellt (Abbildung 4-26 bis Abbildung 4-31).

Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

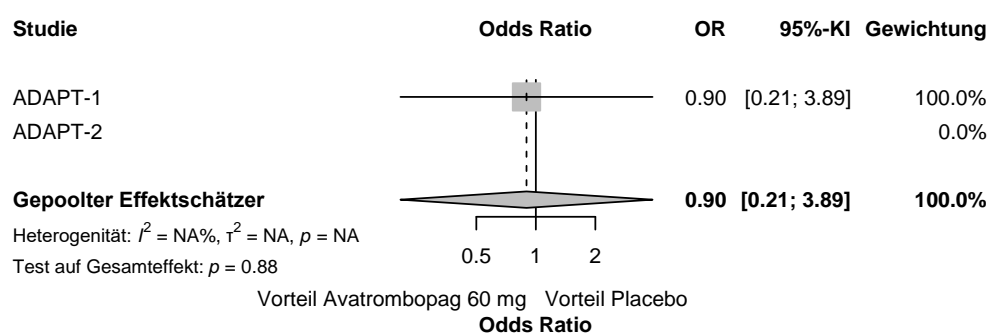


Abbildung 4-26: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

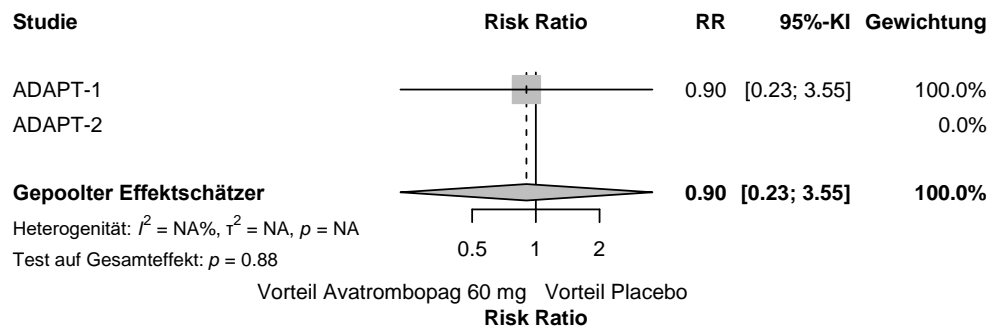


Abbildung 4-27: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

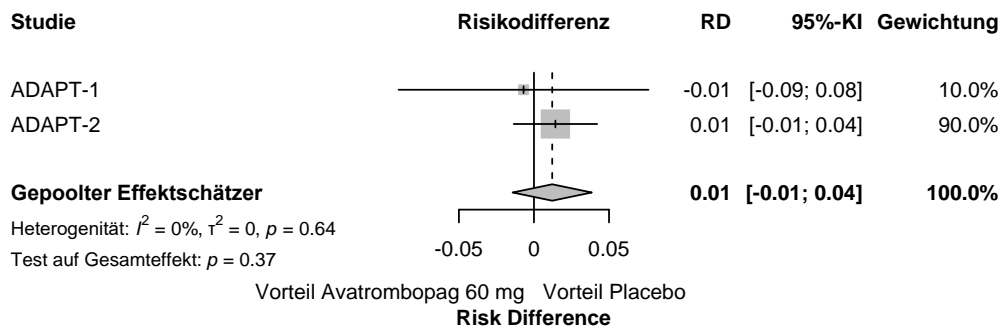


Abbildung 4-28: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

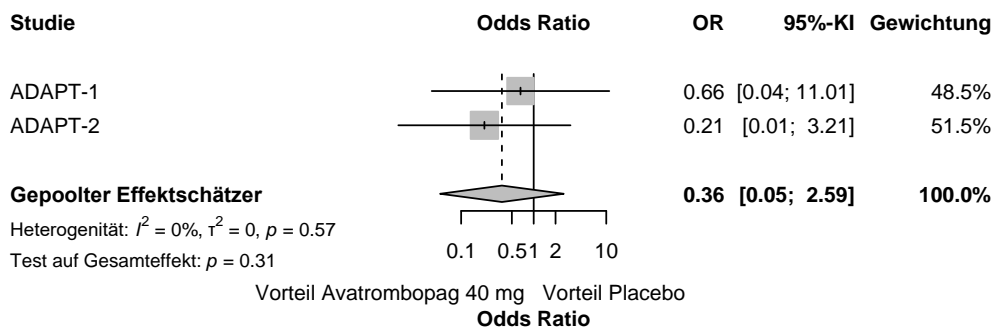


Abbildung 4-29: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

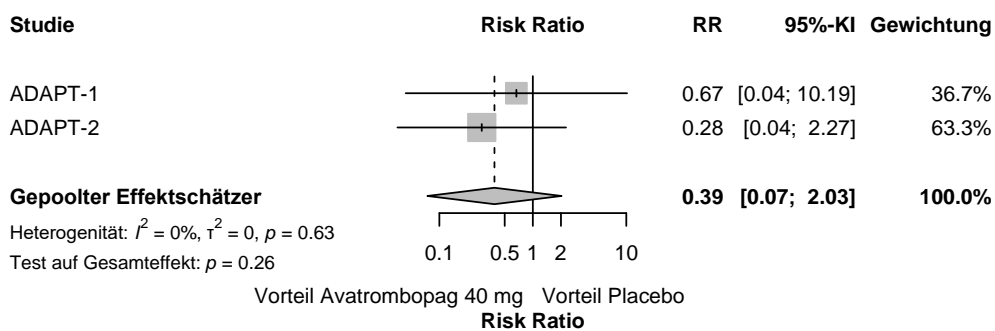


Abbildung 4-30: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

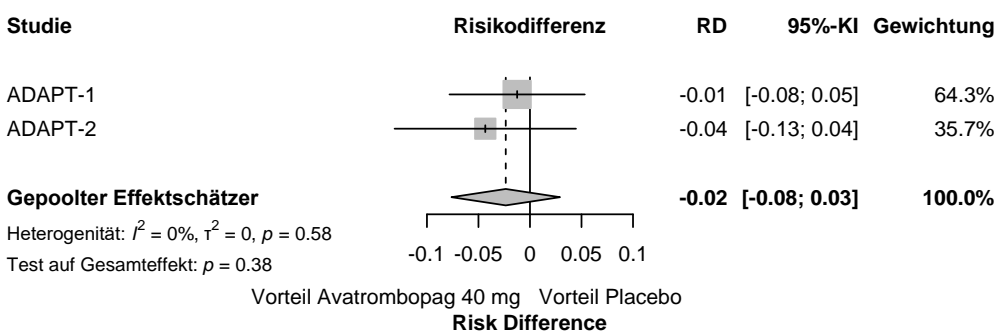


Abbildung 4-31: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse

Um die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilen zu können, wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochrans Q-Test berechnet. Beide Maße geben keinen Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2, weder für die Kohorte mit niedrigerem noch für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert.

Wie bereits für die Einzelstudien beschrieben, ist der Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 gering und darüber hinaus vergleichbar zwischen der Placebo- und der Avatrombopag-Gruppe (Abbildung 4-28 und Abbildung 4-31). Ein solcher Unterschied ist auch nicht zu erwarten, da die Studienteilnehmer im Bedarfsfall Thrombozytentransfusionen erhielten. Dabei ist der Anteil der Studienteilnehmer, die im relevanten Zeitraum von der Randomisierung bis zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff eine Thrombozytentransfusion erhielten, in der Avatrombopag-Gruppe signifikant kleiner im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Tabelle 4-24). Ein Studiendesign, das einen Unterschied für Blutungsereignisse zwischen den Behandlungsgruppen aufzeigen könnte, wäre in Hinblick auf den Versorgungskontext in der hier relevanten Indikation ethisch nicht vertretbar.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse (UE)“

Studie	Operationalisierung
ADAPT-1 ADAPT-2	<p><i>Bezugszeitraum und Analysepopulation:</i></p> <p>Ein UE war definiert als jedes schädliche medizinische Ereignis, das einem Studienteilnehmer widerfährt, dem eine Studienmedikation verabreicht wurde. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Studienmedikation musste dabei nicht bestehen. Dabei wurden folgende Kriterien zur Identifizierung eines UE angewandt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede ungünstige oder unbeabsichtigte Reaktion (inkl. anomaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede vorübergehend mit der Verabreichung der Studienmedikation einhergehende Erkrankung, unabhängig von der Beurteilung eines Kausalzusammenhangs mit der Studienmedikation • Jede neu auftretende Erkrankung oder Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung • Jede Verschlechterung bei der Messung von Laborwerten oder klinischen Tests, die laut Studienprotokoll nicht erforderlich waren und die Symptome, eine geänderte Behandlung oder einen Abbruch der Studienmedikation zur Folge hatten

- Wiederauftreten einer intermittierenden Erkrankung, die vor der Dosierung mit der Studienmedikation (*Baseline*) nicht vorhanden war
- Ein anomales Laborergebnis wurde als UE erachtet, wenn die identifizierte Anomalität eine Intervention bedingte, unabhängig davon, ob diese Intervention im Prüfprotokoll vorgeschrieben war oder nicht.

Ein Laborbefund wurde als UE erachtet, wenn dieser Befund

- Zu dem Absetzen der Studienmedikation führte
- Zu einer Pausierung der Studienmedikation führte, bis weitere Untersuchungsergebnisse erhältlich waren
- Basierend auf der medizinischen Einschätzung zu einer Intervention führte
- Zu Werten außerhalb des Normalbereiches führte, die nach Beurteilung des Prüfarztes die Definition eines UE in Hinblick auf das Gesundheitsprofil des Studienteilnehmers erfüllten
- In der Schwere im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt (*Baseline*) um mindestens zwei CTCAE-Grade zunahm, mit Ausnahme von Lymphozyten, Albumin, Cholesterol, Glukose und Phosphat. Für diese Labortests musste jede Veränderung um mindestens zwei Grade durch den Prüfarzt in Hinblick auf die klinische Signifikanz und im Weiteren auf die Klassifizierung als UE beurteilt werden.

Ein anomaler Laborbefund wurde nicht als gesondertes UE aufgelistet, wenn dieser Befund Teil eines klinischen Syndroms ist, das bereits als UE berichtet wurde.

Es wurden nur solche Ereignisse als UE gewertet, die während der Behandlung auftraten (TEAE). Dazu musste eine der folgenden Bedingungen erfüllt sein:

- UE, das während der Behandlung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung der Studienmedikation auftrat und das in der Vorbehandlungsphase (*Baseline*) nicht vorhanden war
- UE, das während der Behandlung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung der Studienmedikation erneut auftrat und das in der Vorbehandlungsphase (*Baseline*) bereits vorhanden war, aber vor der letzten Dosierung der Studienmedikation zuzüglich 30 Tage geendet hat
- UE, für das im Vergleich zum Zustand vor Behandlungsbeginn eine Verschlechterung des Schweregrads während der Behandlung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung der Studienmedikation auftrat, wenn dieses UE kontinuierlich vorhanden war

Alle TEAE wurden nach der MedDRA-Version 19.1 auf Ebene der SOC und PT codiert. Dabei wurde ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer SOC oder PT in der entsprechenden Kategorie nur einmal gezählt. In einem solchen Fall wurde bei der Differenzierung nach Schweregrad nur das UE mit dem höchsten CTCAE-Grad gewertet.

Für alle Sicherheitsanalysen ist der Studientag 1 definiert als das Datum der ersten Dosierung mit der Studienmedikation. Sofern nicht anders spezifiziert, wird der Ausgangswert (*Baseline*) als der zuletzt vor der ersten Dosierung mit der Studienmedikation gemessene Wert definiert.

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

Differenzierung nach Schweregrad:

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

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

- Grad 4: Lebensbedrohlich – lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende Intervention erforderlich
- Grad 5: Tödlich – Tod in Zusammenhang mit einem UE

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

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

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

Beurteilung des Kausalzusammenhangs mit der Studienmedikation:

Ein Kausalzusammenhang eines UE mit der Studienmedikation wurde im CRF unter Beantwortung der Frage eingetragen, ob eine begründete Möglichkeit besteht, dass die Studienmedikation das UE verursacht hat. Bei Beantwortung der Frage mit

- Ja (zusammenhängend): Es besteht ein begründeter Kausalzusammenhang zwischen Studienmedikation und UE. Der Prüfarzt musste weiterhin das Ausmaß der Wahrscheinlichkeit als möglich oder wahrscheinlich klassifizieren.
- Nein (nicht zusammenhängend): Es besteht kein begründeter Kausalzusammenhang zwischen Studienmedikation und UE

Definition der AESI:

- Wiederauftreten einer Thrombozytopenie
 - Das Wiederauftreten einer Thrombozytopenie ist definiert als Thrombozytenwert $< 10 \times 10^9/L$ innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Gabe der Studienmedikation, wenn dieser Wert gleichzeitig um mindestens $10 \times 10^9/L$ gegenüber dem Ausgangswert (*Baseline*) reduziert ist. Das Wiederauftreten einer Thrombozytopenie schließt UE ein, deren entsprechende PT zu dem Unter-SMQ „Haematopoetische Thrombozytopenie“ (SMQ der zweiten Ebene) gehören, und die als „Event of Special Interest per Protocol Definition“ im CRF für UE kategorisiert sind.
- Thromboembolische Ereignisse
 - Thromboembolische Ereignisse schließen UE ein, deren entsprechende PT zu dem SMQ „Embolie- und Thromboseereignisse“ gehören.
- Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4
 - Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4 schließen UE ein, deren entsprechende PT zu dem Unter-SMQ „Blutungsbegriffe (ausschl Laborbegriffe)“ (SMQ der zweiten Ebene) gehören, und die einen WHO-Blutungsgrad von 2 bis 4 haben.

Darstellung im Dossier:

- Endpunkte:
 - Gesamtrate UE, unabhängig vom Schweregrad
 - Darstellung auf Ebene der SOC und PT für UE, die bei mindestens 10 % der Studienteilnehmer in einer Behandlungsgruppe der jeweiligen Kohorte aufgetreten sind
 - Gesamtrate nicht schwerer UE (CTCAE-Grad ≤ 2)
 - Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad 3 und 4)

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung auf Ebene der SOC und PT für schwere UE, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmer in einer Behandlungsgruppe der jeweiligen Kohorte aufgetreten sind ○ Gesamtrate SUE: (a) SUE, (b) Todesfälle und (c) SUE ohne Todesfälle <ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung auf Ebene der SOC und PT für SUE, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmer in einer Behandlungsgruppe der jeweiligen Kohorte aufgetreten sind ○ Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deskriptive Darstellung auf Ebene der SOC und PT ○ Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE: (a) unabhängig vom Schweregrad, (b) nicht schwere Ereignisse, (c) schwere Ereignisse und (d) schwerwiegende Ereignisse ○ AESI – Wiederauftreten einer Thrombozytopenie: (a) unabhängig vom Schweregrad, (b) nicht schwere Ereignisse, (c) schwere Ereignisse und (d) schwerwiegende Ereignisse ○ AESI – Thromboembolische Ereignisse: (a) unabhängig vom Schweregrad, (b) nicht schwere Ereignisse, (c) schwere Ereignisse und (d) schwerwiegende Ereignisse ○ AESI – Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4: (a) unabhängig vom Schweregrad, (b) nicht schwere Ereignisse, (c) schwere Ereignisse und (d) schwerwiegende Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> • Art der Darstellung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Darstellung auf Ebene der Einzelstudien: OR, RR und RD, p-Wert (CMH-Test) ○ Zweistufige IPD-Meta-Analyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten: OR, RR und RD, jeweils mit p-Wert unter Verwendung der Normal-Approximation <p><i>Sensitivitätsanalysen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalysen für die Gesamtraten UE, schwere UE und SUE unter Ausschluss der folgenden PT: Analblutung, Blut im Urin nachweisbar, Bindehautblutung, Ekchymose, Epistaxis, Magenblutung, Gastrointestinalblutung, Zahnfleischbluten, Hämarthrose, Hämatemesis, Hämaturie, Hämorrhoidalblutung, Ösophagusblutung, Ösophagusvarizen mit Blutung, Petechien, Blutung nach einem Eingriff, Eingriffsbedingte Hämorrhagie, Blutung an der Punktionsstelle, Purpura, Rektalblutung, Zahnhöhlenblutung, Blutung an der Gefäßpunktionsstelle und Thrombozytenzahl vermindert <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (<i>Adverse Event of Special Interest</i>); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CRF: Prüfbogen (<i>Case Report Form</i>); CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); IPD: Patientenindividuelle Daten (<i>Individual Patient Data</i>); MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>); OR: Odds Ratio; PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMQ: <i>Standardised MedDRA Queries</i>; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; TEAE: <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: <i>World Health Organization</i></p>

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADAPT-1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ADAPT-2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung der im nachfolgenden dargestellten UE wurde verblindet durchgeführt. Die Analysen basieren auf der *Safety Analysis Set*-Population und stellen für UE eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für UE als niedrig einzustufen.

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

4.3.1.3.1.4.1 UE differenziert nach Schweregrad

Gesamtraten

In der folgenden Tabelle 4-54 werden die Gesamtraten für UE, nicht schwere UE (CTCAE-Grad ≤ 2) sowie schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4) dargestellt. Eine gesonderte Darstellung von Ereignissen mit einem CTCAE-Grad 5 (Todesfälle) erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2 im Rahmen der SUE.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „UE differenziert nach Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo		Avatrombopag		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N	n (%)	N	n (%)				
UE, unabhängig vom Schweregrad							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
48	31 (64,6)	89	53 (59,6)	0,81 [0,39; 1,70]	0,93 [0,71; 1,21]	-0,05 [-0,22; 0,12]	0,5820
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
32	18 (56,3)	58	31 (53,4)	0,98 [0,41; 2,38]	0,99 [0,67; 1,48]	-0,03 [-0,24; 0,19]	0,9729
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
43	22 (51,2)	70	36 (51,4)	1,01 [0,48; 2,15]	1,01 [0,69; 1,46]	0,00 [-0,19; 0,19]	0,9772
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
33	15 (45,5)	57	28 (49,1)	1,35 [0,55; 3,28]	1,17 [0,72; 1,87]	0,04 [-0,18; 0,25]	0,5200
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad ≤ 2)							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
48	30 (62,5)	89	52 (58,4)	0,85 [0,41; 1,77]	0,94 [0,71; 1,24]	-0,04 [-0,21; 0,13]	0,6632
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
32	18 (56,3)	58	28 (48,3)	0,77 [0,32; 1,87]	0,89 [0,58; 1,34]	-0,08 [-0,29; 0,13]	0,5739
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
43	22 (51,2)	70	35 (50,0)	0,96 [0,45; 2,03]	0,98 [0,67; 1,43]	-0,01 [-0,20; 0,18]	0,9067
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
33	13 (39,4)	57	26 (45,6)	1,62 [0,64; 4,10]	1,30 [0,77; 2,20]	0,06 [-0,15; 0,27]	0,3166
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4)							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
48	8 (16,7)	89	7 (7,9)	0,43 [0,14; 1,27]	0,48 [0,19; 1,23]	-0,09 [-0,21; 0,03]	0,1240
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
32	0	58	10 (17,2)	N/E	N/E	0,17 [0,08; 0,27]	0,0129
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
43	4 (9,3)	70	6 (8,6)	0,91 [0,25; 3,38]	0,92 [0,27; 3,14]	-0,01 [-0,12; 0,10]	0,8914
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
33	4 (12,1)	57	7 (12,3)	0,96 [0,25; 3,69]	0,97 [0,30; 3,09]	0,00 [-0,14; 0,14]	0,9585

Placebo		Avatrombopag		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N	n (%)	N	n (%)				
<p>Das OR, das RR und der p-Wert (CMH-Test) wurden nach dem Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs adjustiert. Die RD wurde nicht stratifiziert berechnet. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt. Ein Studienteilnehmer in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert in der Studie ADAPT-2 erhielt 60 mg Avatrombopag und wurde daher für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert berücksichtigt.</p> <p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>							

Insgesamt erhielten 422 (98,1 %) der *Safety Set Analysis*-Population der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 dem Protokoll entsprechend die Studienmedikation über einen Zeitraum von fünf Tagen. Dabei gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen der jeweiligen Kohorten [65, 66].

Die Gesamtraten für UE unabhängig vom Schweregrad sowie für nicht schwere UE mit einem CTCAE-Grad ≤ 2 sind für beide Kohorten und Studien zwischen der Avatrombopag- und der Placebo-Gruppe vergleichbar. In Bezug auf die UE unabhängig vom Schweregrad gilt dies darüber hinaus auch für die mit 40 mg und 60 mg Avatrombopag behandelten Studienteilnehmer der jeweiligen Studien (Tabelle 4-54).

Bei den Gesamtraten für schwere UE mit einem CTCAE-Grad 3 und 4 zeigen sich in der Studie ADAPT-1 Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, während der Anteil der Studienteilnehmer mit einem schweren UE in der Studie ADAPT-2 zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar ist (Tabelle 4-54). In der Studie ADAPT-1 hatten dabei in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert acht Studienteilnehmer (16,7 %) der Placebo-Gruppe ein schweres UE im Vergleich zu nur sieben Studienteilnehmern (7,9 %) der Avatrombopag-Gruppe (p-Wert: 0,1240). Dagegen wurden schwere UE in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert nur für die Avatrombopag-Gruppe berichtet (p-Wert: 0,0129). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sollte beachtet werden, dass nur die wenigsten schweren UE mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen: In der Studie ADAPT-1 zeigten in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert nur ein Studienteilnehmer (1,1 %) in der Avatrombopag-Gruppe und zwei Studienteilnehmer (4,2 %) in der Placebo-Gruppe ein mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes schweres UE, in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert war dies nur ein mit Avatrombopag behandelter Studienteilnehmer (1,7 %) [65]. In der Studie ADAPT-2 wurde ein schweres, mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes UE lediglich für einen Studienteilnehmer (1,8 %) in der Avatrombopag-Gruppe in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert berichtet [66]. Zur weiteren Interpretation der schweren UE in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert der Avatrombopag-Gruppe der Studie ADAPT-1 ist anzumerken, dass ein schweres UE für sieben der zehn betroffenen Studienteilnehmer gleichzeitig auch als SUE klassifiziert wurde. Keines dieser SUE steht dabei mit der Studienmedikation in

Zusammenhang, und es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied für SUE zwischen den Behandlungsgruppen dieser Kohorte (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2).

Betrachtet man die UE unabhängig vom Schweregrad im Kontext der Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen, so ergeben sich folgende Zahlen: In der Studie ADAPT-1 hatten in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert lediglich zwölf Studienteilnehmer (13,5 %) der Avatrombopag-Gruppe bzw. sieben Studienteilnehmer (14,6 %) der Placebo-Gruppe ein mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes Ereignis, in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert waren dies vier Studienteilnehmer (6,9 %) unter Avatrombopag bzw. zwei Studienteilnehmer (6,3 %) unter Placebo [65]. In der Studie ADAPT-2 wurde ein mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendes Ereignis für sechs Studienteilnehmer (8,6 %) der Avatrombopag-Gruppe bzw. neun Studienteilnehmer (20,9 %) der Placebo-Gruppe in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert berichtet, in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert waren dies vier Studienteilnehmer (7,0 %) unter Avatrombopag bzw. zwei Studienteilnehmer (6,1 %) unter Placebo [66].

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

Den Anforderungen des G-BA entsprechend werden nachfolgend UE unabhängig vom Schweregrad bzw. schwere UE auf Ebene der SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % bzw. 5 % der Patienten in einem Studienarm der jeweiligen Kohorten in den Studien ADAPT-1 oder ADAPT-2 aufgetreten sind (Tabelle 4-55).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „UE differenziert nach Schweregrad“ auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo		Avatrombopag		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N	n (%)	N	n (%)				
UE, unabhängig vom Schweregrad							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
48	11 (22,9)	89	28 (31,5)	1,59 [0,69; 3,63]	1,38 [0,77; 2,49]	0,09 [-0,07; 0,24]	0,2764
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
48	14 (29,2)	89	22 (24,7)	0,81 [0,37; 1,77]	0,85 [0,48; 1,51]	-0,04 [-0,20; 0,11]	0,5781
Fieber							
48	6 (12,5)	89	7 (7,9)	0,59 [0,18; 1,94]	0,64 [0,23; 1,75]	-0,05 [-0,16; 0,06]	0,3889
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
48	5 (10,4)	89	2 (2,2)	0,20 [0,04; 1,04]	0,21 [0,04; 1,06]	-0,08 [-0,17; 0,01]	0,0368

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

Placebo		Avatrombopag		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N	n (%)	N	n (%)				
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
48	7 (14,6)	89	15 (16,9)	1,21 [0,45; 3,24]	1,17 [0,51; 2,70]	0,02 [-0,10; 0,15]	0,7056
SOC: Untersuchungen							
Untersuchungen							
48	5 (10,4)	89	7 (7,9)	0,73 [0,22; 2,46]	0,75 [0,25; 2,29]	-0,03 [-0,13; 0,08]	0,6153
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
Erkrankungen des Nervensystems							
48	5 (10,4)	89	7 (7,9)	0,77 [0,20; 2,89]	0,82 [0,31; 2,19]	-0,03 [-0,13; 0,08]	0,6971
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)							
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
32	9 (28,1)	58	18 (31,0)	1,16 [0,44; 3,06]	1,11 [0,54; 2,28]	0,03 [-0,17; 0,23]	0,7651
Abdominalschmerz							
32	3 (9,4)	58	6 (10,3)	1,08 [0,24; 4,82]	1,07 [0,26; 4,41]	0,01 [-0,12; 0,14]	0,9212
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
32	4 (12,5)	58	9 (15,5)	1,35 [0,37; 4,95]	1,30 [0,42; 4,05]	0,03 [-0,12; 0,18]	0,6521
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
32	3 (9,4)	58	6 (10,3)	1,19 [0,29; 4,83]	1,18 [0,35; 4,00]	0,01 [-0,12; 0,14]	0,7950
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
Erkrankungen des Nervensystems							
32	3 (9,4)	58	7 (12,1)	1,49 [0,34; 6,48]	1,41 [0,39; 5,15]	0,03 [-0,10; 0,16]	0,5989
Kopfschmerz							
32	2 (6,3)	58	6 (10,3)	1,91 [0,35; 10,51]	1,79 [0,37; 8,57]	0,04 [-0,07; 0,16]	0,4587
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)							
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
43	15 (34,9)	70	19 (27,1)	0,70 [0,31; 1,58]	0,78 [0,44; 1,37]	-0,08 [-0,25; 0,10]	0,3870
Schmerzen Oberbauch							
43	5 (11,6)	70	2 (2,9)	0,25 [0,05; 1,26]	0,25 [0,05; 1,26]	-0,09 [-0,19; 0,02]	0,0640
Übelkeit							
43	5 (11,6)	70	6 (8,6)	0,71 [0,20; 2,56]	0,74 [0,25; 2,22]	-0,03 [-0,15; 0,09]	0,5860

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

Placebo		Avatrombopag		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N	n (%)	N	n (%)				
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
43	6 (14,0)	70	16 (22,9)	1,82 [0,66; 5,01]	1,64 [0,69; 3,88]	0,09 [-0,05; 0,23]	0,2255
Fieber							
43	2 (4,7)	70	11 (15,7)	3,99 [0,85; 18,64]	3,39 [0,80; 14,36]	0,11 [0,00; 0,22]	0,0607
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
43	6 (14,0)	70	1 (1,4)	0,10 [0,01; 0,76]	0,10 [0,01; 0,84]	-0,13 [-0,23; -0,02]	0,0074
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
Erkrankungen des Nervensystems							
43	8 (18,6)	70	7 (10,0)	0,50 [0,17; 1,46]	0,54 [0,21; 1,39]	-0,09 [-0,22; 0,05]	0,1948
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
43	5 (11,6)	70	2 (2,9)	0,21 [0,04; 1,17]	0,25 [0,05; 1,18]	-0,09 [-0,19; 0,02]	0,0569
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)							
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
33	7 (21,2)	57	11 (19,3)	1,04 [0,34; 3,17]	1,03 [0,41; 2,61]	-0,02 [-0,19; 0,15]	0,9527
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
33	7 (21,2)	57	8 (14,0)	0,79 [0,25; 2,46]	0,83 [0,36; 1,93]	-0,07 [-0,24; 0,09]	0,6758
Fieber							
33	4 (12,1)	57	4 (7,0)	0,75 [0,17; 3,26]	0,78 [0,23; 2,67]	-0,05 [-0,18; 0,08]	0,6979
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
33	4 (12,1)	57	1 (1,8)	0,13 [0,01; 1,42]	0,14 [0,01; 1,84]	-0,10 [-0,22; 0,01]	0,0739
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
33	1 (3,0)	57	7 (12,3)	6,48 [0,56; 74,97]	4,29 [0,63; 29,04]	0,09 [-0,01; 0,20]	0,1041
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4)							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)							
In der Studie ADAPT-1 erfüllt in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert keines der schweren UE auf Ebene der SOC und PT die vom G-BA vorgegebenen Kriterien (Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind).							

Placebo		Avatrombopag		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N	n (%)	N	n (%)				
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)							
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
32	0	58	4 (6,9)	N/E	N/E	0,07 [0,00; 0,13]	0,1000
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)							
In der Studie ADAPT-2 erfüllt in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert keines der schweren UE auf Ebene der SOC und PT die vom G-BA vorgegebenen Kriterien (Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind).							
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)							
SOC: Untersuchungen							
Untersuchungen							
33	0	57	3 (5,3)	N/E	N/E	0,05 [-0,01; 0,11]	0,1711
Das OR, das RR und der p-Wert (CMH-Test) wurden nach dem Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs adjustiert. Die RD wurde nicht stratifiziert berechnet. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt. Ein Studienteilnehmer in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert in der Studie ADAPT-2 erhielt 60 mg Avatrombopag und wurde daher für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert berücksichtigt.							
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>); OR: Odds Ratio; PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Nachfolgend werden solche Ereignisse auf der Ebene der SOC und PT diskutiert, für die ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt. Bei den UE unabhängig vom Schweregrad ergibt sich ein solcher Unterschied zugunsten von Avatrombopag in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert für die Studie ADAPT-1 für das SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (p-Wert: 0,0368) sowie für die Studie ADAPT-2 für das SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (p-Wert: 0,0074) (Tabelle 4-55). Für eine weitergehende Diskussion des SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ sei an dieser Stelle auf die Darstellung der SUE in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2 (Seite 223) verwiesen. Für schwere UE wurden auf Ebene der SOC und PT keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt.

Sensitivitätsanalysen für UE unabhängig vom Schweregrad sowie schwere UE

Als Teil der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte wurden die Änderung der Thrombozytenwerte sowie Blutungsereignisse erfasst. Daher wurden Sensitivitätsanalysen für die UE unabhängig vom Schweregrad sowie die schweren UE durchgeführt, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben (Tabelle 4-56).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen für „UE differenziert nach Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo		Avatrombopag		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N	n (%)	N	n (%)				
Sensitivitätsanalyse für UE, unabhängig vom Schweregrad							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
48	30 (62,5)	89	50 (56,2)	0,77 [0,37; 1,61]	0,90 [0,68; 1,20]	-0,06 [-0,23; 0,11]	0,4889
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
32	17 (53,1)	58	31 (53,4)	1,11 [0,46; 2,69]	1,05 [0,70; 1,58]	0,00 [-0,21; 0,22]	0,8136
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
43	22 (51,2)	70	32 (45,7)	0,81 [0,38; 1,71]	0,89 [0,60; 1,32]	-0,05 [-0,24; 0,14]	0,5777
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
33	12 (36,4)	57	27 (47,4)	2,03 [0,78; 5,27]	1,48 [0,85; 2,59]	0,11 [-0,10; 0,32]	0,1456
Sensitivitätsanalyse für schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4)							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
48	6 (12,5)	89	7 (7,9)	0,61 [0,19; 1,93]	0,64 [0,23; 1,79]	-0,05 [-0,16; 0,06]	0,3997
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
32	0	58	10 (17,2)	N/E	N/E	0,17 [0,08; 0,27]	0,0129
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
43	4 (9,3)	70	5 (7,1)	0,75 [0,19; 2,94]	0,76 [0,21; 2,76]	-0,02 [-0,13; 0,08]	0,6785
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
33	4 (12,1)	57	7 (12,3)	0,96 [0,25; 3,69]	0,97 [0,30; 3,09]	0,00 [-0,14; 0,14]	0,9585
<p>Das OR, das RR und der p-Wert (CMH-Test) wurden nach dem Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs adjustiert. Die RD wurde nicht stratifiziert berechnet. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt. Ein Studienteilnehmer in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert in der Studie ADAPT-2 erhielt 60 mg Avatrombopag und wurde daher für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert berücksichtigt.</p> <p>Für die Sensitivitätsanalysen wurden folgende PT von der Analyse ausgeschlossen: Analblutung, Blut im Urin nachweisbar, Bindehautblutung, Ekchymose, Epistaxis, Magenblutung, Gastrointestinalblutung, Zahnfleischbluten, Hämarthrose, Hämatemesis, Hämaturie, Hämorrhoidalblutung, Ösophagusblutung, Ösophagusvarizen mit Blutung, Petechien, Blutung nach einem Eingriff, Eingriffsbedingte Hämorrhagie, Blutung an der Punktionsstelle, Purpura, Rektalblutung, Zahnhöhlenblutung, Blutung an der Gefäßpunktionsstelle und Thrombozytenzahl vermindert.</p> <p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>); OR: Odds Ratio; PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>							

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-56) unterstützen die in Tabelle 4-54 dargestellten Ergebnisse der Hauptanalyse.

Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

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.

Gesamtraten

Die Ergebnisse für „UE differenziert nach Schweregrad“ wurden auf Basis einer zweistufigen IPD-Meta-Analyse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zusammengefasst. Diese Studien sind für die Durchführung einer Meta-Analyse geeignet, da sie ein identisches Design inklusive der diesen Studien zugrundeliegenden Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse werden nachfolgend als Forest Plots dargestellt (Abbildung 4-32 bis Abbildung 4-49).

Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

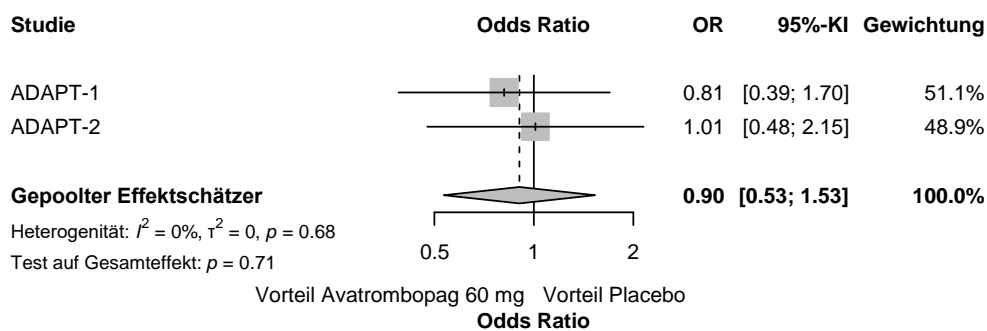


Abbildung 4-32: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

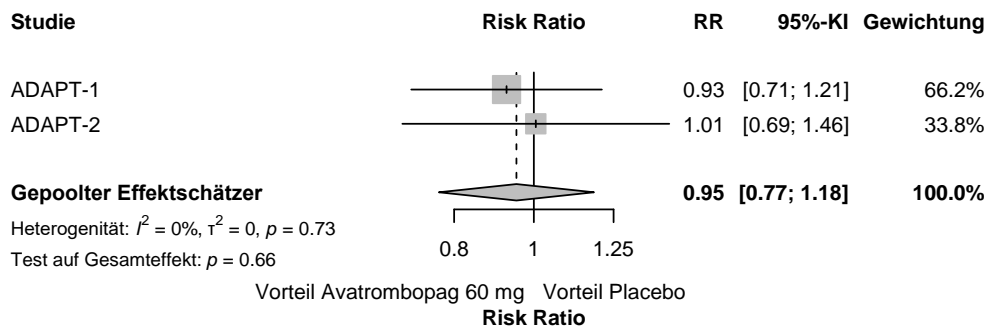


Abbildung 4-33: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

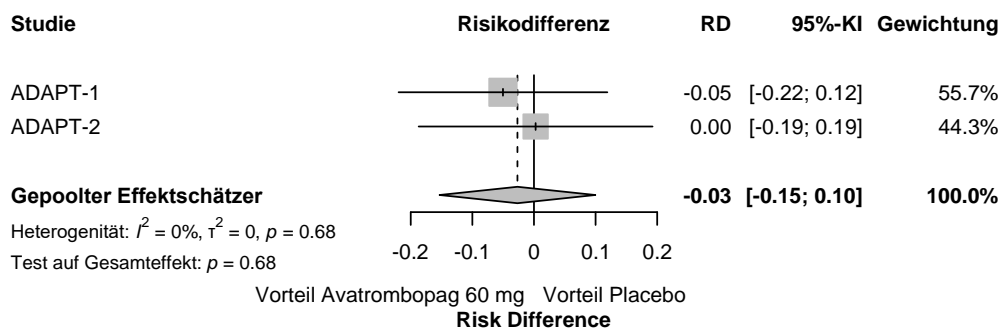


Abbildung 4-34: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

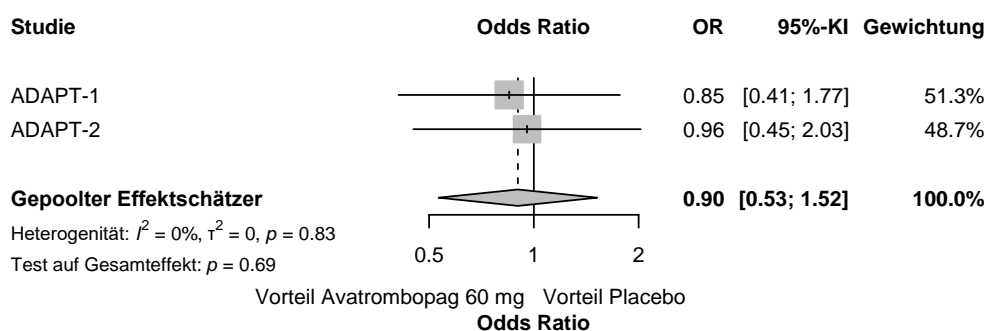


Abbildung 4-35: Meta-Analyse für „Nicht schwere UE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

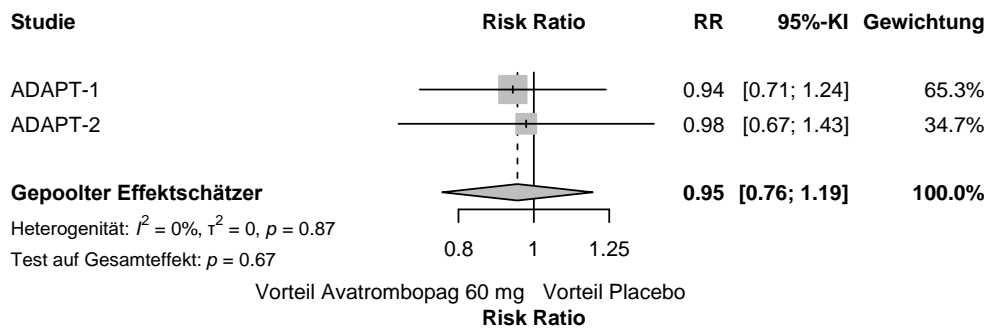


Abbildung 4-36: Meta-Analyse für „Nicht schwere UE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

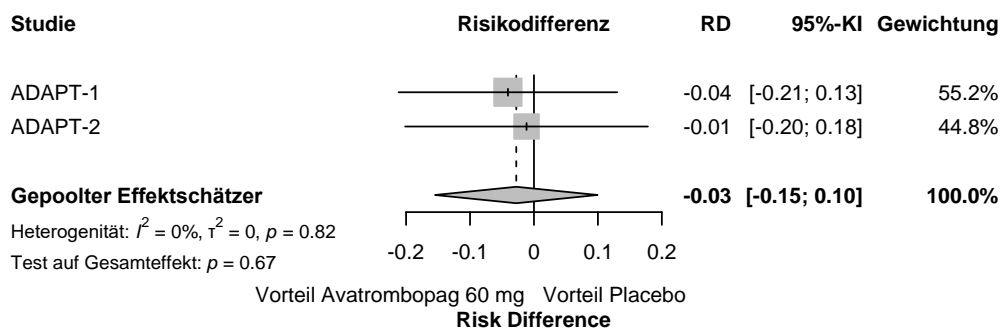


Abbildung 4-37: Meta-Analyse für „Nicht schwere UE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

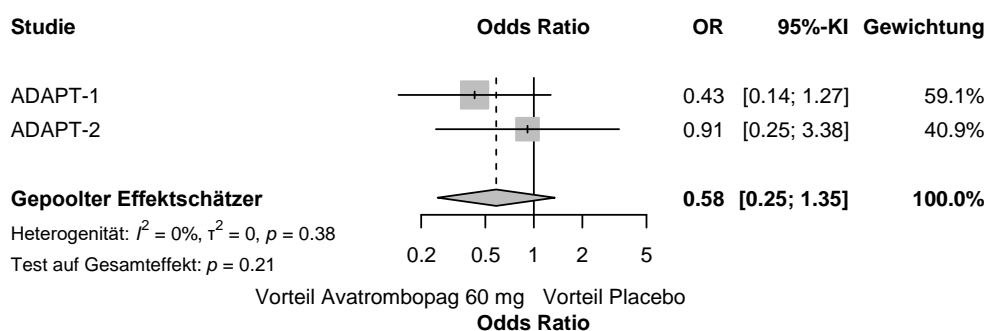


Abbildung 4-38: Meta-Analyse für „Schwere UE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

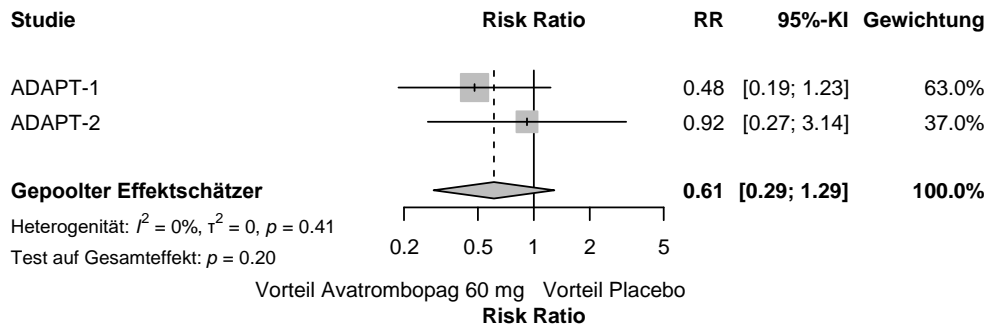


Abbildung 4-39: Meta-Analyse für „Schwere UE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

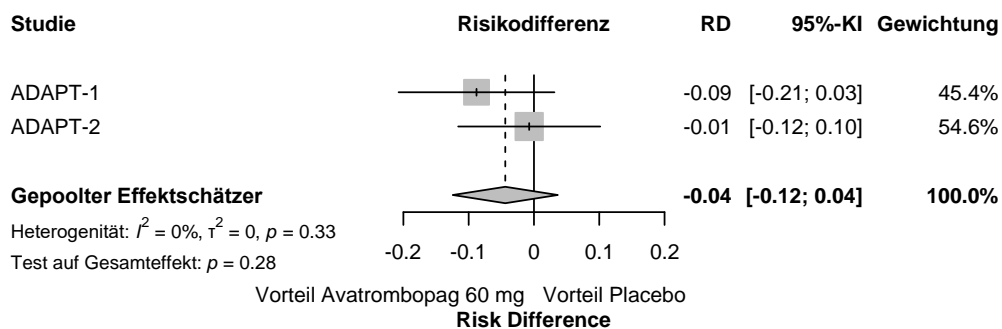


Abbildung 4-40: Meta-Analyse für „Schwere UE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

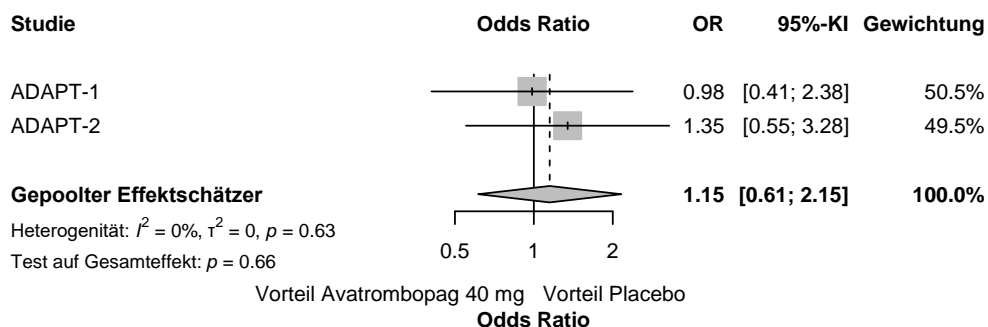


Abbildung 4-41: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

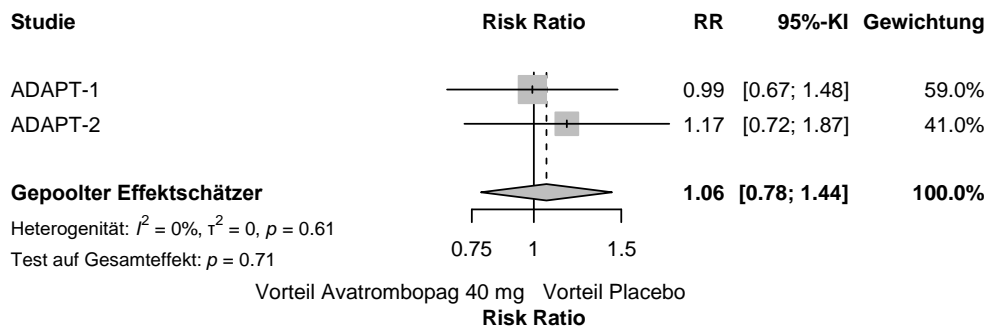


Abbildung 4-42: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

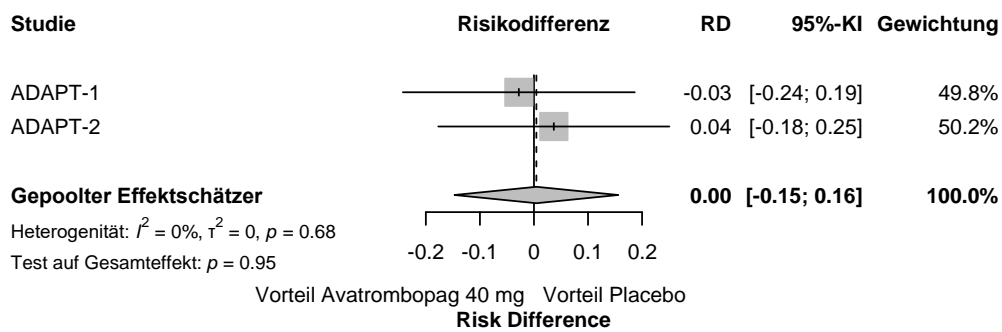


Abbildung 4-43: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

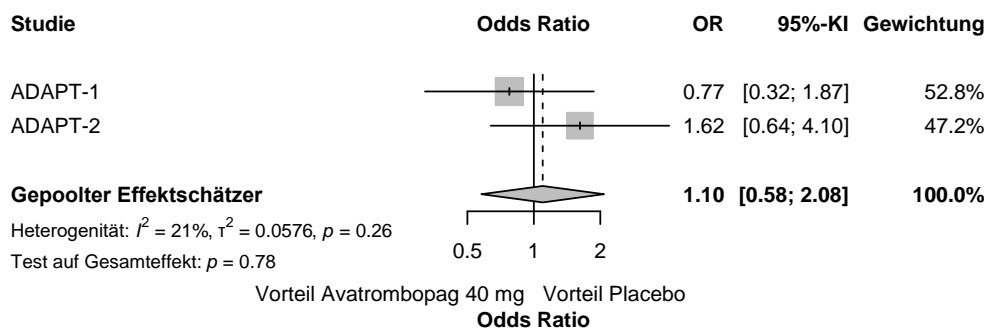


Abbildung 4-44: Meta-Analyse für „Nicht schwere UE“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

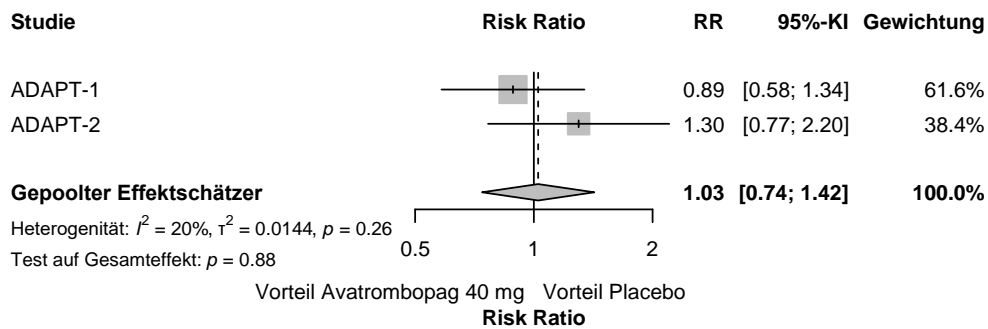


Abbildung 4-45: Meta-Analyse für „Nicht schwere UE“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

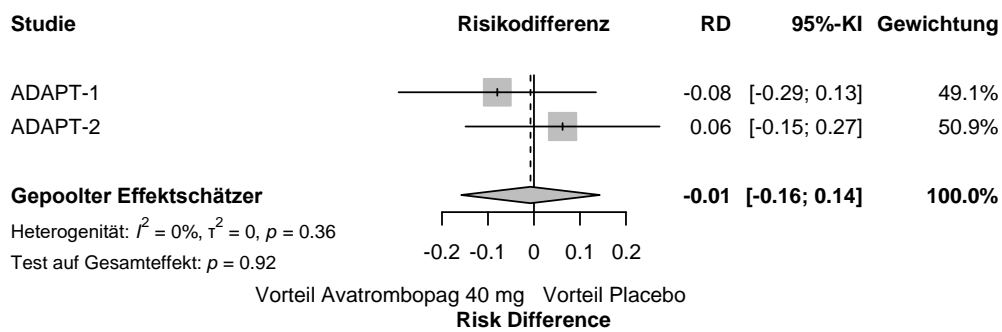


Abbildung 4-46: Meta-Analyse für „Nicht schwere UE“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

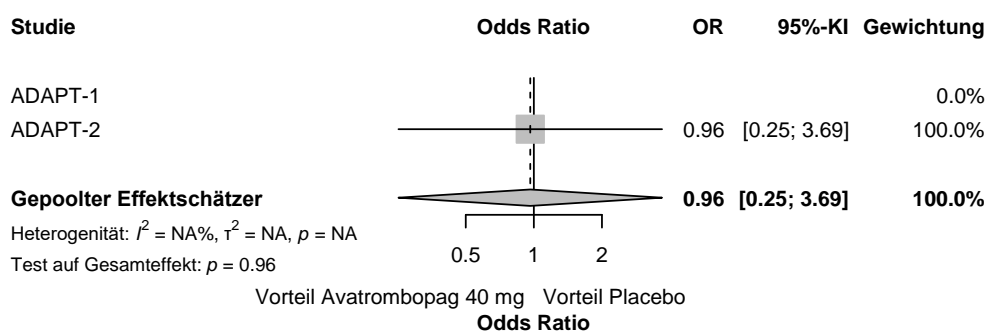


Abbildung 4-47: Meta-Analyse für „Schwere UE“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

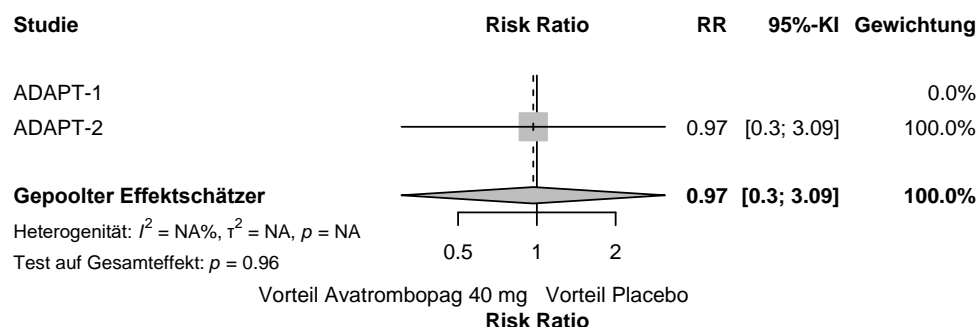


Abbildung 4-48: Meta-Analyse für „Schwere UE“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

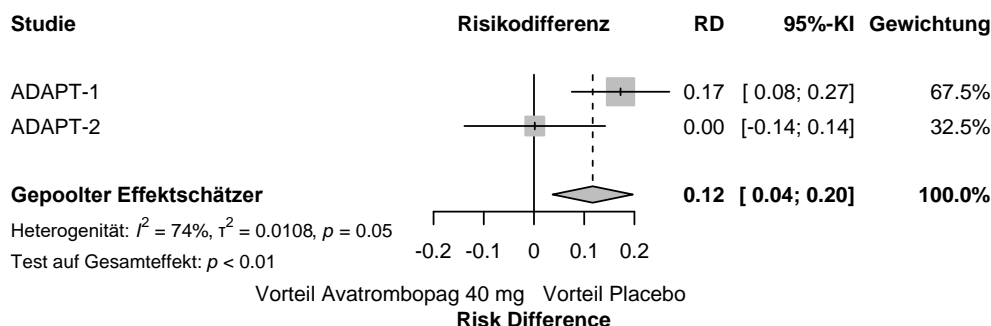


Abbildung 4-49: Meta-Analyse für „Schwere UE“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse

Um die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilen zu können, wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test berechnet. Beide Maße geben keinen Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2, weder für die Kohorte mit niedrigerem noch für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert.

In diesem Kontext sollte erwähnt werden, dass die Effektschätzer OR und RR für schwere UE für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert der Studie ADAPT-1 nicht berechnet werden konnten. Für diesen Endpunkt und diese Kohorte zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Avatrombopag auf Ebene der RD (Abbildung 4-49), wobei darauf hingewiesen wird, dass nur die wenigstens schweren UE mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen (siehe Seite 188). Weitere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen können wie schon auf Einzelstudien-Ebene (Tabelle 4-54) auch nicht für die meta-analytische Zusammenfassung der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 festgestellt werden.

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

Den Anforderungen des G-BA entsprechend werden nachfolgend UE unabhängig vom Schweregrad bzw. schwere UE auf Ebene der SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % bzw. 5 % der Patienten in einem Studienarm der jeweiligen Kohorten bei der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 aufgetreten sind. Diese Studien sind für die Durchführung einer Meta-Analyse geeignet, da sie ein identisches Design inklusive der diesen Studien zugrundeliegenden Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse werden nachfolgend als Forest Plots für die Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert dargestellt (Abbildung 4-50 bis Abbildung 4-88). Für die meta-analytische Zusammenfassung der Kohorte mit niedrigerem oder mit höherem Thrombozytenausgangswert der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 erfüllt keines der schweren UE auf Ebene der SOC und PT die vom G-BA vorgegebenen Kriterien (Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind).

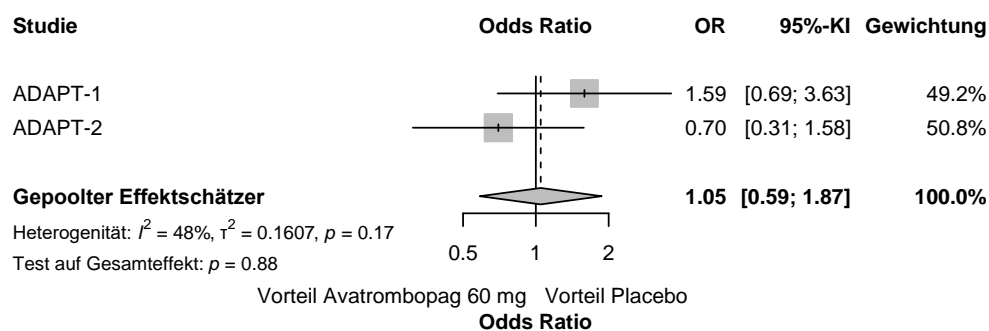
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

Abbildung 4-50: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

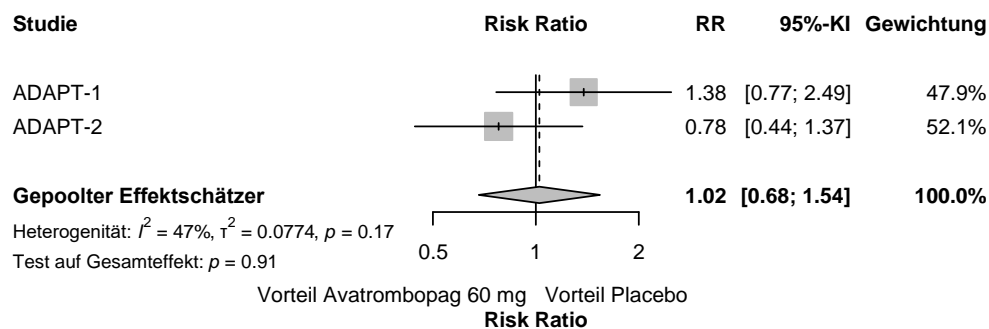


Abbildung 4-51: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

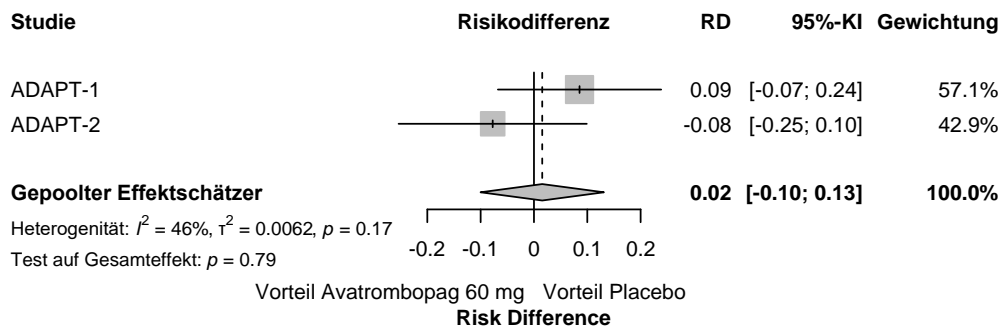


Abbildung 4-52: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

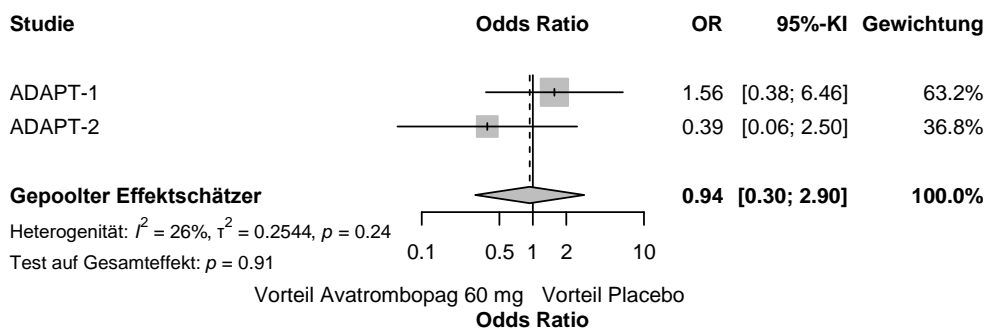


Abbildung 4-53: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Abdominalschmerz“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

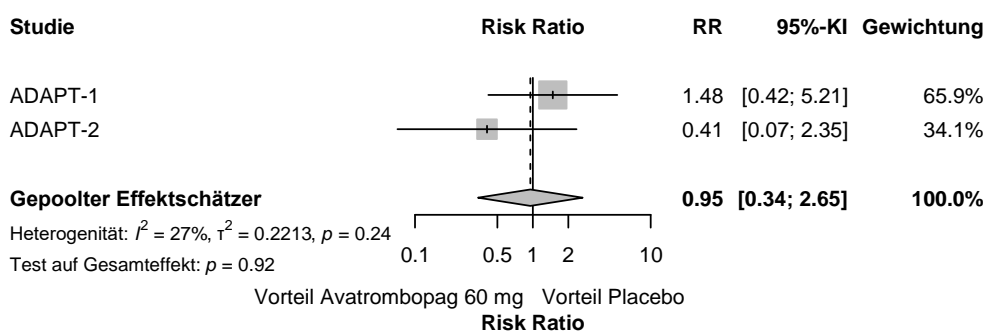


Abbildung 4-54: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Abdominalschmerz“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

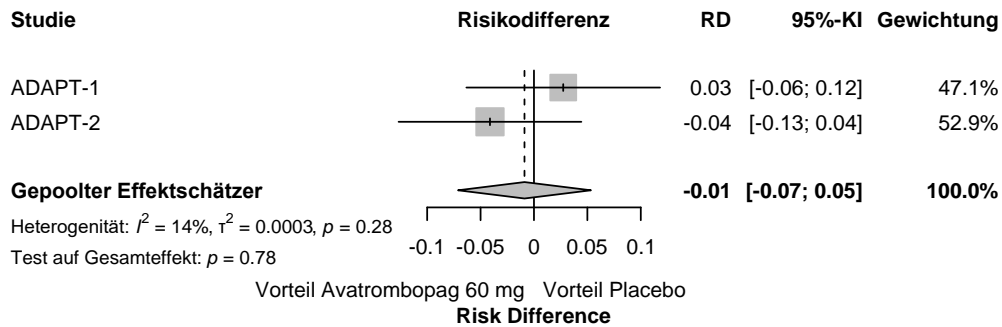


Abbildung 4-55: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Abdominalschmerz“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

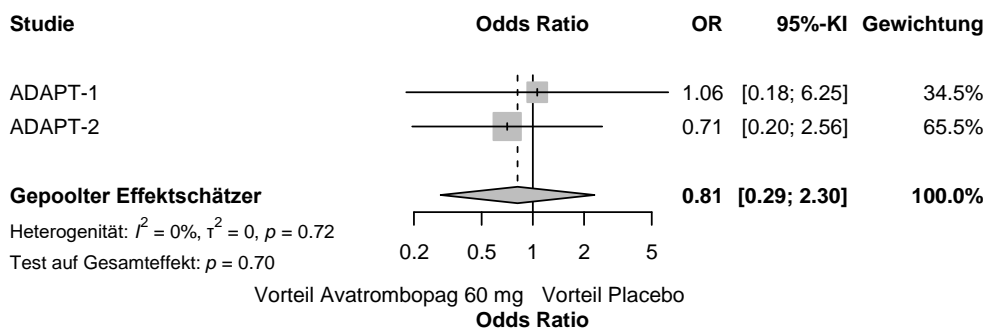


Abbildung 4-56: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Übelkeit“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

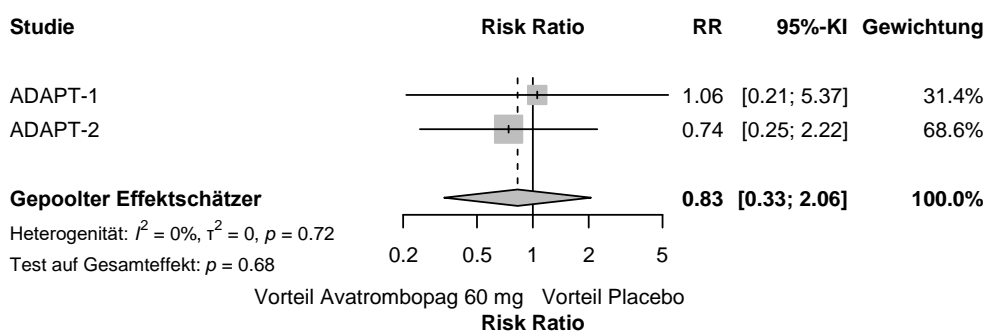


Abbildung 4-57: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Übelkeit“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

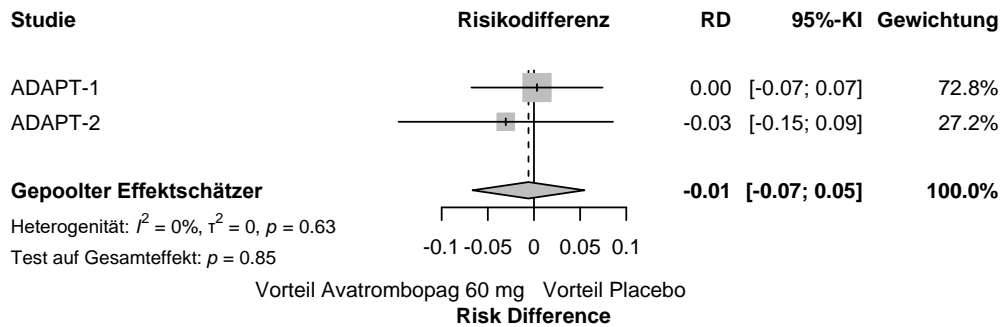


Abbildung 4-58: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Übelkeit“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

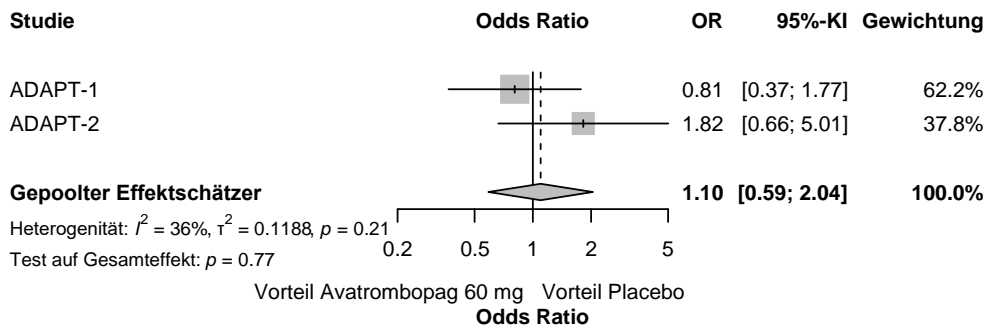


Abbildung 4-59: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

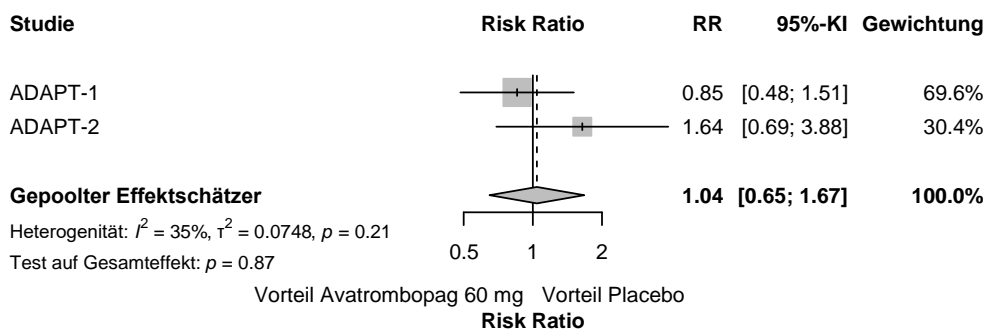


Abbildung 4-60: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

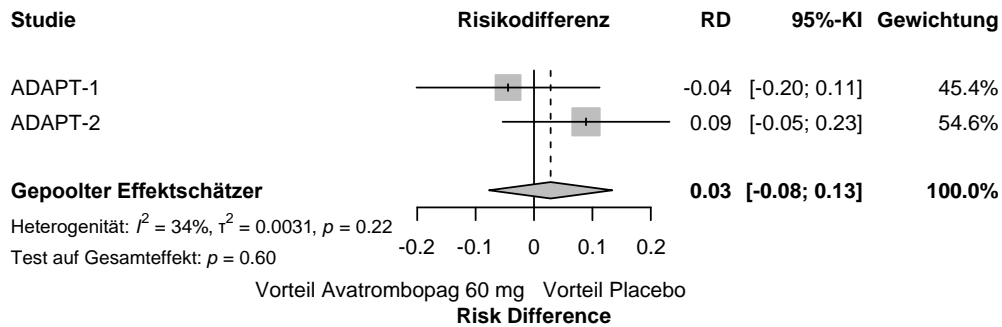


Abbildung 4-61: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

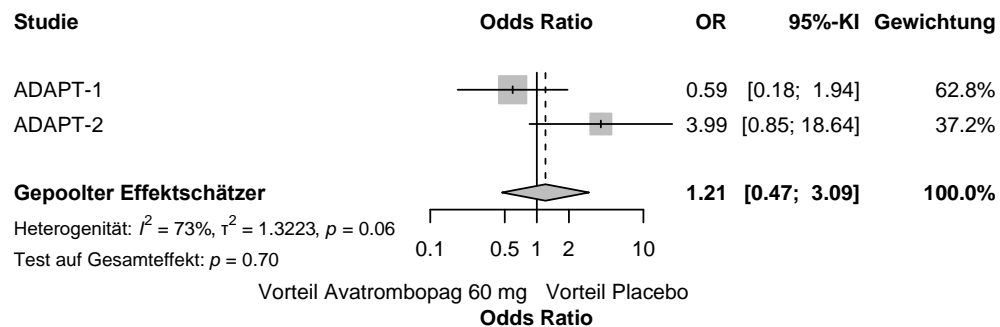


Abbildung 4-62: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Fieber“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

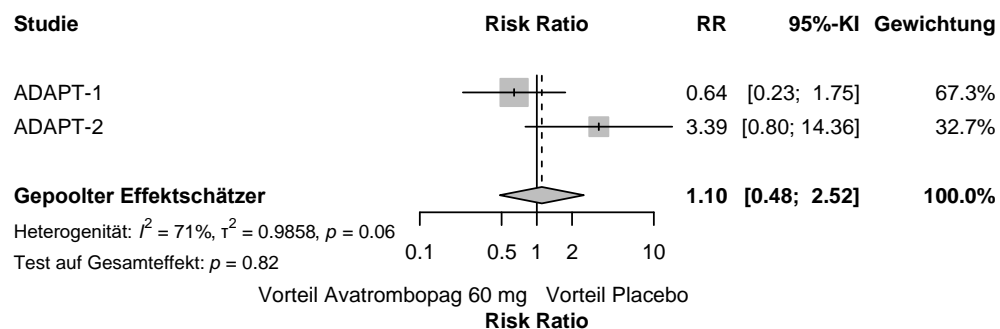


Abbildung 4-63: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Fieber“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

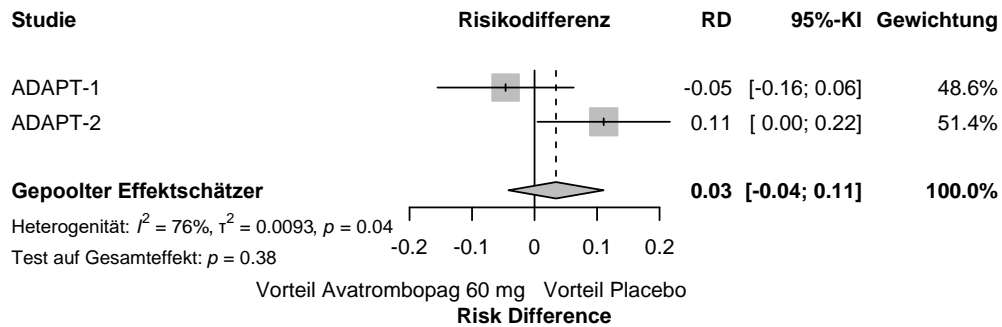


Abbildung 4-64: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – PT: Fieber“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

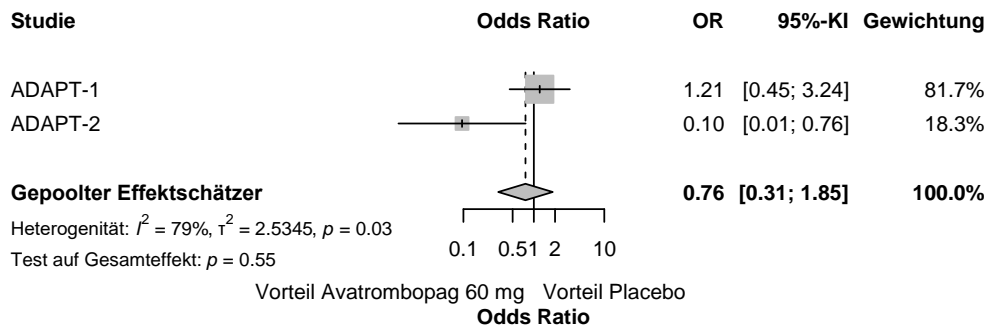


Abbildung 4-65: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

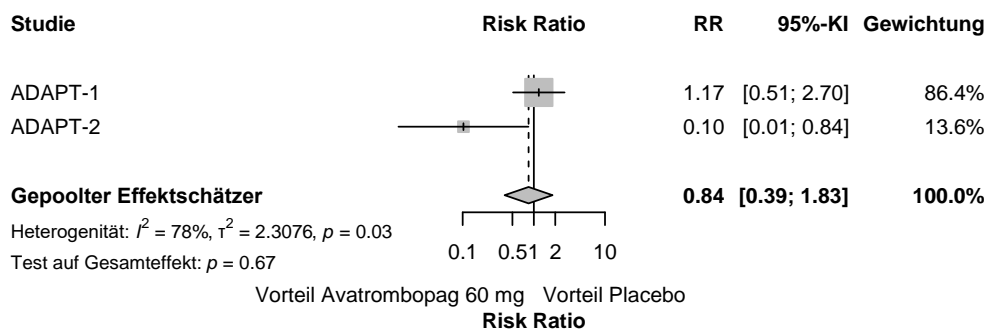


Abbildung 4-66: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

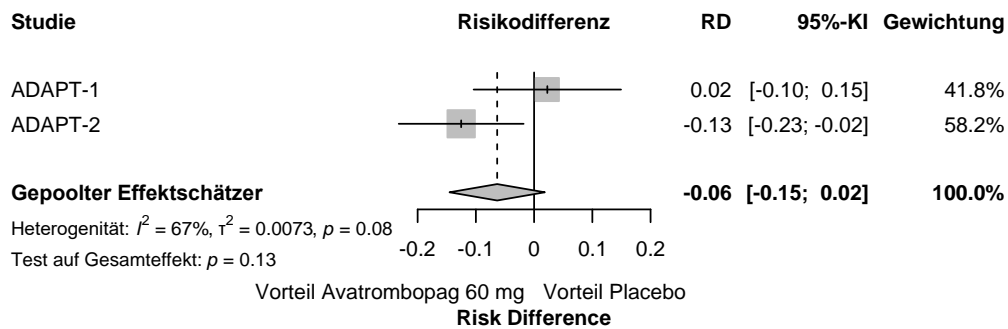


Abbildung 4-67: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

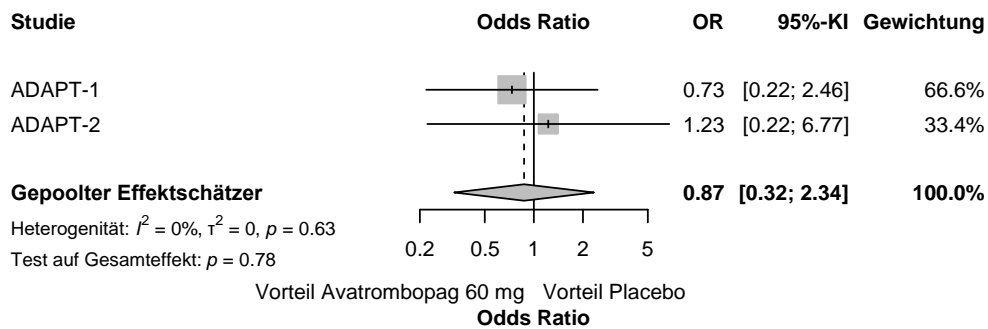


Abbildung 4-68: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Untersuchungen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

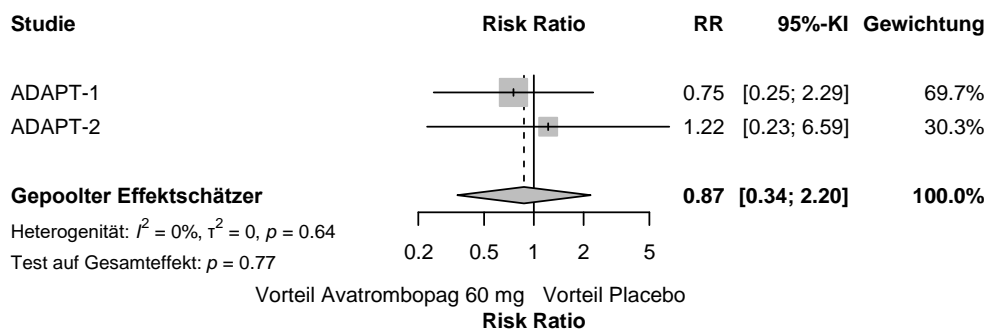


Abbildung 4-69: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Untersuchungen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

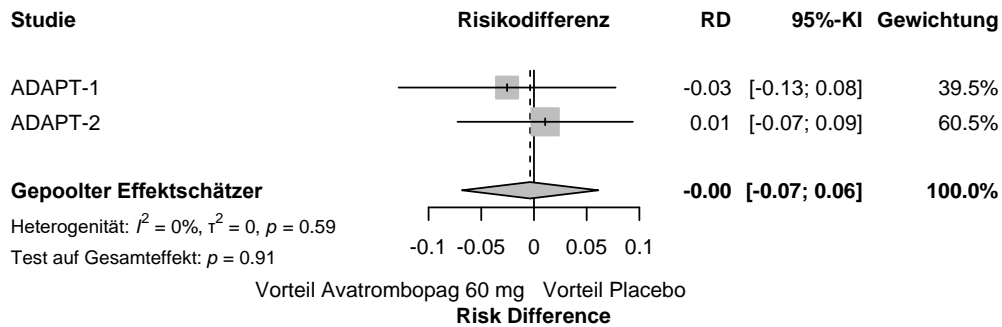


Abbildung 4-70: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Untersuchungen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

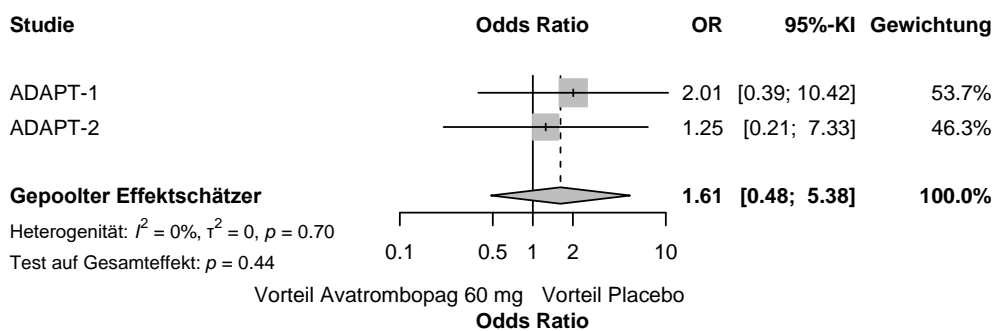


Abbildung 4-71: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

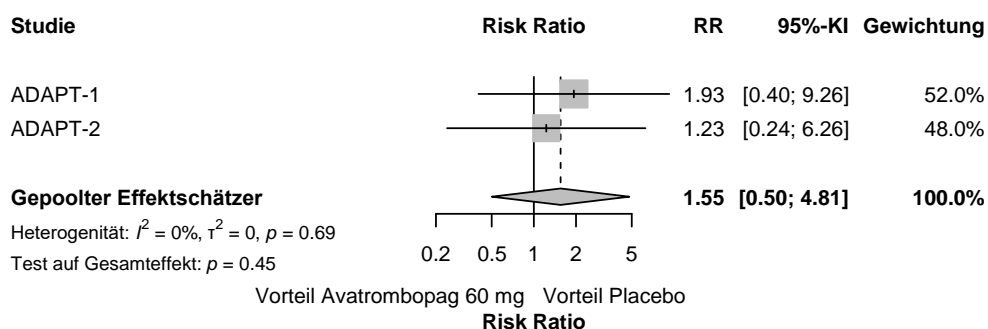


Abbildung 4-72: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

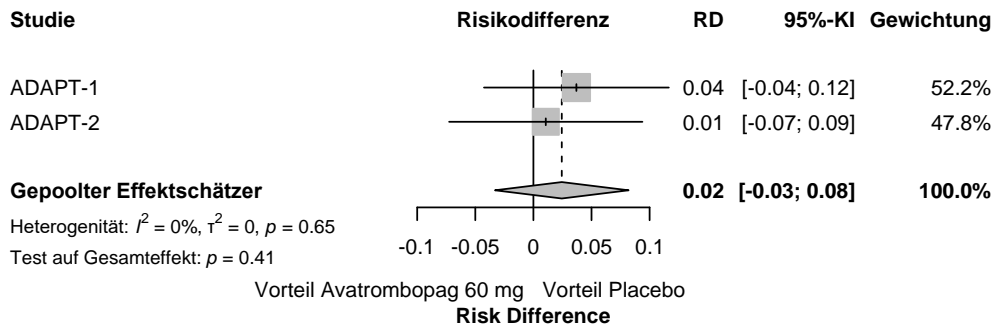


Abbildung 4-73: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

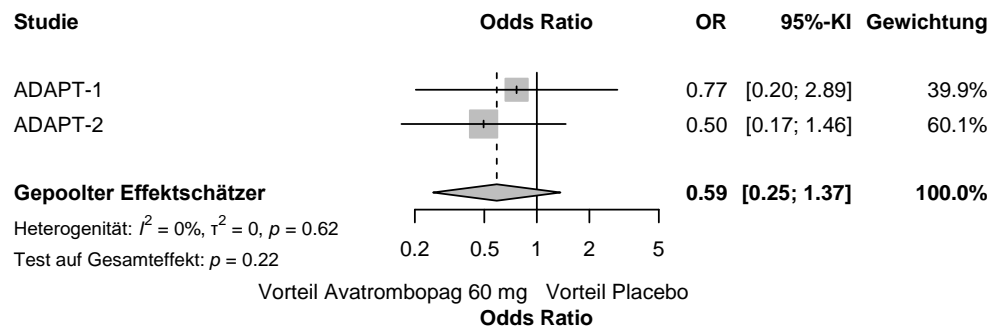


Abbildung 4-74: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Nervensystems“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

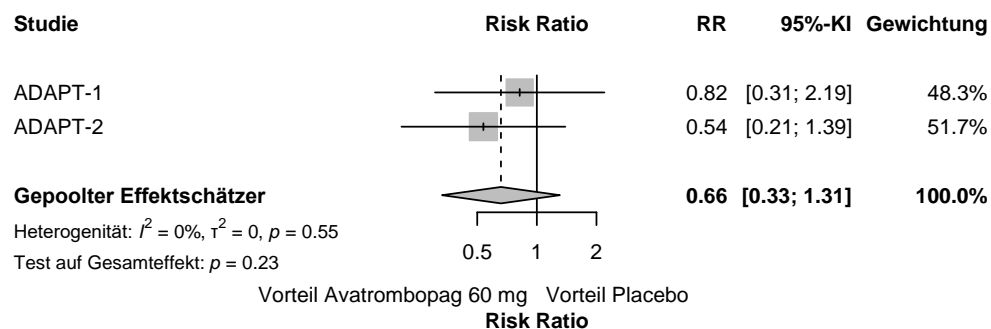


Abbildung 4-75: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Nervensystems“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

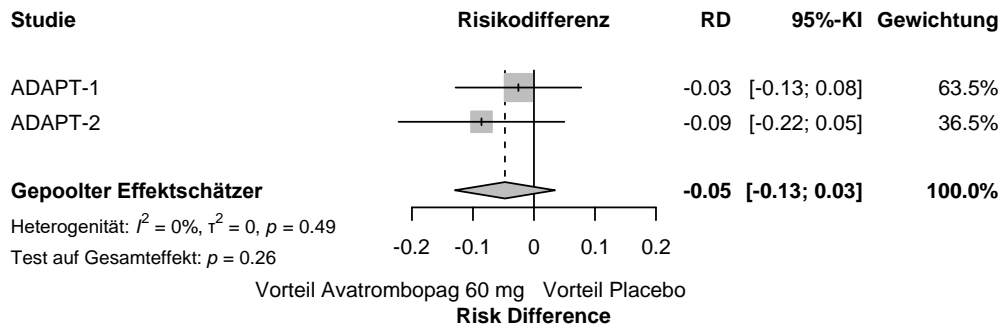


Abbildung 4-76: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Nervensystems“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

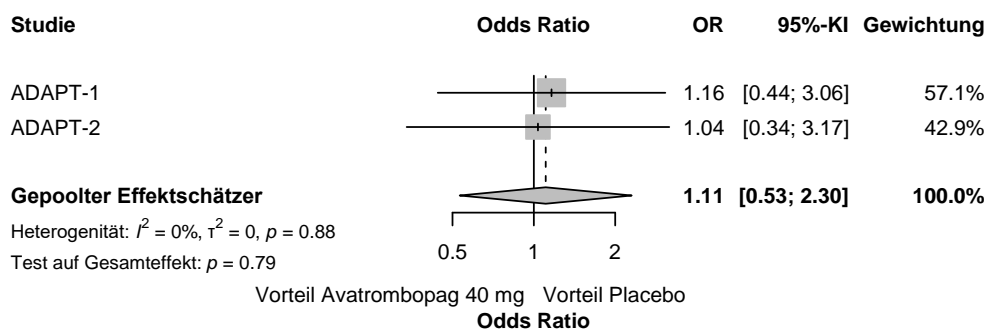


Abbildung 4-77: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

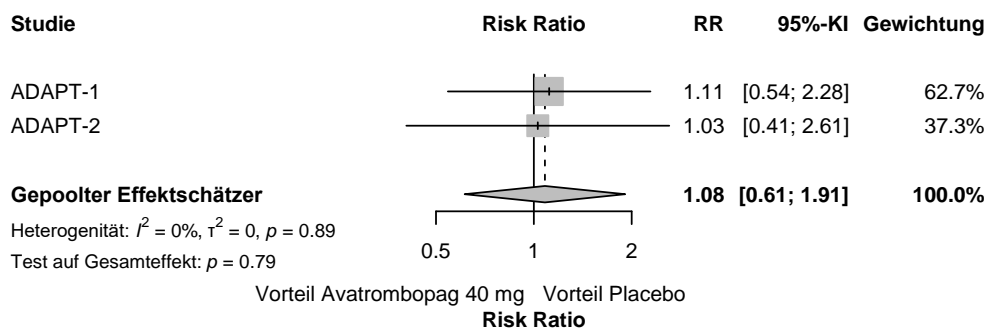


Abbildung 4-78: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

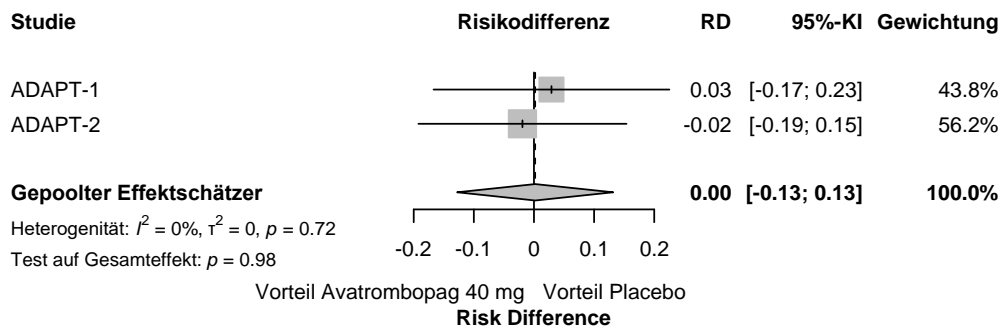


Abbildung 4-79: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

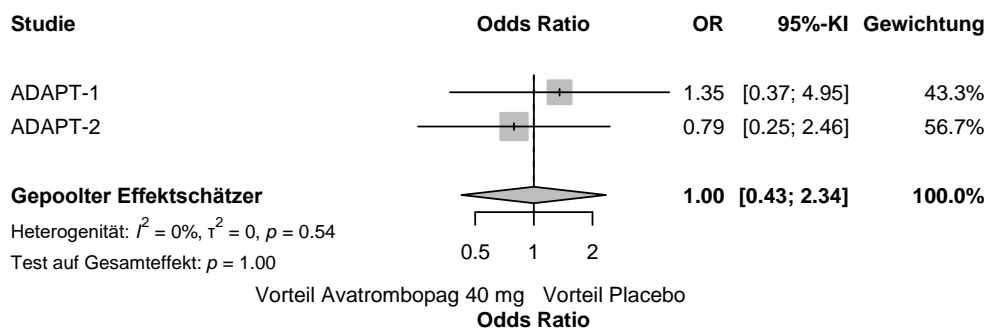


Abbildung 4-80: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

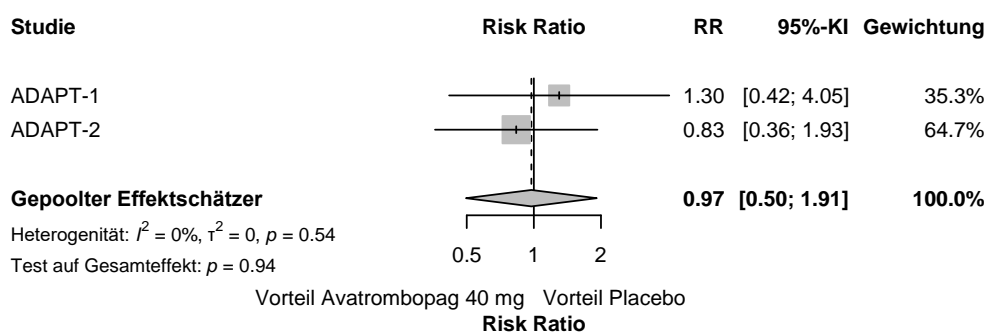


Abbildung 4-81: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

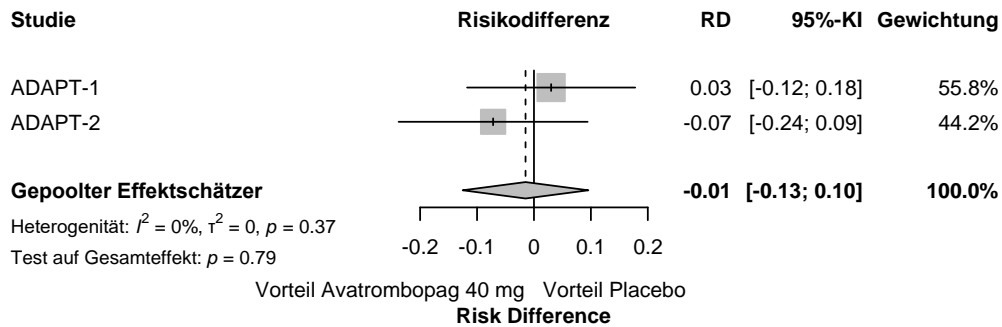


Abbildung 4-82: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

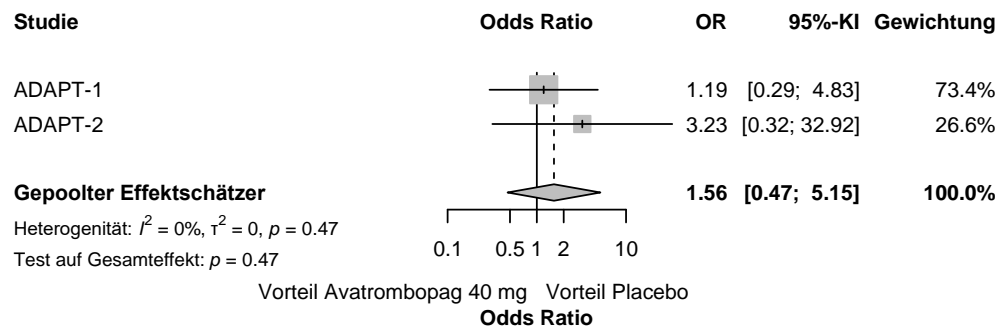


Abbildung 4-83: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

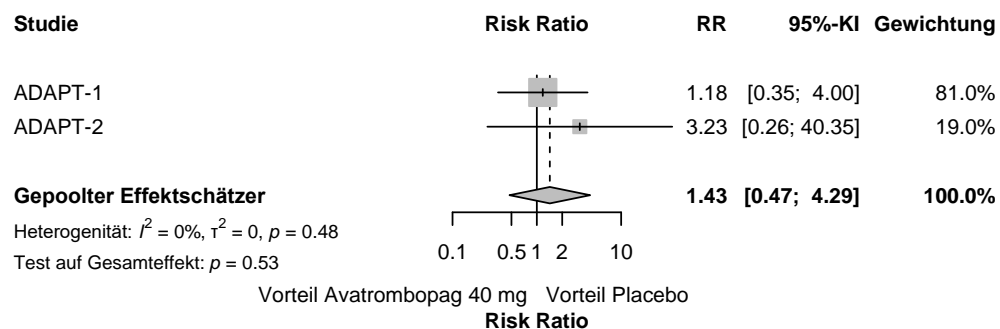


Abbildung 4-84: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

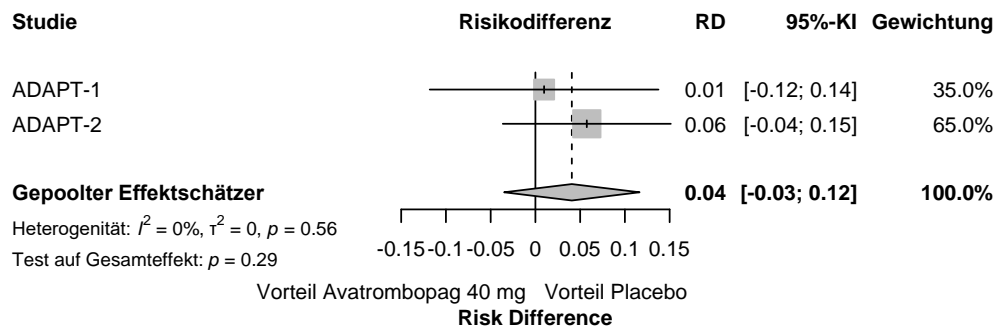


Abbildung 4-85: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

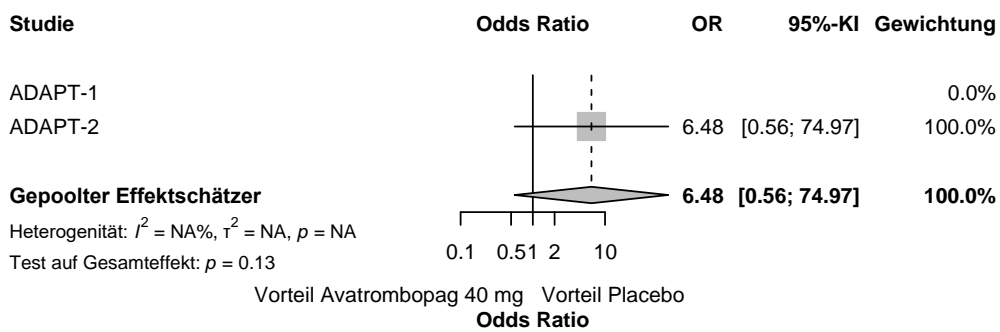


Abbildung 4-86: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

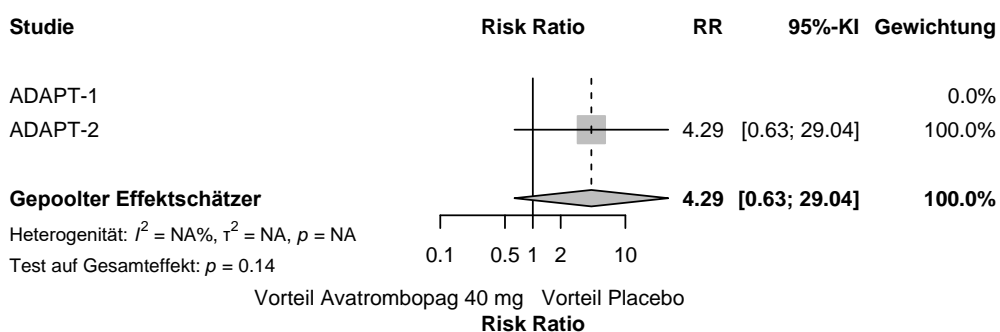


Abbildung 4-87: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

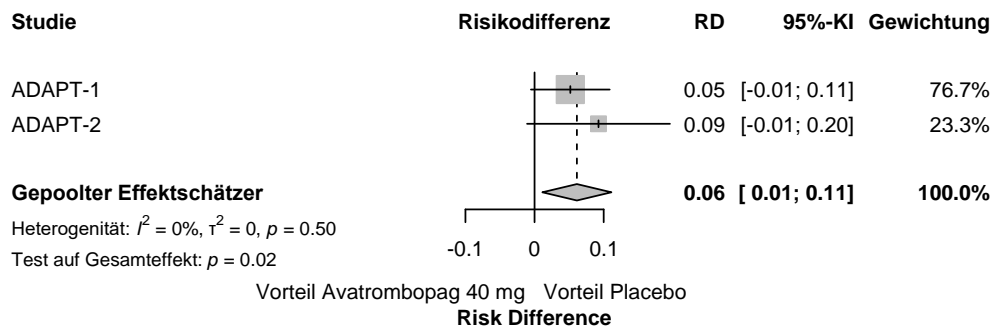


Abbildung 4-88: Meta-Analyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse

Um die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilen zu können, wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochrans Q-Test berechnet. Auf Ebene des Effektschätzers RR geben, bis auf die unten genannten Ausnahmen, beide Maße keinen Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2.

Für die Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert weist Cochrans Q-Test auf eine Heterogenität zwischen den Studien für den Endpunkt „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ hin. Der Test auf den Gesamteffekt zeigt mit einem p-Wert von 0,6666 aber keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 4-66). Dagegen liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Avatrombopag auf Ebene der Studie ADAPT-2 für dieses SOC vor (Tabelle 4-55).

Für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert konnten die Effektschätzer OR und RR auf Ebene der Studie ADAPT-1 für den Endpunkt „UE, unabhängig vom Schweregrad – SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ nicht berechnet und damit eine mögliche Heterogenität nicht abgeschätzt werden (Abbildung 4-86 und Abbildung 4-87). Auf Ebene der RD liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Avatrombopag (p-Wert: 0,0162) vor (Abbildung 4-88). Dabei ist zu beachten, dass den meisten Ereignissen für dieses SOC ein CTCAE-Grad 1 zugewiesen wurde [65, 66]. Dagegen hatte in der Studie ADAPT-1 von den insgesamt drei Studienteilnehmern in der entsprechenden Avatrombopag-Gruppe nur ein Studienteilnehmer ein als schweres UE klassifiziertes Ereignis für dieses SOC. In der Studie ADAPT-2 betraf dies jeweils lediglich einen Studienteilnehmer in der Placebo- und der Avatrombopag-Gruppe.

Abgesehen von diesen Endpunkten ergeben sich keine weiteren Besonderheiten bei der meta-analytischen Zusammenfassung der UE unabhängig vom Schweregrad oder schweren UE auf Ebene der SOC und PT.

Sensitivitätsanalysen für UE unabhängig vom Schweregrad sowie schwere UE

Die Ergebnisse für die Sensitivitätsanalysen für UE unabhängig vom Schweregrad sowie schwere UE wurden auf Basis einer zweistufigen IPD-Meta-Analyse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zusammengefasst. Diese Studien sind für die Durchführung einer Meta-Analyse geeignet, da sie ein identisches Design inklusive der diesen Studien zugrundeliegenden Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse werden nachfolgend als Forest Plots dargestellt (Abbildung 4-89 bis Abbildung 4-100).

Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

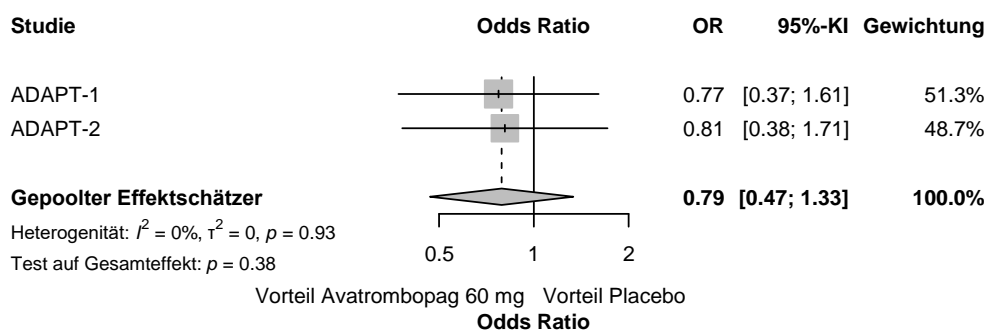


Abbildung 4-89: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

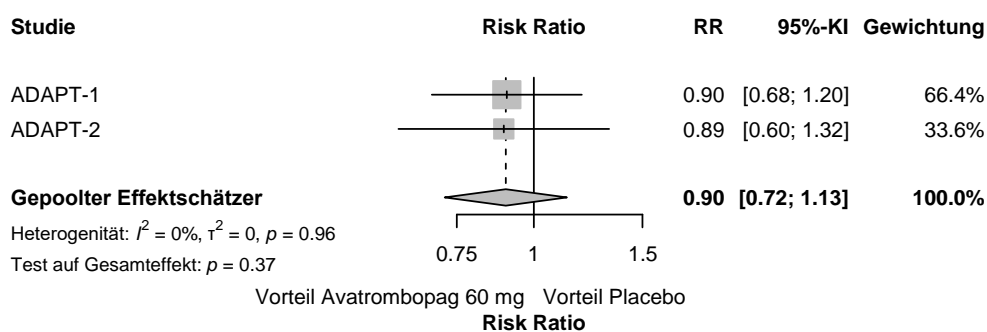


Abbildung 4-90: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

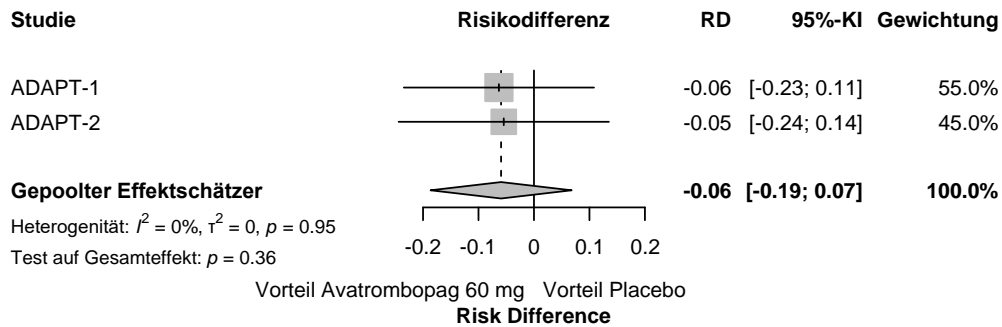


Abbildung 4-91: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

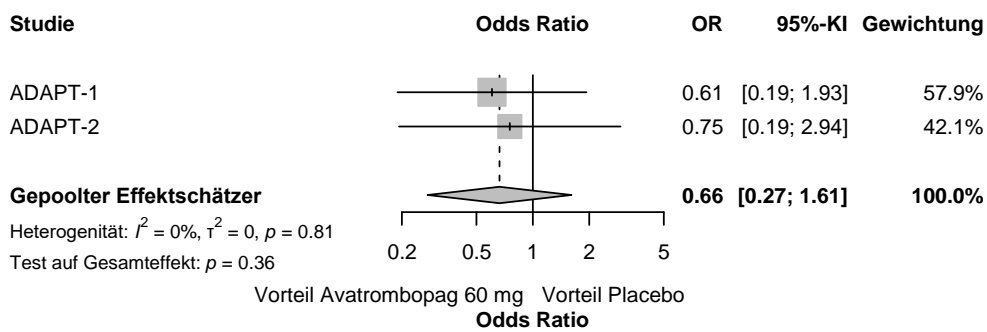


Abbildung 4-92: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „Schwere UE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

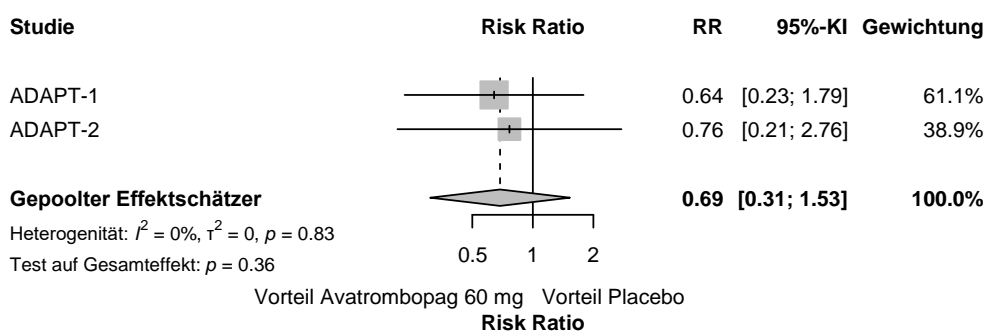


Abbildung 4-93: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „Schwere UE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

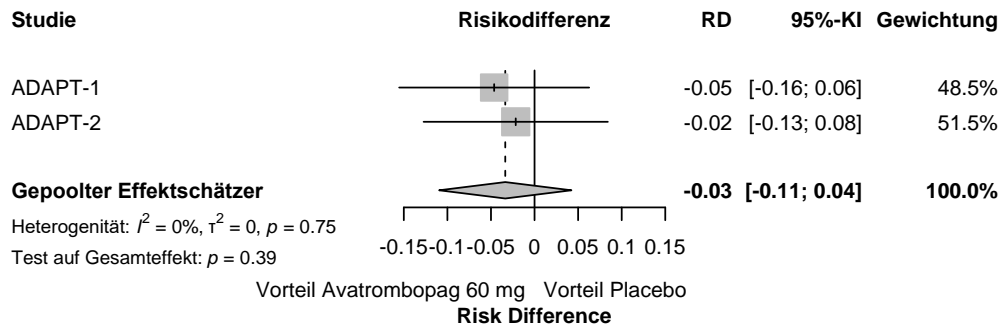


Abbildung 4-94: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „Schwere UE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

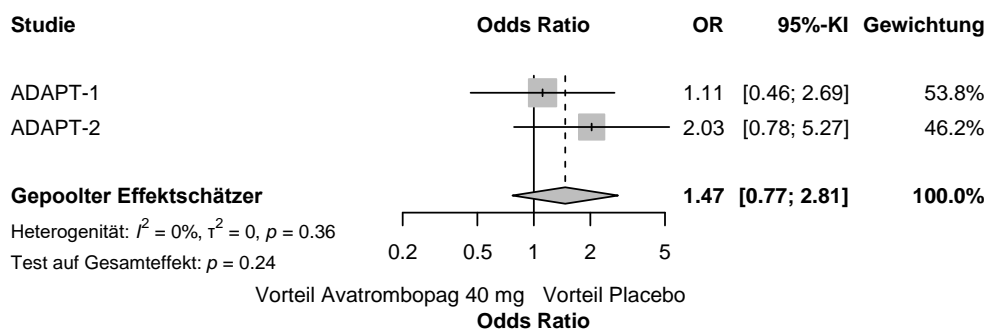


Abbildung 4-95: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

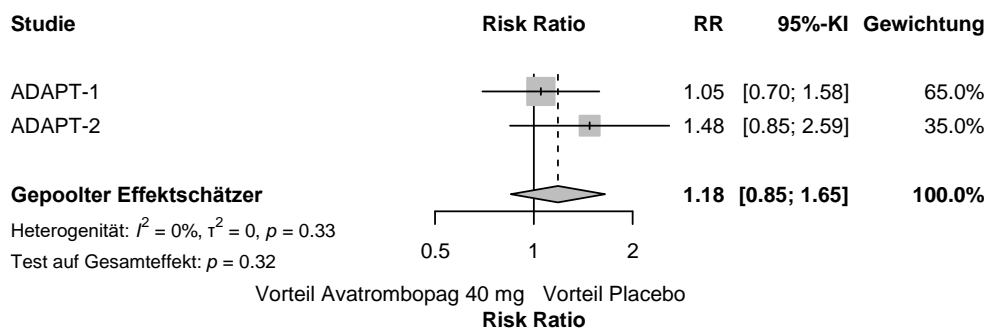


Abbildung 4-96: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

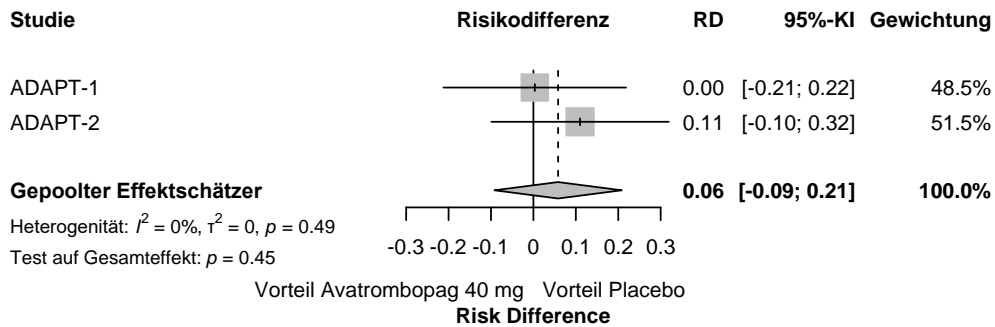


Abbildung 4-97: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

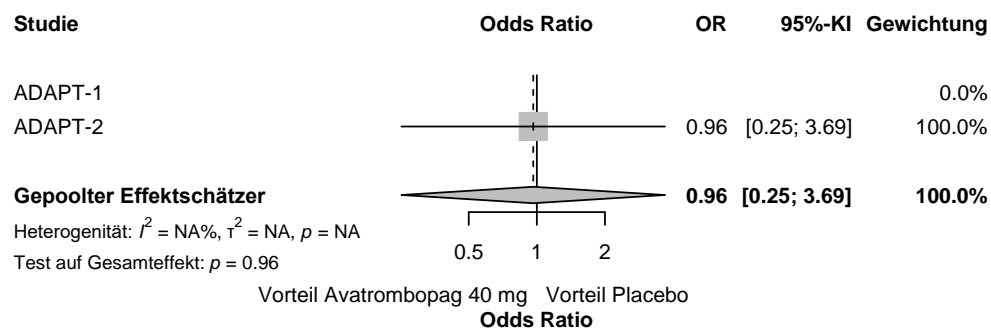


Abbildung 4-98: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „Schwere UE“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

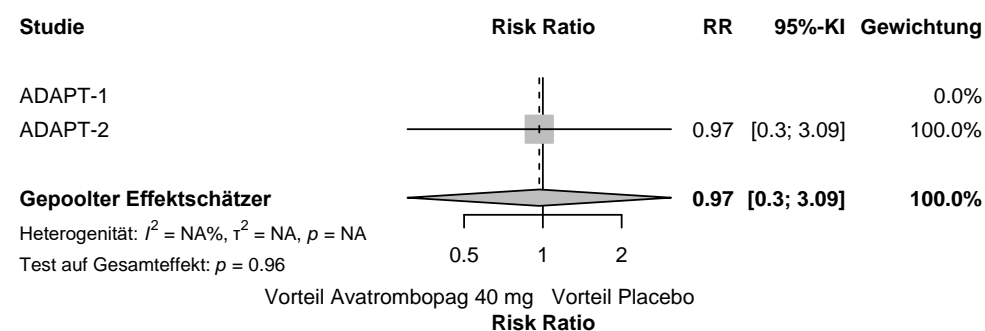


Abbildung 4-99: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „Schwere UE“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

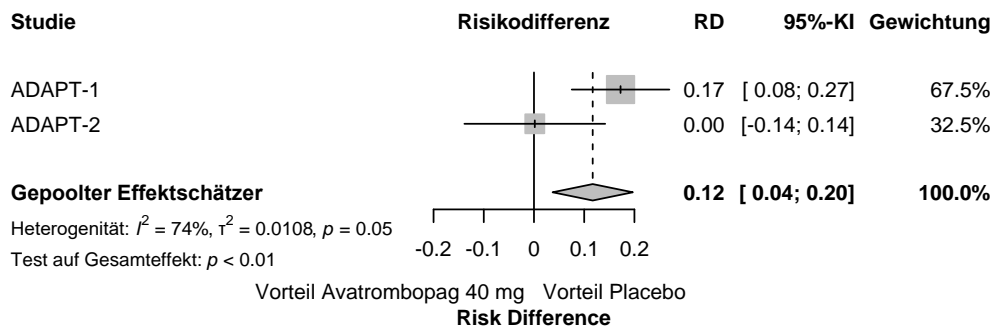


Abbildung 4-100: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „Schwere UE“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse

Um die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilen zu können, wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochrans Q-Test berechnet. Beide Maße geben keinen Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2, weder für die Kohorte mit niedrigerem noch für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert.

In diesem Kontext sollte erwähnt werden, dass die Effektschätzer OR und RR für die Sensitivitätsanalyse für schwere UE für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert der Studie ADAPT-1 nicht berechnet werden konnten. Für diesen Endpunkt und diese Kohorte zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Avatrombopag auf Ebene der RD (Abbildung 4-100), wobei darauf hingewiesen wird, dass nur die wenigstens schweren UE mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen (siehe Seite 188). Weitere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen können wie schon auf Einzelstudienebene (Tabelle 4-56) sowie die meta-analytische Zusammenfassung der Hauptanalysen (Seite 200) auch nicht für die meta-analytische Zusammenfassung der Sensitivitätsanalysen der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 festgestellt werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4.2 SUE

Gesamtraten

In der folgenden Tabelle 4-57 werden die Gesamtraten für SUE, Todesfälle sowie SUE ohne Todesfälle dargestellt.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo		Avatrombopag		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N	n (%)	N	n (%)				
SUE – Gesamtraten							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
48	11 (22,9)	89	10 (11,2)	0,43 [0,17; 1,10]	0,49 [0,22; 1,09]	-0,12 [-0,25; 0,02]	0,0754
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
32	1 (3,1)	58	8 (13,8)	5,50 [0,66; 45,85]	4,91 [0,62; 38,70]	0,11 [-0,00; 0,21]	0,0866
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
43	1 (2,3)	70	1 (1,4)	0,60 [0,04; 10,09]	0,61 [0,04; 9,41]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,7254
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
33	1 (3,0)	57	1 (1,8)	0,54 [0,04; 8,29]	0,54 [0,04; 7,18]	-0,01 [-0,08; 0,05]	0,6384
SUE – Todesfälle							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
48	0	89	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
32	0	58	2 (3,4)	N/E	N/E	0,03 [-0,01; 0,08]	0,3553
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
43	0	70	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
33	1 (3,0)	57	0	N/E	N/E	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,1360
SUE – ohne Todesfälle							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
48	11 (22,9)	89	10 (11,2)	0,43 [0,17; 1,10]	0,49 [0,22; 1,09]	-0,12 [-0,25; 0,02]	0,0754
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
32	1 (3,1)	58	6 (10,3)	4,31 [0,51; 36,28]	3,96 [0,50; 31,51]	0,07 [-0,03; 0,17]	0,1513
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
43	1 (2,3)	70	1 (1,4)	0,60 [0,04; 10,09]	0,61 [0,04; 9,41]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,7254
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
33	0	57	1 (1,8)	N/E	N/E	0,02 [-0,02; 0,05]	0,4386

Placebo		Avatrombopag		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N	n (%)	N	n (%)				
<p>Das OR, das RR und der p-Wert (CMH-Test) wurden nach dem Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs adjustiert. Die RD wurde nicht stratifiziert berechnet. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt. Ein Studienteilnehmer in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert in der Studie ADAPT-2 erhielt 60 mg Avatrombopag und wurde daher für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert berücksichtigt.</p> <p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/A: Nicht anwendbar (<i>Not Applicable</i>); N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>							

Insgesamt ist die Anzahl von SUE gering, und es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in beiden Kohorten und Studien. Darüber hinaus ist kein Unterschied zwischen für die mit 40 mg und 60 mg Avatrombopag behandelten Studienteilnehmer der jeweiligen Studien festzustellen (Tabelle 4-57). Dabei wurden in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert der Studie ADAPT-1 mit zehn Studienteilnehmern (11,2 %) in der Avatrombopag-Gruppe weniger SUE berichtet als in der Placebo-Gruppe mit elf Studienteilnehmern (22,9 %). Dagegen war dieses Verhältnis in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert mit acht Studienteilnehmern (13,8 %) in der Avatrombopag-Gruppe bzw. einem Studienteilnehmer (3,1 %) in der Placebo-Gruppe umgekehrt. Mit Ausnahme von Transfusionsreaktionen, die ausschließlich in der Placebo-Gruppe der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert aufgetreten sind (siehe Tabelle 4-58), wurden SUE auf Ebene der PT nur in jeweils einem Studienteilnehmer berichtet [65].

Dabei gab es über beide Studien hinweg nur drei Studienteilnehmer, deren SUE als in einem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend klassifiziert wurde. Davon hatte ein Studienteilnehmer in der Avatrombopag-Gruppe der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert der Studie ADAPT-1 ein Ereignis einer Anämie und Myalgie. Ein mit Placebo behandelter Studienteilnehmer in dieser Kohorte zeigte eine schwerwiegende verminderte Thrombozytenzahl, während für einen weiteren Studienteilnehmer unter Placebo in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert in der Studie ADAPT-1 ein als schwerwiegend eingestuftes Ereignis von Diarrhö und Fieber berichtet wurde [65]. Keines der in der Studie ADAPT-2 berichteten SUE wurde als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend klassifiziert [66].

In der Studie ADAPT-1 kam es bei zwei Studienteilnehmern in der Avatrombopag-Gruppe zu tödlichen verlaufenden SUE, beide Studienteilnehmer waren in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert (Tabelle 4-57). Dabei hatte ein Studienteilnehmer ein Multiorganversagen, der zweite Studienteilnehmer ein hepatisches Koma. In beiden Fällen wurde die Todesursache als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend klassifiziert [65]. In der Studie ADAPT-2 kam es bei einem Studienteilnehmer in der Placebo-Gruppe der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert zu einem tödlichen verlaufenden SUE

(Tabelle 4-57). Dieser Studienteilnehmer verstarb an einem Myokardinfarkt und Multiorganversagen. Auch bei diesem Studienteilnehmer gab es keinen Zusammenhang mit der Studienmedikation [66].

SUE auf Ebene der SOC und PT

In der folgenden Tabelle 4-58 werden SUE auf Ebene der SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm der jeweiligen Kohorten in den Studien ADAPT-1 oder ADAPT-2 aufgetreten sind.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für SUE auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo		Avatrombopag		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N	n (%)	N	n (%)				
SUE – Gesamtraten							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
48	6 (12,5)	89	2 (2,2)	0,16 [0,03; 0,83]	0,18 [0,04; 0,86]	-0,10 [-0,20; -0,00]	0,0162
Transfusionsreaktion							
48	3 (6,3)	89	0	N/E	N/E	-0,06 [-0,13; 0,01]	0,0218
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
32	1 (3,1)	58	3 (5,2)	1,64 [0,15; 17,81]	1,61 [0,16; 16,64]	0,02 [-0,06; 0,10]	0,6889
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
32	0	58	4 (6,9)	N/E	N/E	0,07 [0,00; 0,13]	0,1000
ADAPT-2							
In der Studie ADAPT-2 erfüllt keines der SUE auf Ebene der SOC und PT die vom G-BA vorgegebenen Kriterien (Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind), weder in der Kohorte mit niedrigerem noch in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert.							
Das OR, das RR und der p-Wert (CMH-Test) wurden nach dem Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs adjustiert. Die RD wurde nicht stratifiziert berechnet. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt. Ein Studienteilnehmer in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert in der Studie ADAPT-2 erhielt 60 mg Avatrombopag und wurde daher für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert berücksichtigt.							
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>); OR: Odds Ratio; PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis							

In der Studie ADAPT-1 liegt für die Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avatrombopag für das SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (p-Wert: 0,0162) und den dazugehörigen PT „Transfusionsreaktion“ (p-Wert: 0,0218) vor (Tabelle 4-58). Dabei zeigten drei Studienteilnehmer (6,3 %) unter Placebo eine Transfusionsreaktion, während eine solche schwerwiegende Reaktion bei keinem Studienteilnehmer in der Avatrombopag-Gruppe berichtet wurde.

In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert wurden SUE auf Ebene der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ für mindestens 5 % der Studienteilnehmer in einer der Behandlungsgruppen berichtet, statistisch signifikante Unterschiede liegen nicht vor (Tabelle 4-58).

In der Studie ADAPT-2 wurde kein SUE auf Ebene der SOC und PT für mindestens 5 % der Studienteilnehmer in einer der Behandlungsgruppen berichtet, weder für die Kohorte mit niedrigerem, noch für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert.

Sensitivitätsanalysen für SUE (Gesamtraten)

Als Teil der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte wurden die Änderung der Thrombozytenwerte sowie Blutungsereignisse erfasst. Daher wurden Sensitivitätsanalysen für die Gesamtraten der SUE durchgeführt, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben (Tabelle 4-59).

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen für „SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo		Avatrombopag		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N	n (%)	N	n (%)				
Sensitivitätsanalyse für SUE – Gesamtraten							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
48	8 (16,7)	89	8 (9,0)	0,50 [0,18; 1,43]	0,54 [0,21; 1,39]	-0,08 [-0,20; 0,04]	0,1948
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
32	1 (3,1)	58	8 (13,8)	5,50 [0,66; 45,85]	4,91 [0,62; 38,70]	0,11 [-0,00; 0,21]	0,0866
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
43	1 (2,3)	70	0	N/E	N/E	-0,02 [-0,07; 0,02]	0,2018
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
33	1 (3,0)	57	1 (1,8)	0,54 [0,04; 8,29]	0,54 [0,04; 7,18]	-0,01 [-0,08; 0,05]	0,6384

Placebo		Avatrombopag		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N	n (%)	N	n (%)				
<p>Das OR, das RR und der p-Wert (CMH-Test) wurden nach dem Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs adjustiert. Die RD wurde nicht stratifiziert berechnet. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt. Ein Studienteilnehmer in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert in der Studie ADAPT-2 erhielt 60 mg Avatrombopag und wurde daher für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert berücksichtigt.</p> <p>Für die Sensitivitätsanalysen wurden folgende PT von der Analyse ausgeschlossen: Analblutung, Blut im Urin nachweisbar, Bindehautblutung, Ekchymose, Epistaxis, Magenblutung, Gastrointestinalblutung, Zahnfleischbluten, Hämorrhoiden, Hämatemesis, Hämaturie, Hämorrhoidalblutung, Ösophagusblutung, Ösophagusvarizen mit Blutung, Petechien, Blutung nach einem Eingriff, Eingriffsbedingte Hämorrhagie, Blutung an der Punktionsstelle, Purpura, Rektalblutung, Zahnhöhlenblutung, Blutung an der Gefäßpunktionsstelle und Thrombozytenzahl vermindert.</p> <p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>); OR: Odds Ratio; PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>							

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-59) unterstützen die in Tabelle 4-57 dargestellten Ergebnisse der Hauptanalyse.

Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

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.

SUE (Gesamtraten)

Die Ergebnisse für „SUE (Gesamtraten)“ wurden auf Basis einer zweistufigen IPD-Meta-Analyse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zusammengefasst. Diese Studien sind für die Durchführung einer Meta-Analyse geeignet, da sie ein identisches Design inklusive der diesen Studien zugrundeliegenden Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse werden nachfolgend als Forest Plots dargestellt (Abbildung 4-101 bis Abbildung 4-106).

Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

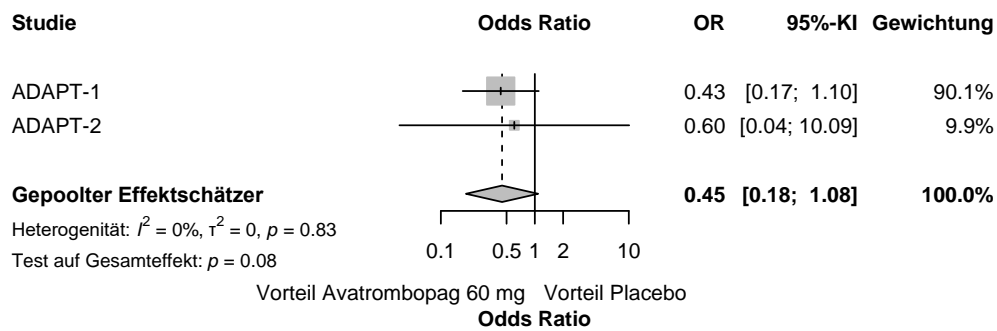


Abbildung 4-101: Meta-Analyse für „SUE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

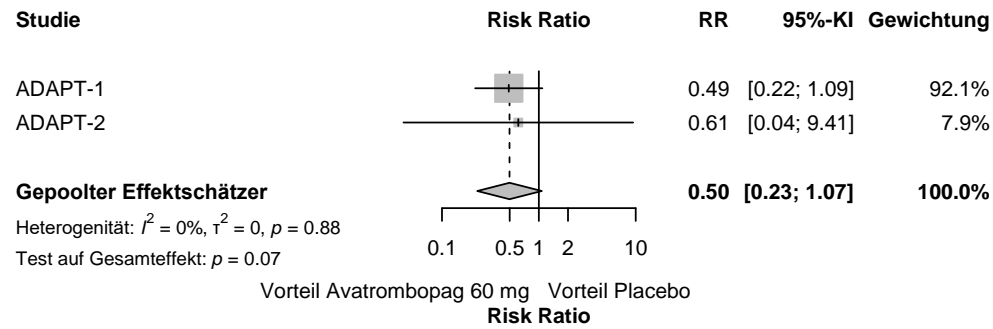


Abbildung 4-102: Meta-Analyse für „SUE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

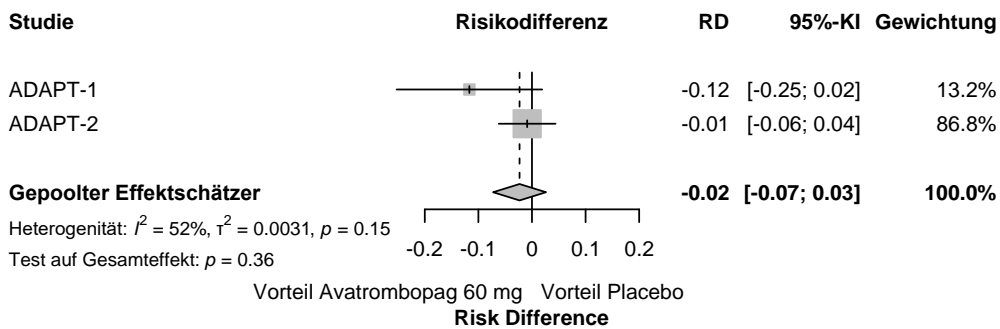


Abbildung 4-103: Meta-Analyse für „SUE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

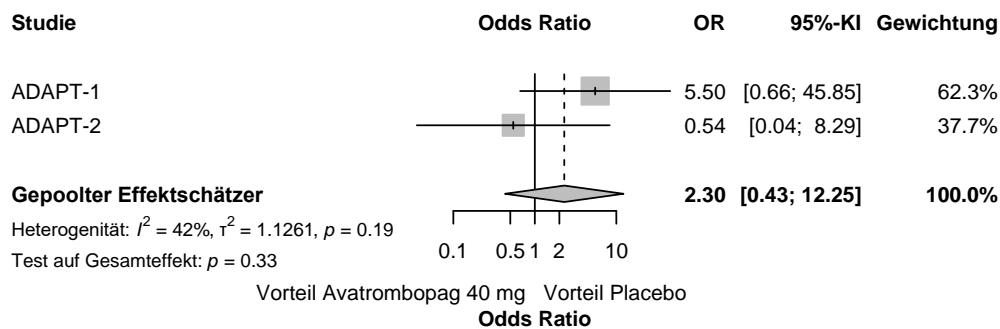


Abbildung 4-104: Meta-Analyse für „SUE“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

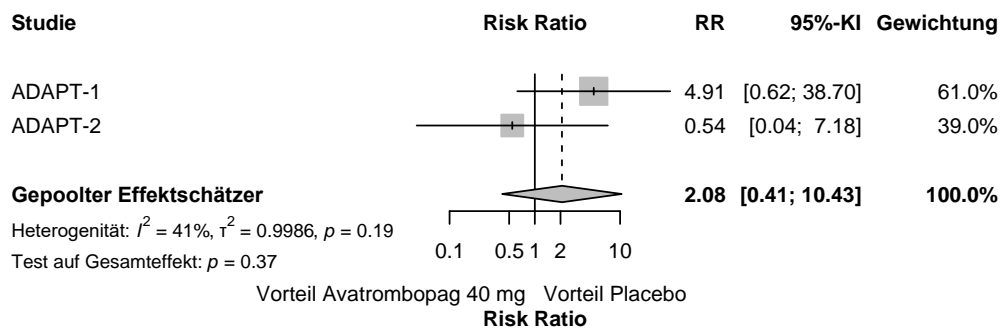


Abbildung 4-105: Meta-Analyse für „SUE“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

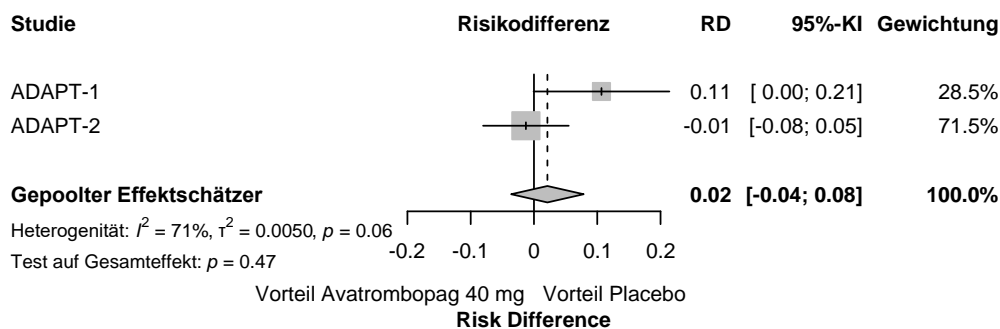


Abbildung 4-106: Meta-Analyse für „SUE“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse

Um die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilen zu können, wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochrans Q-Test berechnet. Beide Maße geben keinen Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Design-identischen

Studien ADAPT-1 und ADAPT-2, weder für die Kohorte mit niedrigerem noch für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert.

Wie auch für die Einzelstudien (Tabelle 4-57) gibt es weder in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert, noch in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

SUE auf Ebene der SOC und PT

Den Anforderungen des G-BA entsprechend werden nachfolgend SUE auf Ebene der SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm der jeweiligen Kohorten bei der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 aufgetreten sind. Diese Studien sind für die Durchführung einer Meta-Analyse geeignet, da sie ein identisches Design inklusive der diesen Studien zugrundeliegenden Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse werden nachfolgend als Forest Plots für die Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert dargestellt (Abbildung 4-107 bis Abbildung 4-109). Für die meta-analytische Zusammenfassung der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 erfüllt keines der SUE auf Ebene der SOC und PT die vom G-BA vorgegebenen Kriterien (Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind).

Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

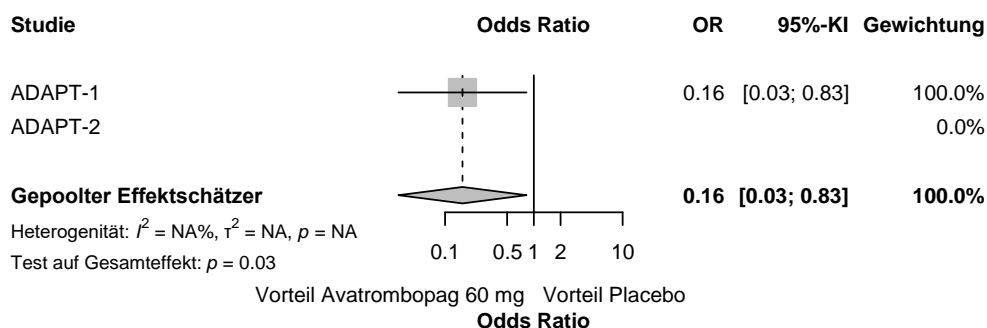


Abbildung 4-107: Meta-Analyse für „SUE – SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

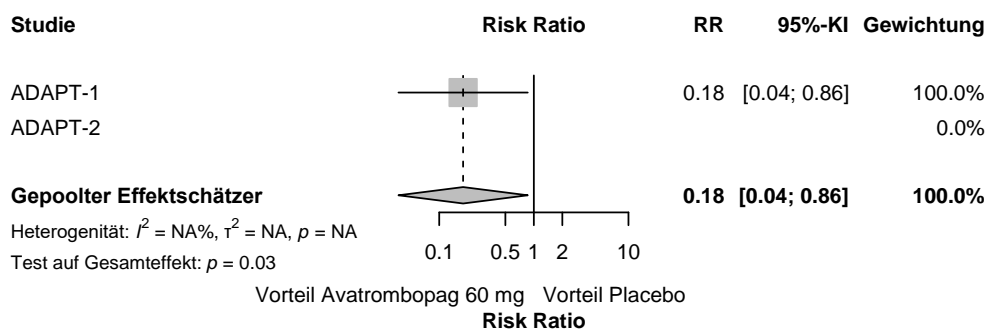


Abbildung 4-108: Meta-Analyse für „SUE – SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

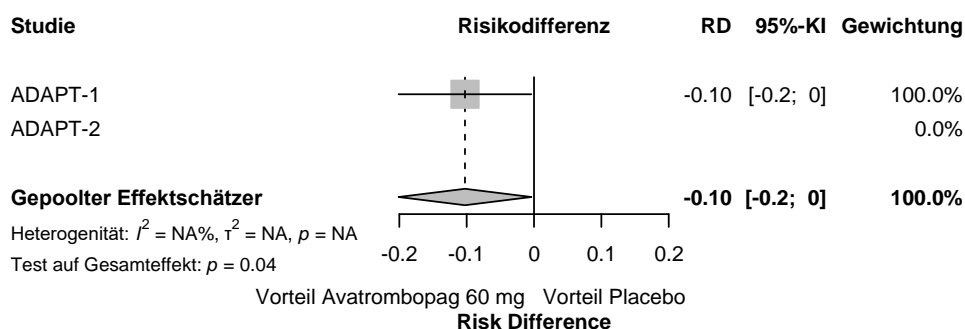


Abbildung 4-109: Meta-Analyse für „SUE – SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse

Da der Endpunkt „SUE – SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ nur in der Studie ADAPT-1 aufgetreten sind, konnte keine Maße zur Bestimmung der Heterogenität zwischen den Studien berechnet werden. Für die Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert sind die Ergebnisse wie auch für die Einzelstudie statistisch signifikant zugunsten von Avatrombopag (Tabelle 4-58).

Sensitivitätsanalysen für SUE (Gesamtraten)

Die Ergebnisse für die Sensitivitätsanalysen für „SUE (Gesamtraten)“ wurden auf Basis einer zweistufigen IPD-Meta-Analyse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zusammengefasst. Diese Studien sind für die Durchführung einer Meta-Analyse geeignet, da sie ein identisches Design inklusive der diesen Studien zugrundeliegenden Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse werden nachfolgend als Forest Plots dargestellt (Abbildung 4-110 bis Abbildung 4-115).

Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

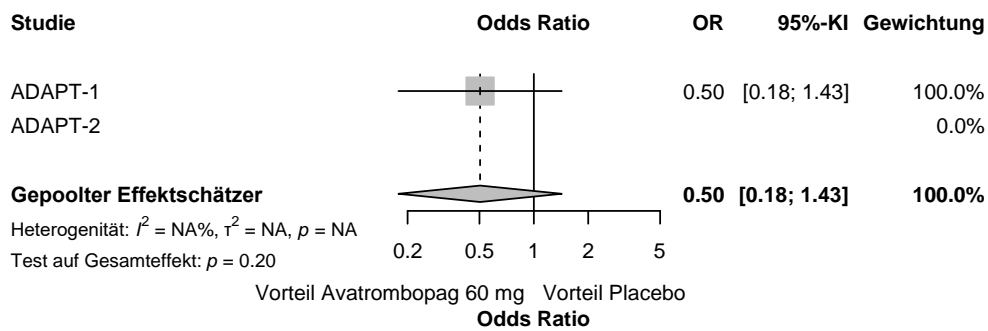


Abbildung 4-110: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „SUE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

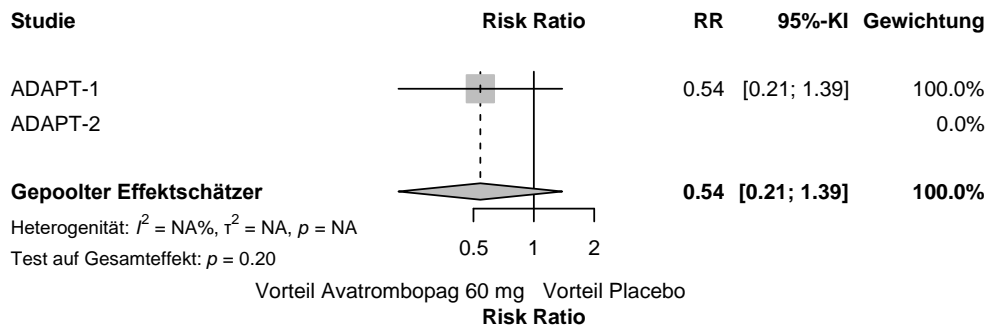


Abbildung 4-111: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „SUE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

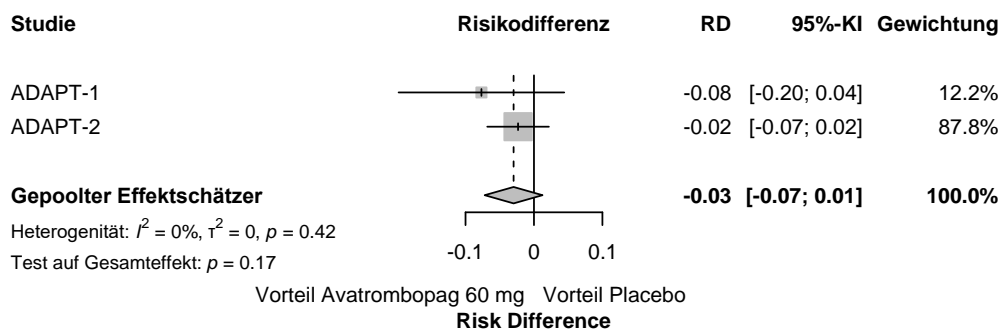


Abbildung 4-112: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „SUE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

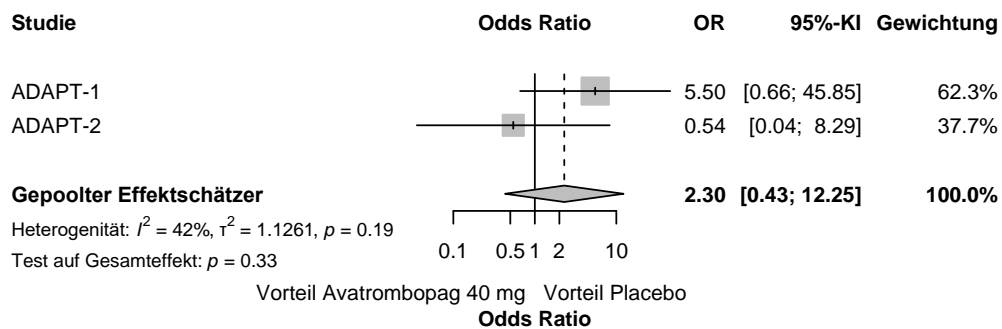


Abbildung 4-113: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „SUE“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

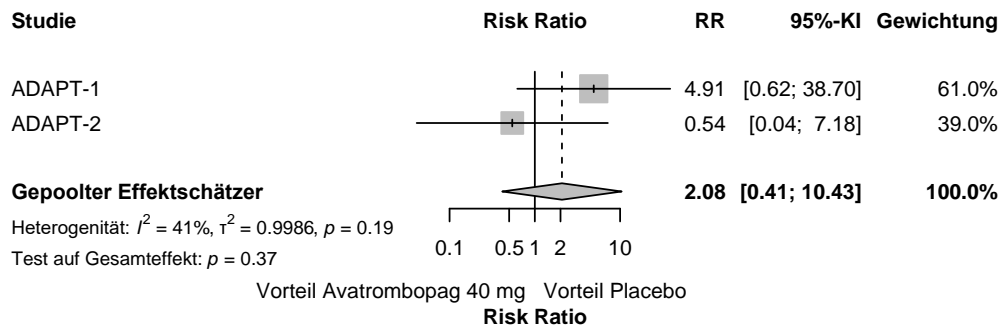


Abbildung 4-114: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „SUE“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

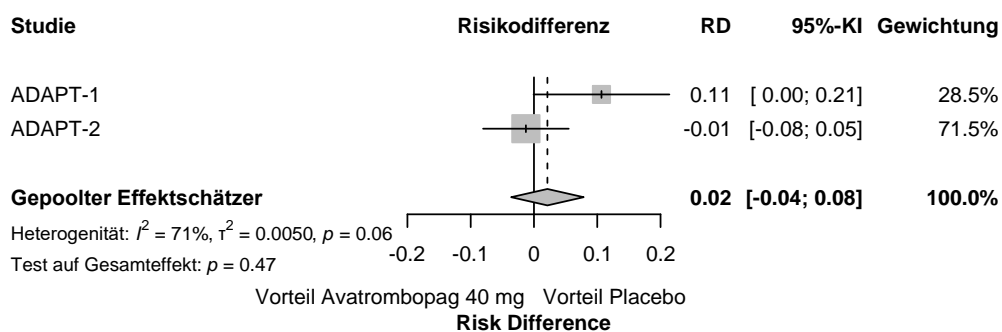


Abbildung 4-115: Meta-Analyse für Sensitivitätsanalysen für „SUE“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse

Um die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilen zu können, wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochrans Q-Test berechnet. Beide Maße geben keinen Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2, weder für die Kohorte mit niedrigerem noch für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert.

Wie auch für die Einzelstudien (Tabelle 4-59) gibt es weder in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert, noch in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4.3 Therapieabbrüche aufgrund von UE

Im Folgenden werden die Therapieabbrüche aufgrund von UE dargestellt (Tabelle 4-60).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo		Avatrombopag		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N	n (%)	N	n (%)				
Therapieabbrüche aufgrund von UE							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)							
48	0	89	2 (2,2)	N/E	N/E	0,02 [-0,01; 0,05]	0,3038
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)							
32	0	58	0	N/A	N/A	N/A	N/A
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)							
43	0	70	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)							
33	0	57	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Das OR, das RR und der p-Wert (CMH-Test) wurden nach dem Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs adjustiert. Die RD wurde nicht stratifiziert berechnet. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt. Ein Studienteilnehmer in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert in der Studie ADAPT-2 erhielt 60 mg Avatrombopag und wurde daher für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert berücksichtigt.							

Placebo		Avatrombopag		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N	n (%)	N	n (%)				
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/A: Nicht anwendbar (<i>Not Applicable</i>); N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Insgesamt hatten lediglich zwei Studienteilnehmer einen Therapieabbruch aufgrund von UE, beide Studienteilnehmer waren dabei in der Avatrombopag-Gruppe der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert der Studie ADAPT-1 (Tabelle 4-60). Diese Therapieabbrüche auf Ebene der SOC und PT sind in der Tabelle 4-61 deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ auf Ebene der SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo		Avatrombopag	
	N	n (%)	N	n (%)
Therapieabbrüche aufgrund von UE auf Ebene der SOC und PT				
ADAPT-1				
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)				
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	48	0	89	1 (1,1)
PT: Anämie	48	0	89	1 (1,1)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	48	0	89	1 (1,1)
PT: Fieber	48	0	89	1 (1,1)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	48	0	89	1 (1,1)
PT: Myalgie	48	0	89	1 (1,1)
Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt.				
N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Ein Studienteilnehmer brach die Therapie aufgrund einer Myalgie und Anämie ab, wobei der Prüfarzt einen Kausalzusammenhang dieser Ereignisse mit der Studienmedikation als möglich erachtete. Der zweite Studienteilnehmer hatte einen Therapieabbruch aufgrund von Fieber, hier wurde kein Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt (Tabelle 4-61) [65].

Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

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 Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ wurden auf Basis einer zweistufigen IPD-Meta-Analyse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zusammengefasst. Diese Studien sind für die Durchführung einer Meta-Analyse geeignet, da sie ein identisches Design inklusive der diesen Studien zugrundeliegenden Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse werden nachfolgend für die Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert als Forest Plots für die RD dargestellt (Abbildung 4-116). Da keine stratifizierten Effektschätzer (OR, RR) berechnet werden konnten, wird auf eine Darstellung der Forst Plots für diese Effektschätzer verzichtet. In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert wurden keine Therapieabbrüche aufgrund von UE berichtet (Tabelle 4-60).

Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

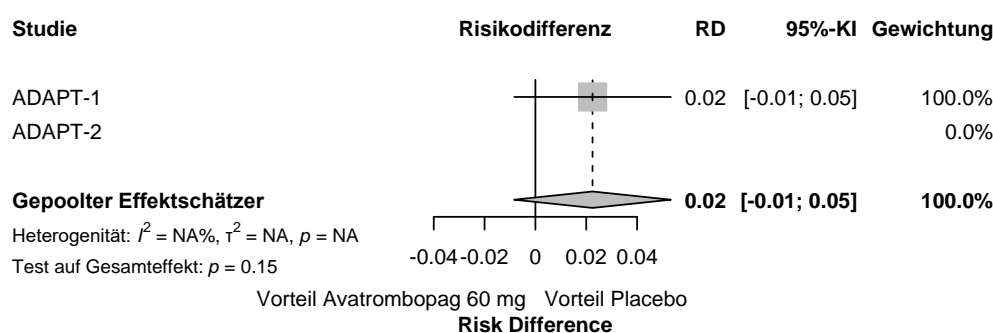


Abbildung 4-116: Meta-Analyse für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

In den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 wurden keine Therapieabbrüche aufgrund von UE in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert berichtet.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse

Um die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilen zu können, wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochrans Q-Test berechnet. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen konnten diese Maße allerdings für diesen Endpunkt nicht bestimmt werden.

Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden lediglich für zwei Studienteilnehmer der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert der Studie ADAPT-1 berichtet. Wie auch auf Ebene der Einzelstudien ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4.4 Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE

Im Folgenden werden solche UE aufgeführt, die nach Einschätzung des Prüfarztes mit der Gabe von Thrombozytentransfusionen assoziiert sind (Tabelle 4-62). Dabei erfolgt neben der Darstellung der Gesamtrate unabhängig vom Schweregrad eine Einteilung in nicht schwere, schwere und schwerwiegende Ereignisse.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo		Avatrombopag		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N	n (%)	N	n (%)				
Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE, unabhängig vom Schweregrad							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
48	4 (8,3)	89	2 (2,2)	0,26 [0,05; 1,46]	0,27 [0,05; 1,48]	-0,06 [-0,14; 0,02]	0,1072
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
32	0	58	1 (1,7)	N/E	N/E	0,02 [-0,02; 0,05]	0,4173
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
43	2 (4,7)	70	1 (1,4)	0,28 [0,02; 3,39]	0,31 [0,03; 3,08]	-0,03 [-0,10; 0,04]	0,2958
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
33	2 (6,1)	57	0	N/E	N/E	-0,06 [-0,14; 0,02]	0,1482
Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE – nicht schwere Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
48	3 (6,3)	89	2 (2,2)	0,36 [0,06; 2,18]	0,36 [0,06; 2,21]	-0,04 [-0,12; 0,04]	0,2536
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
32	0	58	1 (1,7)	N/E	N/E	0,02 [-0,02; 0,05]	0,4173
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
43	1 (2,3)	70	1 (1,4)	0,60 [0,03; 10,51]	0,62 [0,04; 9,07]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,7281
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
33	2 (6,1)	57	0	N/E	N/E	-0,06 [-0,14; 0,02]	0,1482

Placebo		Avatrombopag		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N	n (%)	N	n (%)				
Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE – schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3 und 4)							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
48	1 (2,1)	89	0	N/E	N/E	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,1701
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
32	0	58	0	N/A	N/A	N/A	N/A
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
43	1 (2,3)	70	0	N/E	N/E	-0,02 [-0,07; 0,02]	0,2037
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
33	0	57	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE – schwerwiegende Ereignisse							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
48	4 (8,3)	89	0	N/E	N/E	-0,08 [-0,16; -0,01]	0,0074
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
32	0	58	0	N/A	N/A	N/A	N/A
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
43	0	70	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
33	0	57	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Das OR, das RR und der p-Wert (CMH-Test) wurden nach dem Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs adjustiert. Die RD wurde nicht stratifiziert berechnet. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt. Ein Studienteilnehmer in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert in der Studie ADAPT-2 erhielt 60 mg Avatrombopag und wurde daher für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert berücksichtigt.							
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/A: Nicht anwendbar (<i>Not Applicable</i>); N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis							

In den Studien ADAPT-1 bzw. ADAPT-2 hatten in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert zwei (2,2 %) bzw. ein (1,4 %) Studienteilnehmer der Avatrombopag-Gruppe und vier (8,3 %) bzw. zwei (4,7 %) Studienteilnehmer der Placebo-Gruppe eine mit Thrombozytentransfusionen assoziierte Ereignis (Tabelle 4-62). In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert waren davon ein Studienteilnehmer (1,7 %) der Avatrombopag-Gruppe in der Studie ADAPT-1 und zwei Studienteilnehmer (6,1 %) der Placebo-Gruppe in der

Studie ADAPT-2 betroffen. Von diesen Reaktionen wurden die meisten Ereignisse als nicht schwere UE klassifiziert, während vier Studienteilnehmer (8,3 %) der Placebo-Gruppe in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert der Studie ADAPT-1 ein schwerwiegendes Ereignis einer Transfusionsreaktion zeigten. Der Behandlungsunterschied in dieser Kohorte ist statistisch signifikant zugunsten von Avatrombopag (p Wert: 0,0074).

Bezieht man die unterschiedlichen Anteile der Studienteilnehmer mit einer Thrombozytentransfusion mit ein (Tabelle 4-24), so ergeben sich über die Kohorten hinweg folgende Zahlen: In der Studie ADAPT-1 zeigten drei von 30 transfundierten Studienteilnehmern (10,0 %) unter Avatrombopag und vier von 51 Studienteilnehmern (7,8 %) unter Placebo eine Transfusionsreaktion. In der Studie ADAPT-2 waren dies einer von 24 Studienteilnehmern (4,2 %) unter Avatrombopag bzw. vier von 46 Studienteilnehmern (8,7 %) unter Placebo [65, 66].

Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

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 Ergebnisse für den Endpunkt „Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE“ wurden auf Basis einer zweistufigen IPD-Meta-Analyse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zusammengefasst. Diese Studien sind für die Durchführung einer Meta-Analyse geeignet, da sie ein identisches Design inklusive der diesen Studien zugrundeliegenden Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse werden nachfolgend als Forest Plots dargestellt (Abbildung 4-117 bis Abbildung 4-126). Konnten keine stratifizierten Effektschätzer (OR, RR) berechnet werden, wird auf eine Darstellung der Forst Plots für diese Effektschätzer verzichtet (Tabelle 4-62).

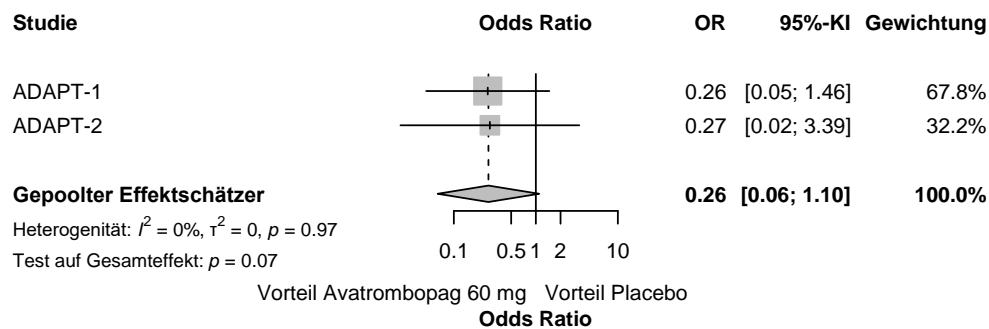
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

Abbildung 4-117: Meta-Analyse für „Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

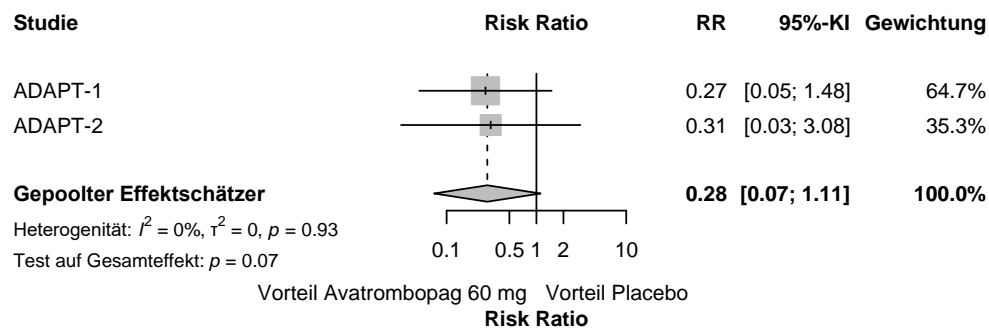


Abbildung 4-118: Meta-Analyse für „Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

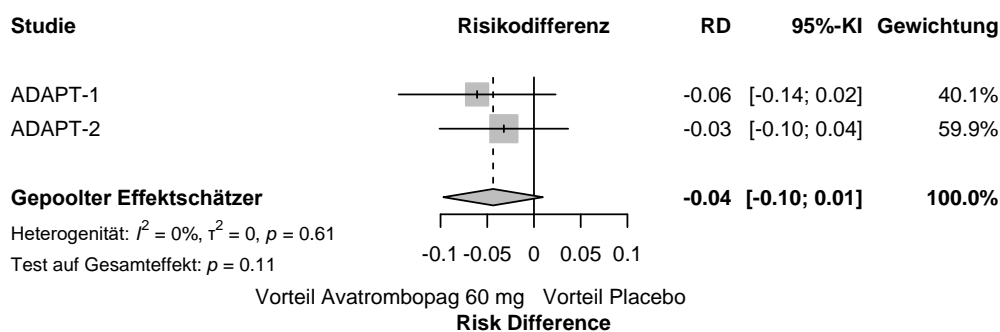


Abbildung 4-119: Meta-Analyse für „Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

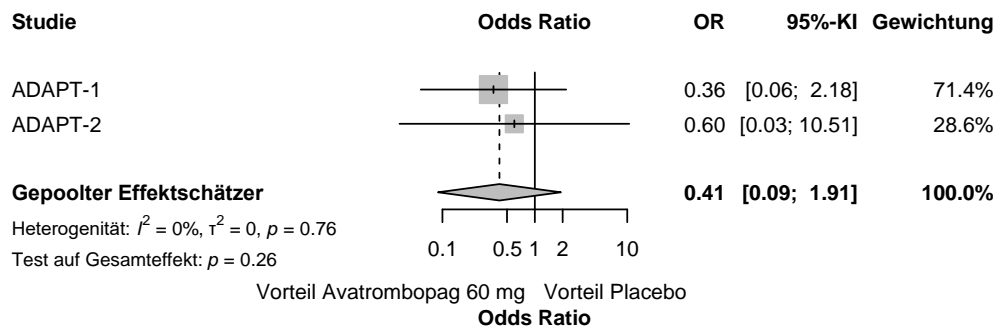


Abbildung 4-120: Meta-Analyse für „Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE, nicht schwere Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

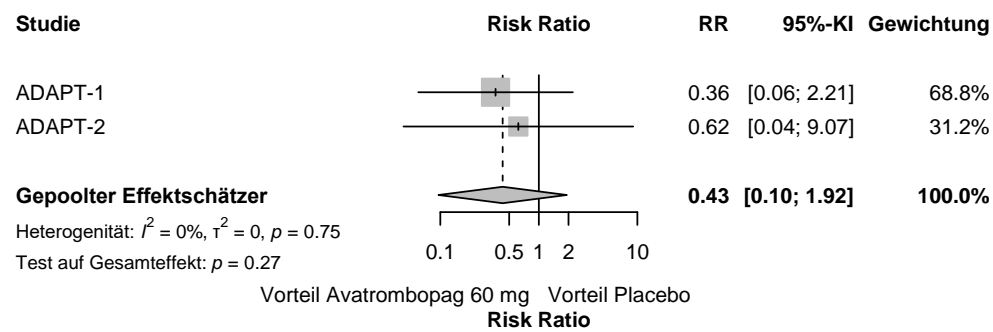


Abbildung 4-121: Meta-Analyse für „Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE, nicht schwere Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

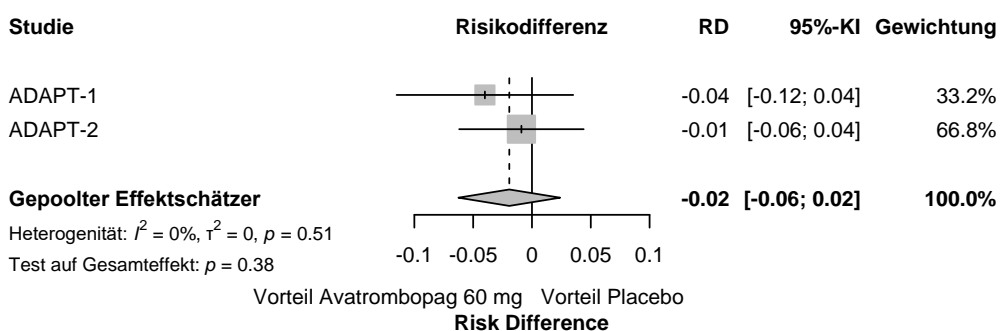


Abbildung 4-122: Meta-Analyse für „Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE, nicht schwere Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

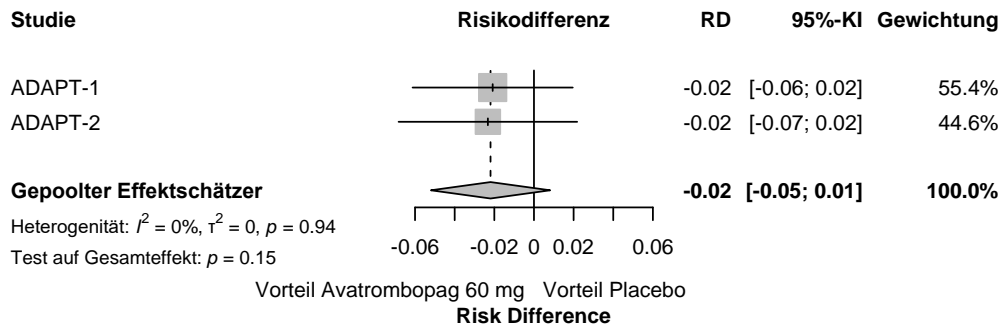


Abbildung 4-123: Meta-Analyse für „Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE, schwere Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

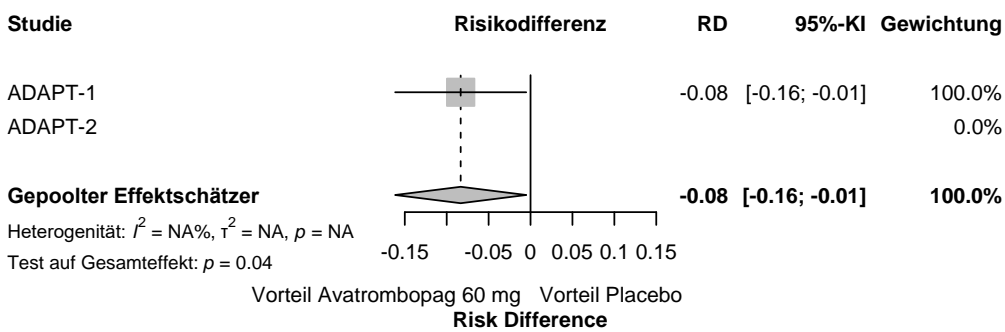


Abbildung 4-124: Meta-Analyse für „Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE, schwerwiegende Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

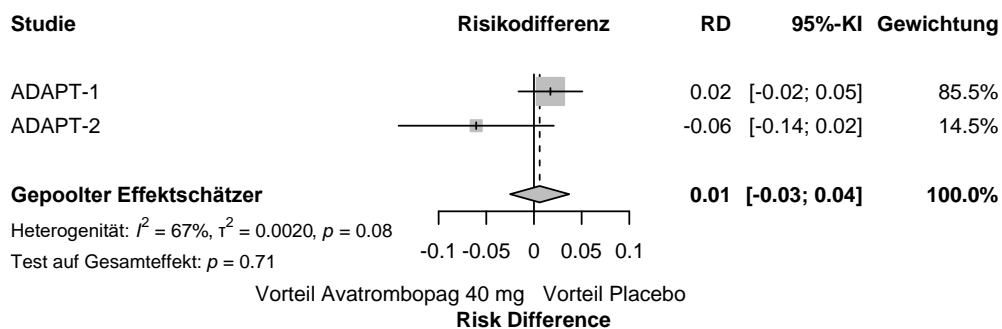


Abbildung 4-125: Meta-Analyse für „Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

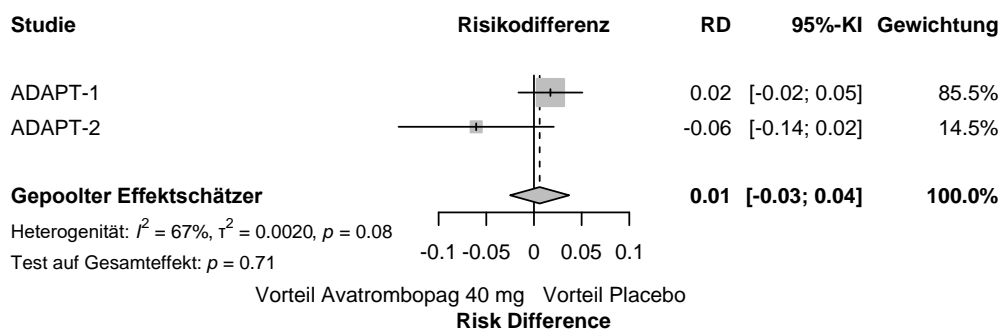


Abbildung 4-126: Meta-Analyse für „Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE, nicht schwere Ereignisse“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse

Um die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilen zu können, wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochrans Q-Test berechnet. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine bedeutsame Heterogenität der Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2, insbesondere für die Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert.

In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert zeigen sich durchweg numerische Vorteile, für als schwerwiegend klassifizierte Ereignisse (Abbildung 4-124) ist die RD statistisch signifikant zugunsten von Avatrombopag (p-Wert: 0,0367). Wie oben dargestellt wurden schwerwiegende Transfusionsreaktionen dabei nur in der Placebo-Gruppe der Studie ADAPT-1 beschrieben. In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4.5 AESI

In den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 wurden folgende Ereignisse als AESI definiert: das Wiederauftreten einer Thrombozytopenie (Tabelle 4-63), thromboembolische Ereignisse (Tabelle 4-64) sowie Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4 (Tabelle 4-65). Diese AESI werden nachfolgend jeweils als Gesamtraten unabhängig vom Schweregrad sowie getrennt nach ihrer Einteilung in nicht schwere, schwere und schwerwiegende Ereignisse dargestellt.

Wiederauftreten einer Thrombozytopenie

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Wiederauftreten einer Thrombozytopenie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo		Avatrombopag		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N	n (%)	N	n (%)				
Wiederauftreten einer Thrombozytopenie, unabhängig vom Schweregrad							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
48	1 (2,1)	89	0	N/E	N/E	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,1701
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
32	0	58	0	N/A	N/A	N/A	N/A
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
43	0	70	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
33	0	57	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Wiederauftreten einer Thrombozytopenie – nicht schwere Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)							
Für dieses AESI wurden keine nicht schweren Ereignisse berichtet.							
Wiederauftreten einer Thrombozytopenie – schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3 und 4)							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
48	1 (2,1)	89	0	N/E	N/E	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,1701
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
32	0	58	0	N/A	N/A	N/A	N/A
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
43	0	70	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
33	0	57	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Wiederauftreten einer Thrombozytopenie – schwerwiegende Ereignisse							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
48	1 (2,1)	89	0	N/E	N/E	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,1701
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
32	0	58	0	N/A	N/A	N/A	N/A

Placebo		Avatrombopag		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N	n (%)	N	n (%)				
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
43	0	70	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
33	0	57	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Das OR, das RR und der p-Wert (CMH-Test) wurden nach dem Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs adjustiert. Die RD wurde nicht stratifiziert berechnet. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt. Ein Studienteilnehmer in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert in der Studie ADAPT-2 erhielt 60 mg Avatrombopag und wurde daher für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert berücksichtigt.							
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/A: Nicht anwendbar (<i>Not Applicable</i>); N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko							

In der Studie ADAPT-1 wurde für einen mit Placebo behandelten Studienteilnehmer in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ein Wiederauftreten einer Thrombozytopenie berichtet (Tabelle 4-63). Dieses AESI wurde als schwer und schwerwiegend klassifiziert. In der Studie ADAPT-2 wurde weder für die Kohorte mit niedrigerem noch für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert ein Wiederauftreten einer Thrombozytopenie berichtet.

Thromboembolische Ereignisse

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

Placebo		Avatrombopag		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N	n (%)	N	n (%)				
Thromboembolische Ereignisse, unabhängig vom Schweregrad							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
48	0	89	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
32	0	58	0	N/A	N/A	N/A	N/A
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
43	0	70	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
33	2 (6,1)	57	1 (1,8)	0,23 [0,02; 2,60]	0,24 [0,02; 2,78]	-0,04 [-0,13; 0,05]	0,2146

Placebo		Avatrombopag		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N	n (%)	N	n (%)				
Thromboembolische Ereignisse – nicht schwere Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)							
Für dieses AESI wurden keine nicht schweren Ereignisse berichtet.							
Thromboembolische Ereignisse – schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3 und 4)							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
48	0	89	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
32	0	58	0	N/A	N/A	N/A	N/A
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
43	0	70	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
33	1 (3,0)	57	1 (1,8)	0,50 [0,03; 8,32]	0,50 [0,03; 9,78]	-0,01 [-0,08; 0,05]	0,6384
Thromboembolische Ereignisse – schwerwiegende Ereignisse							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
48	0	89	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
32	0	58	0	N/A	N/A	N/A	N/A
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
43	0	70	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
33	1 (3,0)	57	0	N/E	N/E	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,1360
Das OR, das RR und der p-Wert (CMH-Test) wurden nach dem Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs adjustiert. Die RD wurde nicht stratifiziert berechnet. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt. Ein Studienteilnehmer in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert in der Studie ADAPT-2 erhielt 60 mg Avatrombopag und wurde daher für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert berücksichtigt.							
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/A: Nicht anwendbar (<i>Not Applicable</i>); N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko							

In der Studie ADAPT-1 wurde weder für die Kohorte mit niedrigerem noch für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert ein thromboembolisches Ereignis berichtet (Tabelle 4-64). In der Studie ADAPT-2 hatten in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert zwei mit Placebo behandelte Studienteilnehmer (6,1 %) und ein mit Avatrombopag behandelter

Studienteilnehmer (1,8 %) ein thromboembolisches Ereignis. Dabei wurde für einen Studienteilnehmer in der Placebo-Gruppe ein schwerwiegender, tödlicher akuter Myokardinfarkt berichtet. Der zweite mit Placebo behandelte Studienteilnehmer hatte zwei jeweils als schwer klassifizierte Ereignisse einer disseminierten intravaskulären Gerinnung und einer Lungenembolie. Das Ereignis des Studienteilnehmers in der Avatrombopag-Gruppe war eine als schwer klassifizierte partielle Pfortaderthrombose. Dabei sind Pfortaderthrombosen in der allgemeinen Bevölkerung zwar eher selten, treten aber in Patienten mit einer CLD relativ häufig auf [66]. Für die Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert wurde kein thromboembolisches Ereignis berichtet.

Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Placebo		Avatrombopag		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N	n (%)	N	n (%)				
Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, unabhängig vom Schweregrad							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
48	3 (6,3)	89	5 (5,6)	0,90 [0,21; 3,93]	0,91 [0,23; 3,59]	-0,01 [-0,09; 0,08]	0,8930
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
32	1 (3,1)	58	2 (3,4)	0,95 [0,07; 12,56]	0,95 [0,07; 12,79]	0,00 [-0,07; 0,08]	0,9696
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
43	0	70	1 (1,4)	N/E	N/E	0,01 [-0,01; 0,04]	0,4334
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
33	2 (6,1)	57	1 (1,8)	0,21 [0,01; 3,25]	0,29 [0,04; 2,29]	-0,04 [-0,13; 0,05]	0,2311
Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4 – nicht schwere Ereignisse (CTCAE-Grad ≤ 2)							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
48	3 (6,3)	89	5 (5,6)	0,90 [0,21; 3,93]	0,91 [0,23; 3,59]	-0,01 [-0,09; 0,08]	0,8930
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
32	1 (3,1)	58	0	N/E	N/E	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,2176
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
43	0	70	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
33	2 (6,1)	57	1 (1,8)	0,21 [0,01; 3,25]	0,29 [0,04; 2,29]	-0,04 [-0,13; 0,05]	0,2311

Placebo		Avatrombopag		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
N	n (%)	N	n (%)				
Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4 – schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3 und 4)							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
48	0	89	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
32	0	58	2 (3,4)	N/E	N/E	0,03 [-0,01; 0,08]	0,3553
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
43	0	70	1 (1,4)	N/E	N/E	0,01 [-0,01; 0,04]	0,4334
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
33	0	57	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4 – schwerwiegende Ereignisse							
ADAPT-1							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
48	2 (4,2)	89	0	N/E	N/E	-0,04 [-0,10; 0,01]	0,0518
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
32	0	58	2 (3,4)	N/E	N/E	0,03 [-0,01; 0,08]	0,3553
ADAPT-2							
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)							
43	0	70	1 (1,4)	N/E	N/E	0,01 [-0,01; 0,04]	0,4334
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L)							
33	0	57	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Das OR, das RR und der p-Wert (CMH-Test) wurden nach dem Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs adjustiert. Die RD wurde nicht stratifiziert berechnet. Hatte ein Studienteilnehmer mehrere Ereignisse innerhalb einer Kategorie, wurde dieser Studienteilnehmer in dieser Kategorie nur einmal gezählt. Ein Studienteilnehmer in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert in der Studie ADAPT-2 erhielt 60 mg Avatrombopag und wurde daher für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert berücksichtigt.							
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Safety Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/A: Nicht anwendbar (<i>Not Applicable</i>); N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; WHO: <i>World Health Organization</i>							

In der Studie ADAPT-1 ist die Häufigkeit von als AESI berichteten Blutungsereignissen zwischen den Behandlungsgruppen für beide Kohorten miteinander vergleichbar (Tabelle 4-65). Die meisten in diesem Rahmen berichteten Ereignisse sind als nicht schwer oder nicht schwerwiegend klassifiziert; die schweren und schwerwiegenden Blutungsereignisse werden im Folgenden diskutiert. Ein Studienteilnehmer in der Avatrombopag-Gruppe der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert hatte als schwere und schwerwiegende klassifizierte

Ösophagusvarizen mit Blutung, die nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen. Die Blutung konnte durch eine Varizen-Bandligatur gestoppt werden, der Studienteilnehmer verstarb nach dem operativen Eingriff an einem Multiorganversagen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2). Ein weiterer Studienteilnehmer dieser Gruppe hatte eine als schwer und schwerwiegend klassifizierte Gastrointestinalblutung, die abklang und ebenfalls nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand. In der mit Placebo behandelten Gruppe der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert hatte ein Studienteilnehmer eine schwerwiegende Blutung nach dem Eingriff, für einen weiteren Studienteilnehmer wurde eine schwerwiegende Epistaxis berichtet. Beide Ereignisse klangen ab und standen nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang [65].

In der Studie ADAPT-2 traten nur vier als AESI berichtete Blutungsereignisse auf, die Häufigkeit ist zwischen den Behandlungsgruppen für beide Kohorten miteinander vergleichbar (Tabelle 4-65). Bis auf eine Ausnahme, die im Folgenden diskutiert wird, sind alle in diesem Rahmen berichteten Ereignisse als nicht schwer oder nicht schwerwiegend klassifiziert. Ein Studienteilnehmer in der Avatrombopag-Gruppe der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert hatte eine als schwere und schwerwiegend klassifizierte Hämatemesis, die abklang und nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand [66].

Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

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.

Wiederauftreten einer Thrombozytopenie

Die Ergebnisse für das AESI „Wiederauftreten einer Thrombozytopenie“ wurden auf Basis einer zweistufigen IPD-Meta-Analyse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zusammengefasst. Diese Studien sind für die Durchführung einer Meta-Analyse geeignet, da sie ein identisches Design inklusive der diesen Studien zugrundeliegenden Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse werden nachfolgend für die Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert als Forest Plots für die RD dargestellt (Abbildung 4-127 bis Abbildung 4-129). Da für diese Kohorte keine stratifizierten Effektschätzer (OR, RR) berechnet werden konnten, wird auf eine Darstellung der Forst Plots für diese Effektschätzer verzichtet. Nicht schwere Ereignisse liegen für diese Kohorte nicht vor. In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert wurden keine entsprechenden AESI berichtet (Tabelle 4-63).

Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

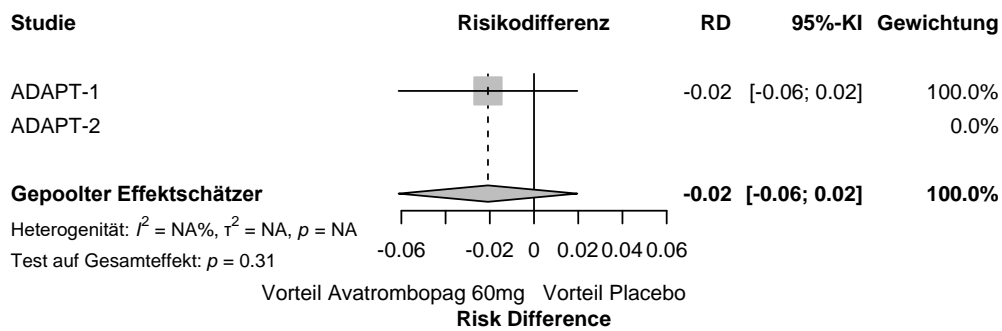


Abbildung 4-127: Meta-Analyse für „Wiederauftreten einer Thrombozytopenie, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

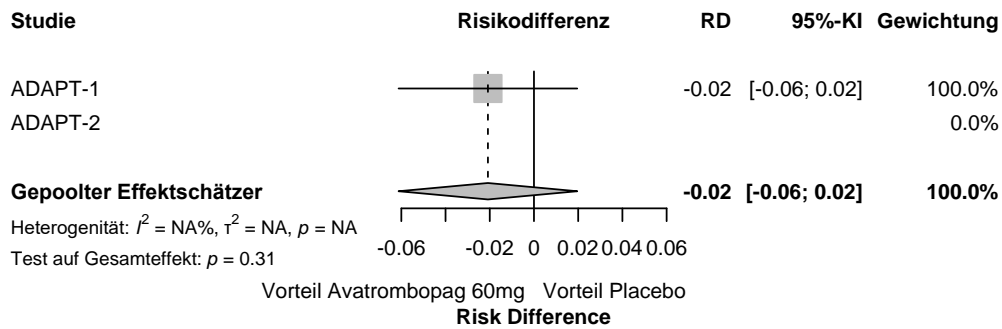


Abbildung 4-128: Meta-Analyse für „Wiederauftreten einer Thrombozytopenie, schwere Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

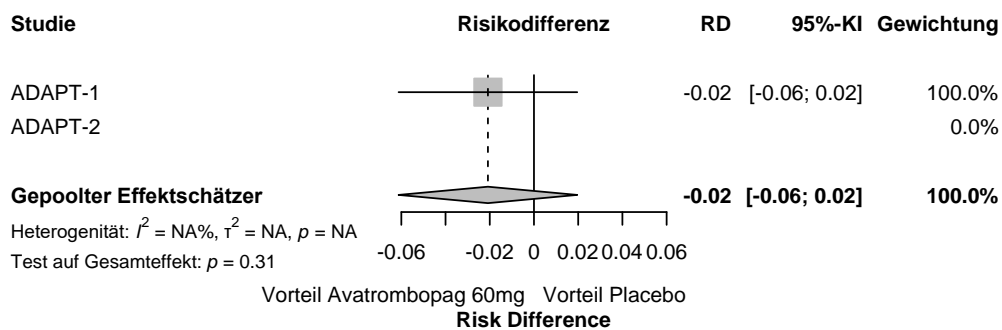


Abbildung 4-129: Meta-Analyse für „Wiederauftreten einer Thrombozytopenie, schwerwiegende Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

In den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 wurden keine AESI für das Wiederauftreten einer Thrombozytopenie in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert berichtet.

Thromboembolische Ereignisse

Die Ergebnisse für das AESI „Thromboembolische Ereignisse“ wurden auf Basis einer zweistufigen IPD-Meta-Analyse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zusammengefasst. Diese Studien sind für die Durchführung einer Meta-Analyse geeignet, da sie ein identisches Design inklusive der diesen Studien zugrundeliegenden Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse werden nachfolgend für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert als Forest Plots dargestellt (Abbildung 4-130 bis Abbildung 4-136). Da für schwerwiegende Ereignisse in dieser Kohorte keine stratifizierten Effektschätzer (OR, RR) berechnet werden konnten, wird auf eine Darstellung der Forest Plots für diese Effektschätzer verzichtet. Nicht schwere Ereignisse liegen für diese Kohorte nicht vor. In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert wurden keine entsprechenden AESI berichtet (Tabelle 4-64).

Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

In den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 wurden keine AESI für thromboembolische Ereignisse in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert berichtet.

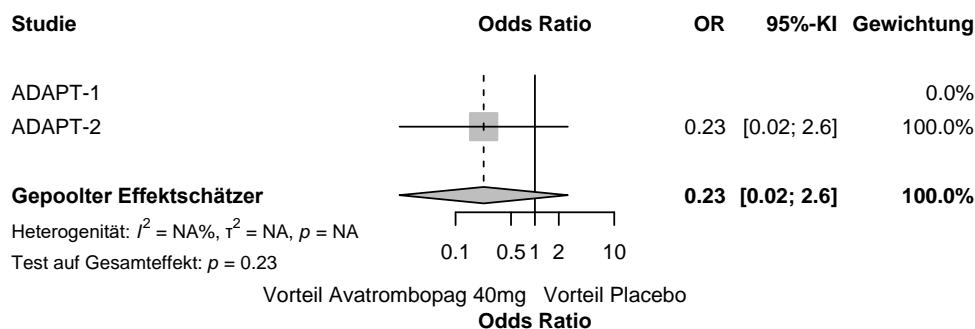
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

Abbildung 4-130: Meta-Analyse für „Thromboembolische Ereignisse, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

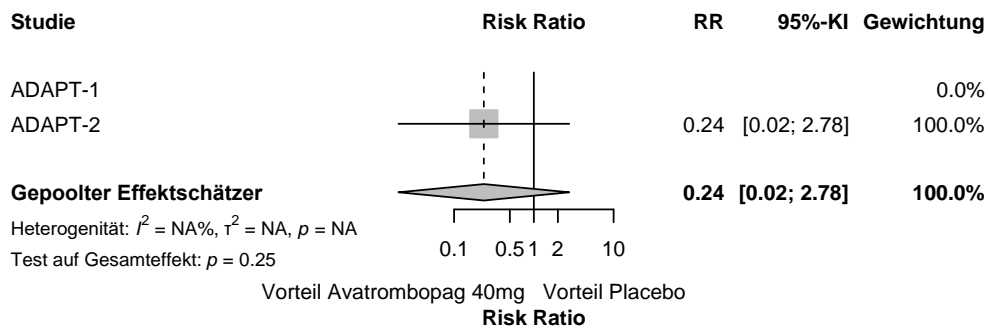


Abbildung 4-131: Meta-Analyse für „Thromboembolische Ereignisse, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

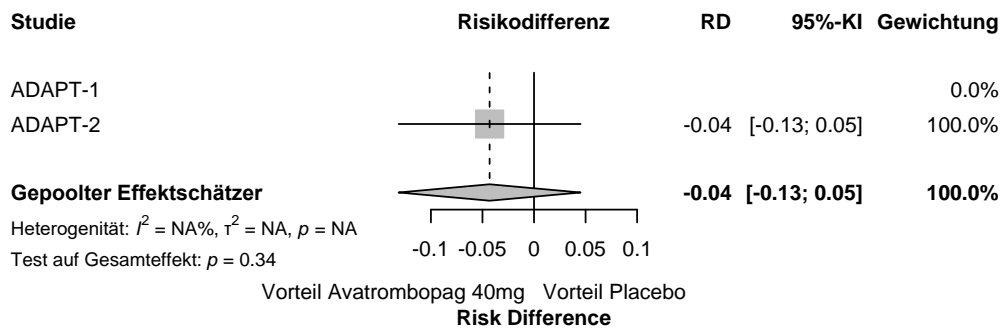


Abbildung 4-132: Meta-Analyse für „Thromboembolische Ereignisse, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

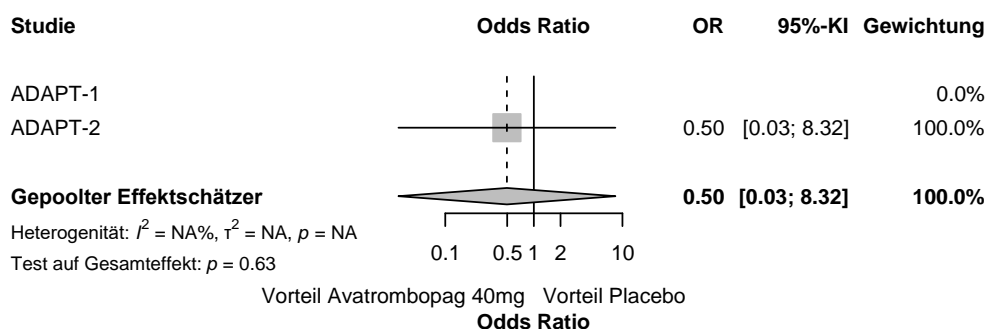


Abbildung 4-133: Meta-Analyse für „Thromboembolische Ereignisse, schwere Ereignisse“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

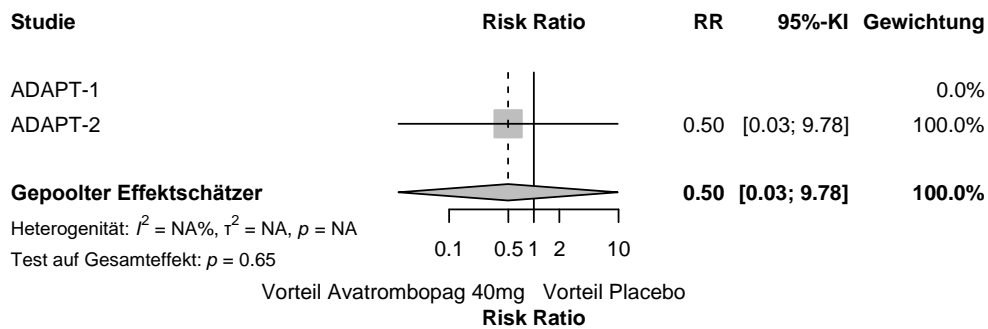


Abbildung 4-134: Meta-Analyse für „Thromboembolische Ereignisse, schwere Ereignisse“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

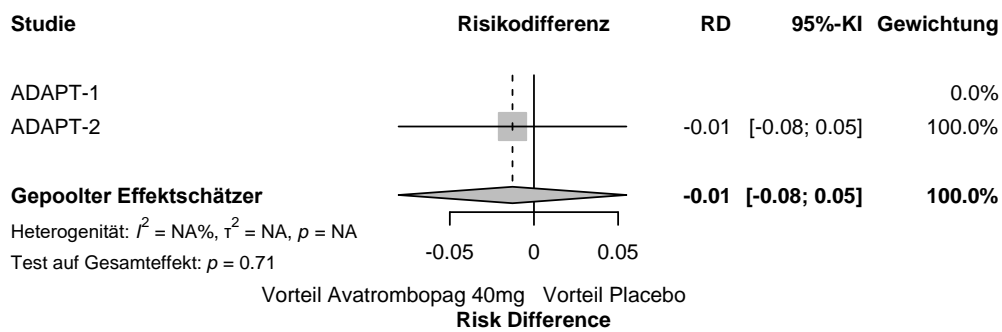


Abbildung 4-135: Meta-Analyse für „Thromboembolische Ereignisse, schwere Ereignisse“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

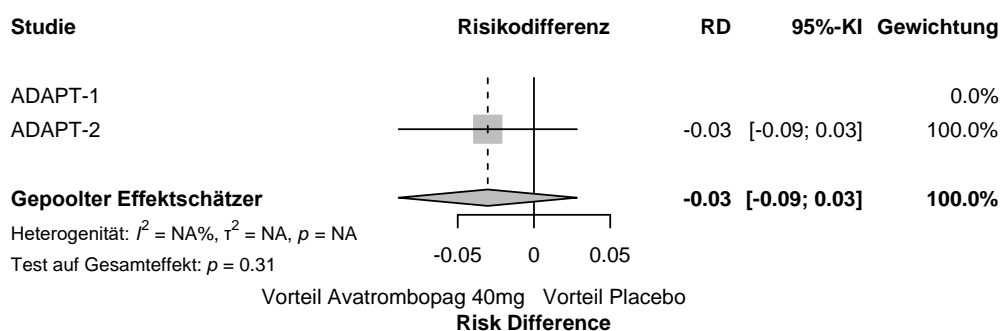


Abbildung 4-136: Meta-Analyse für „Thromboembolische Ereignisse, schwerwiegende Ereignisse“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4

Die Ergebnisse für das AESI „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4“ wurden auf Basis einer zweistufigen IPD-Meta-Analyse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

zusammengefasst. Diese Studien sind für die Durchführung einer Meta-Analyse geeignet, da sie ein identisches Design inklusive der diesen Studien zugrundeliegenden Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse werden nachfolgend als Forest Plots dargestellt (Abbildung 4-137 bis Abbildung 4-152). Da für schwere und schwerwiegende Ereignisse keine stratifizierte Effektschätzer (OR, RR) berechnet werden konnten, wird auf eine Darstellung der Forst Plots für diese Effektschätzer verzichtet (Tabelle 4-64).

Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

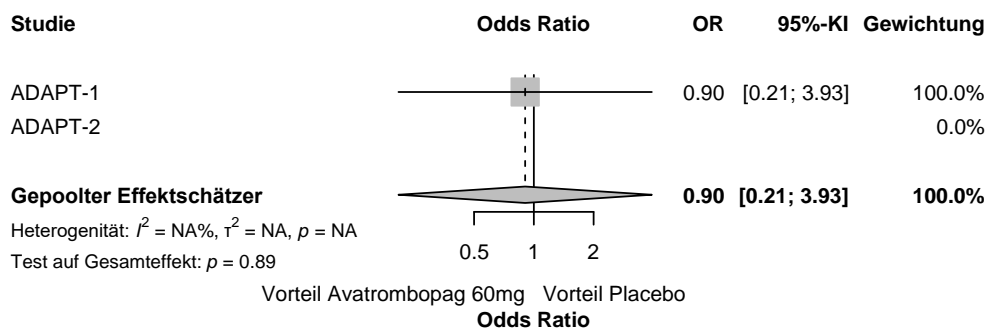


Abbildung 4-137: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

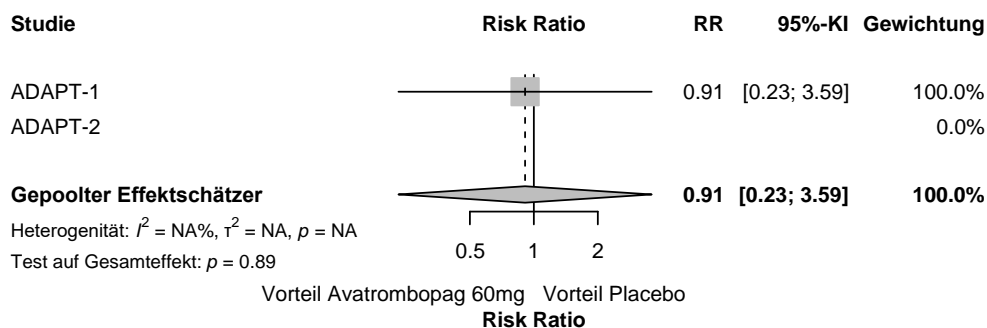


Abbildung 4-138: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

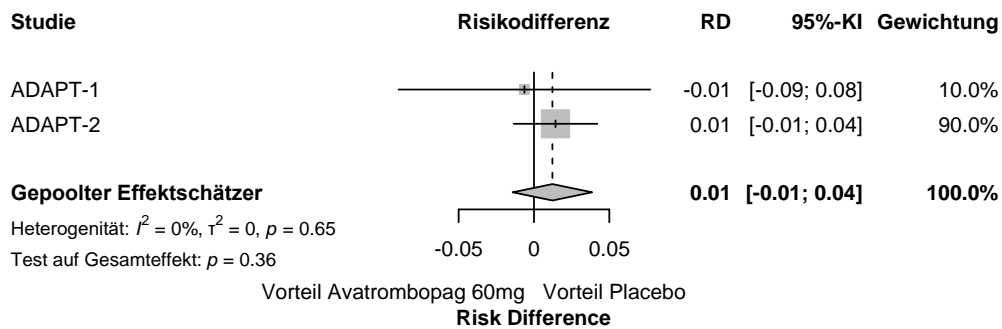


Abbildung 4-139: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, unabhängig vom Schweregrad“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

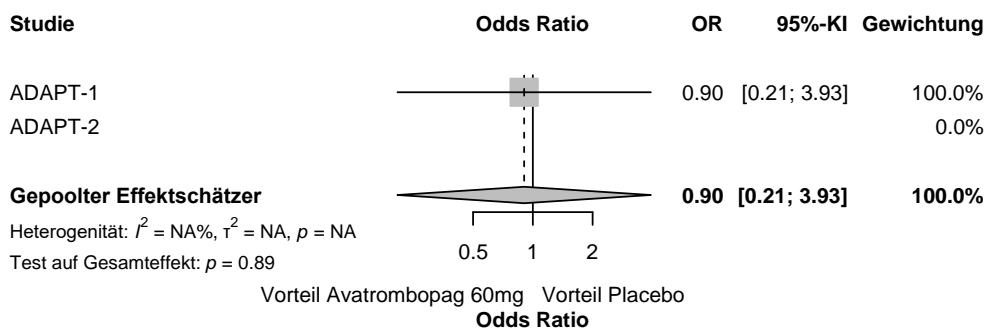


Abbildung 4-140: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, nicht schwere Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

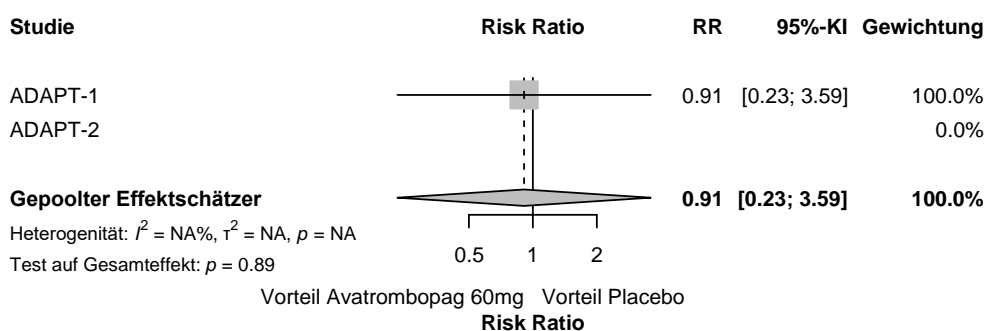


Abbildung 4-141: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, nicht schwere Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

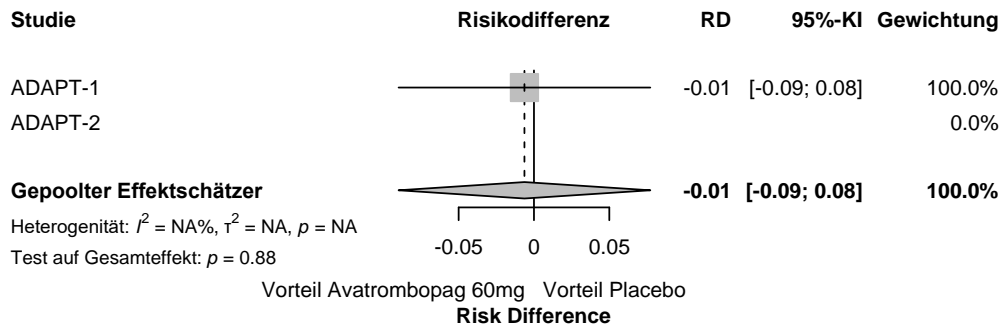


Abbildung 4-142: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, nicht schwere Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

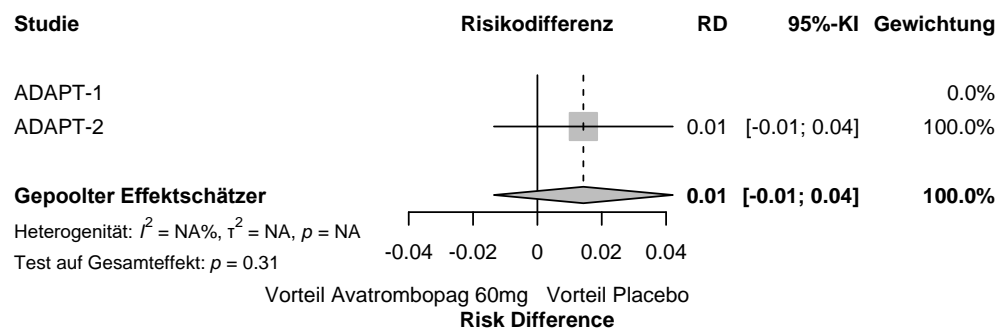


Abbildung 4-143: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, schwere Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

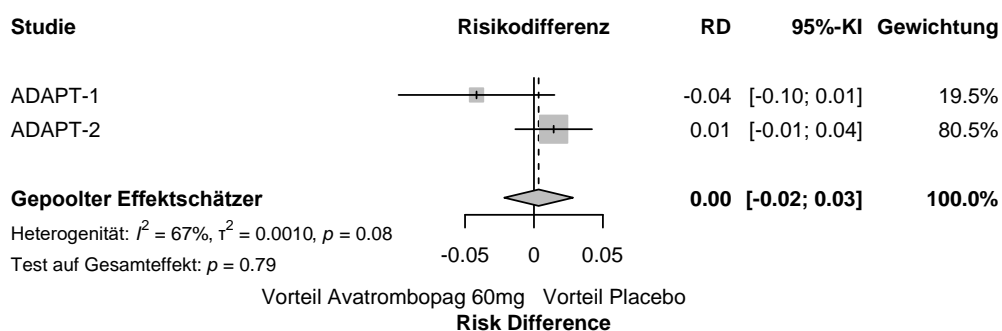


Abbildung 4-144: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, schwerwiegende Ereignisse“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

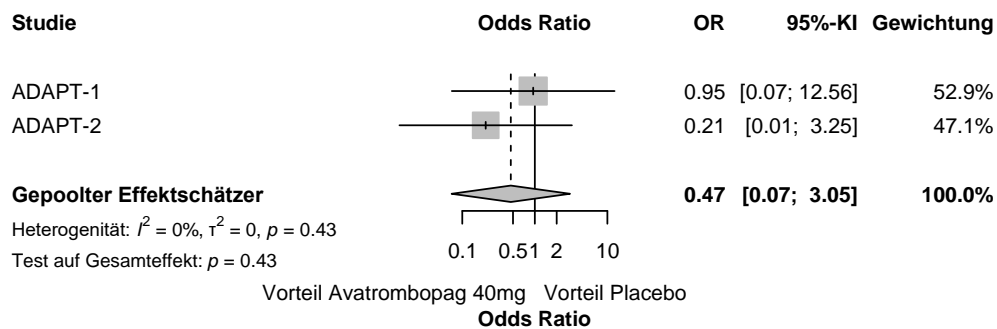


Abbildung 4-145: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

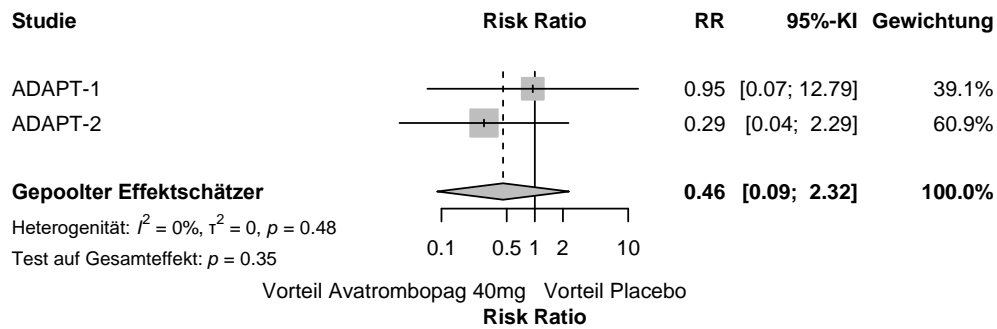


Abbildung 4-146: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

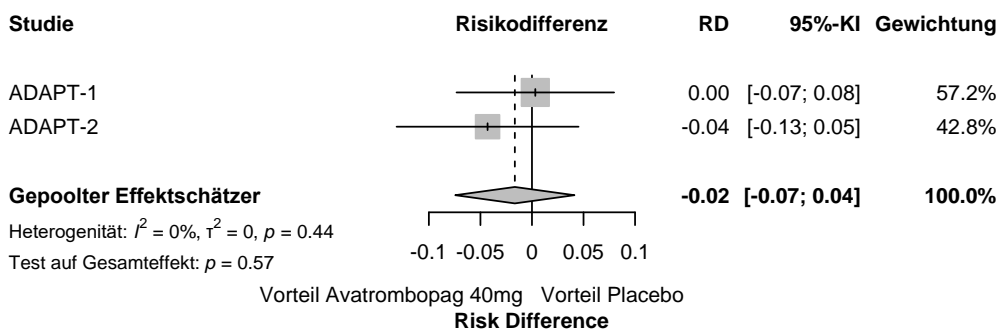


Abbildung 4-147: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, unabhängig vom Schweregrad“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

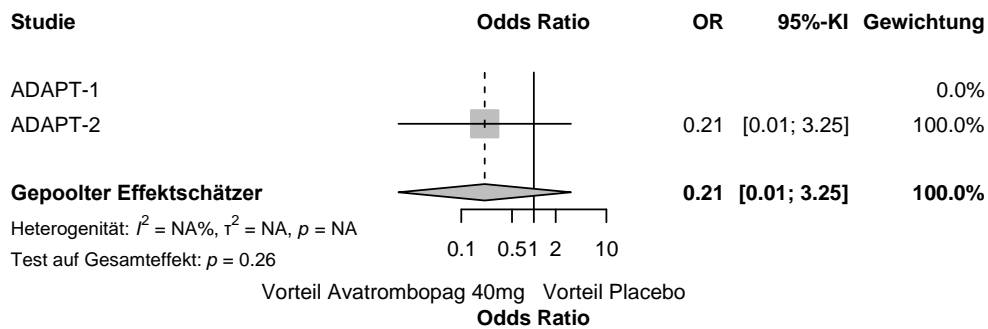


Abbildung 4-148: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, nicht schwere Ereignisse“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

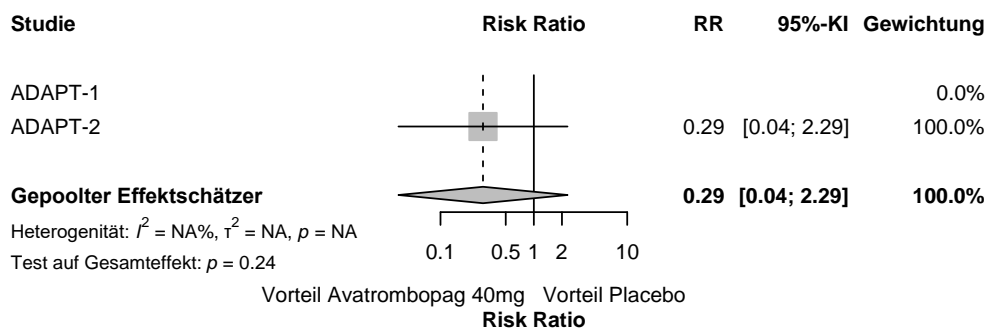


Abbildung 4-149: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, nicht schwere Ereignisse“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

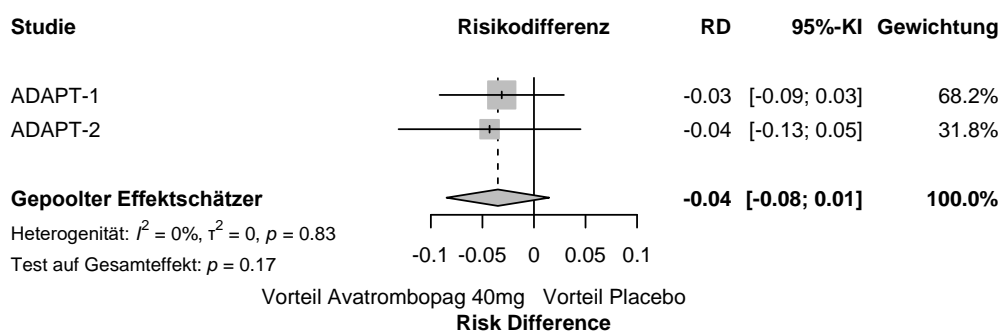


Abbildung 4-150: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, nicht schwere Ereignisse“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

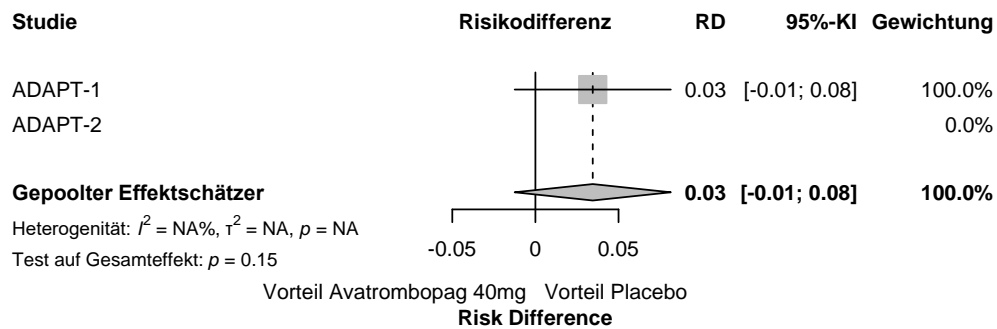


Abbildung 4-151: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, schwere Ereignisse“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

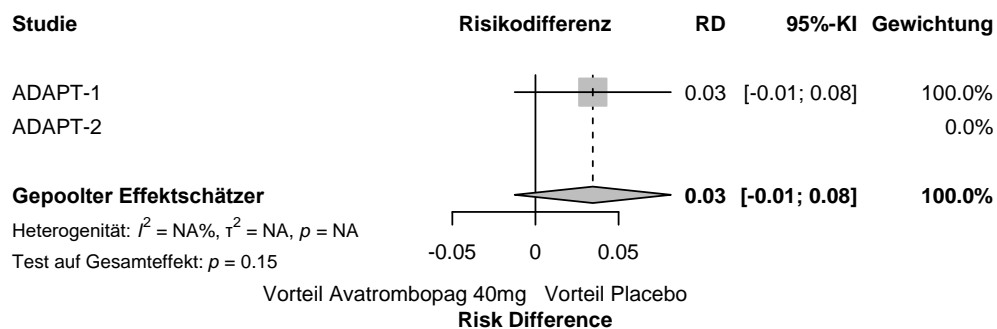


Abbildung 4-152: Meta-Analyse für „Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4, schwerwiegende Ereignisse“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse

Um die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilen zu können, wurde sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochrans Q-Test berechnet. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen konnten diese Maße in der Regel nicht bestimmt werden. In den anderen Fällen ergeben sich keine Hinweise auf eine bedeutsame Heterogenität der Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2.

Wie bereits für die Einzelstudien beschrieben, ist der Anteil der Studienteilnehmer mit einem der für die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 definierten AESI gering, es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Es lassen sich weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4.6 Zusammenfassung

Die Gesamtraten für UE und SUE sind für alle Kohorten zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die meisten Ereignisse stehen dabei nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang. Bis auf die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert der Studie ADAPT-1 sind auch die Inzidenzen der schweren UE vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings basiert der Unterschied zuungunsten von Avatrombopag in der hier genannten Kohorte auf nur sehr geringen Zahlen betroffener Studienteilnehmer. Darüber hinaus hat dieser Unterschied bei der Betrachtung von mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehenden Ereignissen keinen Bestand. Insgesamt hatten zwei Studienteilnehmer unter Avatrombopag und ein Studienteilnehmer unter Placebo ein tödlich verlaufendes SUE, keiner dieser Todesfälle steht in einem Zusammenhang mit der Studienmedikation. Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden nur für insgesamt zwei Studienteilnehmer verzeichnet. Die Inzidenz von als AESI definierten Ereignissen ist gering. Es wurden darüber hinaus keine Sicherheitssignale identifiziert. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Avatrombopag ist insgesamt vergleichbar mit Placebo [38, 40].

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

¹⁶ unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-66: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Kohorte Kategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnie	Region	Blutungsrisiko	MELD-Score	CTP-Stadium	Krankheitsursache	HCC-Status
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)									
Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen									
Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten									
	•	•	•	•	•	•	•	•	○
Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Kohorte Kategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnie	Region	Blutungsrisiko	MELD-Score	CTP-Stadium	Krankheitsursache	HCC-Status
Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Änderung der Thrombozytenwerte									
Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs ^a									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite ^{a,b}									
Visite 3	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Visite 4	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Visite 5	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Visite 6	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten									
Visite 3, $\geq 50 \times 10^9/L$	○	○	○	n.d.	○	n.d.	○	○	○
Visite 4, $\geq 50 \times 10^9/L$	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Visite 5, $\geq 50 \times 10^9/L$	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Visite 6, $\geq 50 \times 10^9/L$	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Visite 3, $\geq 75 \times 10^9/L$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Visite 4, $\geq 75 \times 10^9/L$	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Visite 5, $\geq 75 \times 10^9/L$	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Visite 6, $\geq 75 \times 10^9/L$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Visite 3, $\geq 200 \times 10^9/L$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Visite 4, $\geq 200 \times 10^9/L$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Visite 5, $\geq 200 \times 10^9/L$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Visite 6, $\geq 200 \times 10^9/L$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen									
WHO-Blutungsskala									
Grad 1	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○
Grad 2	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Grad 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Kohorte Kategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnie	Region	Blutungsrisiko	MELD-Score	CTP-Stadium	Krankheitsursache	HCC-Status
BARC-Skala									
Typ 1	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○
Typ 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Typ 3a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff									
In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert wurden für diesen Endpunkt insgesamt weniger als zehn Ereignisse in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 berichtet. Den Vorgaben des G-BA entsprechend wurden daher für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.									
UE									
UE differenziert nach Schweregrad									
UE, unabhängig vom Schweregrad	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nicht schwere UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○
UE, unabhängig vom Schweregrad, auf Ebene der SOC und PT	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwere UE auf Ebene der SOC und PT	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sensitivitätsanalyse: UE, unabhängig vom Schweregrad	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sensitivitätsanalyse: Schwere UE	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○
SUE									
SUE – Gesamtraten	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○
SUE – Todesfälle	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUE – ohne Todesfälle	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○
SUE auf Ebene der SOC und PT	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sensitivitätsanalyse: SUE – Gesamtraten	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	○
Therapieabbrüche aufgrund von UE									
In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert wurden für diesen Endpunkt insgesamt weniger als zehn Ereignisse in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 berichtet. Den Vorgaben des G-BA entsprechend wurden daher für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.									

Kohorte Kategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnie	Region	Blutungsrisiko	MELD-Score	CTP-Stadium	Krankheitsursache	HCC-Status
Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE									
In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert wurden für diesen Endpunkt insgesamt weniger als zehn Ereignisse in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 berichtet. Den Vorgaben des G-BA entsprechend wurden daher für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.									
AESI – Wiederauftreten einer Thrombozytopenie									
In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert wurden für diesen Endpunkt insgesamt weniger als zehn Ereignisse in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 berichtet. Den Vorgaben des G-BA entsprechend wurden daher für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.									
AESI – Thromboembolische Ereignisse									
In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert wurden für diesen Endpunkt keine Ereignisse in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 berichtet.									
AESI – Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4									
In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert wurden für diesen Endpunkt insgesamt weniger als zehn Ereignisse in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 berichtet. Den Vorgaben des G-BA entsprechend wurden daher für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.									
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)									
Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen									
Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten									
	●	●	●	●	●	●	●	●	○
Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Änderung der Thrombozytenwerte									
Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs ^a									
	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite ^{a,b}									
Visite 3	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Visite 4	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Visite 5	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Kohorte Kategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnie	Region	Blutungsrisiko	MELD-Score	CTP-Stadium	Krankheitsursache	HCC-Status
Visite 6	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten									
Visite 3, $\geq 50 \times 10^9/L$	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Visite 4, $\geq 50 \times 10^9/L$	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Visite 5, $\geq 50 \times 10^9/L$	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Visite 6, $\geq 50 \times 10^9/L$	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Visite 3, $\geq 75 \times 10^9/L$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Visite 4, $\geq 75 \times 10^9/L$	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Visite 5, $\geq 75 \times 10^9/L$	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○
Visite 6, $\geq 75 \times 10^9/L$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Visite 3, $\geq 200 \times 10^9/L$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Visite 4, $\geq 200 \times 10^9/L$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Visite 5, $\geq 200 \times 10^9/L$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Visite 6, $\geq 200 \times 10^9/L$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen									
WHO-Blutungsskala									
Grad 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Grad 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Grad 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
BARC-Skala									
Typ 1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Typ 2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Typ 3a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff									
In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert wurden für diesen Endpunkt insgesamt weniger als zehn Ereignisse in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 berichtet. Den Vorgaben des G-BA entsprechend wurden daher für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.									
UE									
UE differenziert nach Schweregrad									
UE, unabhängig vom Schweregrad	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Kohorte Kategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnie	Region	Blutungsrisiko	MELD-Score	CTP-Stadium	Krankheitsursache	HCC-Status
Nicht schwere UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE	○	○	○	n.d.	○	n.d.	n.d.	○	○
UE, unabhängig vom Schweregrad, auf Ebene der SOC und PT	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwere UE auf Ebene der SOC und PT	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sensitivitätsanalyse: UE, unabhängig vom Schweregrad	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sensitivitätsanalyse: Schwere UE	○	○	○	n.d.	○	n.d.	n.d.	○	○
SUE									
SUE – Gesamtraten	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUE – Todesfälle	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUE – ohne Todesfälle	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUE auf Ebene der SOC und PT	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sensitivitätsanalyse: SUE – Gesamtraten	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Therapieabbrüche aufgrund von UE									
In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert wurden für diesen Endpunkt keine Ereignisse in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 berichtet.									
Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE									
In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert wurden für diesen Endpunkt insgesamt weniger als zehn Ereignisse in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 berichtet. Den Vorgaben des G-BA entsprechend wurden daher für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.									
AESI – Wiederauftreten einer Thrombozytopenie									
In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert wurden für diesen Endpunkt keine Ereignisse in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 berichtet.									
AESI – Thromboembolische Ereignisse									
In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert wurden für diesen Endpunkt insgesamt weniger als zehn Ereignisse in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 berichtet. Den Vorgaben des G-BA entsprechend wurden daher für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.									

Kohorte Kategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnie	Region	Blutungsrisiko	MELD-Score	CTP-Stadium	Krankheitsursache	HCC-Status
AESI – Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4									
In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert wurden für diesen Endpunkt insgesamt weniger als zehn Ereignisse in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 berichtet. Den Vorgaben des G-BA entsprechend wurden daher für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.									
<ul style="list-style-type: none"> ●: <i>A priori</i> geplante Subgruppenanalyse ○: <i>Post-hoc</i> durchgeführte Subgruppenanalyse n.d.: Subgruppenanalyse den Vorgaben des G-BA entsprechend nicht durchgeführt a: Die Subgruppenanalyse erfolgt, wie auch die Meta-Analyse für die Gesamtpopulation, auf Basis der zusammengeführten Datensätze der Studien der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2. b: Die Subgruppenanalyse erfolgt auf Basis der Hauptanalyse für diesen Endpunkt (keine Imputation fehlender Werte). <p>AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (<i>Adverse Events of Special Interest</i>); BARC: <i>Bleeding Academic Research Consortium</i>; PT: Preferred Terms nach <i>MedDRA</i>; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach <i>MedDRA</i>; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: <i>World Health Organization</i></p>									

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-67 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die meta-analytische Zusammenfassung der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

Kohorte Kategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnie	Region	Blutungsrisiko	MELD-Score	CTP-Stadium	Krankheitsursache	HCC-Status
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)									
Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen									
Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten									
	0,4812	0,1334	0,1375	0,1474	0,1232	0,8354	0,7978	0,0388	0,1404
Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten									
	0,5047	0,1233	0,1325	0,1492	0,1272	0,8059	0,8250	0,0322	0,1481

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

Kohorte Kategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnie	Region	Blutungsrisiko	MELD-Score	CTP-Stadium	Krankheitsursache	HCC-Status
Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten									
	0,1067	0,9861	0,8561	0,1186	0,4267	0,1716	0,2483	0,1513	0,8791
Änderung der Thrombozytenwerte									
Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten									
	k.A. ^a	0,2927	0,5788	0,8526	k.A. ^a	0,2595	0,7946	0,2548	0,8357
Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs ^b									
	0,4047	0,8083	0,9866	0,8247	0,4364	0,4537	0,2362	0,5198	0,1938
Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite ^{b,c}									
Visite 3	0,3595	0,7218	0,7083	0,7068	0,2640	0,0992	0,1271	0,1152	0,1686
Visite 4	0,4710	0,8173	0,9830	0,8867	0,3937	0,4988	0,4414	0,5845	0,2859
Visite 5	0,7240	0,7002	0,9873	0,5633	0,7500	0,8678	0,2313	0,5518	0,1821
Visite 6	0,8251	0,8704	0,6767	0,6063	0,8966	0,5067	0,3892	0,6759	0,6722
Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten									
Visite 3, $\geq 50 \times 10^9/L$	k.A. ^a	0,8292	0,9786	n.d.	k.A. ^a	n.d.	0,5616	k.A. ^a	k.A. ^a
Visite 4, $\geq 50 \times 10^9/L$	k.A. ^a	0,3080	0,5786	0,8765	k.A. ^a	0,4030	0,7682	0,3456	0,8687
Visite 5, $\geq 50 \times 10^9/L$	0,6611	0,5298	0,4455	0,3255	0,9550	0,3216	0,2161	0,5882	0,8142
Visite 6, $\geq 50 \times 10^9/L$	k.A. ^a	0,5150	0,8718	0,4783	0,8457	0,8972	0,8152	0,4880	0,5599
Visite 4, $\geq 75 \times 10^9/L$	k.A. ^a	k.A. ^a	k.A. ^a	k.A. ^a	k.A. ^a	k.A. ^a	k.A. ^a	k.A. ^a	k.A. ^a
Visite 5, $\geq 75 \times 10^9/L$	k.A. ^a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen									
WHO-Blutungsskala									
Grad 1	0,8543	0,4673	0,2322	n.d.	0,5210	0,7463	0,5940	0,9680	0,1245
Grad 2	0,8456	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
BARC-Skala									
Typ 1	0,9891	0,2720	0,5361	n.d.	0,5330	0,8281	0,9903	0,9436	0,1792
UE									
UE differenziert nach Schweregrad									
UE, unabhängig vom Schweregrad	0,1918	0,9965	0,9974	0,9865	0,0201	0,5406	0,5423	0,2738	0,0337
Nicht schwere UE	0,2058	0,7313	0,9980	0,9933	0,0227	0,5532	0,4460	0,3828	0,0331
Schwere UE	0,5624	0,9579	0,3038	n.d.	0,9331	0,6213	0,8565	0,6229	0,6833

Kohorte Kategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnie	Region	Blutungsrisiko	MELD-Score	CTP-Stadium	Krankheitsursache	HCC-Status
Sensitivitätsanalyse: UE, unabhängig vom Schweregrad	0,1617	0,9817	0,9945	0,7586	0,0189	0,5660	0,2788	0,3829	0,0191
Sensitivitätsanalyse: Schwere UE	0,5127	0,7447	0,1870	n.d.	0,9599	0,6101	0,6297	0,5473	0,6014
SUE									
SUE – Gesamtraten	k.A. ^a	0,5950	0,2319	n.d.	0,6000	0,7581	0,5870	0,5948	0,5793
SUE – ohne Todesfälle	k.A. ^a	0,5950	0,2319	n.d.	0,6000	0,7581	0,5870	0,5948	0,5793
Sensitivitätsanalyse: SUE – Gesamtraten	k.A. ^a	0,7708	0,4839	n.d.	n.d.	n.d.	0,7194	n.d.	0,5110
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)									
Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen									
Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten									
	0,3531	0,7591	0,5826	0,7947	0,6313	0,6946	0,3803	0,1022	0,9710
Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten									
	0,3368	0,7153	0,6035	0,7975	0,6313	0,6764	0,4000	0,0961	0,9534
Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten									
	0,2188	0,3677	0,2045	0,3143	k.A. ^a	0,2104	0,0829	0,4790	0,8601
Änderung der Thrombozytenwerte									
Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten									
	0,3543	0,9715	0,3945	0,6375	0,1094	0,0090	0,4411	0,0640	0,9111
Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs ^b									
	0,8699	0,9400	0,4849	0,7676	0,5977	0,5155	0,8677	0,4140	0,4194
Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite ^{b,c}									
Visite 3	0,2905	0,1568	0,0800	0,5510	0,9726	0,8162	0,8713	0,6919	0,2777
Visite 4	0,9168	0,9358	0,4982	0,7583	0,5305	0,8465	0,9901	0,2628	0,5194
Visite 5	0,8075	0,1094	0,1434	0,3915	0,6701	0,9772	0,8646	0,4682	0,1124
Visite 6	0,8733	0,2252	0,6738	0,8996	0,7020	0,9949	0,9176	0,8557	0,6524
Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten									
Visite 3, $\geq 50 \times 10^9/L$	0,0626	0,0676	0,5670	0,8224	0,7971	0,1818	0,8181	0,3265	0,5256

Kohorte Kategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnie	Region	Blutungsrisiko	MELD-Score	CTP-Stadium	Krankheitsursache	HCC-Status
Visite 4, $\geq 50 \times 10^9/L$	0,0409	0,9803	0,4320	0,7082	0,1338	0,0258	0,8409	0,0080	0,8268
Visite 5, $\geq 50 \times 10^9/L$	0,6401	0,1777	0,5644	0,4046	0,3031	0,0084	0,5645	0,2616	0,1187
Visite 6, $\geq 50 \times 10^9/L$	0,4283	0,1819	0,9783	0,9278	0,8857	0,9448	0,3945	0,7796	0,2752
Visite 4, $\geq 75 \times 10^9/L$	0,4102	0,7034	k.A. ^a	0,5319	0,9696	0,4604	0,8314	k.A. ^a	k.A. ^a
Visite 5, $\geq 75 \times 10^9/L$	0,6978	0,2211	k.A. ^a	n.d.	0,5965	0,8441	0,8533	0,0724	0,2787
UE									
UE differenziert nach Schweregrad									
UE, unabhängig vom Schweregrad	0,2430	0,4319	0,1909	0,3759	0,8714	0,3753	0,7078	0,0496	0,5011
Nicht schwere UE	0,3783	0,7238	0,1953	0,3961	0,8197	0,5987	0,8980	0,0697	0,1707
Schwere UE	k.A. ^a	0,1832	0,5302	n.d.	k.A. ^a	n.d.	n.d.	k.A. ^a	0,6424
Sensitivitätsanalyse: UE, unabhängig vom Schweregrad	0,2272	0,4362	0,4953	0,5604	0,8714	0,7217	0,7458	0,0300	0,7798
Sensitivitätsanalyse: Schwere UE	k.A. ^a	0,1832	0,5302	n.d.	k.A. ^a	n.d.	n.d.	k.A. ^a	0,6424
Die Berechnung der Interaktions-p-Werte erfolgte für binäre Endpunkte auf Basis des RR, für stetige Endpunkte auf Basis der SMD (Hedges' g). Statistisch signifikante Interaktions-p-Werte (< 0,05) sind fett hervorgehoben.									
a: Eine Berechnung des Interaktions-p-Wertes war nicht möglich.									
b: Die Subgruppenanalyse erfolgt, wie auch die Meta-Analyse für die Gesamtpopulation, auf Basis der zusammengeführten Datensätze der Studien der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2.									
c: Die Subgruppenanalyse erfolgt auf Basis der Hauptanalyse für diesen Endpunkt (keine Imputation fehlender Werte).									
n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt (siehe Tabelle 4-66).									
BARC: <i>Bleeding Academic Research Consortium</i> ; k.A.: keine Angabe; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: <i>World Health Organization</i>									

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen

„niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nachfolgend werden alle Subgruppenanalysen mit einem statistisch signifikanten Interaktionsterm (Interaktions-p-Wert < 0,05) auf Ebene der Meta-Analyse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 dargestellt. Für den primären Endpunkt waren Subgruppenanalysen präspezifiziert. Daher werden für diesen Endpunkt sowie den modifizierten primären Endpunkt neben den Forest Plots auch die Ereigniszahlen der Studienteilnehmer für die individuellen Merkmalsausprägungen aufgeführt. Alle weiteren Subgruppenanalyse mit einem nicht signifikanten Interaktionsterm finden sich in Anhang 4-H.

4.3.1.3.2.1 Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen

4.3.1.3.2.1.1 Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten

Für diesen Endpunkt in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert zeigt die Subgruppe „Krankheitsursache“ einen statistisch signifikanten Interaktionsterm und wird nachfolgend dargestellt. Studienteilnehmer mit einem Ereignis sind für die verschiedenen Merkmalsausprägungen in Tabelle 4-68 berichtet, die Effektschätzer sind als Forest Plots dargestellt (Abbildung 4-153 bis Abbildung 4-164). Für Merkmalsausprägungen, für die weder in der Studie ADAPT-1 noch in der Studie ADAPT-2 Ereignisse berichtet wurden, ist nur die RD abgebildet. Sollten nur wenige Ereignisse aufgetreten sein, kann das stratifizierte OR oder RR unter Umständen nicht berechnet werden. In diesem Fall bilden die Forest Plots nur die Ergebnisse einer Studie ab oder enthalten gegebenenfalls keine Ergebnisse, werden aber aus Gründen der Nachvollziehbarkeit trotzdem dargestellt.

Tabelle 4-68: Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Subgruppenanalysen für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert

Placebo						Avatrombopag					
ADAPT-1		ADAPT-2		Meta-Analyse		ADAPT-1		ADAPT-2		Meta-Analyse	
N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Subgruppe Krankheitsursache											
Alkoholische Lebererkrankung											
7	3 (42,7)	7	2 (28,6)	14	5 (35,7)	13	10 (76,9)	12	7 (58,3)	25	17 (68,0)
Chronische virale Hepatitis											
30	6 (20,0)	26	8 (30,1)	56	14 (25,0)	50	32 (64,0)	34	27 (79,4)	84	59 (70,2)
NASH											
4	1 (25,0)	5	1 (20,0)	9	2 (22,2)	6	4 (66,7)	10	6 (60,0)	16	10 (62,5)
Andere											
7	1 (14,3)	5	4 (80,0)	12	5 (41,7)	20	13 (65,0)	14	8 (57,1)	34	21 (61,8)

NASH: Nichtalkoholische Steatohepatitis

Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung

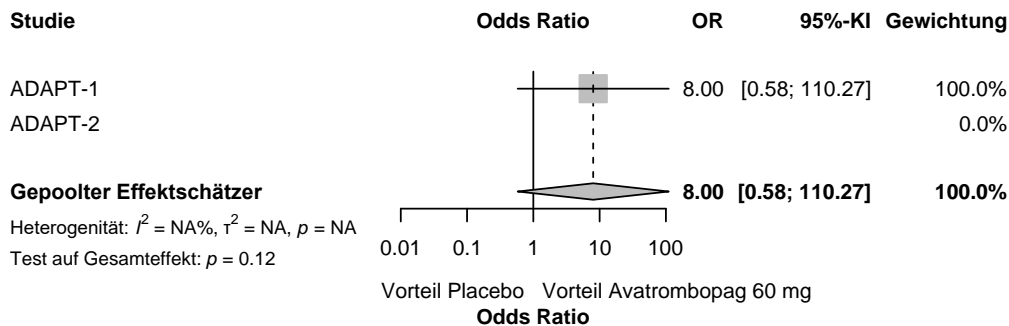


Abbildung 4-153: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

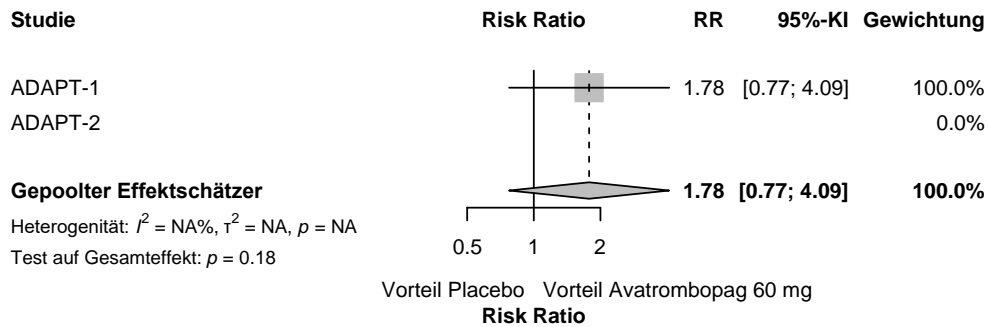


Abbildung 4-154: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

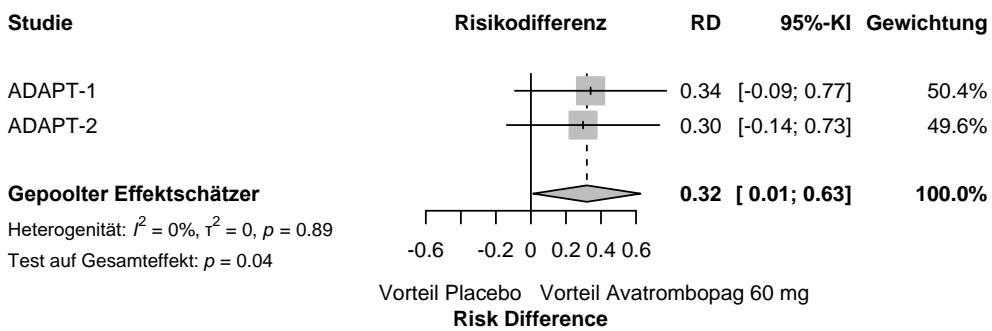


Abbildung 4-155: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

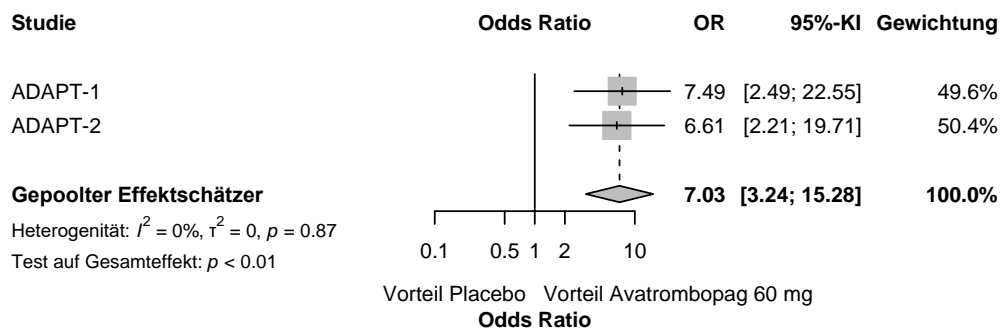
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis

Abbildung 4-156: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

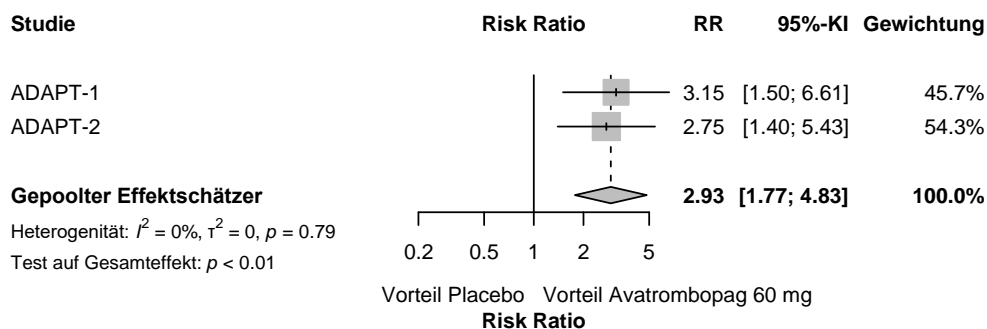


Abbildung 4-157: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

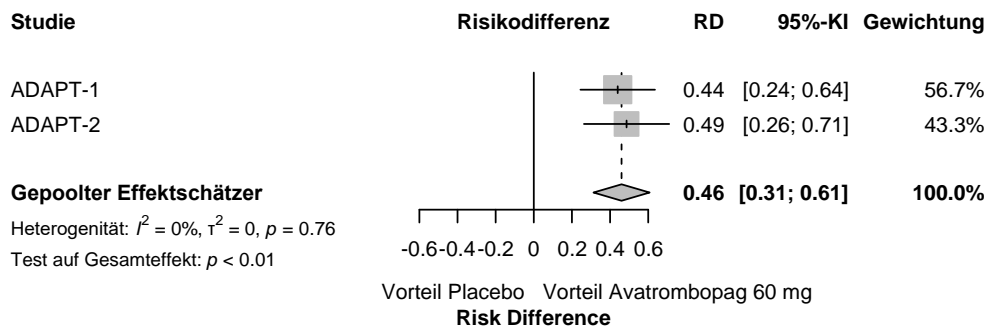


Abbildung 4-158: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Krankheitsursache: NASH

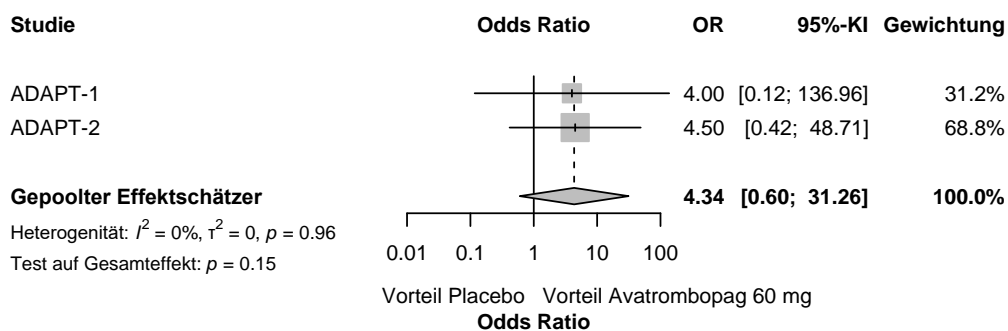


Abbildung 4-159: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: NASH“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

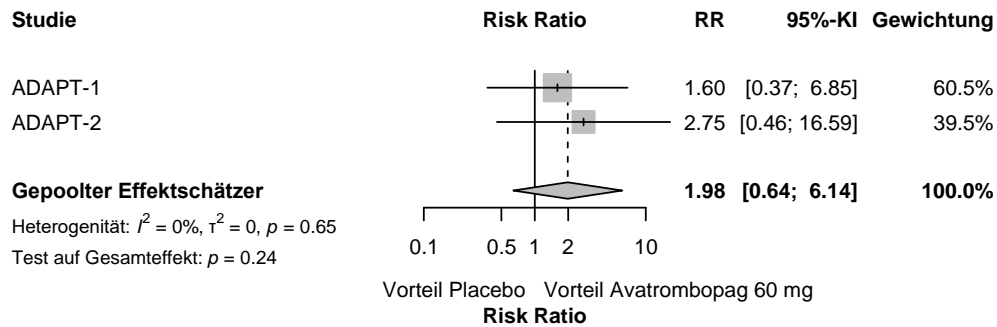


Abbildung 4-160: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: NASH“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

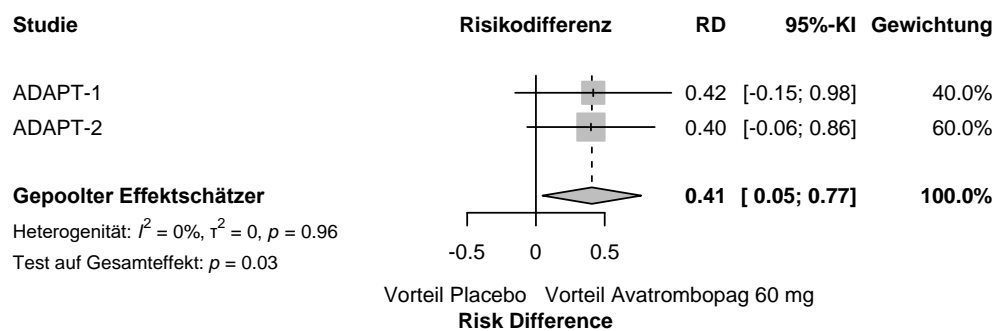


Abbildung 4-161: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: NASH“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

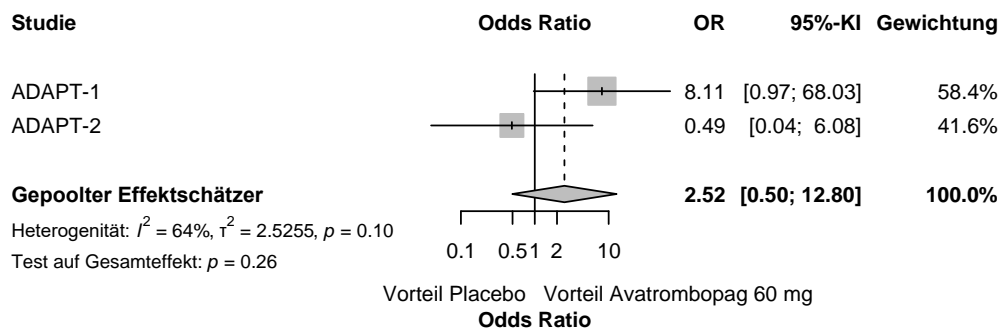
Krankheitsursache: andere

Abbildung 4-162: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: andere“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

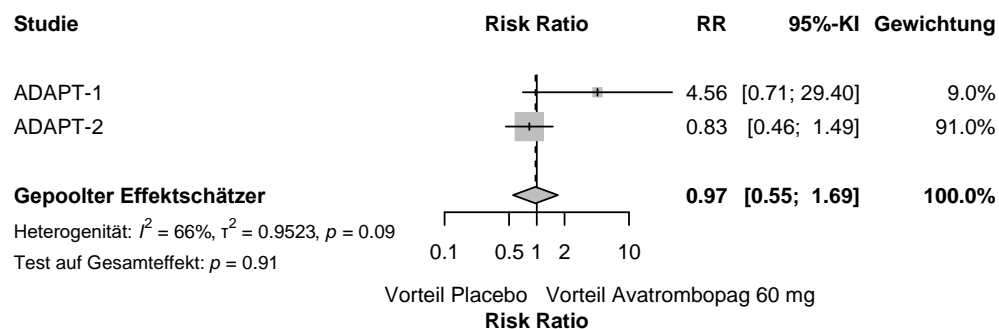


Abbildung 4-163: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: andere“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

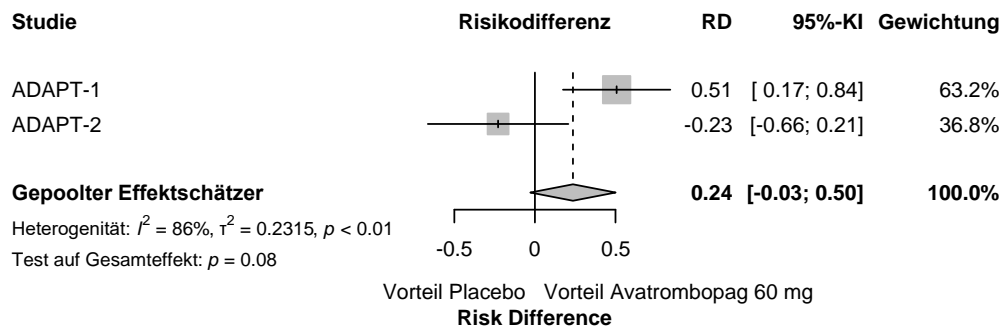


Abbildung 4-164: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: andere“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Bei der Interpretation der Subgruppenanalysen ist allgemein zu beachten, dass die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht für eine solche Analyse gepowert wurden. So ergeben auch das Heterogenitätsmaß I^2 und der Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test Hinweise auf eine Heterogenität der Studien für die Merkmalsausprägung „andere“.

Die Effektschätzer sind für die Ausprägungen „alkoholische Lebererkrankung“, „chronische virale Hepatitis“ und „NASH“ gleichgerichtet und zeigen entweder einen numerischen oder einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag (Abbildung 4-153 bis Abbildung 4-161). Die Effektschätzer für die Merkmalsausprägung „andere“ sind entgegengerichtet, wobei für die Schätzer OR und RD auf Ebene der meta-analytischen Zusammenfassung ebenfalls ein numerischer Vorteil für Avatrombopag vorliegt (Abbildung 4-162 bis Abbildung 4-164). Insgesamt ist daher nicht von einer Effektmodifikation durch die Subgruppe „Krankheitsursache“ auszugehen, die Ergebnisse sind insgesamt als konsistent mit der Analyse der Gesamtpopulation (Abbildung 4-2 bis Abbildung 4-4) zu werten.

Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten

Für diesen Endpunkt in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert zeigt die Subgruppe „Krankheitsursache“ einen statistisch signifikanten Interaktionsterm und wird nachfolgend dargestellt. Studienteilnehmer mit einem Ereignis sind für die verschiedenen Merkmalsausprägungen in Tabelle 4-69 berichtet, die Effektschätzer sind als Forest Plots dargestellt (Abbildung 4-165 bis Abbildung 4-176). Für Merkmalsausprägungen, für die weder in der Studie ADAPT-1 noch in der Studie ADAPT-2 Ereignisse berichtet wurden, ist nur die RD abgebildet. Sollten nur wenige Ereignisse aufgetreten sein, kann das stratifizierte OR oder RR unter Umständen nicht berechnet werden. In diesem Fall bilden die Forest Plots nur die Ergebnisse einer Studie ab oder enthalten gegebenenfalls keine Ergebnisse, werden aber aus Gründen der Nachvollziehbarkeit trotzdem dargestellt.

Tabelle 4-69: Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Subgruppenanalysen für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“, Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert

Placebo						Avatrombopag					
ADAPT-1		ADAPT-2		Meta-Analyse		ADAPT-1		ADAPT-2		Meta-Analyse	
N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Subgruppe Krankheitsursache											
Alkoholische Lebererkrankung											
7	3 (42,7)	7	2 (28,6)	14	5 (35,7)	13	10 (76,9)	12	7 (58,3)	25	17 (68,0)
Chronische virale Hepatitis											
30	6 (20,0)	26	8 (30,1)	56	14 (25,0)	50	32 (64,0)	34	28 (82,4)	84	60 (71,4)
NASH											
4	1 (25,0)	5	1 (20,0)	9	2 (22,2)	6	4 (66,7)	10	6 (60,0)	16	10 (62,5)
Andere											
7	1 (14,3)	5	4 (80,0)	12	5 (41,7)	20	13 (65,0)	14	8 (57,1)	34	21 (61,8)

NASH: Nichtalkoholische Steatohepatitis

Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung

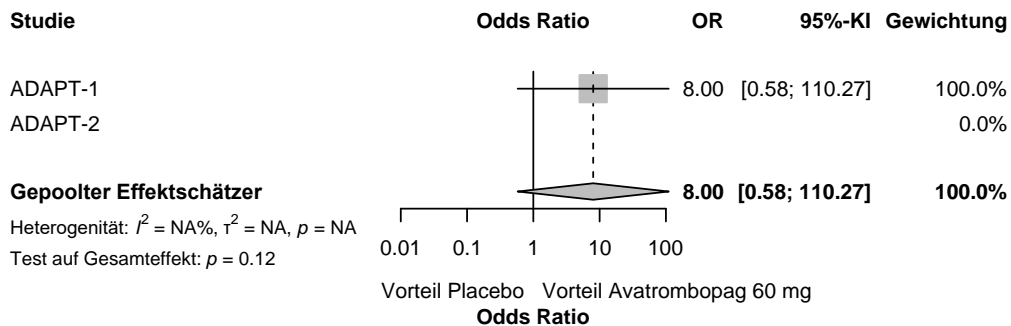


Abbildung 4-165: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

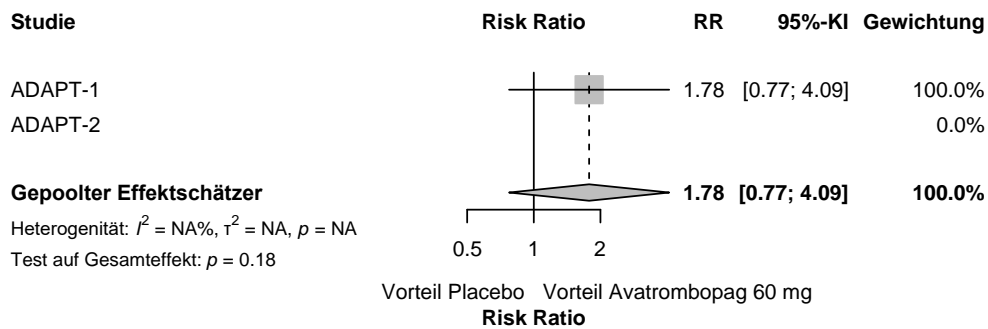


Abbildung 4-166: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

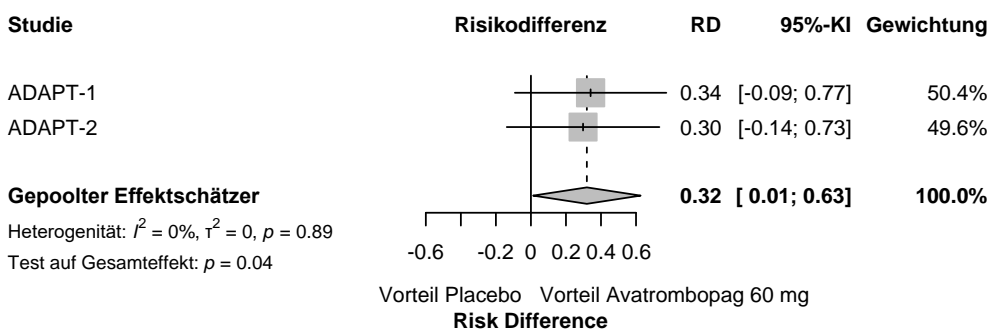


Abbildung 4-167: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

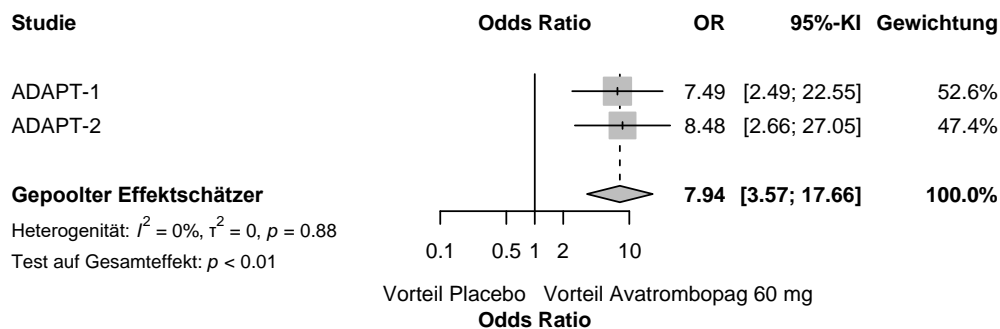
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis

Abbildung 4-168: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

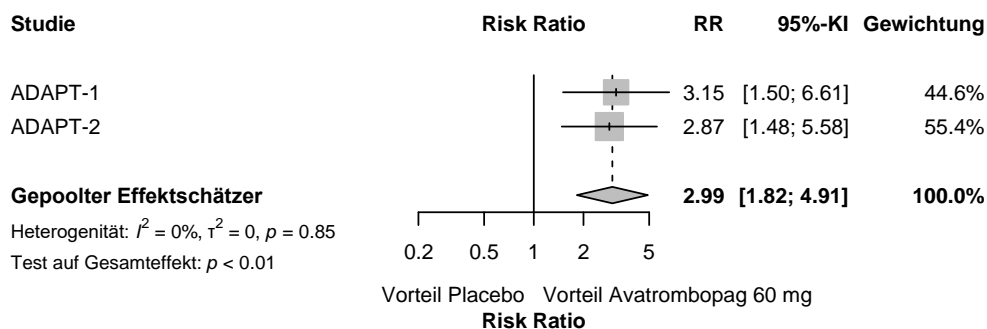


Abbildung 4-169: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

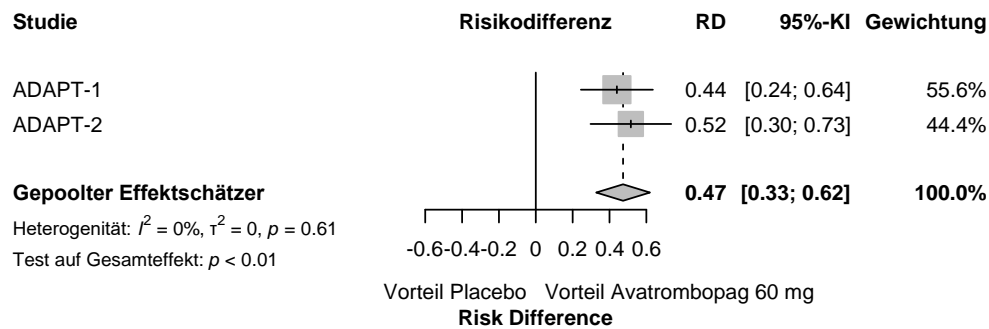


Abbildung 4-170: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Krankheitsursache: NASH

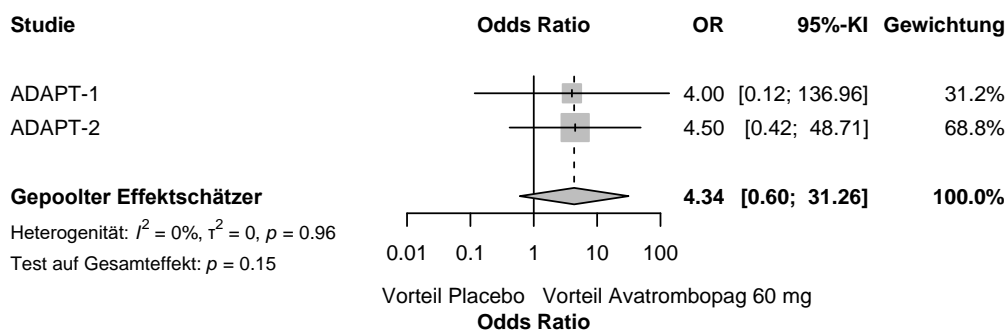


Abbildung 4-171: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: NASH“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

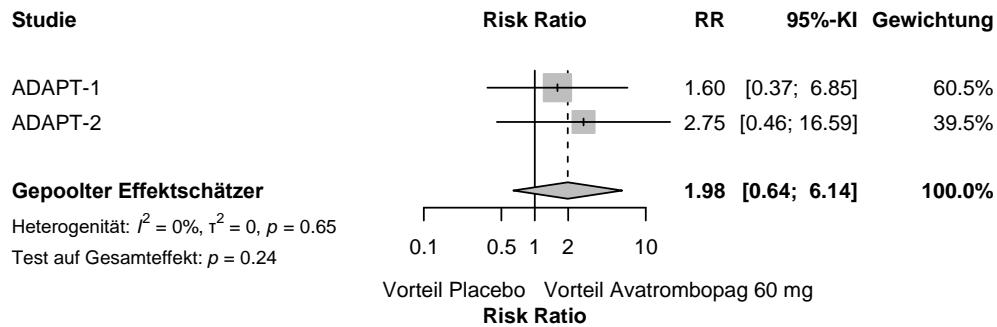


Abbildung 4-172: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: NASH“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

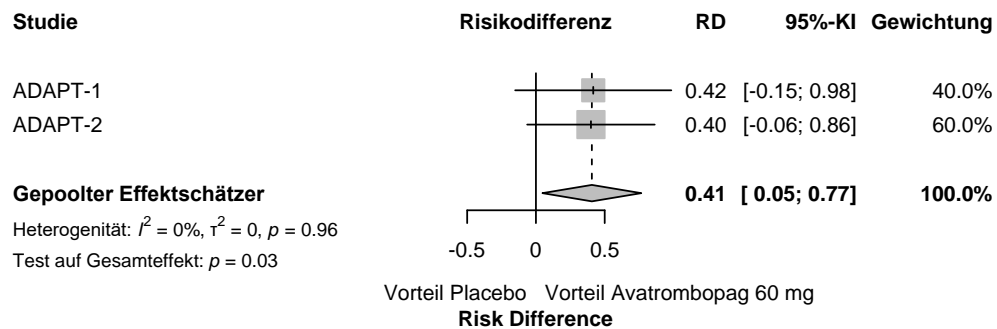


Abbildung 4-173: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: NASH“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Krankheitsursache: andere

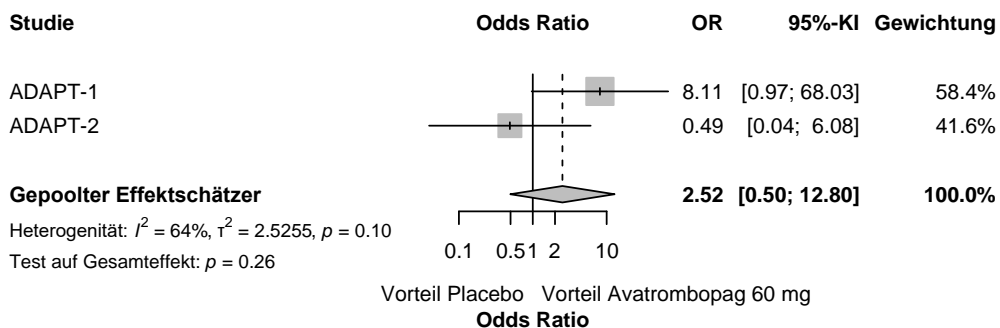


Abbildung 4-174: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: andere“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

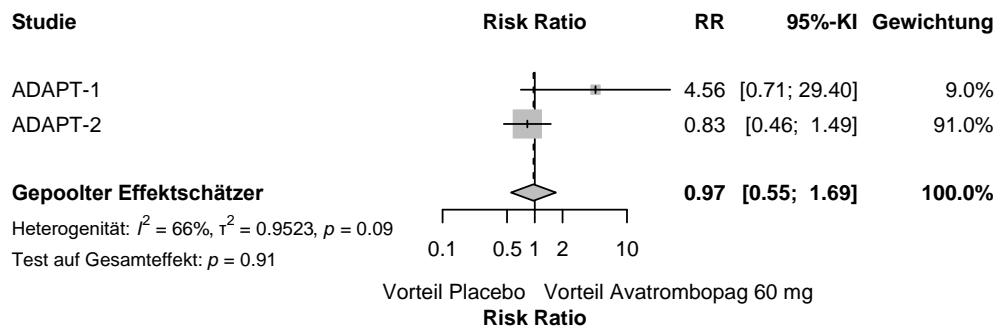


Abbildung 4-175: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: andere“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

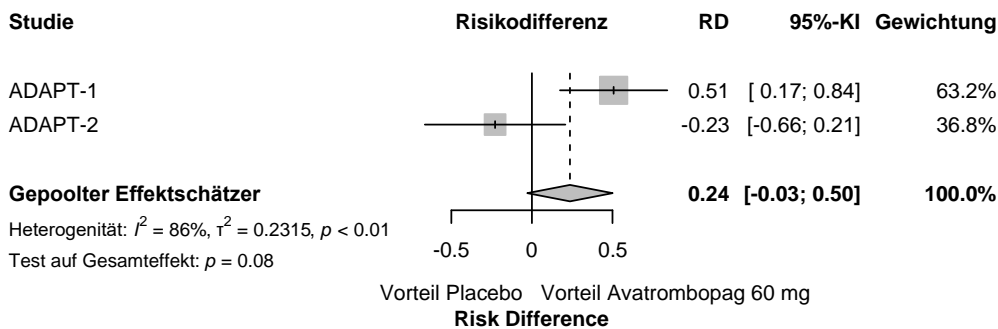


Abbildung 4-176: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten – Krankheitsursache: andere“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Bei der Interpretation der Subgruppenanalysen ist allgemein zu beachten, dass die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht für eine solche Analyse gepowert wurden. So ergeben auch das Heterogenitätsmaß I^2 und der Heterogenitätstest basierend auf Cochrans Q-Test Hinweise auf eine Heterogenität der Studien für die Merkmalsausprägung „andere“.

Die Effektschätzer sind für die Ausprägungen „alkoholische Lebererkrankung“, „chronische virale Hepatitis“ und „NASH“ gleichgerichtet und zeigen entweder einen numerischen oder einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag (Abbildung 4-165 bis Abbildung 4-173). Die Effektschätzer für die Merkmalausprägung „andere“ sind entgegengerichtet, wobei für die Schätzer OR und RD auf Ebene der meta-analytischen Zusammenfassung ebenfalls ein numerischer Vorteil für Avatrombopag vorliegt (Abbildung 4-174 bis Abbildung 4-176). Insgesamt ist daher nicht von einer Effektmodifikation durch die Subgruppe „Krankheitsursache“ auszugehen, die Ergebnisse sind insgesamt als konsistent mit der Analyse der Gesamtpopulation (Abbildung 4-8 bis Abbildung 4-10) zu werten.

Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten

Es liegen keine Subgruppen mit statistisch signifikantem Interaktions-p-Wert vor.

4.3.1.3.2.1.2 Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

Es liegen keine Subgruppen mit statistisch signifikantem Interaktions-p-Wert vor.

4.3.1.3.2.2 Änderung der Thrombozytenwerte**4.3.1.3.2.2.1 Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)****Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten**

Es liegen keine Subgruppen mit statistisch signifikantem Interaktions-p-Wert vor.

Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs

Es liegen keine Subgruppen mit statistisch signifikantem Interaktions-p-Wert vor.

Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite

Es liegen keine Subgruppen mit statistisch signifikantem Interaktions-p-Wert vor.

Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten

Es liegen keine Subgruppen mit statistisch signifikantem Interaktions-p-Wert vor.

4.3.1.3.2.2.2 Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)**Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten**

Für diesen Endpunkt in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert zeigt die Subgruppe „MELD-Score“ einen statistisch signifikanten Interaktionsterm und wird nachfolgend dargestellt (Abbildung 4-177 bis Abbildung 4-185). Für Merkmalsausprägungen, für die weder in der Studie ADAPT-1 noch in der Studie ADAPT-2 Ereignisse berichtet wurden, ist nur die RD abgebildet. Sollten nur wenige Ereignisse aufgetreten sein, kann das stratifizierte OR oder RR unter Umständen nicht berechnet werden. In diesem Fall bilden die Forest Plots nur die Ergebnisse einer Studie ab oder enthalten gegebenenfalls keine Ergebnisse, werden aber aus Gründen der Nachvollziehbarkeit trotzdem dargestellt.

MELD-Score: < 10

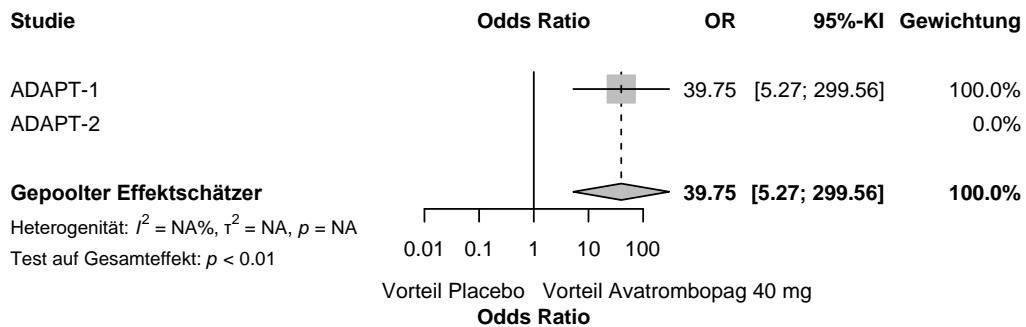


Abbildung 4-177: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: < 10“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

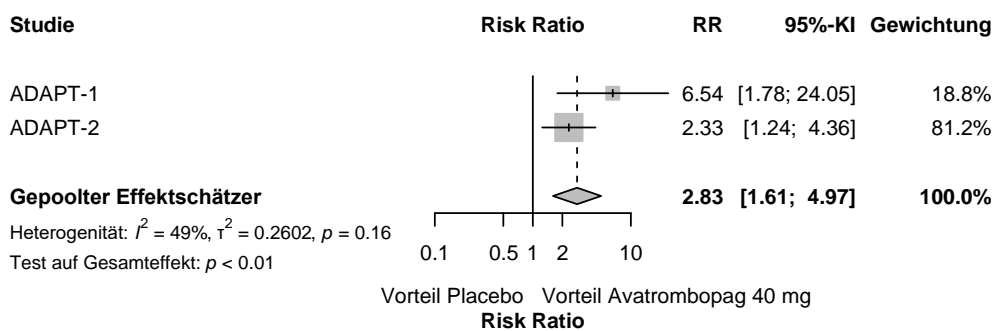


Abbildung 4-178: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: < 10“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

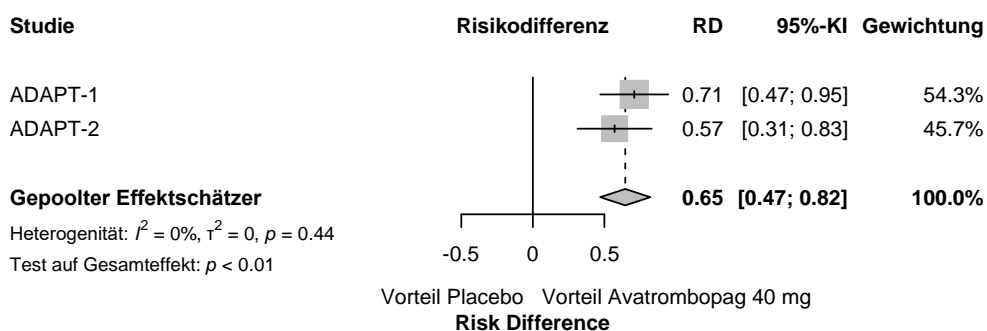


Abbildung 4-179: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: < 10“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

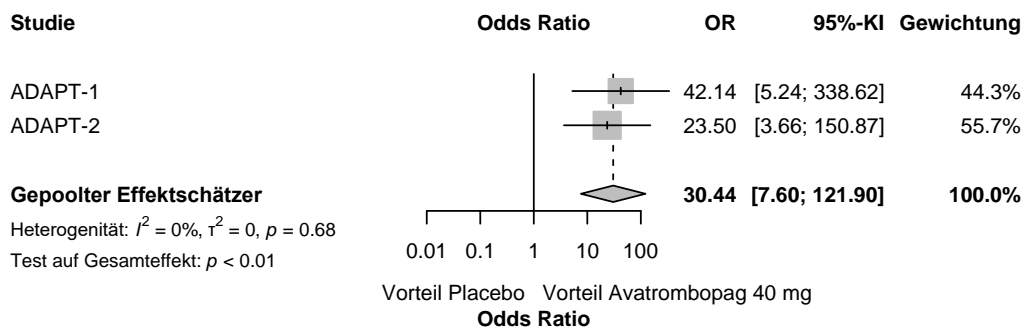
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14 

Abbildung 4-180: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

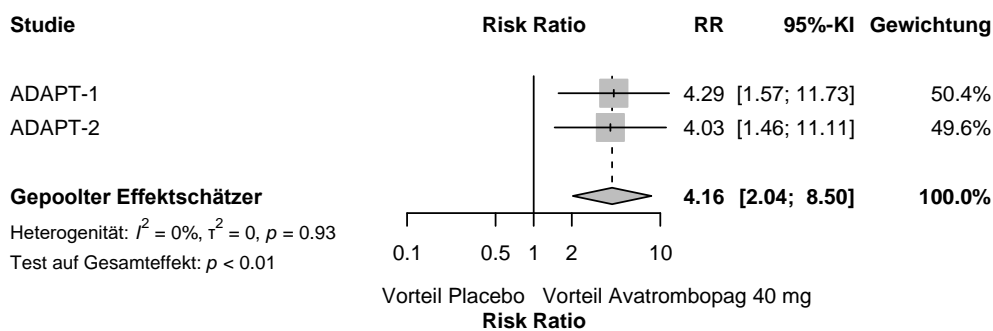


Abbildung 4-181: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

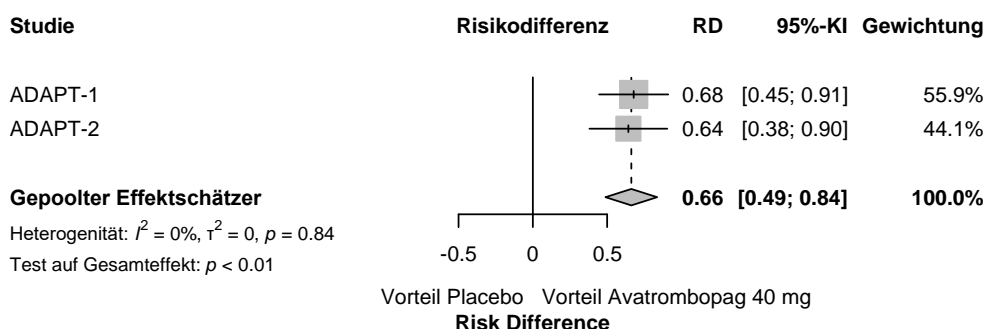


Abbildung 4-182: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

MELD-Score: > 14

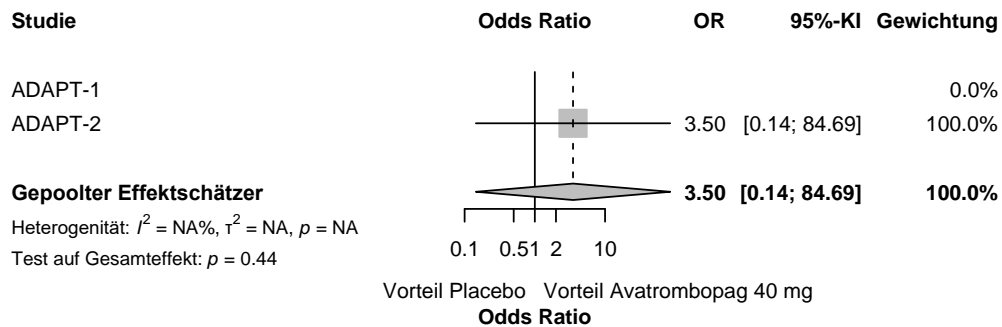


Abbildung 4-183: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: > 14“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

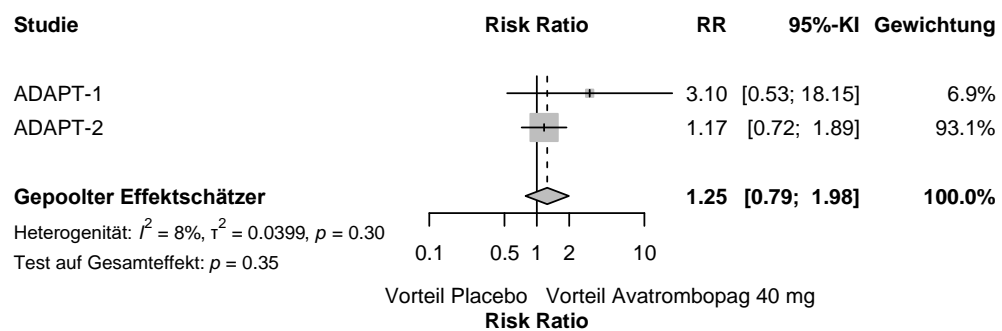


Abbildung 4-184: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: > 14“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

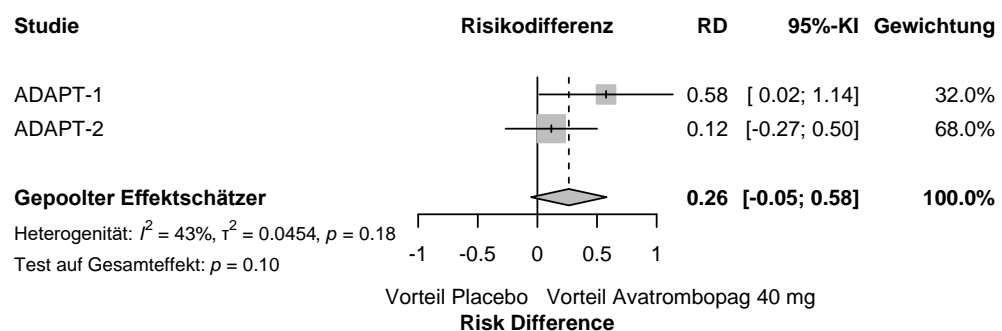


Abbildung 4-185: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: > 14“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 als auch der Heterogenitätstest basierend auf Cochrans Q-Test geben keinen Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2. Bei der Interpretation der Subgruppenanalysen ist dennoch allgemein zu beachten, dass die Studien nicht für eine solche Analyse gepowert wurden.

Die Effektschätzer sind für alle Ausprägungen gleichgerichtet und zeigen entweder einen numerischen oder einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag (Abbildung 4-177 bis Abbildung 4-185). Daher ist nicht von einer Effektmodifikation durch die Subgruppe „MELD-Score“ auszugehen, die Ergebnisse sind insgesamt als konsistent mit der Analyse der Gesamtpopulation (Abbildung 4-23 bis Abbildung 4-25) zu werten.

Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs

Es liegen keine Subgruppen mit statistisch signifikantem Interaktions-p-Wert vor.

Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite

Es liegen keine Subgruppen mit statistisch signifikantem Interaktions-p-Wert vor.

Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten

Visite 4, $\geq 50 \times 10^9/L$

Für diesen Endpunkt in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert zeigen die Subgruppen „Alter“, „MELD-Score“ und „Krankheitsursache“ einen statistisch signifikanten Interaktionsterm und werden nachfolgend dargestellt (Abbildung 4-186 bis Abbildung 4-213). Für Merkmalsausprägungen, für die weder in der Studie ADAPT-1 noch in der Studie ADAPT-2 Ereignisse berichtet wurden, ist nur die RD abgebildet. Sollten nur wenige Ereignisse aufgetreten sein, kann das stratifizierte OR oder RR unter Umständen nicht berechnet werden. In diesem Fall bilden die Forest Plots nur die Ergebnisse einer Studie ab oder enthalten gegebenenfalls keine Ergebnisse, werden aber aus Gründen der Nachvollziehbarkeit trotzdem dargestellt.

Alter: < 65 Jahre

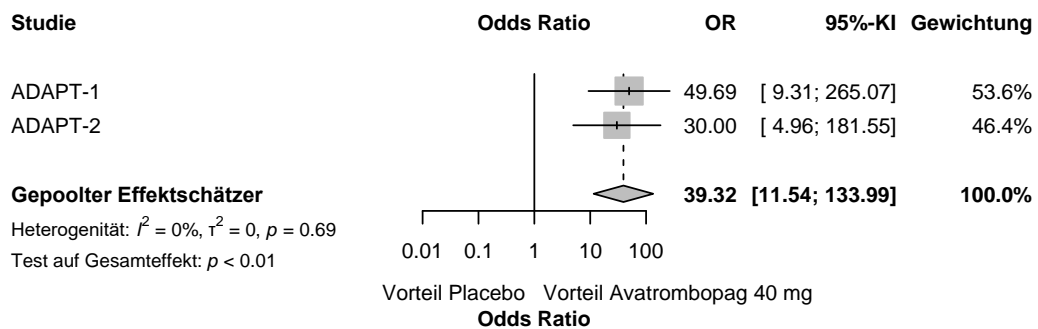


Abbildung 4-186: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Alter: < 65 Jahre“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

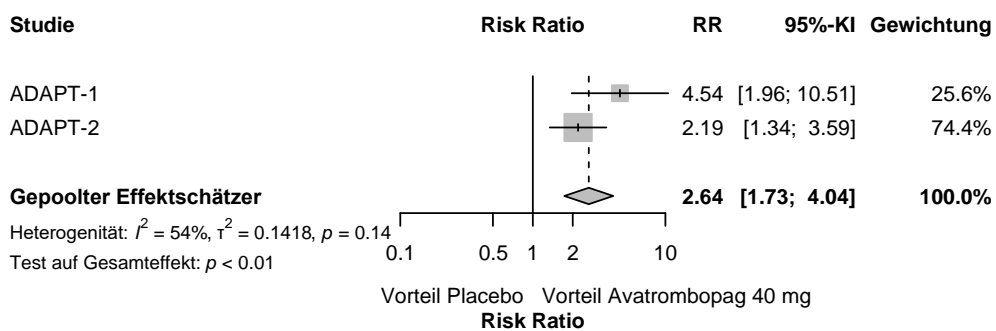


Abbildung 4-187: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Alter: < 65 Jahre“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

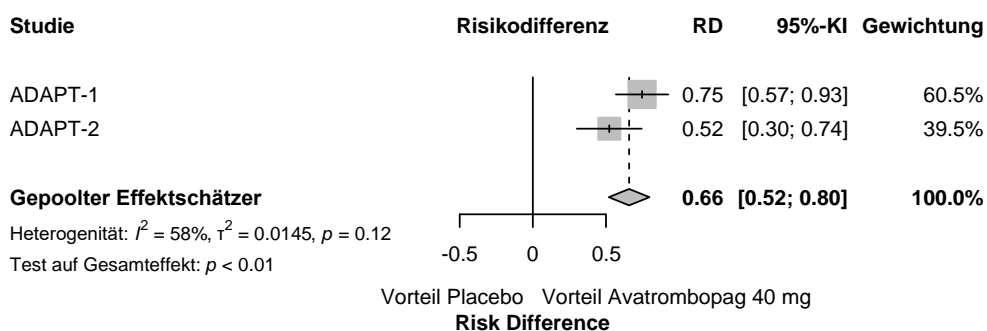


Abbildung 4-188: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Alter: < 65 Jahre“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre

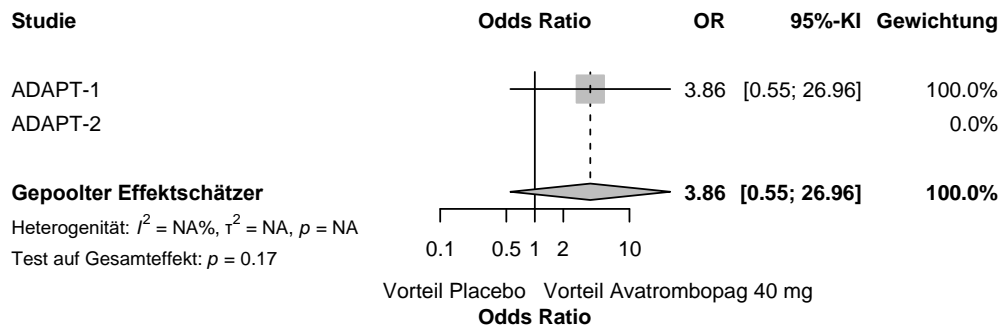


Abbildung 4-189: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

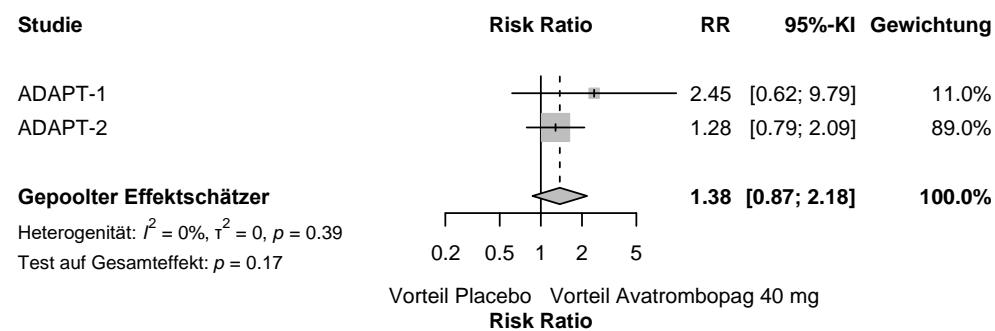


Abbildung 4-190: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

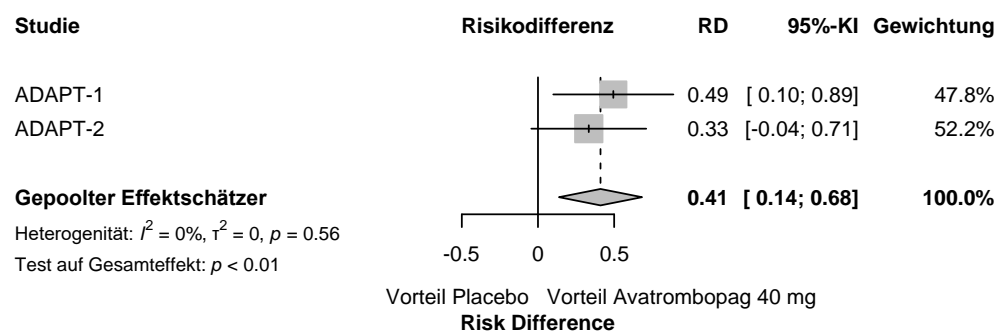


Abbildung 4-191: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Alter: ≥ 75 Jahre

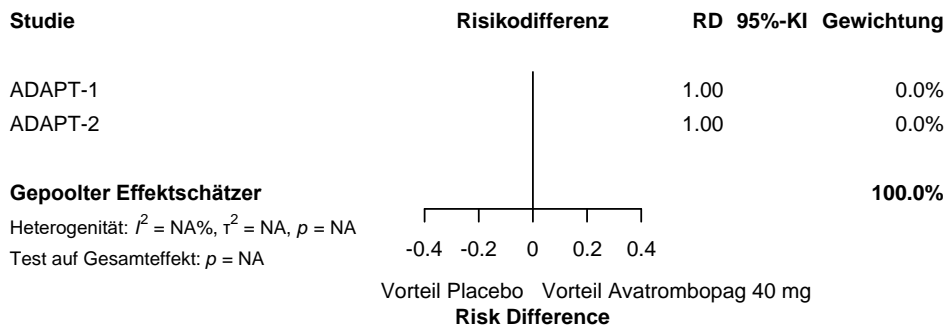


Abbildung 4-192: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Alter: ≥ 75 Jahre“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

MELD-Score: < 10

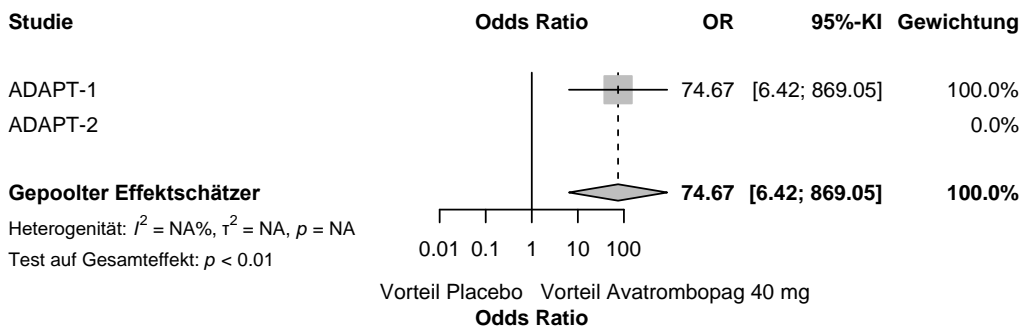


Abbildung 4-193: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: < 10 “, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

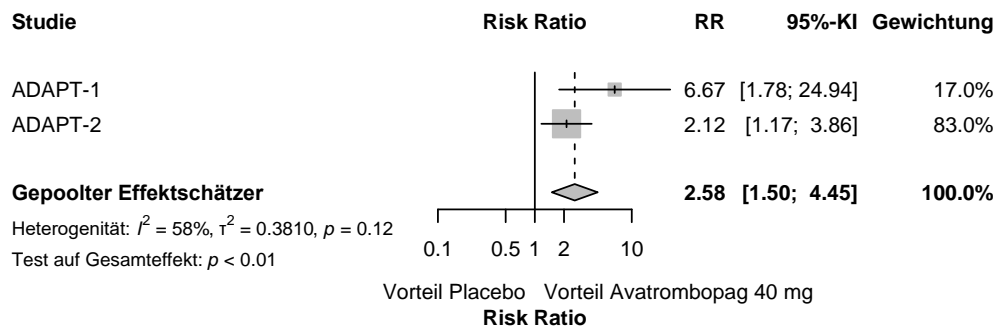


Abbildung 4-194: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: < 10 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

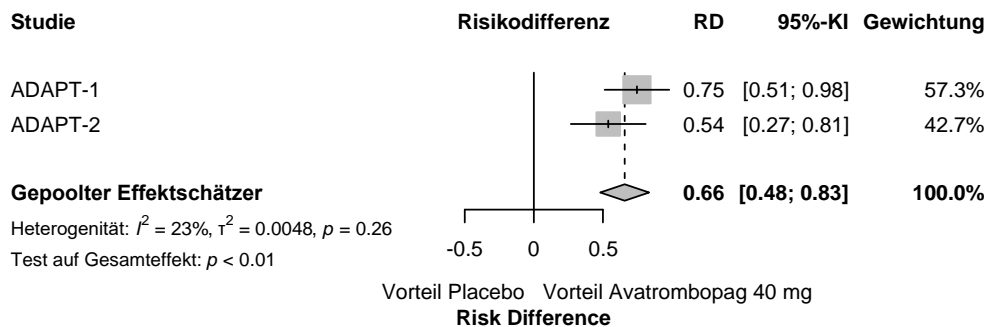


Abbildung 4-195: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: < 10 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14

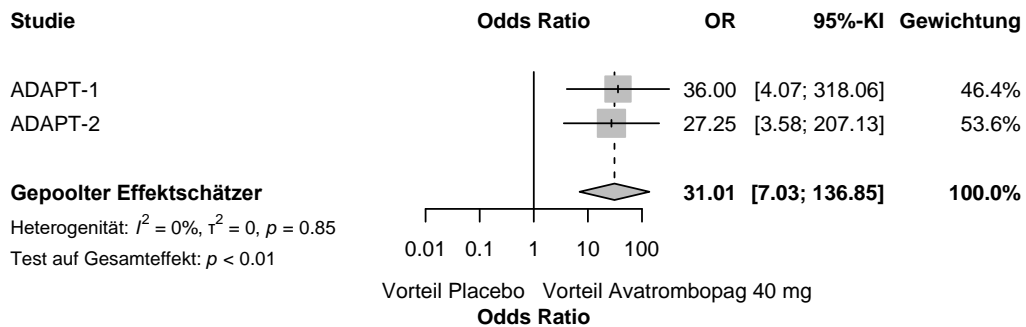


Abbildung 4-196: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

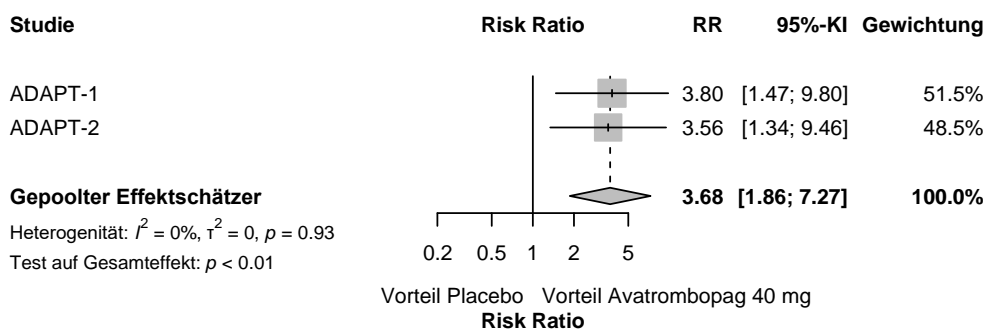


Abbildung 4-197: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

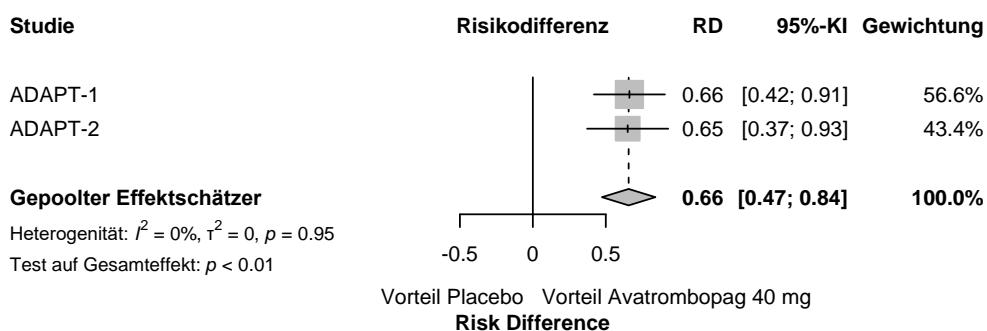


Abbildung 4-198: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

MELD-Score: > 14

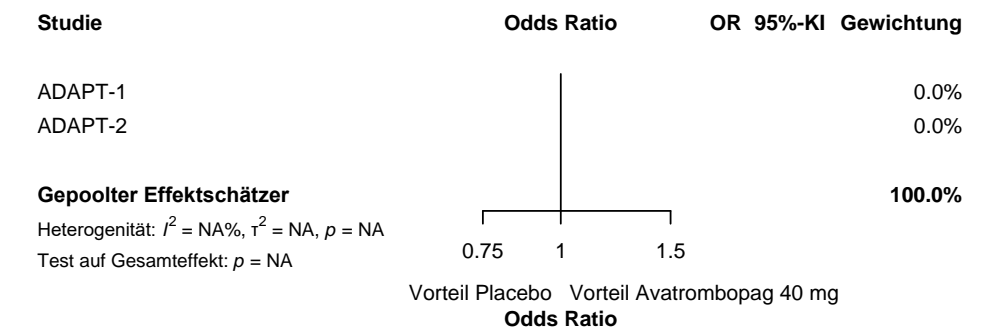


Abbildung 4-199: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: > 14“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

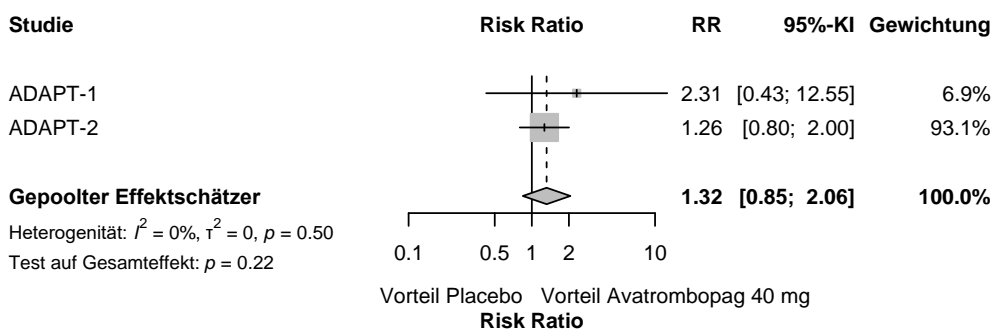


Abbildung 4-200: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: > 14“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

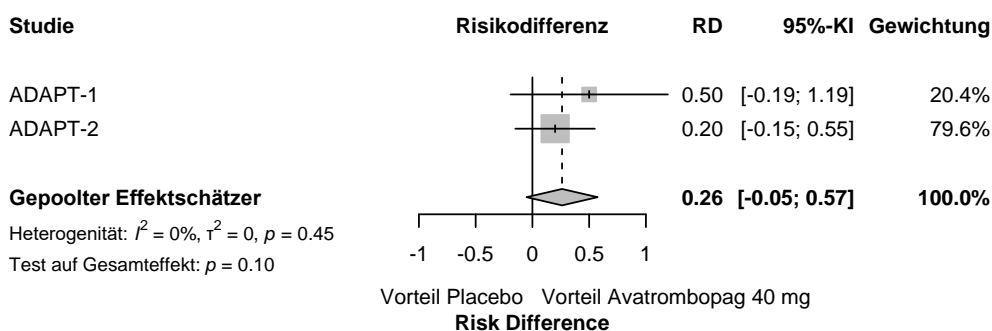


Abbildung 4-201: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: > 14“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung

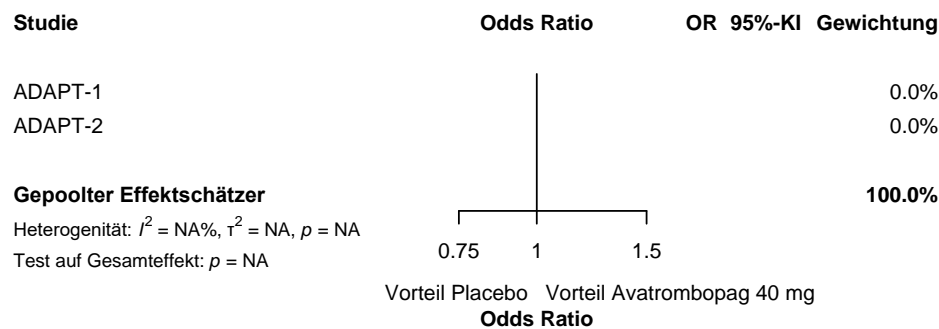


Abbildung 4-202: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

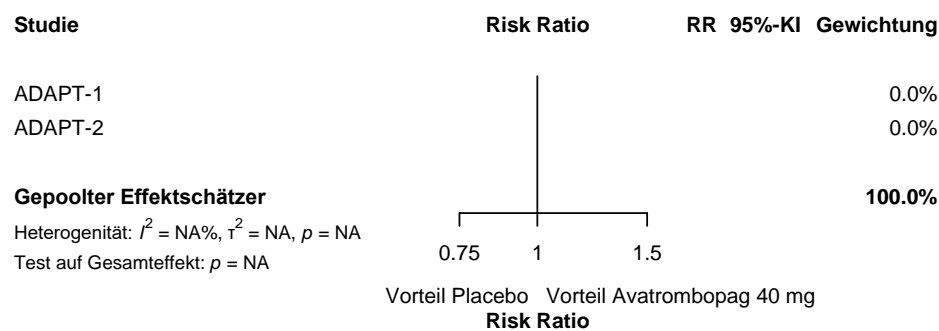


Abbildung 4-203: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

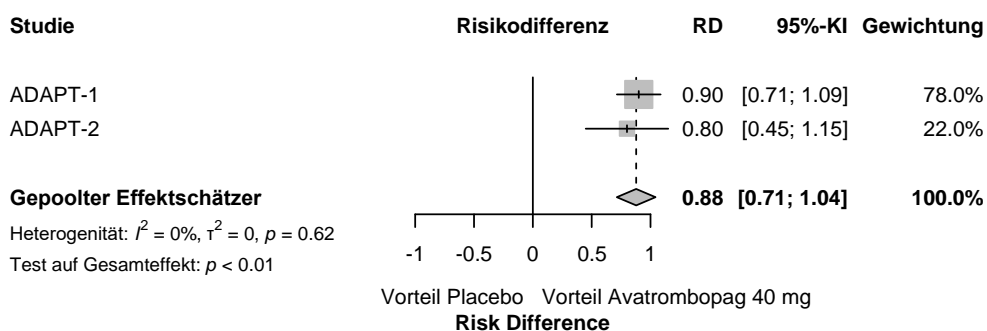


Abbildung 4-204: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis

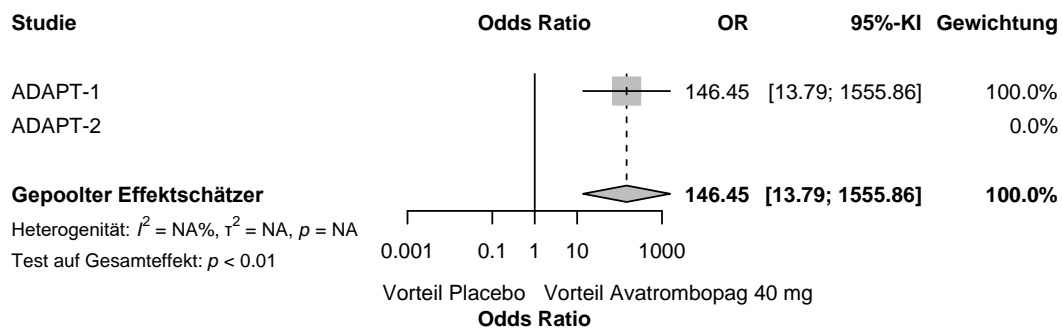


Abbildung 4-205: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

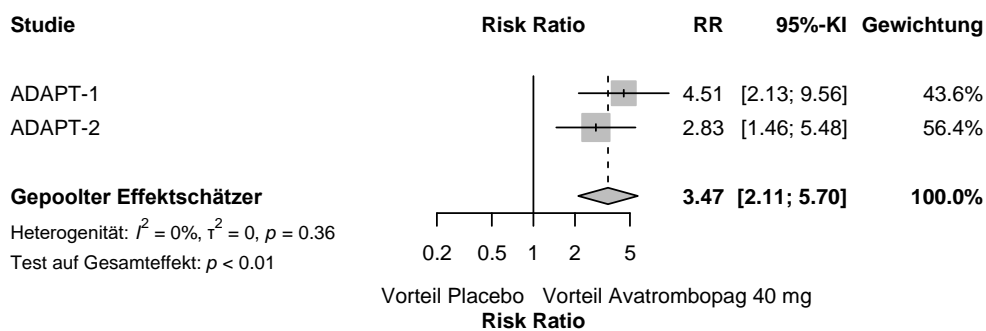


Abbildung 4-206: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

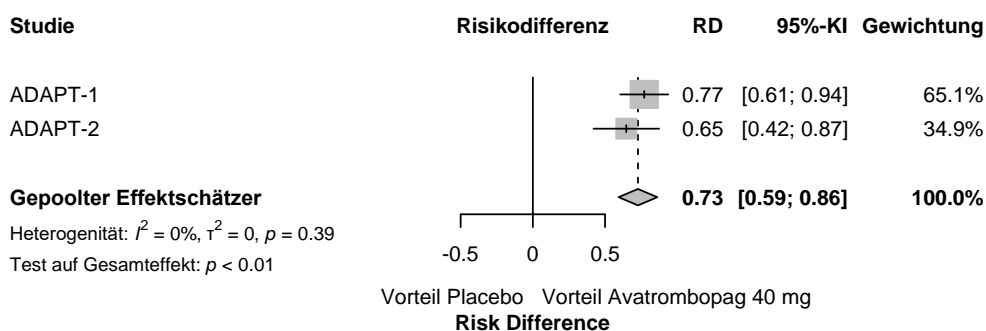


Abbildung 4-207: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Krankheitsursache: NASH

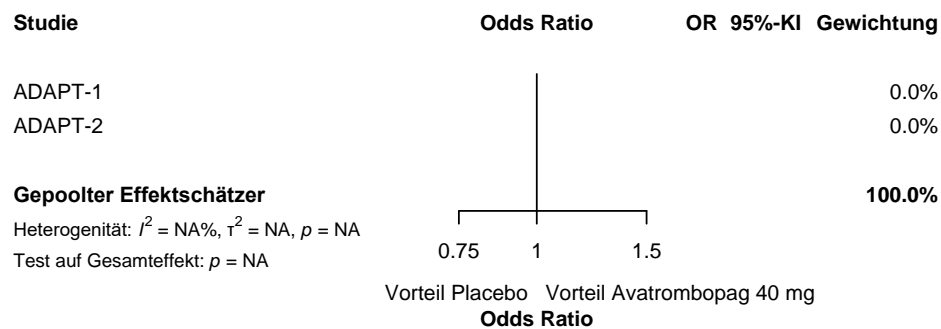


Abbildung 4-208: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: NASH“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

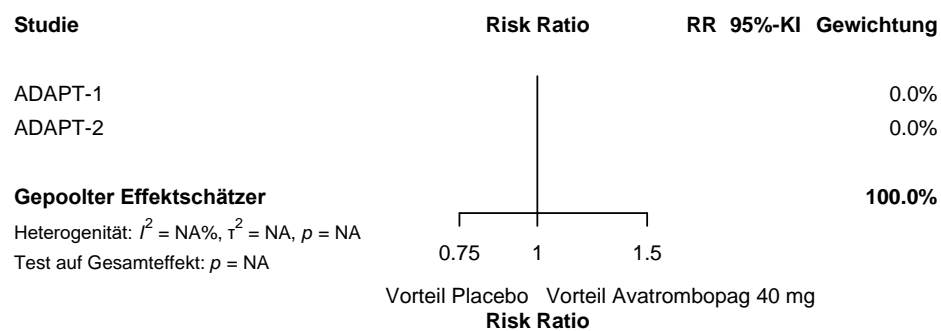


Abbildung 4-209: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: NASH“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

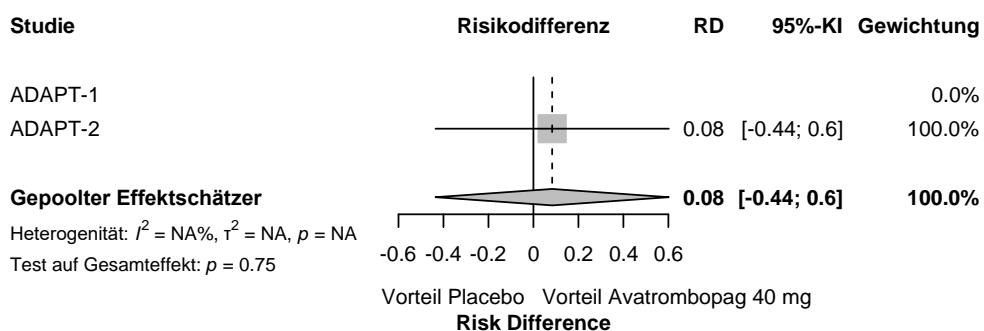


Abbildung 4-210: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: NASH“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

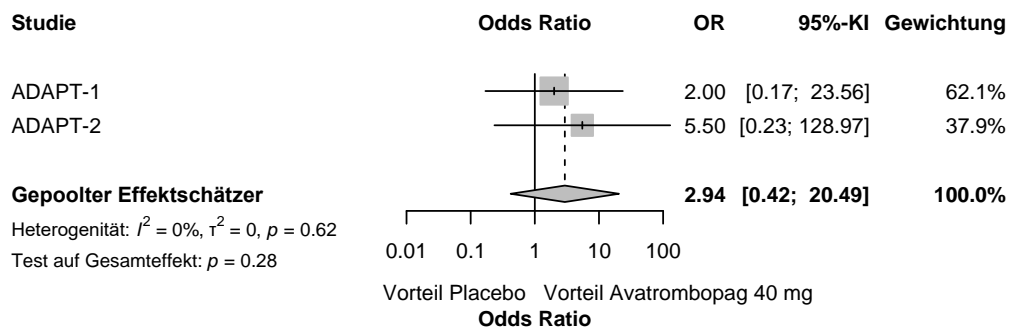
Krankheitsursache: andere

Abbildung 4-211: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: andere“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

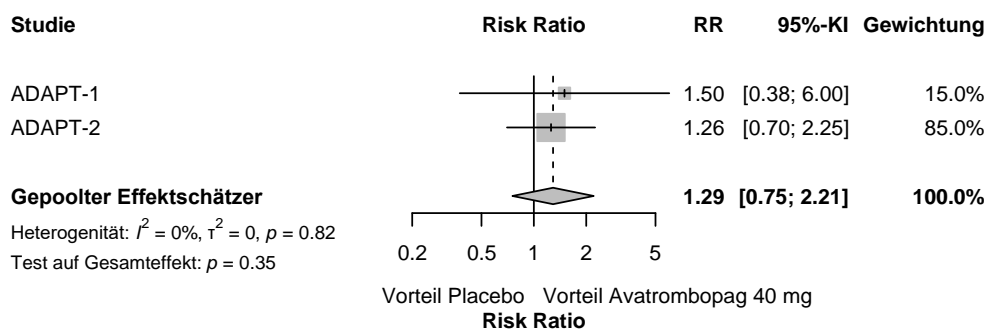


Abbildung 4-212: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: andere“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

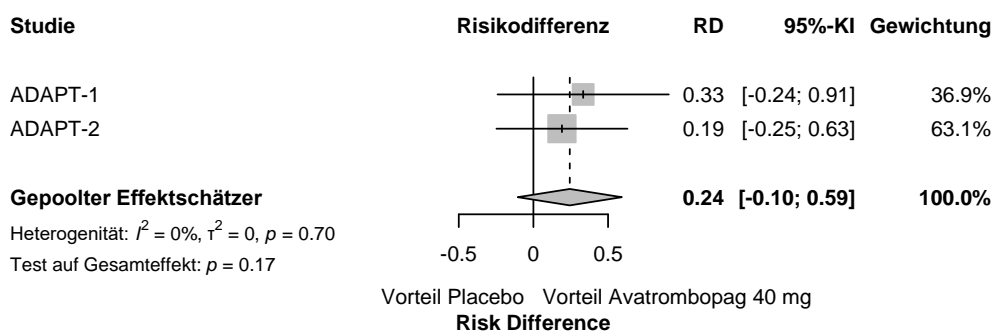


Abbildung 4-213: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 4 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – Krankheitsursache: andere“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Visite 5, $\geq 50 \times 10^9/L$

Für diesen Endpunkt in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert zeigt die Subgruppe „MELD-Score“ einen statistisch signifikanten Interaktionsterm und wird nachfolgend dargestellt (Abbildung 4-214 bis Abbildung 4-222). Für Merkmalsausprägungen, für die weder in der Studie ADAPT-1 noch in der Studie ADAPT-2 Ereignisse berichtet wurden, ist nur die RD abgebildet. Sollten nur wenige Ereignisse aufgetreten sein, kann das stratifizierte OR oder RR unter Umständen nicht berechnet werden. In diesem Fall bilden die Forest Plots nur die Ergebnisse einer Studie ab oder enthalten gegebenenfalls keine Ergebnisse, werden aber aus Gründen der Nachvollziehbarkeit trotzdem dargestellt.

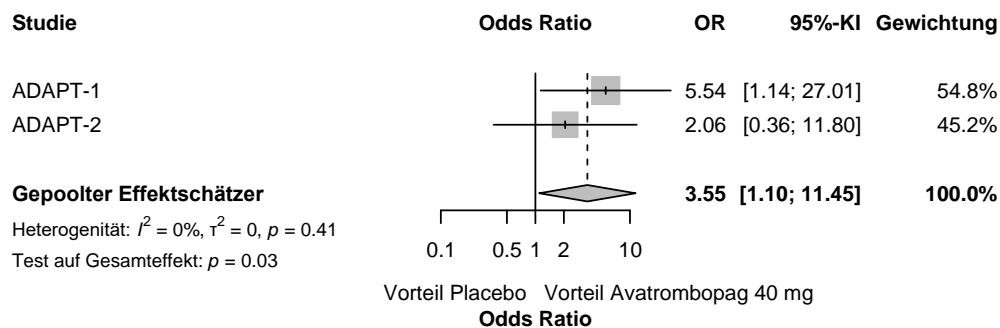
MELD-Score: < 10

Abbildung 4-214: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 5 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: < 10“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

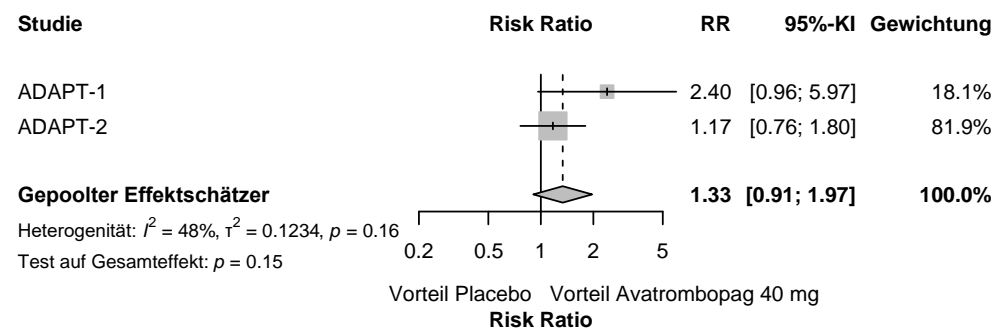


Abbildung 4-215: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 5 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: < 10“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

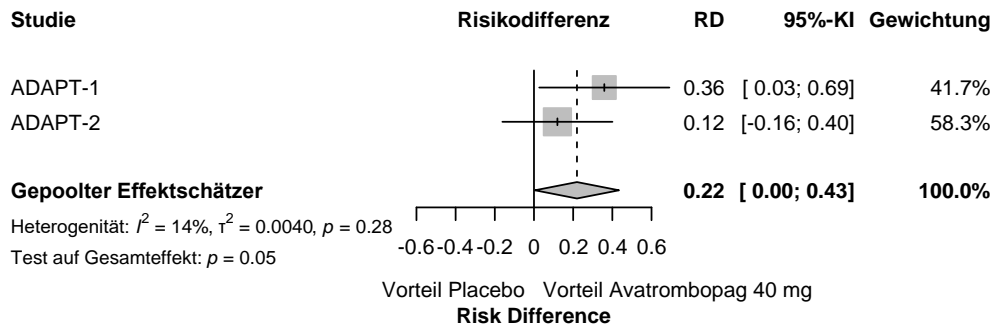


Abbildung 4-216: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 5 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: < 10 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14

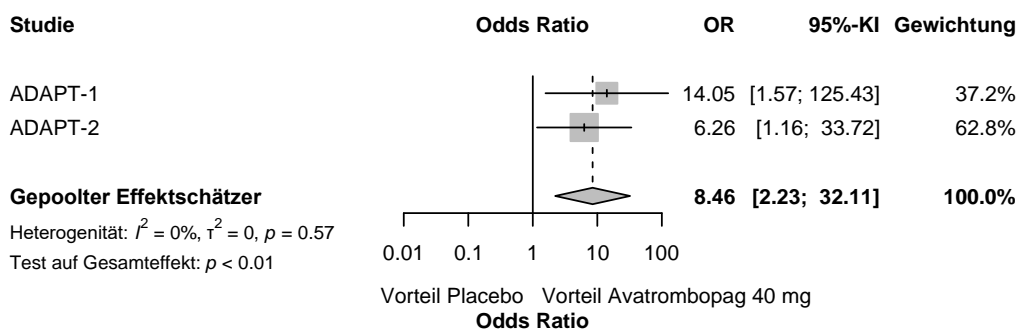


Abbildung 4-217: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 5 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

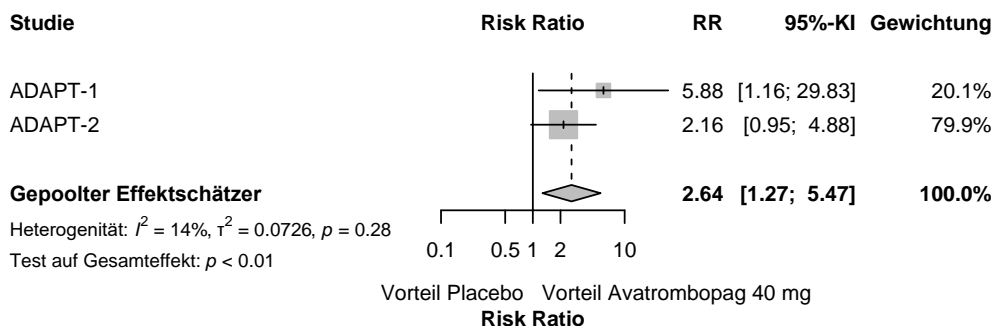


Abbildung 4-218: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 5 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

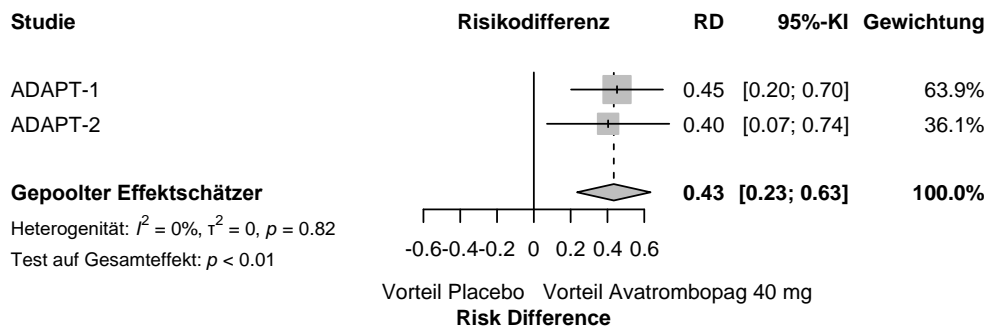


Abbildung 4-219: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 5 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

MELD-Score: > 14

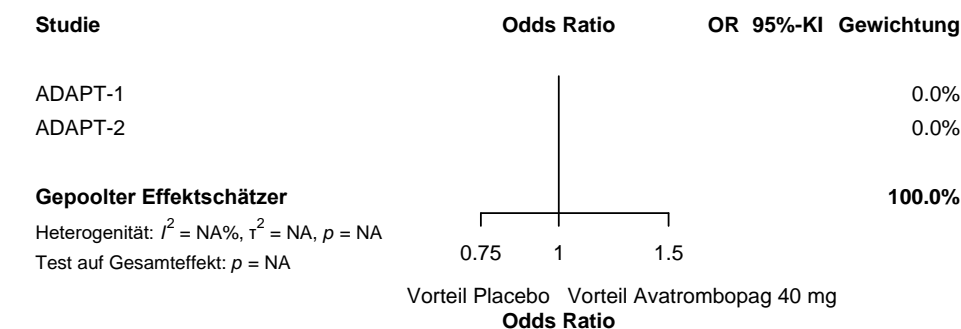


Abbildung 4-220: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 5 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: > 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

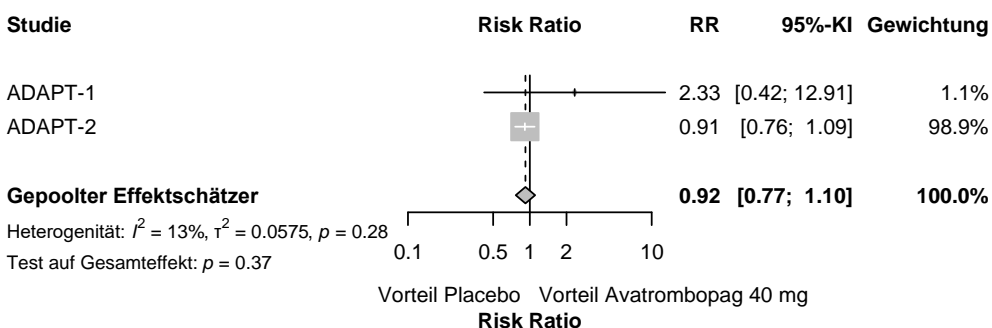


Abbildung 4-221: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 5 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: > 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

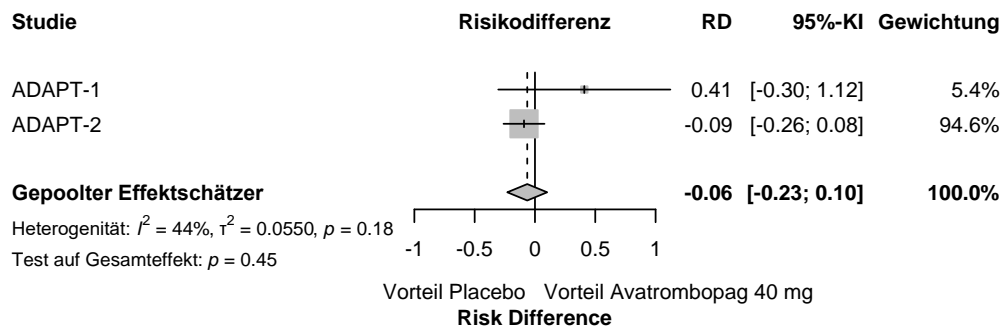


Abbildung 4-222: Subgruppenanalyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die an Visite 5 Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten – MELD-Score: > 14 “, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 als auch der Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test geben keinen Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2. Bei der Interpretation der Subgruppenanalysen ist dennoch allgemein zu beachten, dass die Studien nicht für eine solche Analyse gewichtet wurden.

Die Effektschätzer sind für alle Subgruppen und Ausprägungen der Endpunkterhebung zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) gleichgerichtet und zeigen entweder einen numerischen oder einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag (Abbildung 4-186 bis Abbildung 4-213). Daher ist nicht von einer Effektmodifikation durch die Subgruppen „Alter“, „MELD-Score“ oder „Krankheitsursache“ auszugehen, die Ergebnisse sind insgesamt als konsistent mit der Analyse der Gesamtpopulation (Tabelle 4-44) zu werten.

Für die Endpunkterhebung zu Visite 5 (sieben Tage nach dem Eingriff) sind die Effektschätzer für die Subgruppe „MELD-Score“ mit den Merkmalsausprägungen „ < 10 “ sowie „ ≥ 10 bis ≤ 14 “ gleichgerichtet und zeigen entweder einen numerischen oder einen statistisch signifikanten Vorteil für mit Avatrombopag behandelte Studienteilnehmer (Abbildung 4-214 bis Abbildung 4-219). Die Effektschätzer RR und RD für die Merkmalsausprägung „ > 14 “ sind entgegengerichtet (Abbildung 4-221 und Abbildung 4-222). Insgesamt ist aber nicht von einer Effektmodifikation durch die Subgruppe „MELD-Score“ auszugehen, die Ergebnisse sind insgesamt als konsistent mit der Analyse der Gesamtpopulation (Tabelle 4-44) zu werten.

4.3.1.3.2.3 Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen

4.3.1.3.2.3.1 Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

Es liegen keine Subgruppen mit statistisch signifikantem Interaktions-p-Wert vor.

4.3.1.3.2.3.2 Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

Gemäß den Anforderungen des G-BA wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.4 Unerwünschte Ereignisse (UE)

4.3.1.3.2.4.1 Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert zeigen die Subgruppen „Blutungsrisiko“ und „HCC-Status“ einen statistisch signifikanten Interaktionsterm für die Endpunkte „UE, unabhängig vom Schweregrad“ (Abbildung 4-223 bis Abbildung 4-237), „Nicht schwere UE“ (Abbildung 4-238 bis Abbildung 4-252) und „Sensitivitätsanalyse: UE, unabhängig vom Schweregrad“ (Abbildung 4-253 bis Abbildung 4-267). Die Ergebnisse werden nachfolgend dargestellt. Für Merkmalsausprägungen, für die weder in der Studie ADAPT-1 noch in der Studie ADAPT-2 Ereignisse berichtet wurden, ist nur die RD abgebildet. Sollten nur wenige Ereignisse aufgetreten sein, kann das stratifizierte OR oder RR unter Umständen nicht berechnet werden. In diesem Fall bilden die Forest Plots nur die Ergebnisse einer Studie ab oder enthalten gegebenenfalls keine Ergebnisse, werden aber aus Gründen der Nachvollziehbarkeit trotzdem dargestellt.

UE, unabhängig vom Schweregrad

Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: niedrig

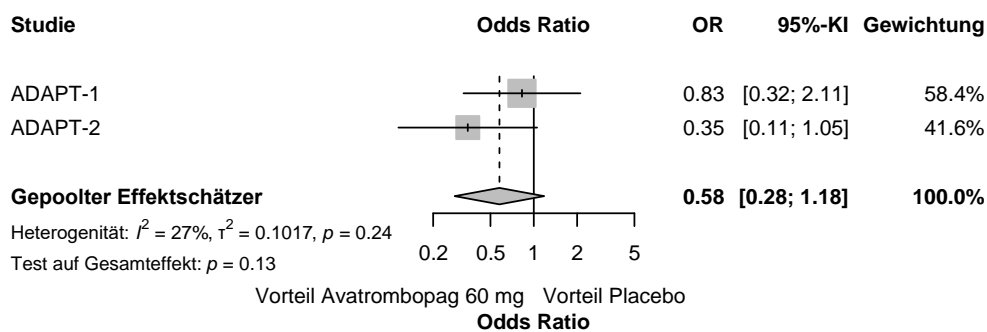


Abbildung 4-223: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: niedrig“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

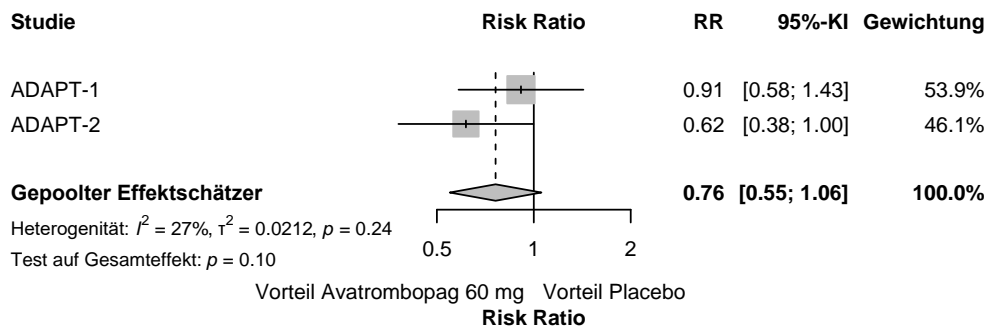


Abbildung 4-224: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: niedrig“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

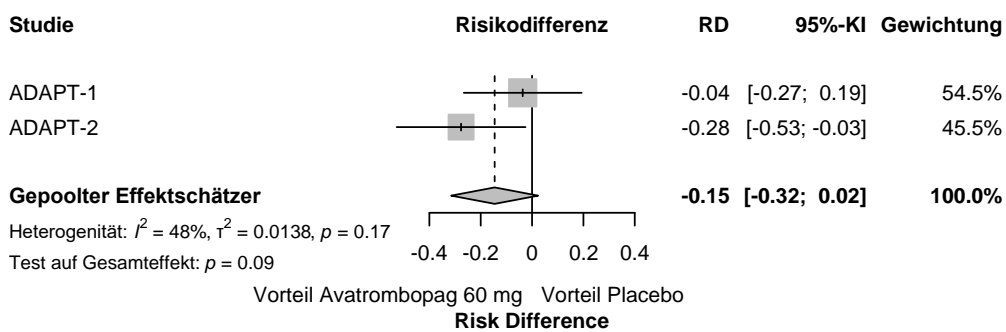


Abbildung 4-225: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: niedrig“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: mittel

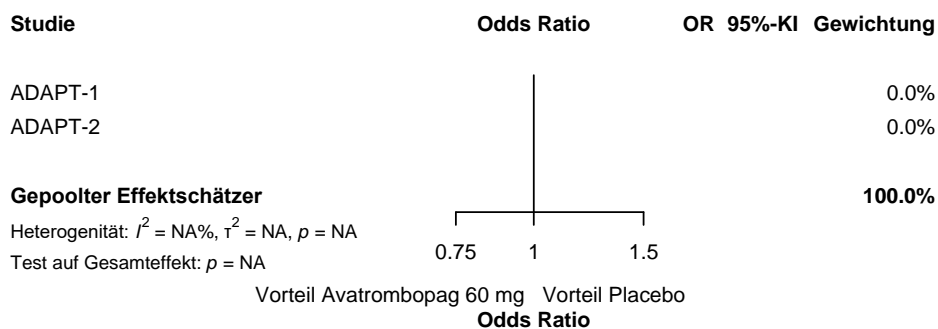


Abbildung 4-226: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: mittel“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

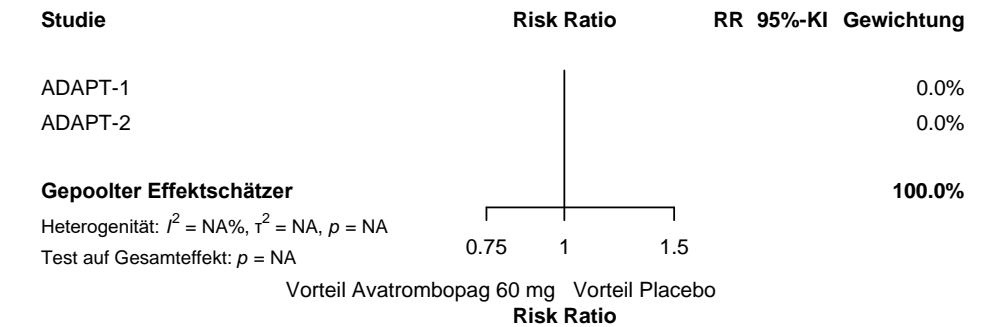


Abbildung 4-227: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: mittel“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

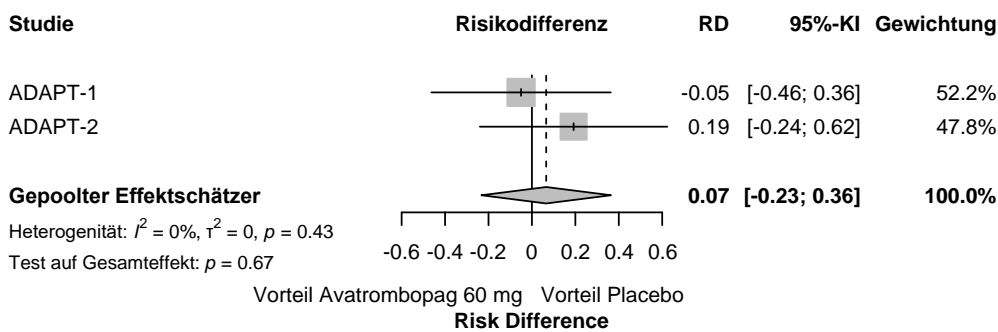


Abbildung 4-228: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: mittel“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: hoch

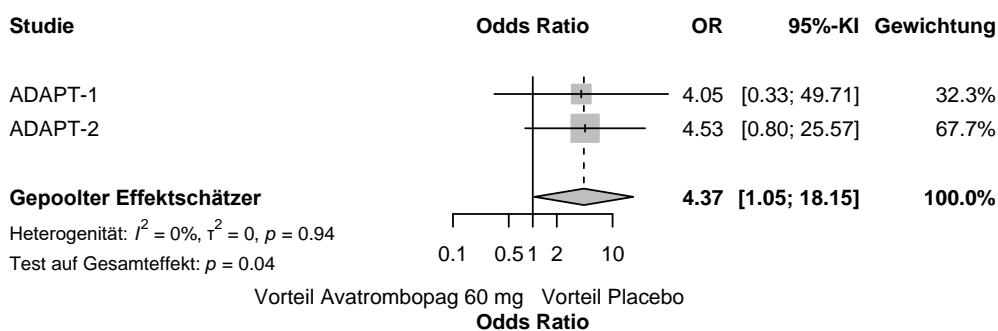


Abbildung 4-229: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: hoch“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

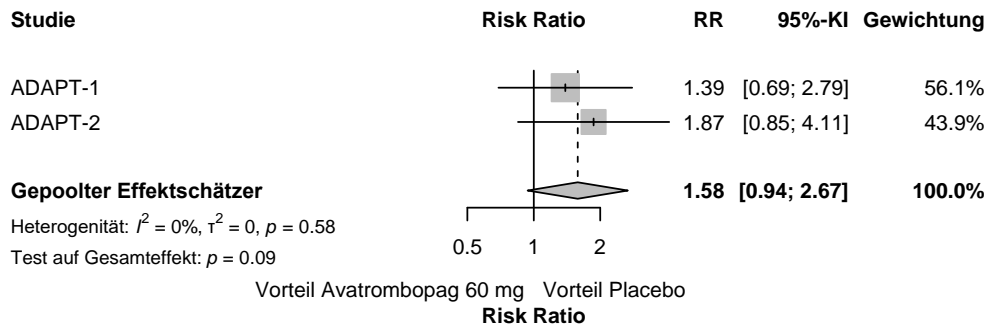


Abbildung 4-230: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: hoch“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

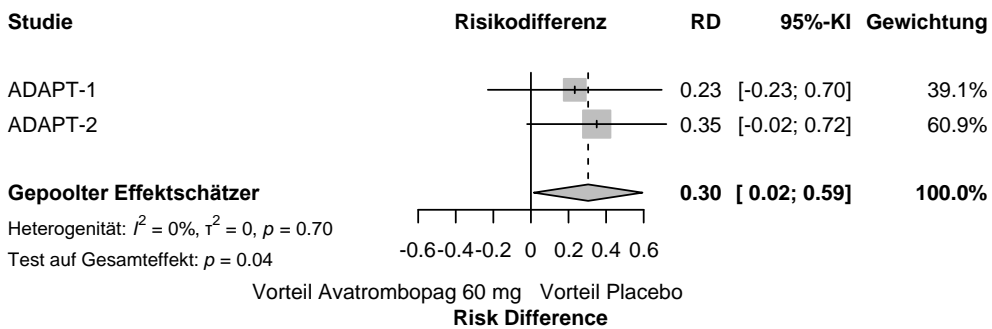


Abbildung 4-231: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: hoch“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

HCC-Status: ja

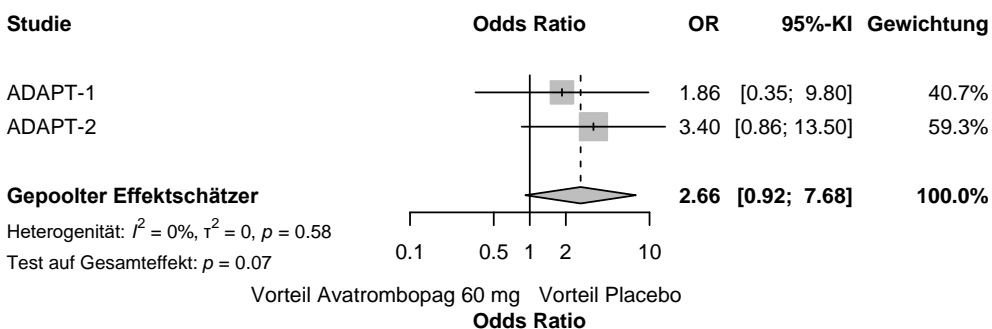


Abbildung 4-232: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Status: ja“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

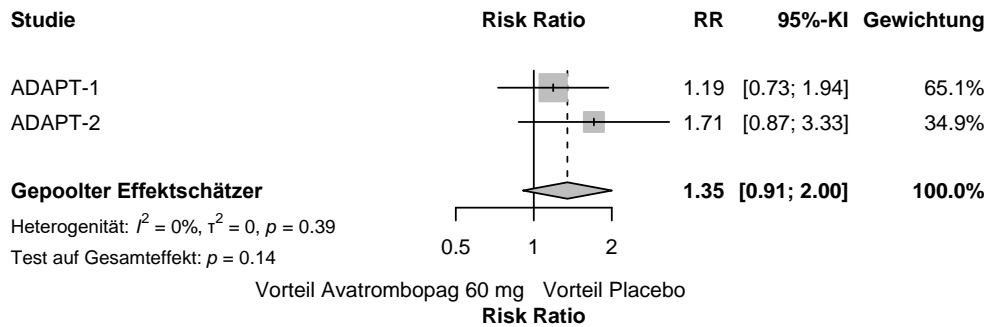


Abbildung 4-233: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Stauts: ja“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

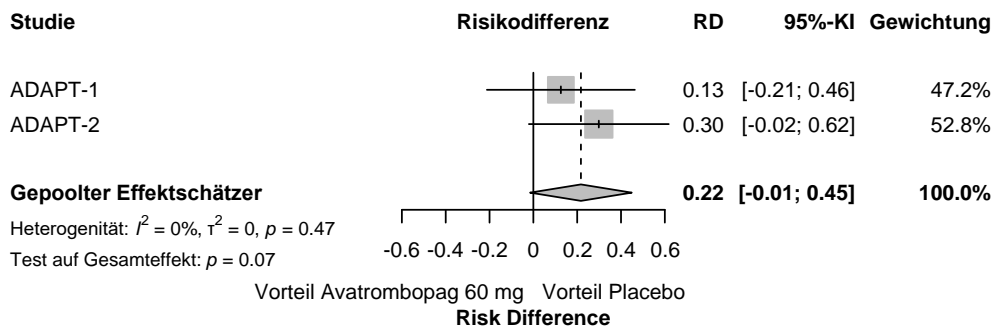


Abbildung 4-234: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Stauts: ja“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

HCC-Status: nein

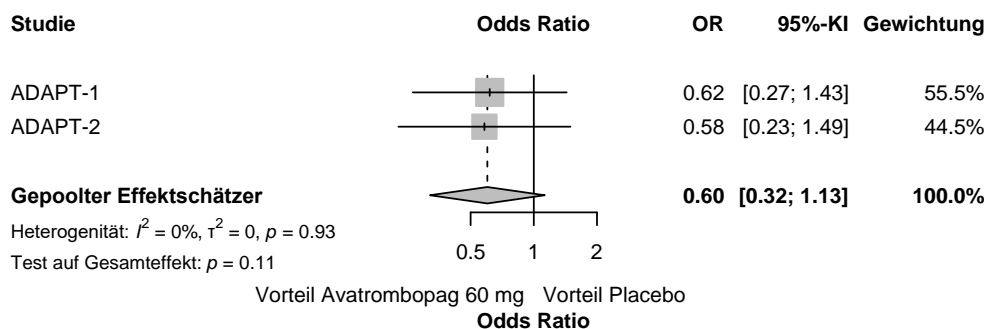


Abbildung 4-235: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Stauts: nein“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

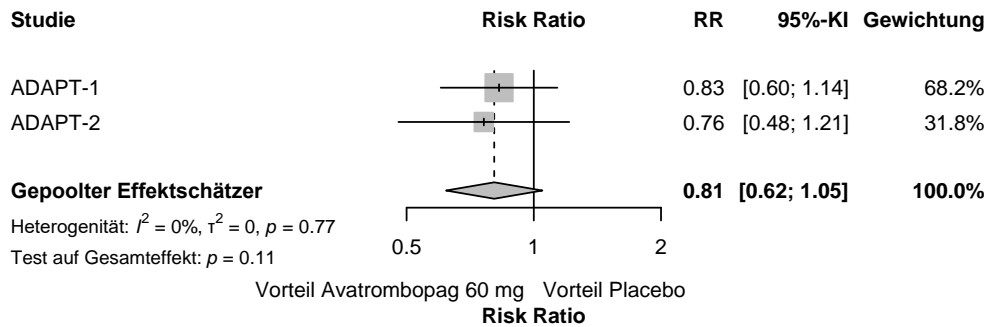


Abbildung 4-236: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Staats: nein“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

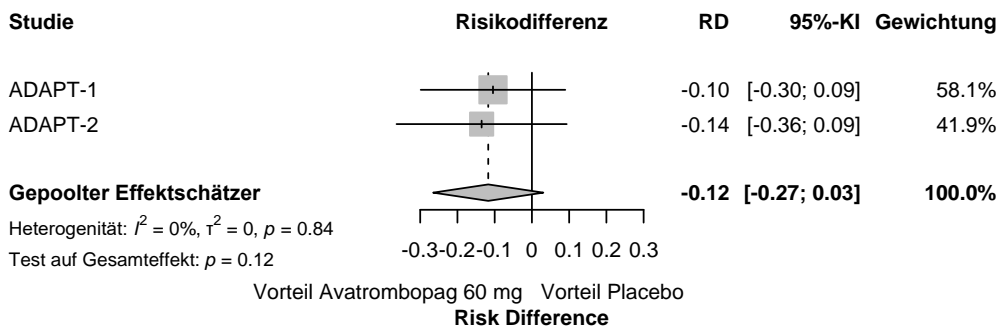


Abbildung 4-237: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Staats: nein“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Nicht schwere UE

Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: niedrig

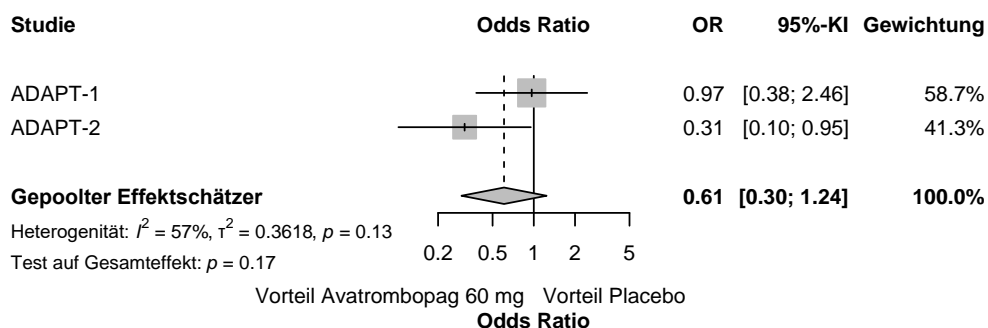


Abbildung 4-238: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: niedrig“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

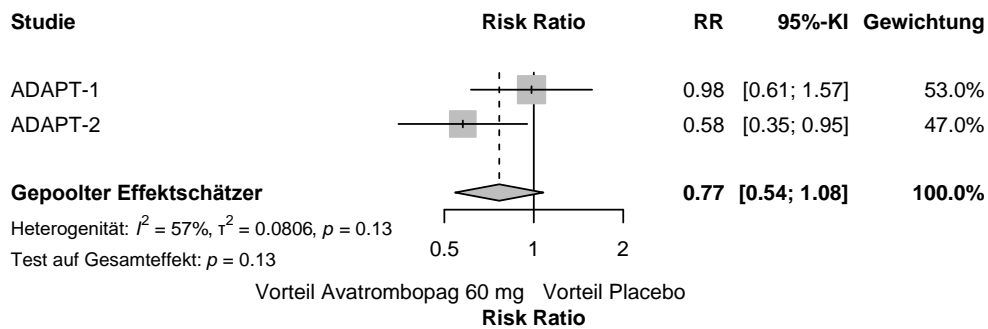


Abbildung 4-239: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: niedrig“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

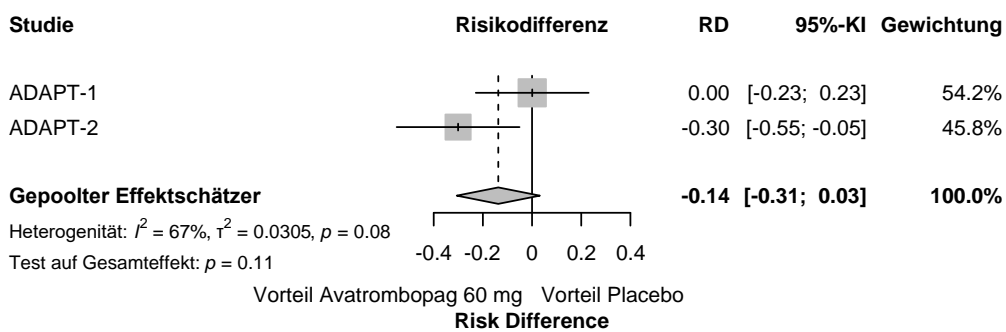


Abbildung 4-240: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: niedrig“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: mittel

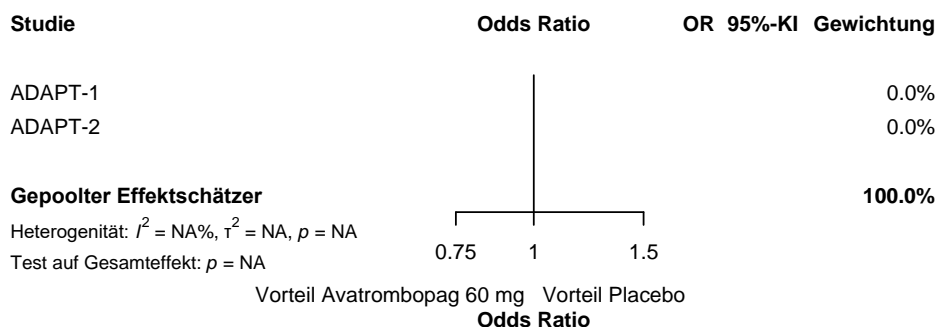


Abbildung 4-241: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: mittel“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

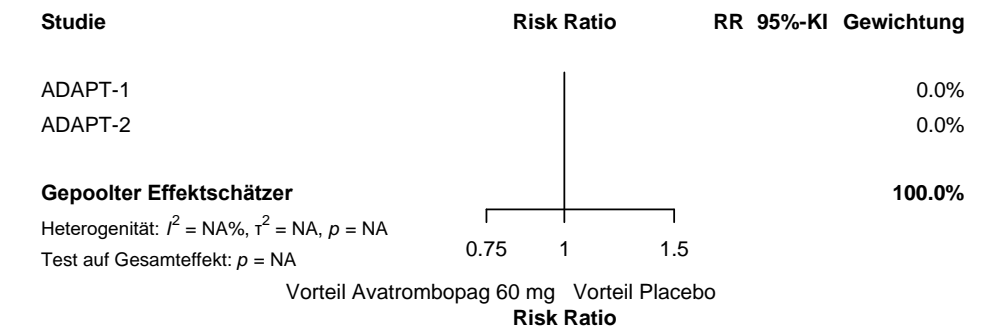


Abbildung 4-242: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: mittel“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

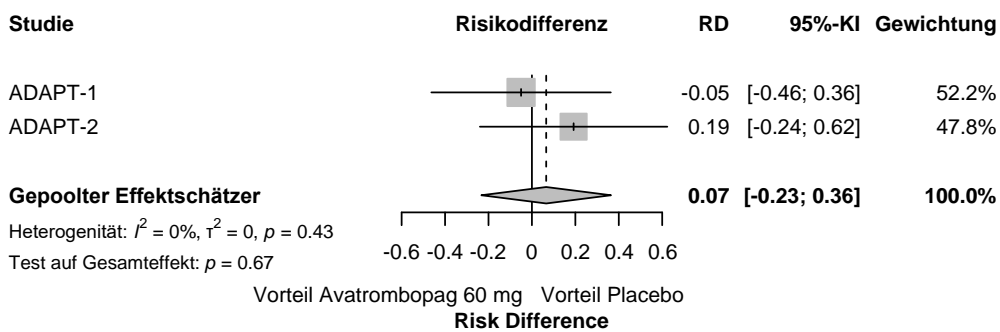


Abbildung 4-243: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: mittel“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: hoch

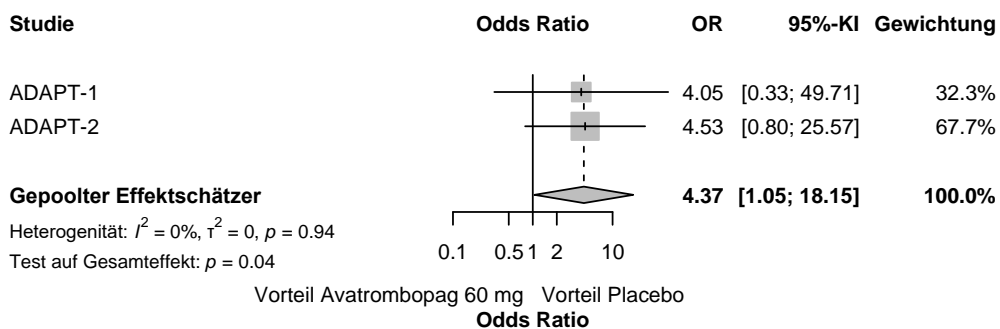


Abbildung 4-244: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: hoch“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

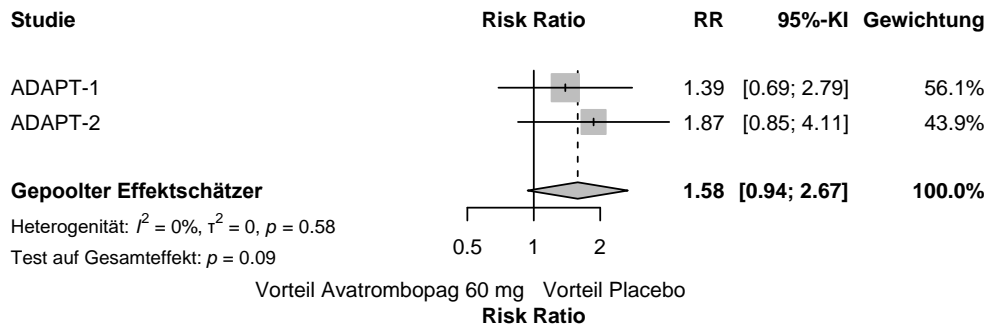


Abbildung 4-245: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: hoch“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

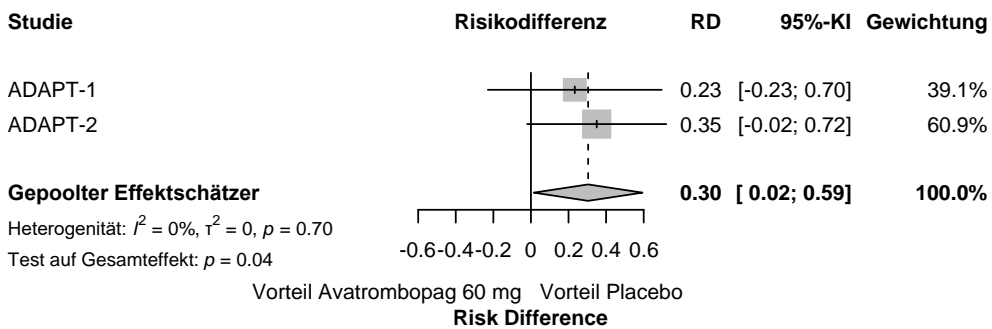


Abbildung 4-246: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: hoch“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

HCC-Status: ja

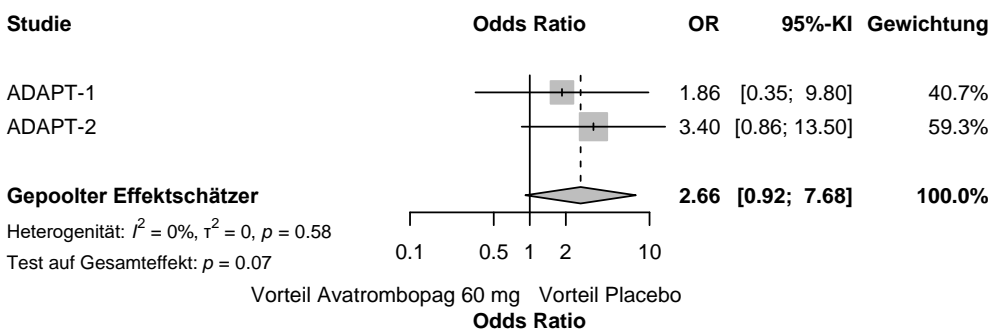


Abbildung 4-247: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – HCC-Status: ja“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

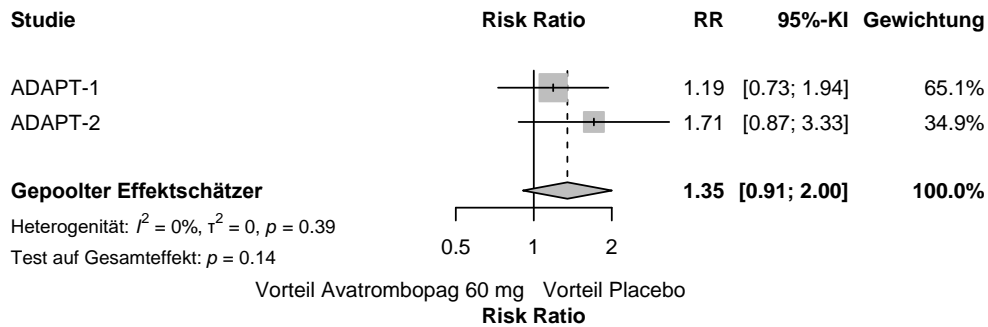


Abbildung 4-248: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – HCC-Status: ja“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

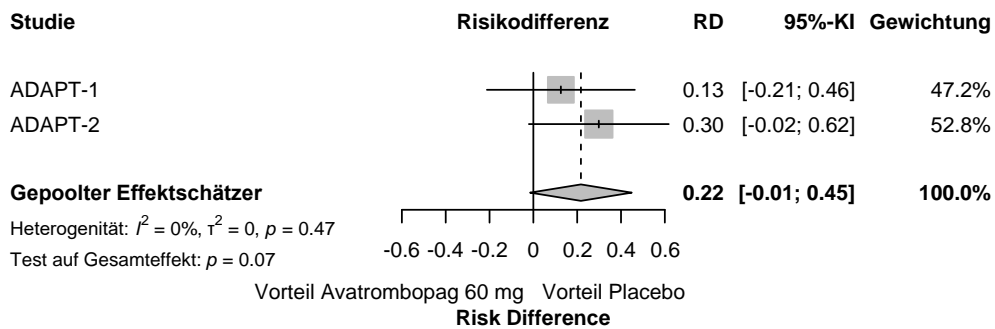


Abbildung 4-249: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – HCC-Status: ja“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

HCC-Status: nein

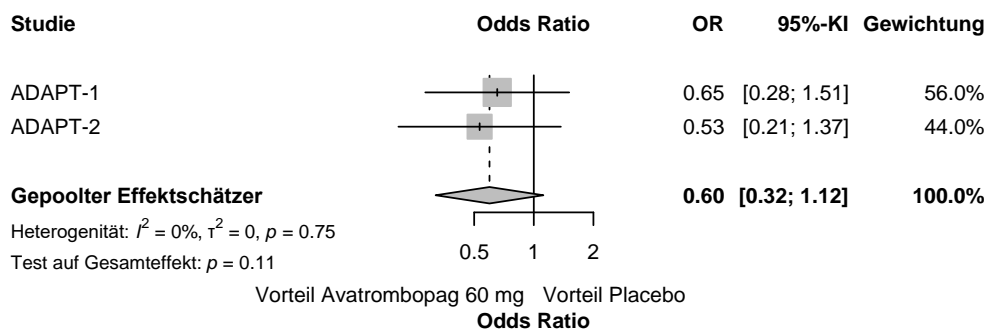


Abbildung 4-250: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – HCC-Status: nein“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

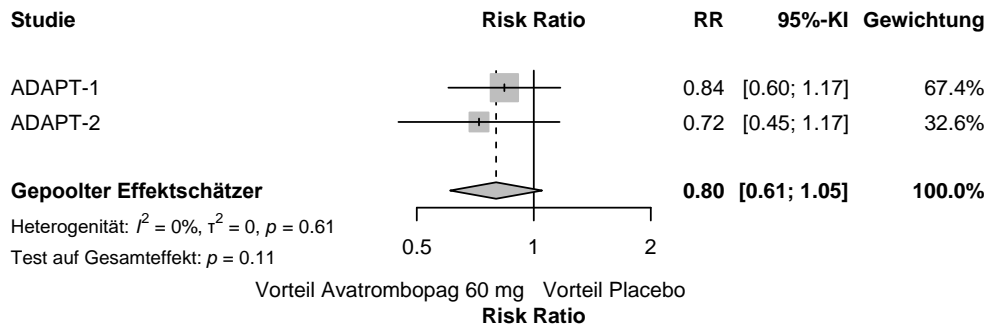


Abbildung 4-251: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – HCC-Status: nein“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

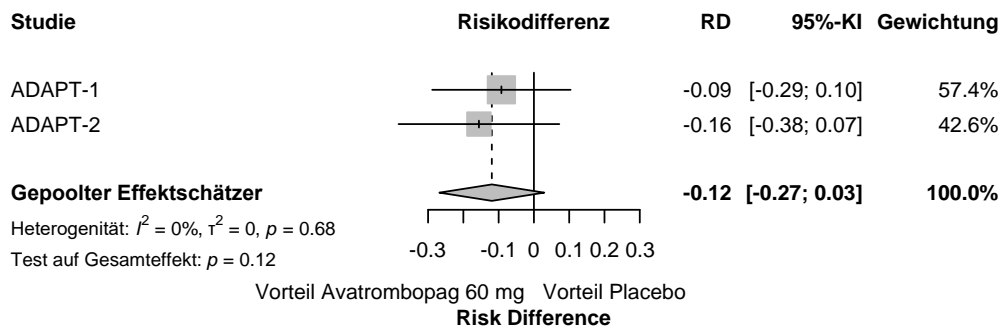


Abbildung 4-252: Subgruppenanalyse für „Nicht schwere UE – HCC-Status: nein“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Sensitivitätsanalyse: UE, unabhängig vom Schweregrad

Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: niedrig

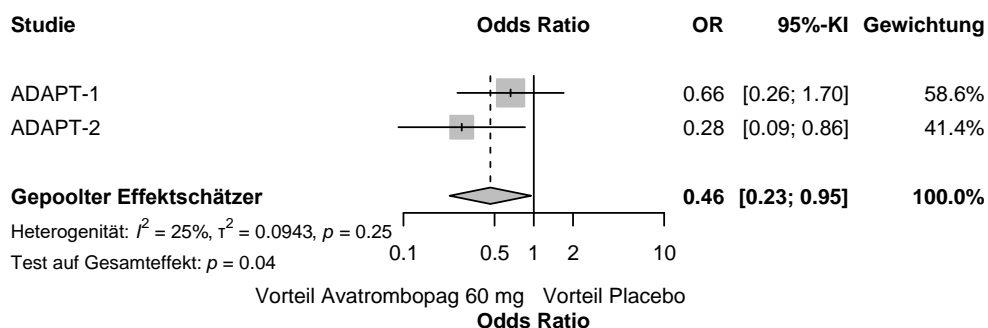


Abbildung 4-253: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: niedrig“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

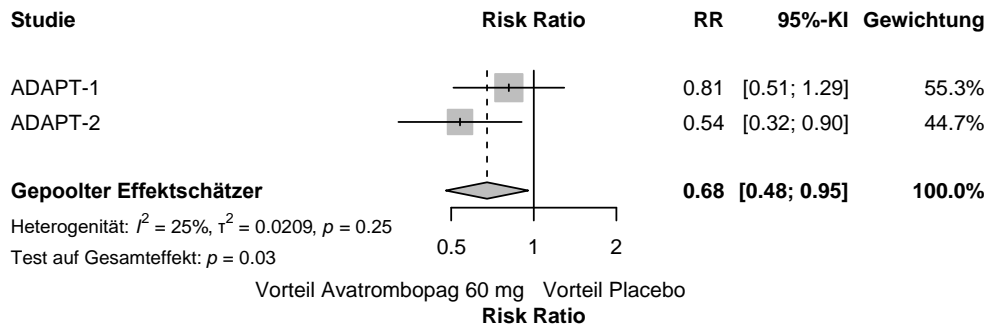


Abbildung 4-254: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: niedrig“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

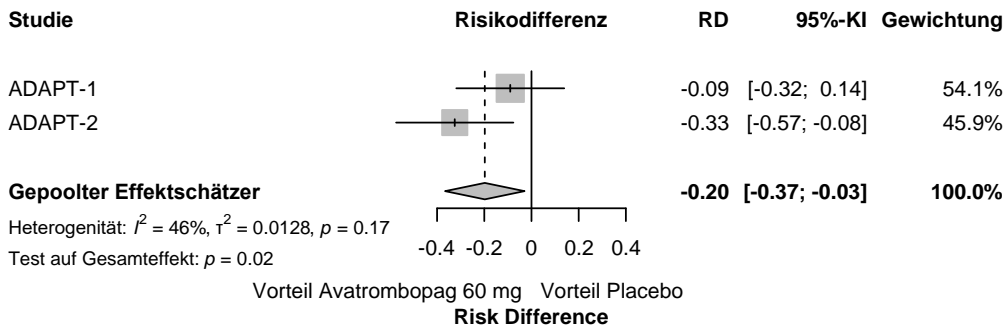


Abbildung 4-255: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: niedrig“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: mittel

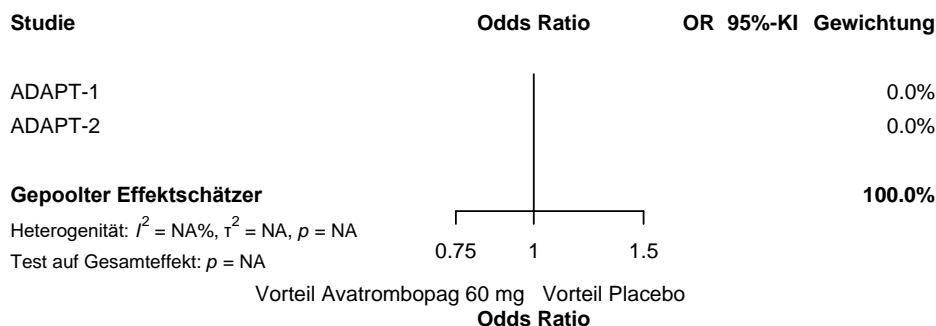


Abbildung 4-256: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: mittel“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

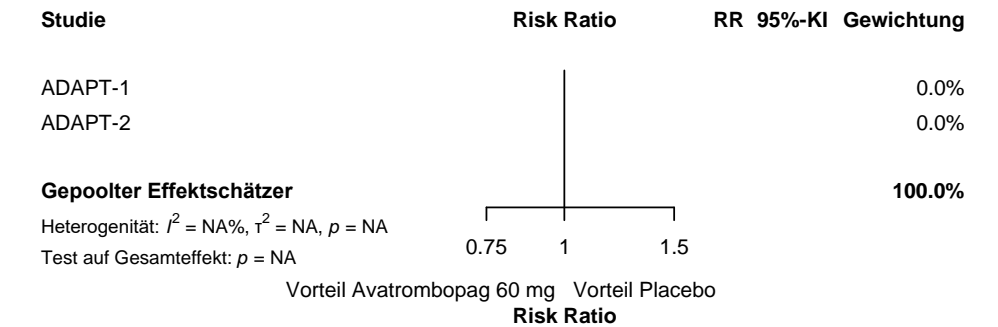


Abbildung 4-257: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: mittel“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

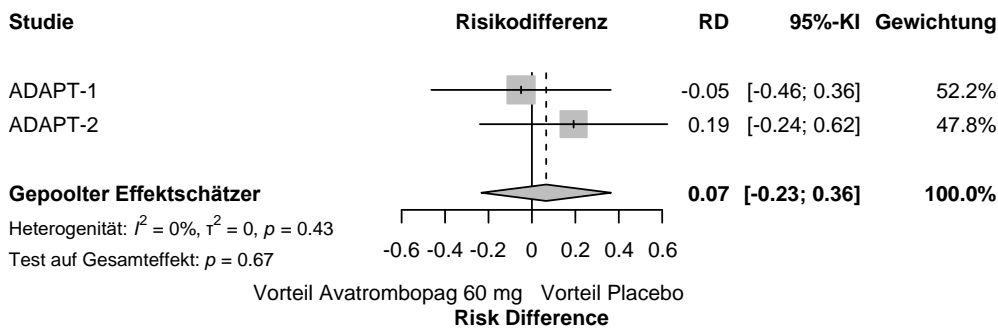


Abbildung 4-258: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: mittel“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: hoch

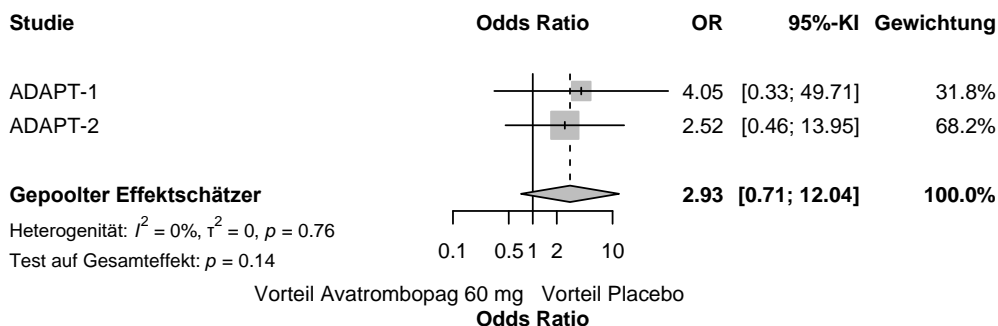


Abbildung 4-259: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: hoch“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

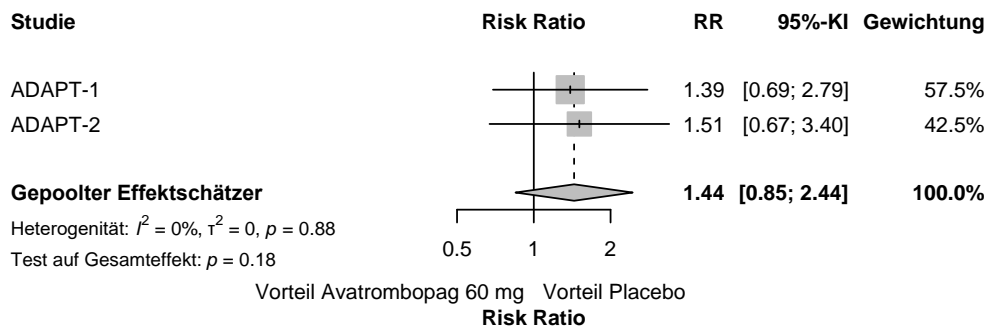


Abbildung 4-260: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: hoch“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

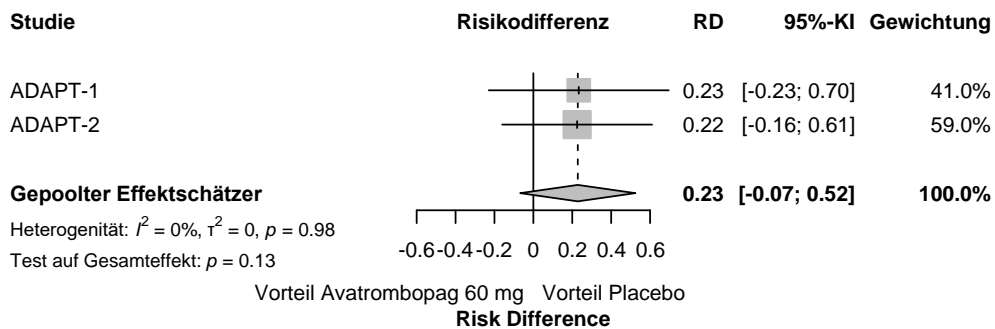


Abbildung 4-261: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko: hoch“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

HCC-Status: ja

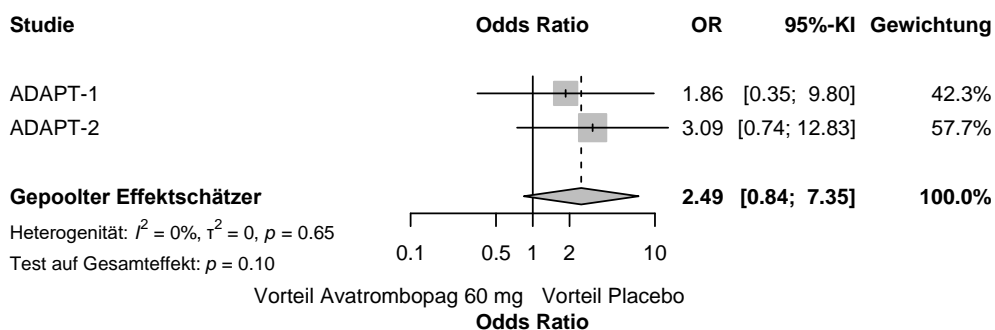


Abbildung 4-262: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Status: ja“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

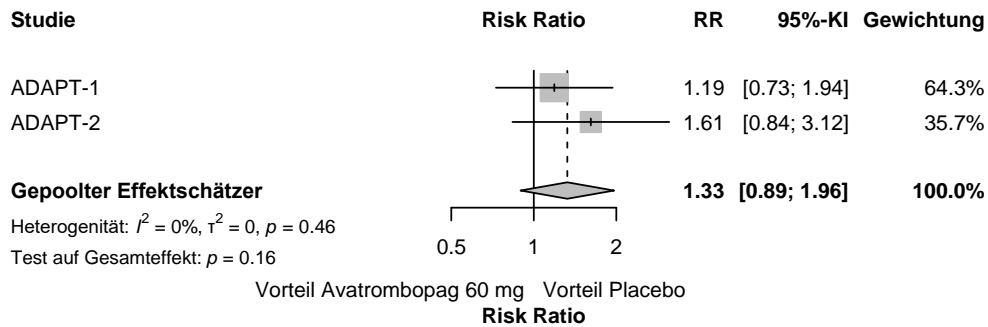


Abbildung 4-263: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Status: ja“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

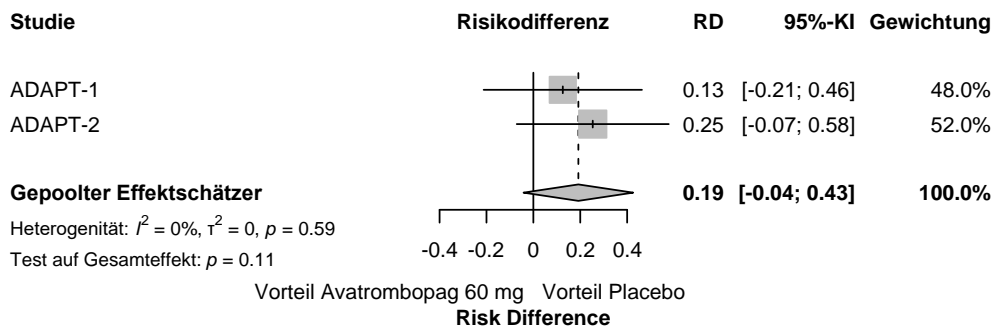


Abbildung 4-264: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Status: ja“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

HCC-Status: nein

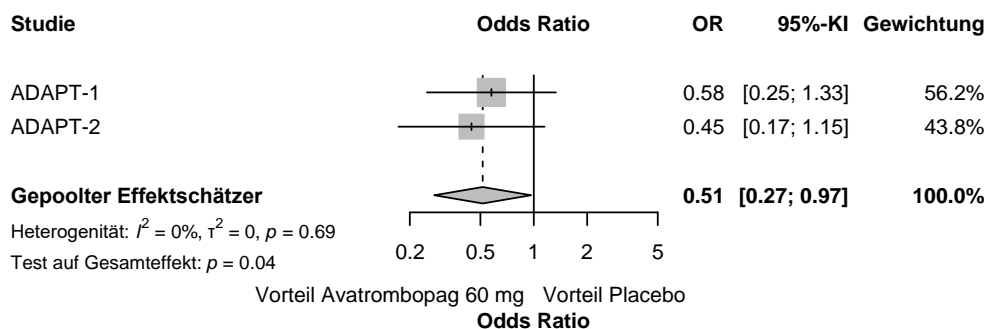


Abbildung 4-265: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Status: nein“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

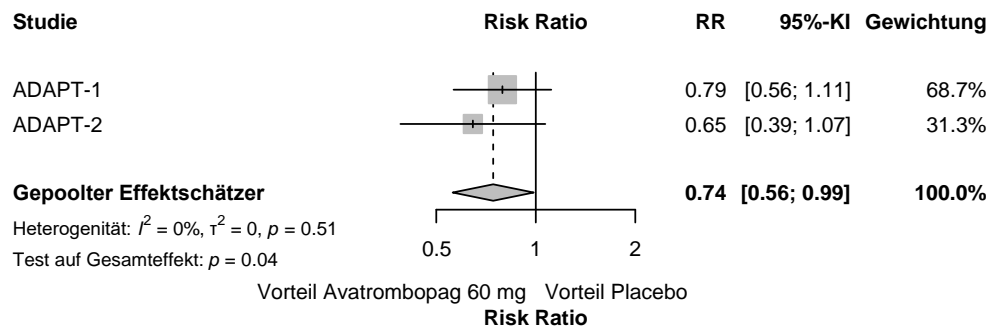


Abbildung 4-266: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Status: nein“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

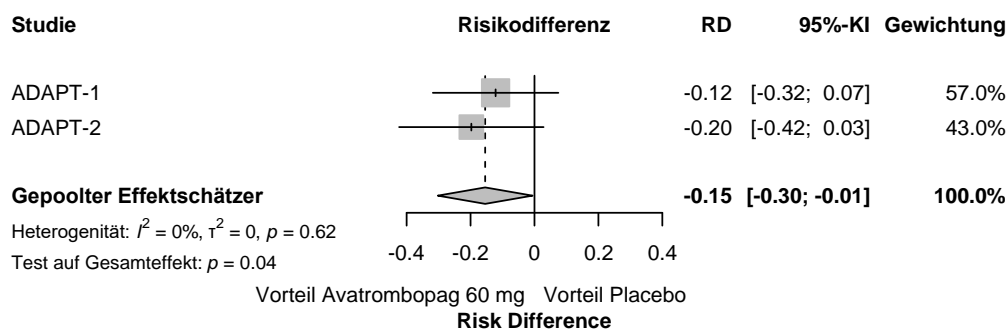


Abbildung 4-267: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – HCC-Status: nein“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Effektschätzer RR der jeweiligen Endpunkte und Subgruppen zusammengefasst. Sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochran's Q-Test geben keinen Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2. Bei der Interpretation der Subgruppenanalysen ist dennoch allgemein zu beachten, dass die Studien nicht für eine solche Analyse gepowert wurden. Für alle Subgruppen und Ausprägungen der hier dargestellten Endpunkte ist der Effektschätzer RR gleichgerichtet. Für die Sensitivitätsanalyse für UE unabhängig vom Schweregrad gibt es außerdem für die Subgruppe mit niedrigem Blutungsrisiko sowie für die Subgruppe mit dem HCC-Status „nein“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag (Abbildung 4-254 und Abbildung 4-266). Insgesamt ist nicht von einer Effektmodifikation durch die Subgruppen „Blutungsrisiko“ und „HCC-Status“ auszugehen, die Ergebnisse sind insgesamt als konsistent mit der Analyse der Gesamtpopulation (Tabelle 4-54 und Tabelle 4-56 sowie Abbildung 4-33, Abbildung 4-36 und Abbildung 4-90) zu werten.

4.3.1.3.2.4.2 Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert zeigt die Subgruppe „Krankheitsursache“ einen statistisch signifikanten Interaktionsterm für die Endpunkte „UE, unabhängig vom Schweregrad“ (Abbildung 4-269 bis Abbildung 4-279) und „Sensitivitätsanalyse: UE, unabhängig vom Schweregrad“ (Abbildung 4-281 bis Abbildung 4-291). Die Ergebnisse werden nachfolgend dargestellt. Für Merkmalsausprägungen, für die weder in der Studie ADAPT-1 noch in der Studie ADAPT-2 Ereignisse berichtet wurden, ist nur die RD abgebildet. Sollten nur wenige Ereignisse aufgetreten sein, kann das stratifizierte OR oder RR unter Umständen nicht berechnet werden. In diesem Fall bilden die Forest Plots nur die Ergebnisse einer Studie ab oder enthalten gegebenenfalls keine Ergebnisse, werden aber aus Gründen der Nachvollziehbarkeit trotzdem dargestellt.

UE, unabhängig vom Schweregrad

Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung

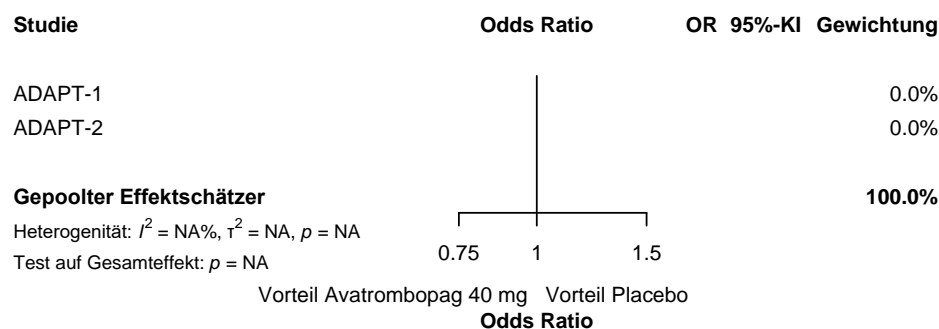


Abbildung 4-268: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

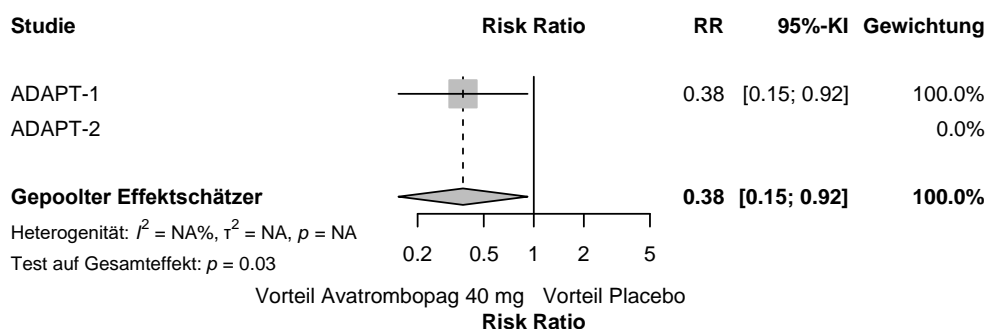


Abbildung 4-269: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

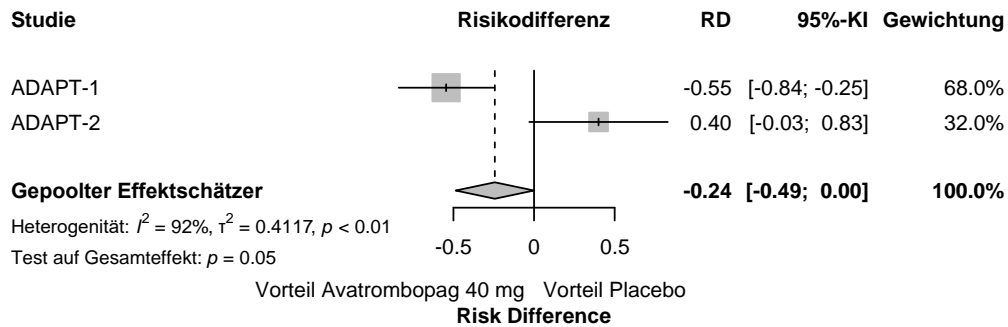


Abbildung 4-270: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis

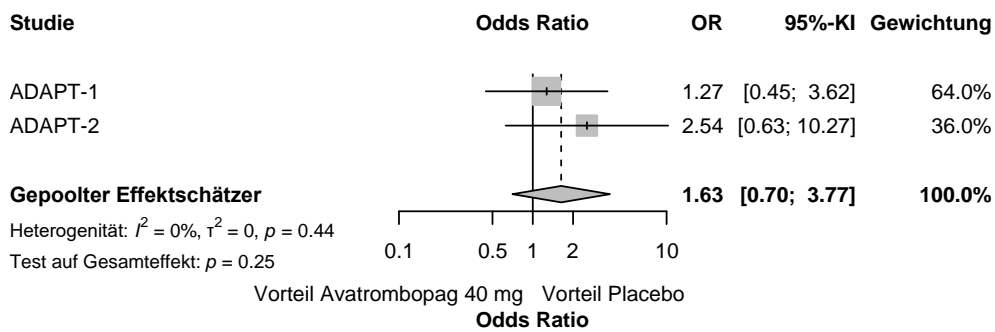


Abbildung 4-271: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

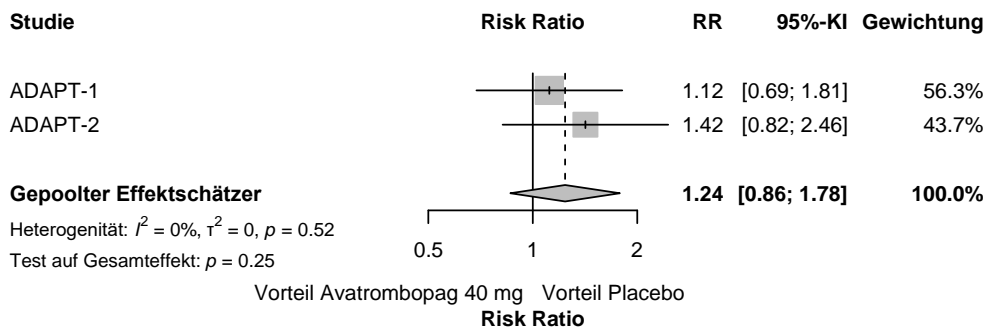


Abbildung 4-272: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

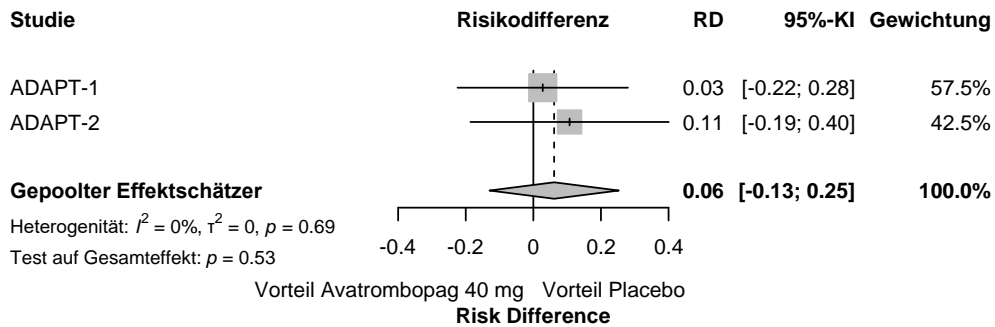


Abbildung 4-273: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Krankheitsursache: NASH

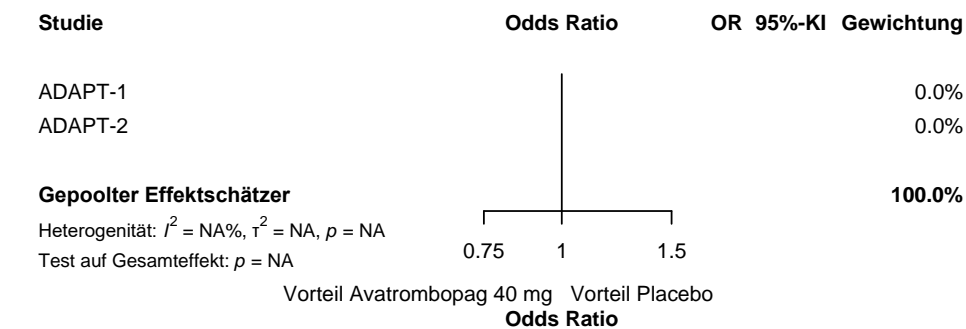


Abbildung 4-274: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: NASH“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

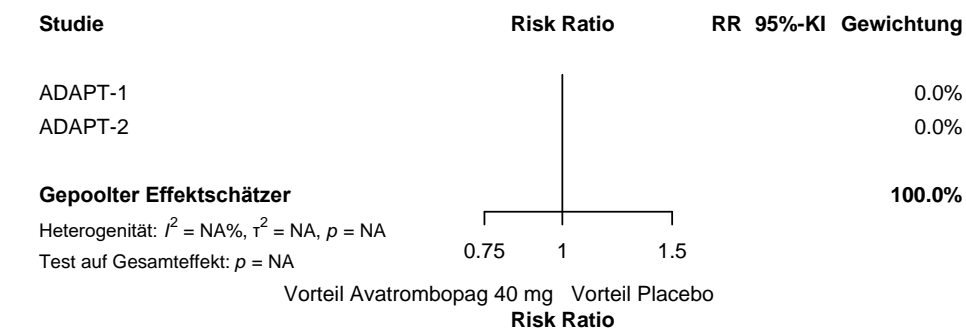


Abbildung 4-275: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: NASH“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

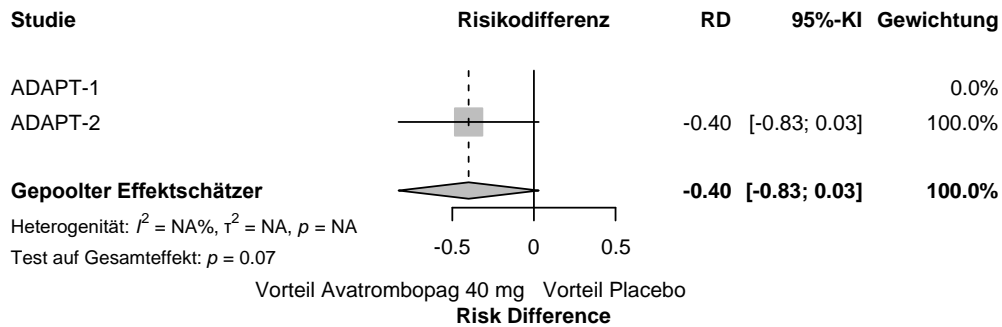


Abbildung 4-276: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: NASH“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Krankheitsursache: andere

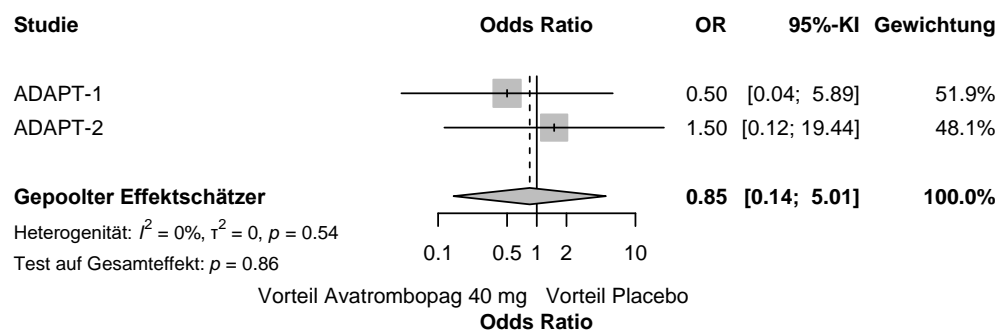


Abbildung 4-277: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: andere“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

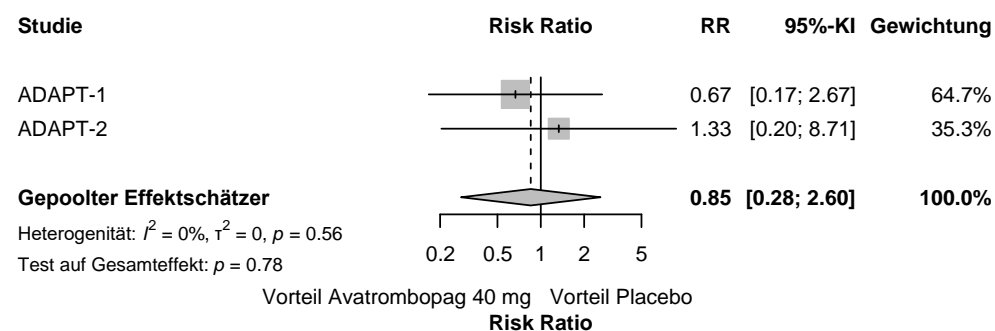


Abbildung 4-278: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: andere“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

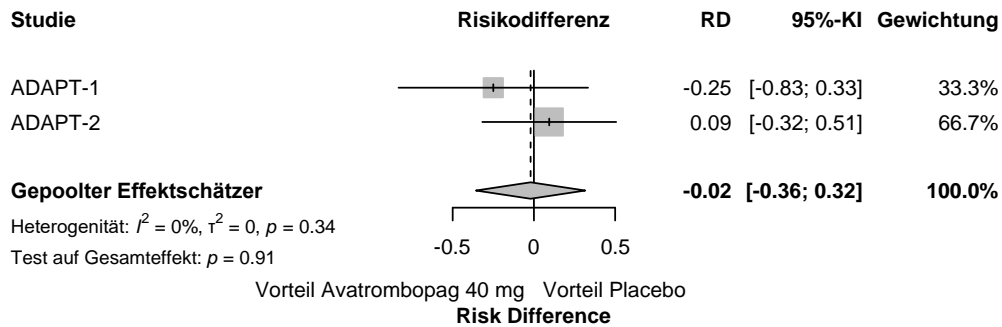


Abbildung 4-279: Subgruppenanalyse für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: andere“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Sensitivitätsanalyse: UE, unabhängig vom Schweregrad

Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung

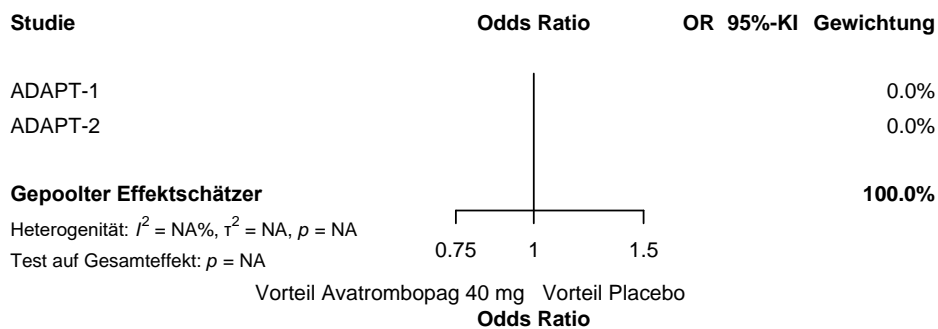


Abbildung 4-280: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

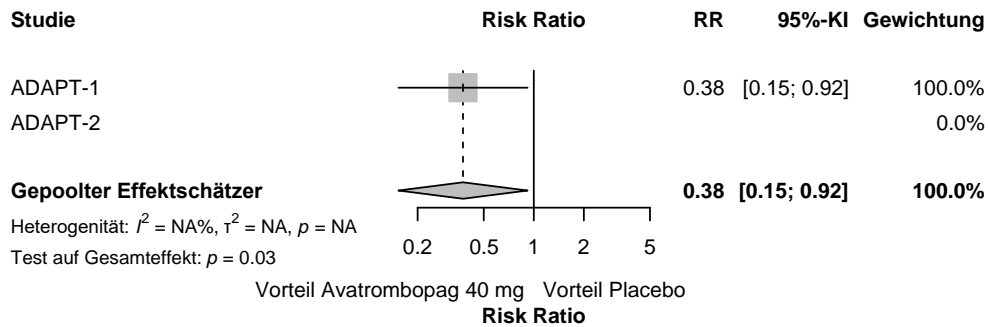


Abbildung 4-281: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

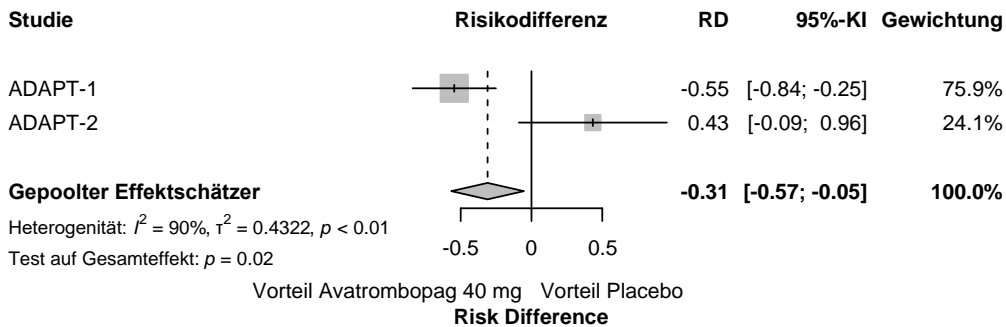


Abbildung 4-282: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis

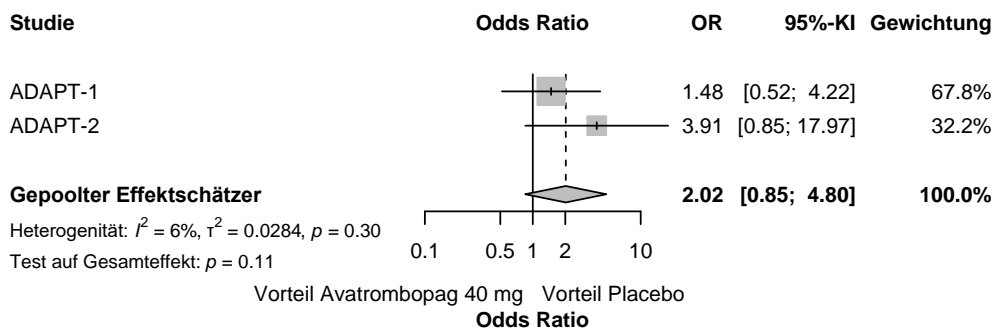


Abbildung 4-283: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

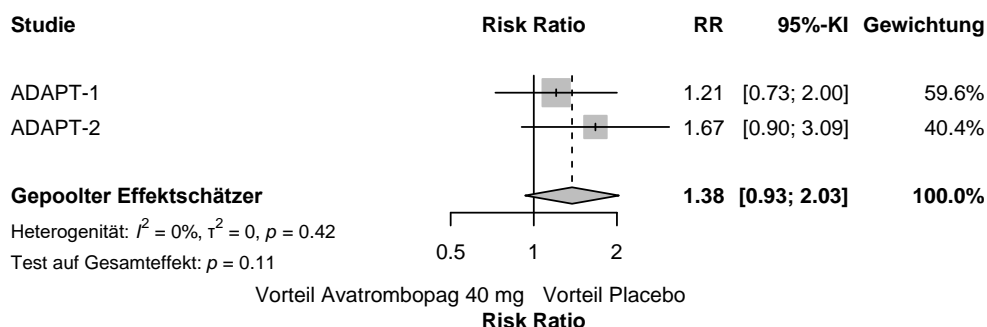


Abbildung 4-284: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

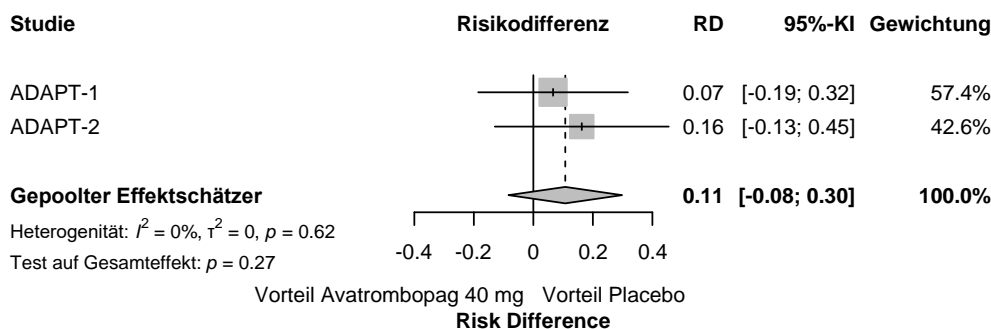


Abbildung 4-285: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Krankheitsursache: NASH

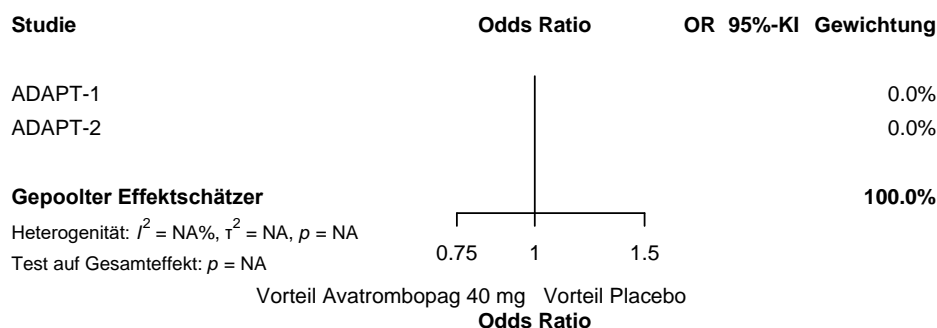


Abbildung 4-286: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: NASH“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

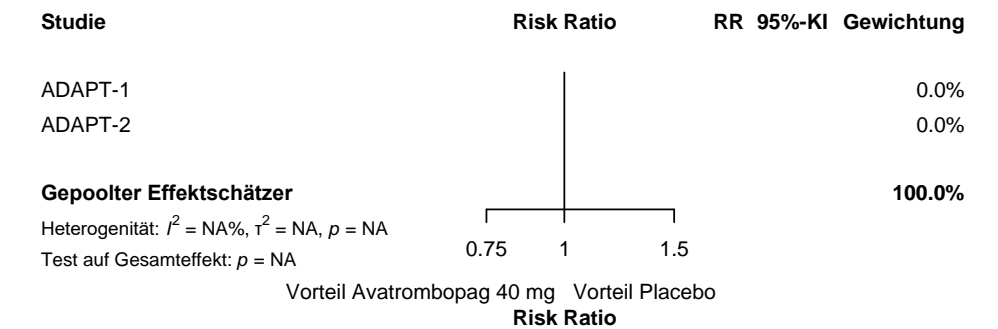


Abbildung 4-287: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: NASH“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

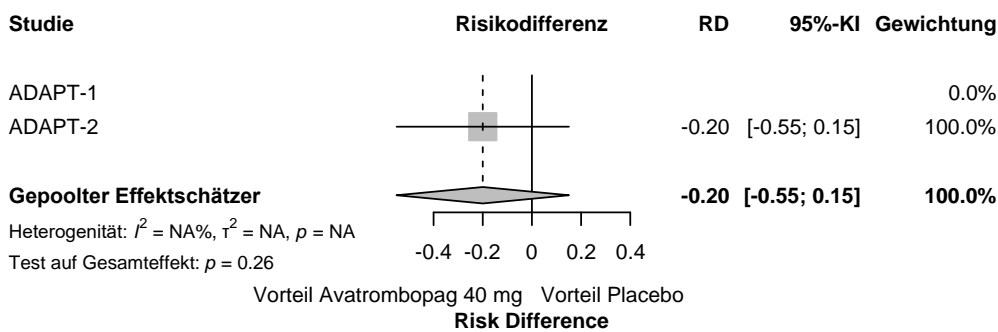


Abbildung 4-288: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: NASH“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Krankheitsursache: andere

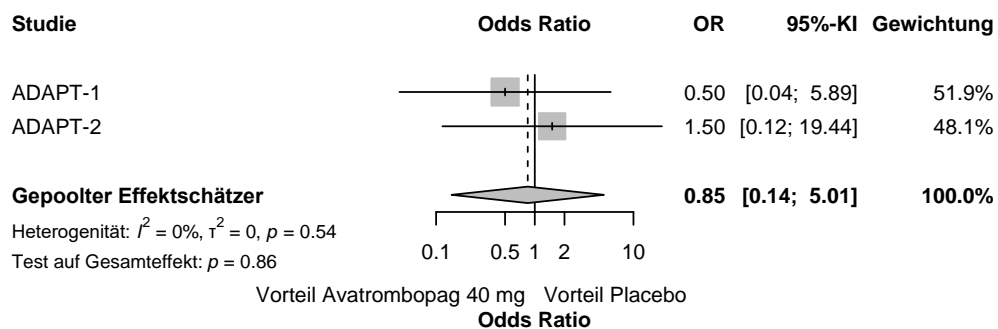


Abbildung 4-289: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: andere“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

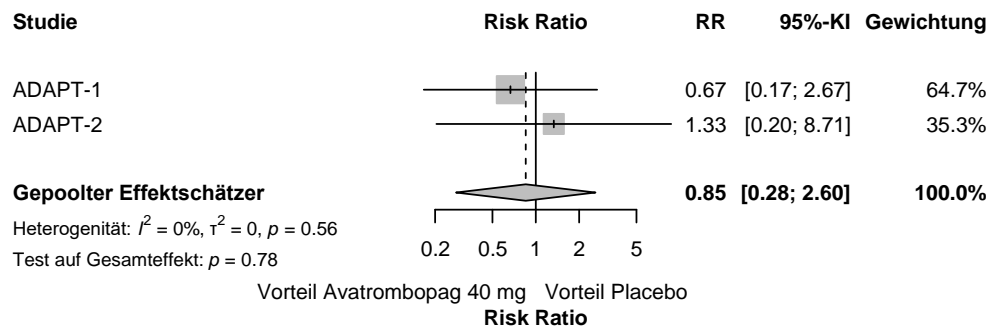


Abbildung 4-290: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: andere“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

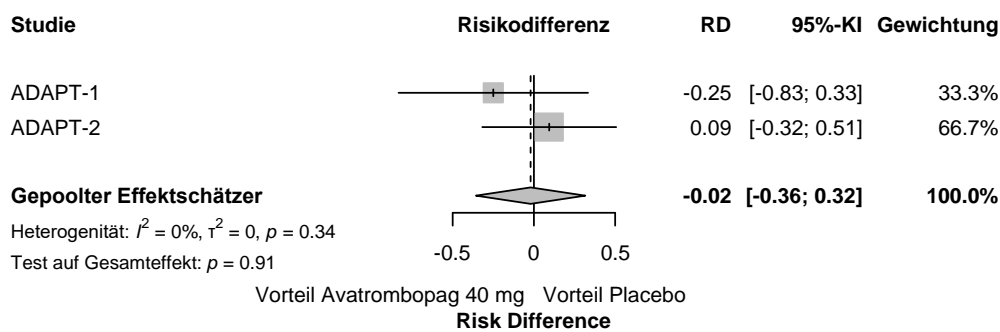


Abbildung 4-291: Subgruppenanalyse für Sensitivitätsanalysen für „UE, unabhängig vom Schweregrad – Krankheitsursache: andere“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Effektschätzer RR der beiden hier dargestellten Endpunkte zusammengefasst. Sowohl das Heterogenitätsmaß I^2 als auch ein Heterogenitätstest basierend auf Cochrans Q-Test geben keinen Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2. Bei der Interpretation der Subgruppenanalysen ist dennoch allgemein zu beachten, dass die Studien nicht für eine solche Analyse gepowert wurden. Mit Ausnahme der Merkmalsausprägung „andere“ für die Subgruppe „Krankheitsursache“ ist der Effektschätzer RR dabei gleichgerichtet, wobei für diese Ausprägung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen sind. Sowohl für UE unabhängig vom Schweregrad als auch für die Sensitivitätsanalyse dieses Endpunktes gibt es einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag für die Merkmalsausprägung „alkoholische Lebererkrankung“ (Abbildung 4-269 und Abbildung 4-281). Allerdings konnte der stratifizierte Effektschätzer RR in beiden Fällen nur für die Studie ADAPT-1 berechnet werden. Insgesamt ist nicht von einer Effektmodifikation durch die Subgruppe „Krankheitsursache“ auszugehen, die Ergebnisse sind insgesamt als konsistent mit der Analyse der Gesamtpopulation (Tabelle 4-54 und Tabelle 4-56 sowie Abbildung 4-42 und Abbildung 4-96) zu werten.

4.3.1.3.2.5 Zusammenfassung

Bei der Interpretation von *post-hoc* berechneten Subgruppenanalysen, die nach den Vorgaben des G-BA durchzuführen sind, ist das Problem des multiplen Testens zu beachten. So sind schon allein aufgrund der hohen Anzahl der *post-hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen bei einem Signifikanzniveau von 0,05 entsprechend viele falsch positive Ergebnisse zu erwarten:

- Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert:
 - Es wurden 198 Subgruppenanalysen *post-hoc* berechnet. Dabei wurden, ebenfalls *post-hoc*, insgesamt 206 Interaktionstests durchgeführt. Auf Basis dieser Interaktionstests sind bei einem Signifikanzniveau von 0,05 entsprechend zehn bis elf falsch positive Ergebnisse zu erwarten.
 - Für acht Subgruppen gibt es mögliche Effektmodifikation auf Basis eines statistisch signifikanten Interaktions-p-Wertes.
 - Geht man davon aus, dass alle durchgeführten Interaktionstests vollständig unabhängig sind, und die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Tests bei 5 % liegt, wäre selbst bei einer vollständigen Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen allein aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 81 % mindestens eine solche Anzahl falsch positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein falsch positiver Test beobachtet würde, beträgt unter diesen Bedingungen 0,0026 %.
- Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert:
 - Es wurden 165 Subgruppenanalysen *post-hoc* berechnet. Dabei wurden, ebenfalls *post-hoc*, insgesamt 173 Interaktionstests durchgeführt. Auf Basis dieser Interaktionstests sind bei einem Signifikanzniveau von 0,05 entsprechend acht bis neun falsch positive Ergebnisse zu erwarten.
 - Für sieben Subgruppen gibt es mögliche Effektmodifikation auf Basis eines statistisch signifikanten Interaktions-p-Wertes.
 - Geht man davon aus, dass alle durchgeführten Interaktionstests vollständig unabhängig sind, und die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Tests bei 5 % liegt, wäre selbst bei einer vollständigen Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen allein aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 77 % mindestens eine solche Anzahl falsch positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein falsch positiver Test beobachtet würde, beträgt unter diesen Bedingungen 0,0140 %.

Dabei ist auch zu beachten, dass die Studien nicht für eine Untersuchung von Subgruppen gepowert waren. Darüber hinaus wurde die Randomisierung in diesen Studien nur für zwei der insgesamt neun hier untersuchten Subgruppen stratifiziert.

Insgesamt gibt es sowohl bei der Betrachtung der einzelnen Subgruppen mit einem positiven Interaktionstest als auch unter Einbeziehung der Konsistenz der Ergebnisse über alle patientenrelevanten Endpunkte hinweg und vor dem Hintergrund der Ergebnisse der Gesamtpopulation keine Hinweise auf eine relevante Effektmodifikation. Auch unter dem Eindruck der

Problematik des multiplen Testens werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen daher insgesamt als Zufallsbefund gewertet.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich auf Basis der 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).

Die für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien umfassen die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2:

- Quellen / Referenzen für die Studie ADAPT-1:
 - Studienbericht [65]
 - Publikationen: Terrault et al. (2018) [38], Xu et al. (2019) [39] und Poordad et al. (2020) [40]
 - Studienregistereinträge [53-57]
- Quellen / Referenzen für die Studie ADAPT-2:
 - Studienbericht [66]
 - Publikationen: Terrault et al. (2018) [38], Xu et al. (2019) [39] und Poordad et al. (2020) [40]
 - Studienregistereinträge [58-64]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.	

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

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

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4-74: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.	

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

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

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.	

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

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

Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

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

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Es werden keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Nutzenbewertung von Avatrombopag zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, beruht auf den pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 sowie deren IPD-Meta-Analyse. Bei ADAPT-1 und ADAPT-2 handelt es sich um Design-identische, globale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studien im Parallelgruppen-Design. Diese Studien entsprechen daher gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV jeweils der Evidenzstufe Ib und weisen folglich den höchsten Evidenzgrad für klinische Studien auf [10].

Gemäß den Erläuterungen in Abschnitt 4.3.1 sowie in Anhang 4-F haben die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 aufgrund ihres niedrigen Verzerrungspotenzials sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene eine hohe Ergebnissicherheit [11].

Zusätzlich zur Darstellung auf Ebene der Einzelstudien wurden die Ergebnisse in einer IPD-Meta-Analyse zusammengefasst. Für kontinuierliche Endpunkte wurde aus methodischen Erwägungen anstatt einer Meta-Analyse eine Analyse der zusammengeführten Datensätze der Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 durchgeführt. Eine detaillierte Darstellung des Studiendesigns sowie der Vergleichbarkeit der Studien und der zugrundeliegenden Methodik der meta-analytischen Zusammenfassung findet sich in Anhang 4-E und in Abschnitt 4.2.5.3. Gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV entspricht die Meta-Analyse der

qualitativ hochwertigen und Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 dem Evidenzgrad 1a [10].

Der Nachweis zum Zusatznutzen von Avatrombopag erfolgt, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich beschrieben, anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Morbidität und Sicherheit. Wie in Abschnitt 4.2.5.1 näher erläutert, stellen die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 eine adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten zVT „Beobachtendes Abwarten“ dar. Dabei sind die Ergebnisse dieser Studien homogen und zeigen bei der meta-analytischen Zusammenfassung statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse.

Auf Basis der hier beschriebenen qualitativ hohen Ergebnissicherheit und den homogenen und auch auf Ebene der Meta-Analyse statistisch signifikanten Effekten ist die Aussagekraft der in diesem Dossier dargestellten Nachweise als Beleg einzustufen [11].

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Avatrombopag (Doptelet®) wird angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist [1]. Am 20.06.2019 hat die Europäische Kommission die Zulassung für Doptelet® in dieser Indikation erteilt [12]. Mit der Zulassung ist der medizinische Nutzen bereits belegt. In dem hier vorliegenden Modul 4 A wird der Zusatznutzen von Avatrombopag bei der Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“ [2] dargestellt.

Invasive Prozeduren sind ein regelhafter Bestandteil des klinischen Managements von Patienten mit einer CLD [13-15]. Dabei haben diese Patienten im Fall einer schweren Thrombozytopenie ein erhöhtes Blutungsrisiko, wenn sie sich einer invasiven Prozedur unterziehen [16]. Dieses erhöhte Blutungsrisiko kann wiederum dazu führen, dass eigentlich notwendige Prozeduren nicht durchgeführt werden können [13, 17, 18] oder im Falle einer Blutung einer Notfallbehandlung bzw. eines weiteren Eingriffs bedürfen [19].

Wie in verschiedenen nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen und der gängigen deutschen Praxis folgend, werden Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie und einer CLD im Bedarfsfall nicht nur intra- und postoperativ mit Thrombozytenkonzentraten oder anderen akuten Rettungsmaßnahmen, sondern regelmäßig auch prophylaktisch mit Thrombozytenkonzentraten versorgt [3-9]. Diese prophylaktische Gabe von Thrombozytenkonzentrat stellt die primäre Säule des prophylaktischen und perioperativen Blutungsmanagements zur Vermeidung einer intra- oder postoperativen Blutung dar. Dazu erfolgt eine präoperative Einschätzung des Blutungsrisikos unter Berücksichtigung der Schwere des Eingriffs, der Thrombozytenwerte und des klinischen Allgemeinzustandes des Patienten [3, 9]. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit der Blutplättchen werden die Patienten in der Regel am Tag des Eingriffs transfundiert [20]. Diese Behandlung stellt zwar den bisherigen Versorgungsstandard dar [3, 4], unterliegt jedoch Limitationen bei Wirksamkeit, Sicherheit und Verfügbarkeit [21-32].

So sind bei der Behandlung der Patienten mit Thrombozytenkonzentrat vor allem Transfusions-assoziierte Komplikationen einschließlich viraler oder bakterieller Infektionen zu bedenken [21, 24, 32]. Zu den verzögert auftretenden Nebenwirkungen zählen Virusinfektionen mit Hepatitis-Viren oder HIV, welche sich trotz Testung der Thrombozytenkonzentrate nicht vollständig ausschließen lassen [3, 25]. Darüber hinaus ist ein immunologisch bedingter Refraktärzustand des Patienten gegenüber der Behandlung mit Thrombozytenkonzentrat mit bis zu 50 % eine der häufigsten Komplikationen bei wiederholten Transfusionen [21-23, 25]. Auch infolge einer Refraktärität kann es, über das allgemeine Blutungsrisiko von Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie hinaus, trotz prophylaktisch oder akut verabreichter Thrombozytentransfusionen zu schweren unkontrollierten Blutungen im Rahmen eines invasiven Eingriffs kommen [14, 21].

Zudem ist, auch aufgrund der kurzen Haltbarkeit, eine adäquate Versorgung mit aus Blutspenden gewonnenem Thrombozytenkonzentrat nicht generell gegeben. So stellt beispielsweise die DGHO fest, dass ein Engpass sowohl für eine flächendeckende als auch für eine zeitlich kontinuierliche Versorgung mit Pool-Präparaten besteht [26]. Dieser Umstand wird durch besondere Situationen wie beispielsweise die Corona-Pandemie, im Rahmen derer

bereits über zunehmende Knappheit von Blutkonserven berichtet wurde, noch weiter verschärft [27]. Transfusionsmediziner sprechen von einer Krise [28], und Krankenhäuser erhalten derzeit 60 % weniger Blut als bestellt [29]. Die Herausforderungen der Versorgung mit Blutprodukten ist dabei nicht auf die Corona-Pandemie beschränkt; so führte beispielsweise schon in den 1980er Jahren die zunehmende Verbreitung der HIV-Infektion zu einem erhöhten Risiko bei der Anwendung von Blutprodukten [30]. Es ist daher nicht auszuschließen, dass andere Erkrankungen oder Umstände auch in der Zukunft zu ähnlichen Herausforderungen bei der Versorgung mit Blutprodukten führen.

Ein sorgfältiger und effizienter Umgang mit den vorhandenen Blutspenden ist somit grundsätzlich notwendig, um möglichen Engpässen vorzubeugen. Vor diesem Hintergrund wurde bereits im Jahr 2019, d. h. vor Zuspitzung durch die Corona-Pandemie, das patientenzentrierte klinische Konzept *Patient Blood Management* (PBM) entwickelt, welches verschiedene Einzelmaßnahmen für Krankenhäuser für den Umgang mit Blutprodukten vorsieht [31]. Das Ziel des PBM ist die vermehrte Nutzung fremdblutsparender Maßnahmen und ein rationaler Einsatz von Blutprodukten mit dem Ziel einer höheren Behandlungssicherheit für die Patienten sowie der Vermeidung von Engpässen. Dieser Bedarf an blutsparenden Maßnahmen bzw. alternativen, Blutprodukte-sparenden Therapieoptionen spielt in einem Gesundheitssystem, bei dem demografisch begründet langfristig abnehmende Blutspenden vorhergesagt werden [28], eine zunehmend wichtige Rolle. Vor diesem Hintergrund sind Blutprodukte-sparende Therapiemöglichkeiten, wie beispielsweise eine Therapie mit Avatrombopag sie darstellt, als versorgungsrelevant zu betrachten.

Angesichts der hier beschriebenen Limitationen vor allem in Bezug auf die Sicherheit und Verfügbarkeit von Thrombozytenkonzentraten besteht daher insgesamt ein hoher medizinischer Bedarf der Zielpopulation für eine orale, schnell verfügbare und gleichzeitig sichere Therapiealternative zu der prophylaktischen Gabe von Thrombozytenkonzentraten [21]. Dieser Bedarf kann nun durch Avatrombopag gedeckt werden. Als TRA ahmt Avatrombopag die biologische Wirkung des körpereigenen Zytokins TPO nach [33, 34] und stimuliert dadurch die Neubildung von Thrombozyten.

Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Avatrombopag bei der Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, erfolgt auf Basis der in diesem Nutzendossier beschriebenen Evidenz für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit (Tabelle 4-81). Eine unmittelbare Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in diesem Anwendungsgebiet ist nicht anwendbar, da Avatrombopag nur zur Kurzzeitbehandlung für fünf Tage eingenommen wird. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden nachfolgend sowohl für die Design-identischen pivotalen Phase III-Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 als auch für die meta-analytische Zusammenfassung dieser Studien dargestellt.

Tabelle 4-81: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Avatrombopag bei der Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist

Kohorte	Effektschätzer		
	ADAPT-1	ADAPT-2	Meta-Analyse
Mortalität			
Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erhoben. In den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 wurden insgesamt drei Todesfälle (zwei Fälle unter Avatrombopag, ein Fall unter Placebo) berichtet, die als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend klassifiziert wurden.			
Morbidität			
Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen			
Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten			
< 40 × 10 ⁹ /L	RR: 2,83 [1,66; 4,83] p-Wert: < 0,0001	RR: 1,97 [1,26; 3,07] p-Wert: 0,0006	RR: 2,29 [1,62; 3,22] p-Wert: < 0,0001
≥ 40 bis < 50 × 10 ⁹ /L	RR: 2,36 [1,52; 3,67] p-Wert: < 0,0001	RR: 2,72 [1,66; 4,45] p-Wert: < 0,0001	RR: 2,51 [1,81; 3,49] p-Wert: < 0,0001
Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten			
< 40 × 10 ⁹ /L	RR: 2,83 [1,66; 4,83] p-Wert: < 0,0001	RR: 2,01 [1,29; 3,13] p-Wert: 0,0004	RR: 2,31 [1,64; 3,25] p-Wert: < 0,0001
≥ 40 bis < 50 × 10 ⁹ /L	R: 2,36 [1,52; 3,67] p-Wert: < 0,0001	RR: 2,76 [1,68; 4,53] p-Wert: < 0,0001	RR: 2,53 [1,82; 3,52] p-Wert: < 0,0001
Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten			
< 40 × 10 ⁹ /L	RR: 1,16 [0,99; 1,36] p-Wert: 0,0290	RR: 1,01 [0,92; 1,12] p-Wert: 0,7801	RR: 1,05 [0,97; 1,14] p-Wert: 0,2170
≥ 40 bis < 50 × 10 ⁹ /L	RR: 1,06 [0,94; 1,19] p-Wert: 0,2916	RR: 1,12 [0,97; 1,29] p-Wert: 0,0575	RR: 1,08 [0,99; 1,19] p-Wert: 0,0911
Änderung der Thrombozytenwerte			
Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte ≥ 50 × 10 ⁹ /L erreicht hatten			
< 40 × 10 ⁹ /L	RR: 16,37 [4,19; 64,03] p-Wert: < 0,0001	RR: 9,63 [3,17; 29,24] p-Wert: < 0,0001	RR: 11,90 [5,03; 28,15] p-Wert: < 0,0001
≥ 40 bis < 50 × 10 ⁹ /L	RR: 4,18 [2,14; 8,17] p-Wert: < 0,0001	RR: 2,42 [1,57; 3,74] p-Wert: < 0,0001	RR: 2,85 [1,98; 4,10] p-Wert: < 0,0001

Kohorte	Effektschätzer		
	ADAPT-1	ADAPT-2	Meta-Analyse
Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs (LOCF)			
< 40 × 10 ⁹ /L	HL: 27,50 [22,50; 32,50] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,48 [1,09; 1,88]	HL: 25,44 [19,50; 32,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,41 [0,99; 1,83]	HL: 26,50 [23,00; 30,50] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,46 [1,17; 1,75]
≥ 40 bis < 50 × 10 ⁹ /L	HL: 33,00 [25,50; 41,50] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,57 [1,08; 2,06]	HL: 36,25 [25,50; 45,50] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,39 [0,91; 1,86]	HL: 34,50 [27,50; 41,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,46 [1,12; 1,80]
Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite (ohne Imputation)			
Visite 4 (Tag des Eingriffs)			
< 40 × 10 ⁹ /L	HL: 29,28 [24,50; 34,50] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,59 [1,17; 2,01]	HL: 26,22 [20,50; 33,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,43 [0,99; 1,86]	HL: 28,00 [24,00; 32,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,52 [1,22; 1,83]
≥ 40 bis < 50 × 10 ⁹ /L	HL: 33,50 [26,00; 42,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,65 [1,15; 2,16]	HL: 37,50 [27,00; 47,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,42 [0,93; 1,92]	HL: 35,50 [29,00; 42,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,52 [1,17; 1,87]
Visite 5 (sieben Tage nach dem Eingriff)			
< 40 × 10 ⁹ /L	HL: 12,00 [6,00; 19,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 0,76 [0,35; 1,18]	HL: 7,00 [1,50; 13,00] p-Wert: 0,0140 SMD: 0,40 [-0,02; 0,81]	HL: 9,50 [5,50; 14,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 0,49 [0,20; 0,78]
≥ 40 bis < 50 × 10 ⁹ /L	HL: 10,50 [6,50; 15,50] p-Wert: < 0,0001 SMD: 0,87 [0,41; 1,33]	HL: 11,00 [4,50; 20,25] p-Wert: 0,0015 SMD: 0,59 [0,13; 1,05]	HL: 10,50 [6,50; 15,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 0,68 [0,35; 1,00]
Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte ≥ 50 × 10 ⁹ /L, ≥ 75 × 10 ⁹ /L oder ≥ 200 × 10 ⁹ /L zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten (ohne Imputation)			
Visite 4 (Tag des Eingriffs)			
Thrombozytenwerte ≥ 50 × 10 ⁹ /L			
< 40 × 10 ⁹ /L	RR: 16,22 [4,16; 63,27] p-Wert: < 0,0001	RR: 9,30 [3,10; 27,97] p-Wert: < 0,0001	RR: 11,59 [4,92; 27,28] p-Wert: < 0,0001
≥ 40 bis < 50 × 10 ⁹ /L	RR: 3,89 [2,05; 7,40] p-Wert: < 0,0001	RR: 2,25 [1,48; 3,41] p-Wert: < 0,0001	RR: 2,64 [1,86; 3,75] p-Wert: < 0,0001
Thrombozytenwerte ≥ 75 × 10 ⁹ /L			
< 40 × 10 ⁹ /L	RR: N/E RD: 0,24 [0,14; 0,33] p-Wert: 0,0007	RR: 10,69 [1,49; 76,63] RD: 0,24 [0,13; 0,36] p-Wert: 0,0016	RR: 10,69 [1,49; 76,63] p-Wert: 0,0184 RD: 0,24 [0,17; 0,31] p-Wert: < 0,0001
≥ 40 bis < 50 × 10 ⁹ /L	RR: 18,24 [2,47; 134,54] p-Wert: < 0,0001	RR: 10,28 [2,60; 40,75] p-Wert: < 0,0001	RR: 12,37 [3,98; 38,43] p-Wert: < 0,0001

Kohorte	Effektschätzer		
	ADAPT-1	ADAPT-2	Meta-Analyse
Visite 5 (sieben Tage nach dem Eingriff)			
Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$			
$< 40 \times 10^9/L$	RR: 3,31 [1,28; 8,56] p-Wert: 0,0040	RR: 2,16 [1,13; 4,13] p-Wert: 0,0096	RR: 2,47 [1,45; 4,23] p-Wert: 0,0009
≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$	RR: 2,86 [1,45; 5,65] p-Wert: 0,0002	RR: 1,36 [0,99; 1,86] p-Wert: 0,0294	RR: 1,55 [1,16; 2,06] p-Wert: 0,0027
Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$			
$< 40 \times 10^9/L$	RR: 3,23 [0,47; 22,09] p-Wert: 0,2027	RR: 3,08 [0,39; 23,94] p-Wert: 0,2569	RR: 3,16 [0,78; 12,84] p-Wert: 0,1082
≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$	RR: 6,00 [0,67; 53,52] p-Wert: 0,0543	RR: 3,64 [1,18; 11,22] p-Wert: 0,0103	RR: 4,04 [1,49; 11,00] p-Wert: 0,0062
Thrombozytenwerte $\geq 200 \times 10^9/L$ wurden über den gesamten Studienverlauf hinweg nur bei insgesamt drei Studienteilnehmern unter Avatrombopag beobachtet, wobei dieser Anstieg vorübergehend und die betroffenen Studienteilnehmer asymptomatisch waren.			
Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen			
Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO Blutungsskala oder der BARC-Skala			
Für diesen Endpunkt liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor; der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis ist vergleichsweise gering. Ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht zu erwarten, da die Studienteilnehmer im Bedarfsfall Thrombozytentransfusionen erhielten. Dabei ist der Anteil der Studienteilnehmer, die im relevanten Zeitraum von der Randomisierung bis zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff eine Thrombozytentransfusion erhielten, in der Avatrombopag-Gruppe signifikant kleiner im Vergleich zur Placebo-Gruppe.			
Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff			
$< 40 \times 10^9/L$	RR: 0,90 [0,23; 3,55] RD: -0,01 [-0,09; 0,08] p-Wert: 0,8845	RR: N/E RD: 0,01 [-0,01; 0,04] p-Wert: 0,4334	RR: 0,90 [0,23; 3,55] p-Wert: 0,8835 RD: 0,01 [-0,01; 0,04] p-Wert: 0,3662
≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$	RR: 0,67 [0,04; 10,19] p-Wert: 0,7711	RR: 0,28 [0,04; 2,27] p-Wert: 0,2278	RR: 0,39 [0,07; 2,03] p-Wert: 0,2621
Sicherheit			
UE differenziert nach Schweregrad			
UE, unabhängig vom Schweregrad			
$< 40 \times 10^9/L$	RR: 0,93 [0,71; 1,21] p-Wert: 0,5820	RR: 1,01 [0,69; 1,46] p-Wert: 0,9772	RR: 0,95 [0,77; 1,18] p-Wert: 0,6597
≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$	RR: 0,99 [0,67; 1,48] p-Wert: 0,9729	RR: 1,17 [0,72; 1,87] p-Wert: 0,5200	RR: 1,06 [0,78; 1,44] p-Wert: 0,7055

Kohorte	Effektschätzer		
	ADAPT-1	ADAPT-2	Meta-Analyse
Nicht schwere UE			
< 40 × 10 ⁹ /L	RR: 0,94 [0,71; 1,24] p-Wert: 0,6632	RR: 0,98 [0,67; 1,43] p-Wert: 0,9067	RR: 0,95 [0,76; 1,19] p-Wert: 0,6694
≥ 40 bis < 50 × 10 ⁹ /L	RR: 0,89 [0,58; 1,34] p-Wert: 0,5739	RR: 1,30 [0,77; 2,20] p-Wert: 0,3166	RR: 1,03 [0,74; 1,42] p-Wert: 0,8799
Schwere UE			
< 40 × 10 ⁹ /L	RR: 0,48 [0,19; 1,23] p-Wert: 0,1240	RR: 0,92 [0,27; 3,14] p-Wert: 0,8914	RR: 0,61 [0,29; 1,29] p-Wert: 0,1954
≥ 40 bis < 50 × 10 ⁹ /L	RR: N/E RD: 0,17 [0,08; 0,27] p-Wert: 0,0129	RR: 0,97 [0,30; 3,09] RD: 0,00 [-0,14; 0,14] p-Wert: 0,9585	RR: 0,97 [0,30; 3,09] p-Wert: 0,9576 RD: 0,12 [0,04; 0,20] p-Wert: 0,0041
SUE			
SUE (Gesamtraten)			
< 40 × 10 ⁹ /L	RR: 0,49 [0,22; 1,09] p-Wert: 0,0754	RR: 0,61 [0,04; 9,41] p-Wert: 0,7254	RR: 0,50 [0,23; 1,07] p-Wert: 0,0750
≥ 40 bis < 50 × 10 ⁹ /L	RR: 4,91 [0,62; 38,70] p-Wert: 0,0866	RR: 0,54 [0,04; 7,18] p-Wert: 0,6384	RR: 2,08 [0,41; 10,43] p-Wert: 0,3734
SUE – SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
< 40 × 10 ⁹ /L	RR: 0,18 [0,04; 0,86] RD: -0,10 [-0,20; -0,00] p-Wert: 0,0162	RR: N/A p-Wert: N/A RD: N/A	RR: 0,18 [0,04; 0,86] p-Wert: 0,0320 RD: -0,10 [-0,20; -0,00] p-Wert: 0,0413
Therapieabbrüche aufgrund von UE			
< 40 × 10 ⁹ /L	RR: N/E RD: 0,02 [-0,01; 0,05] p-Wert: 0,3038	RR: N/A RD: N/A p-Wert: N/A	RR: N/E p-Wert: N/E RD: 0,02 [-0,01; 0,05] p-Wert: 0,1526
≥ 40 bis < 50 × 10 ⁹ /L	RR: N/A p-Wert: N/A	RR: N/A p-Wert: N/A	RR: N/A p-Wert: N/A
Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE			
In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert zeigen sich durchweg numerische Vorteile, für als schwerwiegend klassifizierte Ereignisse ist die RD statistisch signifikant zugunsten von Avatrombopag (p-Wert: 0,0367). Schwerwiegende Transfusionsreaktionen wurden dabei nur in der Placebo-Gruppe der Studie ADAPT-1 beschrieben. In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.			
AESI			
Der Anteil der Studienteilnehmer mit einem AESI (Wiederauftreten einer Thrombozytopenie, thromboembolische Ereignisse oder Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4) ist gering, es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.			

Kohorte	Effektschätzer		
	ADAPT-1	ADAPT-2	Meta-Analyse
<p>Anmerkungen und Abkürzungen:</p> <p>Dargestellt sind generell die Hauptanalysen aller Endpunkte, wobei der Fokus für die explorativen Endpunkte zur Änderung der Thrombozytenwerte auf den wesentlichen Zeitpunkten (Tag des Eingriffs, sieben Tage nach dem Eingriff) liegt. Für unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC und PT werden nur die Ereignisse gelistet, die auf Ebene der Meta-Analyse berechnet wurden, und für die ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt für das RR vorliegt.</p> <p>Für binäre Effektschätzer ist generell das RR inkl. 95 %-KI und p-Wert dargestellt, für kontinuierliche Endpunkte der HL inkl. 95 %-KI und p-Wert sowie die SMD basierend auf dem Hedges' g inkl. 95 %-KI. Konnte im Falle eines binären Endpunktes das RR nicht berechnet werden, wird zusätzlich die RD aufgeführt. Für kontinuierliche Endpunkte wurde aus methodischen Erwägungen anstatt einer Meta-Analyse eine Analyse der zusammengeführten Datensätze der Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 durchgeführt. Thrombozytenwerte werden angegeben als Wert $\times 10^9/L$.</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (<i>Adverse Event of Special Interest</i>); HL: Hodges-Lehmann-Schätzer; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>); N/A: Nicht anwendbar (<i>Not Applicable</i>); N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>); PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: <i>World Health Organization</i></p>			

Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erhoben. In den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 hatten insgesamt zwei Studienteilnehmer unter Avatrombopag und ein Studienteilnehmer unter Placebo ein tödlich verlaufendes SUE, keiner dieser Todesfälle steht in einem Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Morbidität

Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen

Die prophylaktische Gabe von Thrombozytenkonzentrat stellt die primäre Säule des prophylaktischen und perioperativen Blutungsmanagements zur Vermeidung einer intra- oder postoperativen Blutung dar. Diese Behandlung stellt zwar den bisherigen Versorgungsstandard dar [3, 4], unterliegt jedoch Limitationen bei Wirksamkeit, Sicherheit und Verfügbarkeit [21-32]. Wie im Folgenden erläutert, ist die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen daher aus mehrfacher Hinsicht direkt patientenrelevant.

Zum einen gilt es, Thrombozytentransfusionen zu vermeiden, um Transfusions-assoziierte Komplikationen zu verhindern [3, 21, 24, 25, 32] und keine Refraktärität des Patienten gegenüber Thrombozytenkonzentraten herbeizuführen [14, 21-23, 25]. Darüber hinaus bedingt eine Thrombozytentransfusion je nach Eingriff das zusätzliche Legen eines Zugangs, einen möglicherweise längeren Krankenhausaufenthalt und gegebenenfalls mit der Transfusion verbundene Schmerzen. Dazu kommt, dass Patienten Transfusionen von Blutkomponenten von Fremdspendern im Extremfall ablehnen oder solche Spenden aufgrund von Sicherheitsbedenken als belastend empfinden können. Auch aufgrund dieser Aspekte ist eine Reduktion von Thrombozytentransfusionen als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.

Zum anderen sind Thrombozytenkonzentrate nur begrenzt verfügbar. Es gibt einen Engpass sowohl für eine flächendeckende als auch für eine zeitlich kontinuierliche Versorgung mit Pool-Präparaten [26]. Dieser Umstand wird durch besondere Situationen wie beispielsweise die Corona-Pandemie noch weiter verschärft [27-29]. Es ist nicht auszuschließen, dass andere Infektionskrankheiten oder Umstände [30] auch in der Zukunft zu ähnlichen Herausforderungen bei der Versorgung mit Blutprodukten führen. Ein sorgfältiger und effizienter Umgang mit den vorhandenen Blutspenden ist somit grundsätzlich notwendig, um möglichen Engpässen vorzubeugen, und wird bereits durch entsprechende Initiativen umgesetzt [28, 31]. Vor diesem Hintergrund sind Blutprodukte-sparende Therapiemöglichkeiten, wie beispielsweise eine Therapie mit Avatrombopag sie darstellt, als versorgungsrelevant zu betrachten.

Darüber hinaus ist auch die Vermeidung von Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen direkt patientenrelevant, da solche Rettungsmaßnahmen und insbesondere weitere invasive Eingriffe zur Eindämmung einer intra- oder postoperativen Blutung ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellen. Auch in Zusammenhang mit der kurzen Halbwertszeit der Thrombozyten ermöglicht ein von Thrombozytentransfusionen unabhängiges präoperatives Management der Patienten in der Zielpopulation insgesamt eine flexiblere und zugleich zuverlässigere Planung invasiver Eingriffe.

All diese Aspekte tragen dazu bei, dass eine Reduktion von Thrombozytentransfusionen und Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen das klinische Management von Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie und einer CLD, für die ein invasiver Eingriff geplant ist, entscheidend verbessert. Unter dem Hinweis auf die Vermeidung von Folgekomplikationen, die nach einer Transfusion mit Blutprodukten auftreten können, wurde eine Vermeidung von Transfusionen bereits als patientenrelevant in der frühen Nutzenbewertung anerkannt [35, 36].

Wie auch auf Einzelstudienbene demonstriert die Meta-Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ über beide Kohorten hinweg einen statistisch hoch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag. In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Responder bei insgesamt 66,9 % in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 28,6 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 2,29 [95 %-KI: 1,62; 3,22; p-Wert: < 0,0001]. In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Responder bei insgesamt 88,0 % in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 35,8 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 2,51 [95 %-KI: 1,81; 3,49; p-Wert: < 0,0001]. Nahezu identische Ergebnisse werden zudem mit der Analyse der zusammengeführten Datensätze der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 erzielt [37].

Ebenfalls hoch signifikant sind die Ergebnisse des modifizierten primären Wirksamkeitsendpunktes „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“. In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Responder bei insgesamt 67,5 %

in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 28,6 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 2,31 [95 %-KI: 1,64; 3,25; p-Wert: < 0,0001]. In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Responder bei insgesamt 88,9 % in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 35,8 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 2,53 [95 %-KI: 1,82; 3,52; p-Wert: < 0,0001].

Auch sämtliche weitere Sensitivitätsanalysen (PPAS-Population, *Observed Case Analysis Set*-Population, Exakter Fisher-Test) unterstützen die primäre Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes über beide Kohorten und Studien hinweg und demonstrieren so die Robustheit der Ergebnisse zur Wirksamkeit von Avatrombopag.

Bei der meta-analytischen Zusammenfassung der Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 gibt es keine Hinweise auf eine bedeutsame Heterogenität. Daher wird der Zusatznutzen von Avatrombopag für die hier dargestellten Endpunkte anhand der Meta-Analyse dieser Studien abgeleitet. Gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen, wenn eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Abs. 3 AM-NutzenV gegenüber der zVT erreicht wird. Durch eine Reduktion von Thrombozytentransfusionen und Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen wird das klinische Management der Patienten mit einer CLD erleichtert. Zum einen sind invasive Eingriffe zuverlässiger und flexibler planbar, gerade auch vor dem Hintergrund der kurzen Halbwertszeit von Thrombozyten und den Engpässen bei der Versorgung mit Thrombozytenkonzentraten. Zum anderen können eine Refraktärität der Patienten sowie schwerwiegende Transfusionsreaktionen vermieden werden.

Die Relevanz von Avatrombopag bei der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen wird durch die Studienergebnisse für schwerwiegende Transfusionsreaktionen unterstützt. Es gibt einen statistisch signifikanten Vorteil für Avatrombopag auf Ebene der SUE mit dem SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert. Dies veranschaulicht die hohe Belastung des Patienten durch Transfusionen und unterstreicht die Patientenrelevanz des primären Endpunktes der pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2.

Für die Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen ergibt sich also insgesamt eine spürbare Linderung der Erkrankung und eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen in Verbindung mit Transfusionsbedingten Reaktionen und damit ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Behandlung der Zielpopulation mit Avatrombopag.

Änderung der Thrombozytenwerte

Die Bestimmung der Thrombozytenwerte stellt nicht nur ein diagnostisches Tool zur Feststellung des Ausmaßes der Thrombozytopenie dar. Vielmehr basiert das Ausmaß des Blutungsrisikos eines Patienten sowie die präoperative Einschätzung dieses Risikos durch den behandelnden Arzt maßgeblich auf dem Thrombozytenwert. Dabei ist eine schwere Thrombozytopenie allgemein mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert. Eine Verbesserung der Thrombozytenwerte vermindert also das intra- und postoperative Blutungsrisiko und trägt

gleichzeitig dazu bei, Thrombozytentransfusionen und Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen zu umgehen. Eine Behandlung mit Avatrombopag trägt somit dazu bei, dass notwendige Prozeduren bei multimorbiden Patienten mit CLD und schwerer Thrombozytopenie ermöglicht werden.

Wie auch auf Einzelstudienenebene demonstriert die Meta-Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte über beide Kohorten hinweg einen statistisch hoch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag.

In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert liegt der „Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten“ bei insgesamt 68,1 % in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 5,5 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 11,90 [95 %-KI: 5,03; 28,15; p-Wert: $< 0,0001$]. In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Responder bei insgesamt 90,6 % in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 29,9 % in der Placebo-Gruppe. Das RR beträgt 2,85 [95 %-KI: 1,98; 4,10; p-Wert: $< 0,0001$]. Nahezu identische Ergebnisse werden zudem mit der Analyse der zusammengeführten Datensätze der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 erzielt [37].

In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert beträgt die mediane Differenz zwischen den Behandlungsgruppen für die „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“ basierend auf dem Hodges-Lehmann-Schätzer 26,50 [95 %-KI: 23,00; 30,50; p-Wert: $< 0,0001$], das Hedges' g unterstreicht mit einem Wert von 1,46 [95 %-KI: 1,17; 1,75] den klinisch bedeutsamen Effekt. In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert beträgt die mediane Differenz zwischen den Behandlungsgruppen 34,50 [95 %-KI: 27,50; 41,00; p-Wert: $< 0,0001$], auch hier unterstreicht das Hedges' g mit einem Wert von 1,46 [95 %-KI: 1,12; 1,80] den klinisch bedeutsamen Effekt.

Die explorativen Endpunkte „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“ und „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten“ unterstützen die Aussagen zur Wirksamkeit von Avatrombopag (Tabelle 4-81).

Bei der meta-analytischen Zusammenfassung der Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 gibt es keine Hinweise auf eine bedeutsame Heterogenität. Daher wird der Zusatznutzen von Avatrombopag für die hier dargestellten Endpunkte anhand der Meta-Analyse dieser Studien abgeleitet. Für kontinuierliche Endpunkte wurde aus methodischen Erwägungen anstatt einer Meta-Analyse eine Analyse der zusammengeführten Datensätze der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 durchgeführt. Dieses Vorgehen wird aufgrund des identischen Designs der Studien und der Ergebnisse der Heterogenitätstests der durchgeführten Meta-Analysen für die Wirksamkeitsendpunkte als adäquat erachtet. Gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen, wenn eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Abs. 3 AM-NutzenV gegenüber der zVT erreicht wird. Durch eine Erhöhung der Thrombozytenwerte wird das intra- und postoperative Blutungsrisiko vermindert. Gleichzeitig trägt eine solche Erhöhung dazu bei, Thrombozytentransfusionen und Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen zu umgehen.

Für die Änderung der Thrombozytenwerte ergibt sich also insgesamt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen in Verbindung mit Transfusions-bedingten Reaktionen und damit ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Behandlung der Zielpopulation mit Avatrombopag.

Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen

Für diesen Endpunkt liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor; der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis ist vergleichsweise gering. Ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht zu erwarten, da die Studienteilnehmer im Bedarfsfall Thrombozytentransfusionen erhielten. Dabei ist der Anteil der Studienteilnehmer, die im relevanten Zeitraum von der Randomisierung bis zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff eine Thrombozytentransfusion erhielten, in der Avatrombopag-Gruppe signifikant kleiner im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Ein Studiendesign, das einen Unterschied für Blutungsereignisse zwischen den Behandlungsgruppen aufzeigen könnte, wäre in Hinblick auf den Versorgungskontext in der hier relevanten Indikation ethisch nicht vertretbar.

Sicherheit

Die Gesamtraten für UE und nicht schwere UE sind für alle Kohorten zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar, es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Die meisten Ereignisse stehen dabei nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang. Bis auf die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert der Studie ADAPT-1 sind auch die Inzidenzen der schweren UE vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings basiert der Unterschied zuungunsten von Avatrombopag in der hier genannten Kohorte auf nur sehr geringen Zahlen betroffener Studienteilnehmer. Darüber hinaus hat dieser Unterschied bei der Betrachtung von mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehenden Ereignissen keinen Bestand.

Die Inzidenz von SUE ist insgesamt gering, und in beiden Kohorten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei gab es über beide Studien hinweg nur drei Studienteilnehmer, deren SUE als in einem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend klassifiziert wurde. Bedingt durch lediglich in der Placebo-Gruppe auftretende schwerwiegende Transfusionsreaktionen liegt für die Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert der Studie ADAPT-1 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avatrombopag für das SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ vor. Dies veranschaulicht die hohe Belastung des Patienten durch Transfusionen und unterstreicht die Patientenrelevanz der Endpunkte „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ und „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“.

Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden nur für insgesamt zwei Studienteilnehmer verzeichnet.

Die Inzidenz von als AESI definierten Ereignissen (Wiederauftreten einer Thrombozytopenie, thromboembolische Ereignisse oder Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4) ist gering, es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es wurden darüber hinaus keine Sicherheitssignale identifiziert.

Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Avatrombopag ist insgesamt vergleichbar mit Placebo [38-40]. Die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte schränken in ihrer Gesamtheit den aus den Morbiditätsendpunkten abgeleiteten beträchtlichen Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber der zVT nicht ein.

Fazit und Ableitung des Zusatznutzens

Im Rahmen der zulassungsbegründenden Studien wurde gezeigt, dass Avatrombopag den Anteil an Patienten, die prophylaktische Thrombozytentransfusionen vor einem invasiven Eingriff benötigen, deutlich verringert [38-40]. Dabei demonstrieren die Ergebnisse sowohl auf Einzelstudien- als auch Ebene der Meta-Analyse des entsprechenden primären Wirksamkeitsendpunktes und modifizierten primären Endpunktes über beide Kohorten hinweg einen statistisch hoch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag. Durch den Einsatz von Avatrombopag im Rahmen des präoperativen Managements der Patienten können somit Thrombozytentransfusionen vermieden und die damit assoziierten, teilweise schwerwiegenden Komplikationen verhindert sowie eine bessere Planbarkeit der Eingriffe sichergestellt werden.

Die Relevanz von Avatrombopag bei der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen wird durch die Studienergebnisse für schwerwiegende Transfusionsreaktionen unterstützt. Es gibt einen statistisch signifikanten Vorteil für Avatrombopag auf Ebene der SUE mit dem SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert. Dies veranschaulicht die hohe Belastung des Patienten durch Transfusionen und unterstreicht die Patientenrelevanz des primären Endpunktes der pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2.

Die Ergebnisse zur Reduktion der Gabe von Thrombozytenkonzentrat unter Avatrombopag werden durch die Studiendaten zur Erhöhung der Thrombozytenwerte komplementiert. Auch hier ergibt sich über beide Kohorten hinweg ein statistisch hoch signifikanter und klinisch bedeutsamer Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag.

Vor einem geplanten invasiven Eingriff wird Avatrombopag über fünf Tage einmal täglich angewendet; die Behandlung wird zehn bis 13 Tage vor dem Eingriff begonnen. Dadurch erreicht ein Großteil der Patienten auch bei sehr niedrigen Ausgangswerten einen Thrombozytenwert $> 50 \times 10^9/L$ am Tag des Eingriffs, welcher nur langsam wieder absinkt [38, 40]. Somit ist das Zeitfenster für den geplanten Eingriff, in welchem die Thrombozytenwerte hoch genug sind, um das Blutungsrisiko gering zu halten, mit vier Tagen [1] breiter als bei der prophylaktischen Gabe von Thrombozytenkonzentrat, welche unmittelbar vor dem Eingriff erfolgen muss. Avatrombopag ermöglicht somit eine flexiblere und zugleich zuverlässigere Planung invasiver Eingriffe. Zudem stellt die anhaltende Wirkung von Avatrombopag über den Zeitpunkt der Operation hinaus einen Vorteil gegenüber der

prophylaktischen Gabe von Thrombozytenkonzentrat dar, da Avatrombopag somit auch das Risiko für postoperative Blutungen reduzieren kann. Eine Behandlung mit Avatrombopag unterstützt so die Durchführung notwendiger Prozeduren bei multimorbiden Patienten mit einer CLD und schwerer Thrombozytopenie, die bisher nur unter erschwerten Bedingungen durchgeführt oder aus Risikoabwägungen heraus sogar vermieden wurden.

Avatrombopag zeichnet sich zudem durch ein günstiges Sicherheitsprofil aus; das Sicherheitsprofil ist mit Placebo vergleichbar [38-40]. Die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte schränken in ihrer Gesamtheit den aus den Morbiditätsendpunkten abgeleiteten Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber der zVT nicht ein.

Nicht zuletzt stellt die orale Anwendung von Avatrombopag als Tablette einen Vorteil gegenüber der aufwendigen Prozedur einer Thrombozytentransfusion dar und erleichtert somit das präoperative Management der Patienten.

Insgesamt weist Avatrombopag bei der Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gemäß den in § 5 Abs. 7 AM-NutzenV aufgeführten Kriterien auf. Dieser Nutzen basiert insbesondere auf den Ergebnissen der Morbiditätsendpunkte und der damit verbundenen spürbaren Linderung der Erkrankung, der Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen in Verbindung mit Transfusions-bedingten Reaktionen.

Die zugrundeliegende Evidenz basiert auf der meta-analytischen Zusammenfassung der qualitativ hochwertigen pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2. Studiendesign und Patientencharakteristika dieser Studien erlauben dabei eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Die Aussagen zur Wirksamkeit werden durch die Ergebnisse zur Sicherheit von Avatrombopag nicht limitiert, das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Avatrombopag ist insgesamt vergleichbar mit Placebo [38-40]. Darüber hinaus ergeben die Subgruppenanalysen keine Hinweise auf eine relevante Effektmodifikation, die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher für die Gesamtpopulation.

In der Gesamtschau der verfügbaren Evidenz ergibt sich daher für Avatrombopag bei der Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des

Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	Ausmaß: Beträchtlich, Wahrscheinlichkeit: Beleg

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

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

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

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

Nicht angezeigt, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ 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.

Es werden keine Surrogatendpunkte herangezogen.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Swedish Orphan Biovitrum AB (2019): Doptelet 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2021. [Zugriff: 23.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-021. [VERTRAULICH].
3. Bundesärztekammer (2020): Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Gesamtnovelle 2020. [Zugriff: 23.02.2021]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten_-_Gesamtnovelle_2020.pdf.
4. Kreuzer K-A, Gattermann N, Gebhart J, Goede J, Griebhammer M, Jost E, et al. (2019): Onkopedia-Leitlinien: Thrombozytopenien. [Zugriff: 20.01.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/thrombozytopenien/@@guideline/html/index.html>.
5. Newland A, Bentley R, Jakubowska A, Liebman H, Lorens J, Peck-Radosavljevic M, et al. (2019): A systematic literature review on the use of platelet transfusions in patients with thrombocytopenia. *Hematology*; 24(1):679-719.
6. O’Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH (2019): AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology*; 157(1):34-43.
7. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. (2015): Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Annals of Internal Medicine*; 162(3):205-13.
8. Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, Nathan-Denizot N, Schved J-F, AFSSAPS Expert Group (2005): Perioperative platelet transfusion: recommendations of the Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS) 2003. *Canadian Journal of Anesthesia*; 52(1):30-7.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2015): NICE guideline: Blood transfusion. [Zugriff: 20.01.2020]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng24/resources/blood-transfusion-pdf-1837331897029>.

10. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 16.07.2020]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_5.html.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. [Zugriff: 10.11.2020]. URL: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
12. European Commission (2019): Commission Implementing Decision of 20.6.2019 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Doptelet - avatrombopag", a medicinal product for human use. [Zugriff: 12.12.2019]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190620145066/dec_145066_en.pdf.
13. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. (2008): Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *Journal of Hepatology*; 48(6):1000-7.
14. Giannini EG, Greco A, Marenco S, Andorno E, Valente U, Savarino V (2010): Incidence of Bleeding Following Invasive Procedures in Patients With Thrombocytopenia and Advanced Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 8(10):899-902.
15. Napolitano G, Iacobellis A, Merla A, Niro G, Valvano MR, Terracciano F, et al. (2017): Bleeding after invasive procedures is rare and unpredicted by platelet counts in cirrhotic patients with thrombocytopenia. *European Journal of Internal Medicine*; 38:79-82.
16. Peck-Radosavljevic M (2017): Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver International*; 37(6):778–93.
17. Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, Sigal SH (2016): The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*; 8:39-50.
18. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, Curto TM, Lee WM, Ghany MG, et al. (2010): Complication Rate of Percutaneous Liver Biopsies Among Persons With Advanced Chronic Liver Disease in the HALT-C Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 8(10):877-83.
19. Cocero N, Bezzi M, Martini S, Carossa S (2017): Oral Surgical Treatment of Patients With Chronic Liver Disease: Assessments of Bleeding and Its Relationship With Thrombocytopenia and Blood Coagulation Parameters. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*; 75(1):28-34.
20. Hayashi H, Beppu T, Shirabe K, Maehara Y, Baba H (2014): Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: A review. *World Journal of Gastroenterology*; 20(10):2595-605.
21. Poordad F (2007): Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*; 26(Suppl 1):5-11.
22. Brown Jr RS (2007): Review article: a pharmacoeconomic analysis of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*; 26(Suppl 1):41-8.

23. Kerkhoffs J-LH, Eikenboom JCJ, Van De Watering LMG, Van Wordragen-Vlaswinkel RJ, Wijermans PW, Brand A (2008): The clinical impact of platelet refractoriness: correlation with bleeding and survival. *Transfusion*; 48(9):1959-65.
24. Bihl F, Castelli D, Marincola F, Dodd RY, Brander C (2007): Transfusion-transmitted infections. *Journal of Translational Medicine*; 5(1):25.
25. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassej SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. (2017): Guidelines for the use of platelet transfusions. *British Journal of Haematology*; 176(3):365-94.
26. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2016): Stellungnahme zur Bereitstellung und Finanzierung von Thrombozytenkonzentraten. [Zugriff: 27.01.2020]. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/thrombozytentransfusion/DGHO-Stellungnahme_Thrombozytentransfusion.pdf/view.
27. Ärzteblatt (2020): Blutkonserven werden knapp. [Zugriff: 07.01.2021]. URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/113048/Blutkonserven-werden-knapp>.
28. Meißner T (2020): Transfusionsmediziner warnen - Blutprodukte sind weiterhin knapp. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Blutprodukte-sind-weiterhin-knapp-412836.html>.
29. John A (2020): Bedrohlich blutarm. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: <https://www.tagesschau.de/inland/blutspenden-mangel-101.html>.
30. Evatt B (2006): Infectious Disease in the Blood Supply and the Public Health Response. *Seminars in Hematology*; 43(2 Suppl 3):S4-S9.
31. Augurzky B, Decker S, Hentschker C, Mensen A (2019): BARMER Krankenhausreport 2019: Patient Blood Management. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: <https://www.barmer.de/blob/200246/97dc5e63677340532d5de29b0119881c/data/dl-report-komplett.pdf>.
32. Funk MB, Heiden M, Müller S, et al. (2020): Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2018: Auswertung der Meldungen von Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG. [Zugriff: 24.02.2021]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2018.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
33. Fukushima-Shintani M, Suzuki K, Iwatsuki Y, Abe M, Sugasawa K, Hirayama F, et al. (2008): AKR-501 (YM477) in combination with thrombopoietin enhances human megakaryocytopoiesis. *Experimental Hematology*; 36(10):1337-42.
34. Fukushima-Shintani M, Suzuki K, Iwatsuki Y, Abe M, Sugasawa K, Hirayama F, et al. (2009): AKR-501 (YM477) a novel orally-active thrombopoietin receptor agonist. *European Journal of Haematology*; 82(4):247-54.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): IQWiG-Berichte – Nr. 833: Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 02.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3182/2019-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ravulizumab_D-463.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ravulizumab. [Zugriff: 02.12.2020]. URL: <https://www.g->

- [ba.de/downloads/40-268-6320/2020-02-06_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-463_TrG.pdf](https://www.bfberg.de/downloads/40-268-6320/2020-02-06_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-463_TrG.pdf).
37. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2019): Assessment report: Doptelet; International non-proprietary name: avatrombopag. [Zugriff: 12.12.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/doptelet-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 38. Terrault N, Chen Y-C, Izumi N, Kayali Z, Mitrut P, Tak WY, et al. (2018): Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia. *Gastroenterology*; 155(3):705-18.
 39. Xu H, Cai R (2019): Avatrombopag for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease. *Expert Review of Clinical Pharmacology*; 12(9):859-65.
 40. Poordad F, Terrault NA, Alkhouri N, Tian W, Allen LF, Rabinovitz M (2020): Avatrombopag, an Alternate Treatment Option to Reduce Platelet Transfusions in Patients with Thrombocytopenia and Chronic Liver Disease-Integrated Analyses of 2 Phase 3 Studies. *International Journal of Hepatology*; 2020:5421632.
 41. Hod E, Schwartz J (2008): Platelet transfusion refractoriness. *British Journal of Haematology*; 142(3):348-60.
 42. Mayo Clinic (2018): Thrombocytopenia (low platelet count). [Zugriff: 29.03.2020]. URL: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/thrombocytopenia/symptoms-causes/syc-20378293?p=1>.
 43. Bleibel W, Caldwell SH, Curry MP, Northup PG (2013): Peripheral platelet count correlates with liver atrophy and predicts long-term mortality on the liver transplant waiting list. *Transplant International*; 26(4):435-42.
 44. Wiegand J, Berg T (2013): The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis—part 1 of a series on liver cirrhosis. *Deutsches Ärzteblatt International*; 110(6):85-91.
 45. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. (2003): Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*; 124(1):91-6.
 46. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R (1973): Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British Journal of Surgery*; 60(8):646-9.
 47. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) (1994): ICH Topic E 7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics - Step 5. [Zugriff: 17.07.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf.
 48. Malloy PC, Grassi CJ, Kundu S, Gervais DA, Miller DL, Osnis RB, et al. (2009): Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *Journal of Vascular and Interventional Radiology : JVIR*; 20(7 Suppl):S240-9.
 49. Schmidt H (2007): Lebertransplantation: Eine faire Chance für jeden. *Deutsches Ärzteblatt International*; 104(34-35):A-2324 / B-056 / C-1988.
 50. Abbas N, Makker J, Abbas H, Balar B (2017): Perioperative Care of Patients With Liver Cirrhosis: A Review. *Health Services Insights*; 10:1178632917691270.
 51. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) (1998): ICH Topic E 5 (R1) Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data - Step 5. [Zugriff: 17.07.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-5-r1-ethnic-factors-acceptability-foreign-clinical-data-step-5_en.pdf.

52. Sivanathan V, Kittner JM, Sprinzl MF, Weinmann A, Koch S, Wiltink J, et al. (2014): Ätiologie und Komplikationen der Leberzirrhose: Daten eines deutschen Zentrums. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*; 139(36):1758-62.
53. Eisai Inc (2014): E5501-G000-310 - Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing an Elective Procedure (NCT01972529) [Zugriff: 04.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01972529>
54. Eisai Inc (2014): E5501-G000-310 - Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing an Elective Procedure (NCT01972529) - Study Results [Zugriff: 07.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01972529>
55. Eisai Limited (2014): E5501-G000-310 - A Randomized, Global, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults with Thrombocytopenia (EU-CTR 2013-000965-34) [Zugriff: 04.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000965-34
56. Eisai Limited (2014): E5501-G000-310 - A Randomized, Global, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults with Thrombocytopenia (EU-CTR 2013-000965-34) - Study Results [Zugriff: 07.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000965-34
57. Eisai Inc (2013): E5501-G000-310 - A Randomized, Global, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults With Thrombocytopenia Associated With Liver Disease Prior to an Elective Procedure (ICTRP NCT01972529) [Zugriff: 04.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01972529>
58. Eisai Inc (2013): E5501-G000-311 - Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing an Elective Procedure (NCT01976104) [Zugriff: 04.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01976104>
59. Eisai Inc (2013): E5501-G000-311 - Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing an Elective Procedure (NCT01976104) - Study Results [Zugriff: 07.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01976104>
60. Eisai Limited (2014): E5501-G000-311 - A Randomized, Global, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults with Thrombocytopenia (EU-CTR 2013-000934-36) [Zugriff: 04.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000934-36
61. Eisai Limited (2014): E5501-G000-311 - A Randomized, Global, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults with Thrombocytopenia (EU-CTR 2013-000934-36) - Study Results [Zugriff: 07.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000934-36
62. Eisai Inc (2013): E5501-G000-311 - A Randomized, Global, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults With Thrombocytopenia Associated

- With Liver Disease Prior to an Elective Procedure (ICTRP NCT01976104) [Zugriff: 04.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01976104>
63. Eisai Co, Ltd (2014): E5501-G000-311 - Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing an Elective Procedure (JPRN-JapicCTI-142746) [Zugriff: 04.01.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142746>
64. Eisai Co, Ltd (2014): E5501-G000-311 - Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing an Elective Procedure (JPRN-JapicCTI-142746) - Study Results [Zugriff: 04.01.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142746>
65. Eisai Inc (2017): Clinical Study Report. E5501-G000-310. A Randomized, Global, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-Daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults with Thrombocytopenia Associated with Liver Disease Prior to an Elective Procedure. [VERTRAULICH].
66. Eisai Inc (2017): Clinical Study Report. E5501-G000-311. A Randomized, Global, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-Daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults with Thrombocytopenia Associated with Liver Disease Prior to an Elective Procedure. [VERTRAULICH].

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-83 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) in EMBASE

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

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-84 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.02.2021	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations 1946 to February 22, 2021; Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print February 22, 2021; Ovid MEDLINE(R) Daily Update February 22, 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Doptelet.mp.	3
2	Avatrombopag*.mp.	54
3	(E-5501 or E5501 or "E 5501").mp.	2
4	(AKR-501 or AKR501 or "AKR 501").mp.	12
5	(YM-477 or YM477 or "YM 477").mp.	3
6	(YM-301477 or YM301477 or "YM 301477").mp.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	62
8	randomized controlled trial.pt.	523.742
9	randomized.mp.	883.074
10	placebo.mp.	222.339
11	8 or 9 or 10	947.886
13	7 and 11	22

²³ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-85 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) in Cochrane

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Datum der Suche	23.02.2021	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Doptelet):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
2	(Avatrombopag*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	65
3	((E-5501 or E5501 or "E 5501")):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
4	((AKR-501 or AKR501 or "AKR 501")):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
5	((YM-477 or YM477 or "YM 477")):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
6	((YM-301477 or YM301477 or "YM 301477")):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	75
8	#7 in Trials	75

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Tabelle 4-86 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov (Standardsuche)
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.01.2021
Eingabeoberfläche	Standardsuche
Suchstrategie	Doptelet OR Avatrombopag OR E-5501 OR AKR-501 OR YM-477 OR YM-301477
Treffer	29
Die Suche mit alternativen Schreibweisen der Wirkstoffnamen E-5501, AKR-501, YM-477 oder YM-301477 ergab keine weiteren Treffer.	

Die Suche in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ergab 29 Treffer. Unter den Treffern befanden sich auch die relevanten pivotalen RCT ADAPT-1 (NCT01972529) und ADAPT-2 (NCT01976104), die in Abschnitt 4.3.1 beschrieben werden. Die übrigen Treffer erfüllen nicht die in Tabelle 4-2 genannten Einschlusskriterien.

Tabelle 4-87 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) in dem *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.01.2021
Eingabeoberfläche	Standardsuche
Suchstrategie	Doptelet OR Avatrombopag OR E-5501 OR AKR-501 OR YM-477 OR YM-301477
Treffer	8
Die Suche mit alternativen Schreibweisen der Wirkstoffnamen E-5501, AKR-501, YM-477 oder YM-301477 ergab keine weiteren Treffer.	

Die Suche in dem *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) ergab acht Treffer. Unter den Treffern befanden sich auch die relevanten pivotalen RCT ADAPT-1 (*EudraCT Number* 2013-000965-34) und ADAPT-2 (*EudraCT Number* 2013-000934-36), die in Abschnitt 4.3.1 beschrieben werden. Die übrigen Treffer erfüllen nicht die in Tabelle 4-2 genannten Einschlusskriterien.

Tabelle 4-88 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) mittels der *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (WHO ICTRP)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	11.03.2021
Eingabeoberfläche	Standardsuche
Suchstrategie	Doptelet OR Avatrombopag OR E5501 OR E 5501 OR AKR-501 OR YM-477 OR YM-301477
Treffer	95 Treffer zu 51 Studien
Die Suche mit alternativen Schreibweisen der Wirkstoffnamen E5501, AKR-501, YM-477 oder YM-301477 ergab keine weiteren Treffer.	

Die Suche mittels der *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (WHO ICTRP) ergab 95 Treffer zu 51 Studien. Unter den Treffern befanden sich auch die relevanten pivotalen RCT ADAPT-1 (NCT01972529) und ADAPT-2 (NCT01976104, JPRN-JapicCTI-142746), die in Abschnitt 4.3.1 beschrieben werden. Die übrigen Treffer erfüllen nicht die in Tabelle 4-2 genannten Einschlusskriterien.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei der bibliographischen Literaturrecherche nach RCT wurden keine Treffer über im Volltext gesichtete Dokumente ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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 4-89 (Anhang): Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken nach RCT mit Avatrombopag (Doptelet®) – Liste der eingeschlossenen und ausgeschlossenen Studien

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
<i>clinicaltrials.gov</i>			
1	Dova Pharmaceuticals (2021): AVA-ITP-401 - Open-label Study Measuring Safety and Treatment Satisfaction in Adult Subjects With Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) After Switching to Avatrombopag From Eltrombopag or Romiplostim.	NCT04638829	A1
2	Anhui Provincial Cancer Hospital (2020): SKXCIT001 - Avatrombopag on the Treatment of Thrombocytopenia Induced by Chemotherapy of Malignant Tumors.	NCT04609891	A1
3	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Dova Pharmaceuticals (2020): 19-483 - Avatrombopag for Thrombocytopenia in People With Cancer.	NCT04437953	A1
4	Dova Pharmaceuticals (2020): AVA-PED-301 - Avatrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Pediatric Subjects With Immune Thrombocytopenia for ≥ 6 Months.	NCT04516967	A1
5	Basem W, Dova Pharmaceuticals, Ohio State University Comprehensive Cancer Center (2020): OSU-19328 NCI-2020-01035 - Avatrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia After Donor Hematopoietic Stem Cell Transplant.	NCT04312789	A1
6	Dova Pharmaceuticals (2018): AVA-PST-320 - Avatrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults Scheduled for a Surgical Procedure.	NCT03326843	A2, A3, A5
7	Dova Pharmaceuticals (2018): AVA-CIT-330 - Avatrombopag for the Treatment of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in Adults With Active Non-Hematological Cancers.	NCT03471078	A1
8	Eisai Inc (2016): E5501-A001-019 - Study to Assess Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Between Avatrombopag When Co-Administered With Fluconazole, Itraconazole, or Rifampin in Healthy Subjects.	NCT02809768	A1, A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
9	Dova Pharmaceuticals (2018): AVA-CLD-401 - Avatrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults With Chronic Liver Disease Undergoing a Procedure.	NCT03554759	A3, A5
10	Eisai Co, Ltd., Eisai Inc (2014): E5501-J081-204 - A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Once-daily Oral Avatrombopag in Japanese Subjects With Chronic Liver Diseases and Thrombocytopenia.	NCT02227693	A1, A2
11	Eisai Inc (2012): E5501-A001-017 - A Open-label, Three-period, Partial-replicate Design Study to Evaluate the Inter- and Intrasubject Variability of the Avatrombopag To-be-marketed Formulation Administered as Single Doses of 40 mg to Healthy Subjects Receiving a Low-fat Meal.	NCT01759394	A1
12	Eisai Inc (2013): E5501-A001-018 - A Five-Treatment-Period Study to Evaluate the Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Avatrombopag in Healthy Japanese and White Subjects.	NCT02039076	A1
13	Eisai Inc (2012): E5501-G000-302 - Efficacy and Safety of Oral E5501 Plus Standard of Care for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (Amendment 02).	NCT01438840	A1
14	Eisai Inc (2012): E5501-G000-305 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group Trial With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Versus Eltrombopag, in Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura).	NCT01433978	A1
15	Eisai Inc (2007): AKR-501-CL-003 - Study of AKR-501 Tablets Taken Orally Once Daily for 28 Days in Patients With Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP).	NCT00441090	A1
16	Eisai Inc (2007): AKR-501-CL-004 - Phase 2, Parallel Group, Rollover Study of AKR-501 in Patients With Chronic ITP Who Completed 28 Days of Study Treatment in Protocol 501-CL-003.	NCT00625443	A1
17	Eisai Inc (2009): E5501-G000-202 - Once-Daily Oral Avatrombopag Tablets Used in Subjects With Chronic Liver Diseases and Thrombocytopenia Prior to Elective Surgical or Diagnostic Procedures.	NCT00914927	A1, A2
18	Eisai Inc (2011): E5501-A001-008 - Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study in Healthy Subjects Comparing the Interactions Between E5501 and Verapamil and Cyclosporine.	NCT01437384	A1
19	Eisai Inc (2013): E5501-G000-311 2013-000934-36 - Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing an Elective Procedure.	NCT01976104	Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.
20	Eisai Inc (2014): E5501-G000-310 2013-000965-34 - Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing an Elective Procedure.	NCT01972529	Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
21	Eisai Inc (2010): E5501-A001-007 - A Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Intra-Subject Variability of Two Lots of E5501 40 mg Tablets Administered Twice as Single Oral Doses to Healthy Subjects.	NCT01289509	A1
22	Eisai Inc (2011): E5501-G000-203 - Chronic Hepatitis C Virus Related Thrombocytopenia to Evaluate the Effects of E5501.	NCT01355289	A1
23	Eisai Inc (2010): E5501-A001-005 - A Single-Center, Open-Label, Randomized, 3-Treatment Crossover Bioavailability Study of Single Oral Doses of E5501 Old Tablet Formulation Under Fasted Conditions and a New Tablet Formulation Under Fed and Fasted Conditions in Healthy Subjects.	NCT01260155	A1
24	Eisai Co, Ltd., Eisai Inc (2013): E5501-J081-015 - A Single-dose Study in Healthy Japanese Male Adults to Evaluate Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of E5501 5 mg Tablet (Study E5501-J081-015).	NCT01774773	A1
25	Eisai Inc (2010): E5501-A001-006 - Single and Multiple Dose Asian Bridging Study.	NCT01251731	A1
26	Eisai Inc (2012): E5501-G000-012 - A Study in Healthy Subjects to Evaluate Bioavailability of 4 Formulations of E5501.	NCT01549054	A1
27	Eisai Inc (2011): E5501-G000-010 - Subject Variability in Two Lots of E5501 Administered to Fed and Fasted Healthy Subjects.	NCT01327872	A1
28	Hvidovre University Hospital (2021): UmbiCirr21 - Elective Umbilical Hernia Repair in Patients With Cirrhosis.	NCT04687579	A1, A2
29	Eastern Cooperative Oncology Group, National Cancer Institute (2004): CDR0000276590 U10CA021115 E5501 - Comparison of Two Combination Chemotherapy Regimens in Treating Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer.	NCT00057837	A1
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)			
30	Eisai Limited (2011): E5501-G000-203 - A Phase 2, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group Study, with an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of E5501 in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Related Thrombocytopenia who are Potential Candidates for Antiviral Treatment.	2010-024479-20	A1
31	Eisai Limited (2012): E5501-G000-302 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Plus Standard of Care for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura).	2011-000830-12	A1
32	Eisai Limited (2014): E5501-G000-311 - A Randomized, Global, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults with Thrombocytopenia.	2013-000934-36	Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
33	Eisai Limited (2012): E5501-G000-305 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group Trial with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 versus Eltrombopag, in Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura).	2011-000831-10	A1
34	Eisai Limited (2014): E5501-G000-310 - A Randomized, Global, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults with Thrombocytopenia.	2013-000965-34	Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.
35	Dova Pharmaceuticals, Inc. (2020): AVA-PED-301 - A Phase 3b, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Pediatric Subjects with Immune Thrombocytopenia for ≥ 6 Months.	2020-003232-24	A1
36	Dova Pharmaceuticals (2018): AVA-CIT-330 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in Subjects With Active Non-Hematological Cancers.	2018-000023-13	A1
37	Millennium Pharmaceuticals, Inc (2020): TAK-079-1004 - A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of TAK-079 in Patients with Persistent/Chronic Primary Immune Thrombocytopenia.	2019-004103-12	A1, A2
WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)			
38	Peking Union Medical College Hospital (2020): Efficacy and Safety of Avatrombopag in Non-severe Aplastic Anemia - a Multicenter Prospective Single Arm Study.	NCT04728789	A1
39	Dova Pharmaceuticals (2020): Prospective, Multi-center, Open-label Study Measuring Safety and Treatment Satisfaction in Adult Subjects With Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) After Switching to Avatrombopag From Eltrombopag or Romiplostim.	NCT04638829	A1
40	Dova Pharmaceuticals, Inc (2020): A Phase 3b, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Pediatric Subjects with Immune Thrombocytopenia for ≥ 6 Months.	EUCTR2020-003232-24-HU	A1
41	Anhui Provincial Cancer Hospital (2020): A Single-arm, Multi-center, Open Clinical Study of Avatrombopag on the Treatment of Thrombocytopenia Induced by Chemotherapy of Malignant Tumors.	NCT04609891	A1
42	Dova Pharmaceuticals (2020): Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study With Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Pediatric Subjects With Immune Thrombocytopenia for ≥ 6 Months.	NCT04516967	A1
43	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2020): Clinical Trial of Avatrombopag for Thrombocytopenia in Cancer, A Phase II Single Arm Study.	NCT04437953	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
44	Basem W (2020): A Phase II Trial of Avatrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant.	NCT04312789	A1
45	Monash University (2019): Avatrombopag in Relapsed or Refractory Severe Aplastic Anaemia as Extra Therapy – A Bayesian Optimal Phase II Study.	ACTRN 12619001043123	A1
46	Monash University (2019): Avatrombopag plus upfront immunosuppressive therapy in treatment-naïve severe aplastic anaemia (AA) – A Bayesian Optimal Phase II Study.	ACTRN 12619001042134	A1
47	University of Taubate (2019): Effects of Tongue Bacterial Dysbiosis Related to Periodontal Therapy on Arterial Pressure Control Based on Salivary Nitrite Availability: a Periodontitis Patients Randomized Controlled Clinical Trial.	NCT04027179	A1, A2
48	University of Sao Paulo General Hospital (2019): Preemptive US Guided Brachial Plexus Blockade Can Reduce Postoperative Pain. A Randomized Trial.	NCT04005534	A1, A2
49	University of Sao Paulo General Hospital (2019): Strategy to Calculate Magnesium Sulfate Dose in Obese Patients. A Randomized and Blind Trial.	NCT04003688	A1, A2
50	Zagazig University (2019): Impact of Coenzyme Q10 and Meclofenoxate on Frequency and Severity of Hepatic Encephalopathy.	NCT03961087	A1, A2
51	Dova Pharmaceuticals (2018): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in Subjects With Active Non-Hematological Cancers.	EUCTR2018- 000023-13-PL	A1
52	Dova Pharmaceuticals (2018): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in Subjects With Active Non-Hematological Cancers.	EUCTR2018- 000023-13-HU	A1
53	Dova Pharmaceuticals (2018): An Observational Cohort Study of the Use of Avatrombopag in Patients With Thrombocytopenia Associated With Chronic Liver Disease Undergoing a Procedure.	NCT03554759	A3, A5
54	Dova Pharmaceuticals (2018): Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in Subjects With Active Non-Hematological Cancers.	NCT03471078	A1
55	Dova Pharmaceuticals (2017): An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of Subjects With Thrombocytopenia Scheduled for a Surgical Procedure.	NCT03326843	A2, A3, A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
56	Eisai Inc (2016): A 3-Part, Open-Label Study to Assess Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Between Avatrombopag When Co-Administered With Fluconazole (Moderate Inhibitor of CYP2C9 and CYP3A), Itraconazole (Strong CYP3A Inhibitor), or Rifampin (Strong CYP3A and Moderate CYP2C9 Inducer) in Healthy Subjects.	NCT02809768	A1, A2
57	Christian Medical College, Hospital India (2015): To evaluate the efficacy and safety of omeprazole in laryngitis due to laryngopharyngeal reflux.	CTRI/2015/02/005501	A1, A2
58	Eisai Co, Ltd (2014): Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing an Elective Procedure.	JPRN-JapicCTI-142746	Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.
59	Eisai Co, Ltd (2014): A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Once-daily Oral Avatrombopag in Japanese Subjects With Chronic Liver Diseases and Thrombocytopenia.	JPRN-JapicCTI-142737	A1, A2
60	Eisai Co, Ltd (2014): A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Once-daily Oral Avatrombopag in Japanese Subjects With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia.	NCT02227693	A1, A2
61	Eisai Inc (2014): A Five-Treatment-Period Study to Evaluate the Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Avatrombopag in Healthy Japanese and White Subjects.	NCT02039076	A1
62	Novo Nordisk A/S (2014): A Multi-centre Non-interventional Study of Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa (rFVIII) During Long-Term Treatment of Severe and Moderately Severe Haemophilia A.	NCT02035384	A1, A2
63	Eisai Inc (2013): A Randomized, Global, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults With Thrombocytopenia Associated With Liver Disease Prior to an Elective Procedure.	NCT01976104	Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.
64	Eisai Inc (2013): A Randomized, Global, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults With Thrombocytopenia Associated With Liver Disease Prior to an Elective Procedure.	NCT01972529	Eingeschlossen und in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.
65	Universidade do Vale do Paraíba (2013): Applicability of Video Games and Vibrational Therapy in Reducing Pain Secondary to Breast Cancer.	NCT01893944	A1, A2
66	Eisai Co, Ltd (2013): A single-dose study in healthy Japanese male adults to evaluate pharmacokinetics and pharmacodynamics of E5501 5 mg tablet.	JPRN-JapicCTI-132070	A1
67	Eisai Co, Ltd (2013): A Single-dose Study in Healthy Japanese Male Adults to Evaluate Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of E5501 5 mg Tablet.	NCT01774773	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
68	Eisai Inc (2012): A Randomized, Open-label, Three-period, Partial-replicate Design Study to Evaluate the Inter- and Intrasubject Variability of the Avatrombopag To-be-marketed Formulation Administered as Single Doses of 40 mg to Healthy Subjects Receiving a Low-fat Meal.	NCT01759394	A1
69	Eisai Inc (2012): A Single-center, Randomized, Open-label, Two-part Study to Evaluate Bioavailability of Prototype Third-generation Formulations of E5501 Relative to Second-generation Tablet Formulation in Healthy Subjects.	NCT01549054	A1
70	Eisai Inc (2011): A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Plus Standard of Care for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenia Purpura).	NCT01438840	A1
71	Eisai Inc (2011): An Open-label, Single-sequence, Four-treatment Period Study to Evaluate Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between E5501 and Verapamil, and E5501 and Cyclosporine, Known P-glycoprotein Inhibitors in Healthy Subjects.	NCT01437384	A1, A2
72	Eisai Inc (2011): A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group Trial With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Versus Eltrombopag, in Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura).	NCT01433978	A1
73	Eisai Limited (2011): A Phase 2, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group Study, with an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of E5501 in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Related Thrombocytopenia who are Potential Candidates for Antiviral Treatment.	EUCTR2010-024479-20-DE	A1
74	Eisai Limited (2011): A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Plus Standard of Care for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura).	EUCTR2011-000830-12-NL	A1
75	Eisai Inc (2011): A Phase II, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group Study, With an Open-Label Extension, to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of E5501 in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Related Thrombocytopenia Who Are Potential Candidates for Antiviral Treatment.	NCT01355289	A1
76	Eisai Inc (2011): A Randomized, Open-Label, 4-Group, 2-Period Replicate Design Study to Evaluate Within- and Between-Subject Variability in Exposure of Two Lots of E5501 20 mg Tablets, Administered as Single Doses of 40 mg, in the Fasted and Fed Conditions to Healthy Subjects.	NCT01327872	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
77	Eisai Inc (2011): A Randomized, Open-Label, 4-Way Crossover Replicate Design Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Intra-Subject Variability of Two Lots of E5501 40 mg Tablets Administered Twice as Single Oral Doses to Healthy Subjects.	NCT01289509	A1
78	Eisai Inc (2010): A Single-Center, Open-Label, Randomized, 3-Treatment Crossover Bioavailability Study of Single Oral Doses of E5501 Old Tablet Formulation Under Fasted Conditions and a New Tablet Formulation Under Fed and Fasted Conditions in Healthy Subjects.	NCT01260155	A1
79	Eisai Inc (2010): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Crossover Study to Evaluate the Single-Dose Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of 10, 40, and 80 mg E5501 Followed by a Selected Dose for Multiple Dosing Administered to Healthy Japanese, Chinese, and Caucasian Subjects.	NCT01251731	A1
80	Eisai Inc (2009): A Phase 2, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Population Pharmacokinetics of Once-Daily Oral E5501 Tablets Used Up to 7 Days in Subjects With Chronic Liver Diseases and Thrombocytopenia Prior to Elective Surgical or Diagnostic Procedures.	NCT00914927	A1, A2
81	Leo Pharmaceuticals Products Ltd. A/S (2008): Effect of Calcipotriol Plus Hydrocortisone Ointment on the HPA Axis and Calcium Metabolism in Patients with Psoriasis Vulgaris on the Face and on the Intertriginous Areas.	EUCTR2007-005501-22-GB	A1, A2
82	Eisai Inc (2008): A Phase 2, Parallel Group, Rollover Study of AKR-501 in Patients With Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) Who Completed 28 Days of Study Treatment in Protocol 501-CL-003.	NCT00625443	A1
83	Leo Pharma A/S (2008): Effect of Calcipotriol Plus Hydrocortisone Ointment on the HPA Axis and Calcium Metabolism in Patients with Psoriasis Vulgaris on the Face and on the Intertriginous Areas.	EUCTR2007-005501-22-DE	A1, A2
84	Eisai Inc (2007): A Phase 2 Double-Blind, Randomized, Dose-Ranging, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of AKR-501 Tablets Taken Orally Once Daily for 28 Days in Patients With Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP).	NCT00441090	A1
85	Pfizer Ab (2005): Six week, double-blind, placebo controlled Phase III trial evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of flexible doses of oral ziprasidone in adolescent subjects with schizophrenia.	EUCTR2005-005501-28-SE	A1, A2
86	Cordis Corporation (2005): A Multicenter Trial of Localized Radiation Therapy to Inhibit Restenosis (GAMMA V).	NCT00232778	A1, A2
87	Studienzentrale Ago Austria (2005): A Multi-National, Randomized, Phase III, GCIG Intergroup Study Comparing Pegylated Liposomal Doxorubicin (CAELYX®) and Carboplatin vs. Paclitaxel and Carboplatin in Patients with Epithelial Ovarian Cancer in Late Relapse - Calypso study.	EUCTR2004-004456-39-AT	A1, A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
88	Eastern Cooperative Oncology Group (2003): A Randomized Phase II Study: Sequencing Topoisomerase Inhibitors for Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC): Topotecan Sequenced With Etoposide/Cisplatin, and Irinotecan/Cisplatin Sequenced With Etoposide.	NCT00057837	A1, A2

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-90 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 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADAPT-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das Hauptziel der Studie ADAPT-1 war es, die Überlegenheit von Avatrombopag (60 mg Avatrombopag für Studienteilnehmer mit einem Thrombozytenausgangswert von $< 40 \times 10^9/L$ und 40 mg Avatrombopag für Studienteilnehmer mit einem Thrombozytenausgangswert von ≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$) gegenüber Placebo zu demonstrieren hinsichtlich einer Reduktion benötigter Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung (<i>Chronic Liver Disease</i>, CLD) und Thrombozytopenie.</p> <p>Dabei war die Nullhypothese folgendermaßen definiert: Der Anteil der Studienteilnehmer, die weder eine Thrombozytentransfusion noch eine Rettungsmaßnahme aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten (Responder), ist zwischen der Avatrombopag- und der Placebo-Gruppe gleich. Die entsprechende Alternativhypothese lautete: Der Anteil der Responder ist zwischen der Avatrombopag- und der Placebo-Gruppe nicht gleich. Diese Hypothese wird innerhalb jeder Kohorte separat getestet.</p> <p>Die sekundären Ziele der Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigung, dass Avatrombopag gegenüber Placebo überlegen beim Erreichen eines Thrombozytenwertes von $\geq 50 \times 10^9/L$ am Tag des Eingriffs in der vorgeschlagenen Zielpopulation ist. • Bestätigung, dass Avatrombopag gegenüber Placebo überlegen bei der Erhöhung des Thrombozytenwertes vom Basiswert bis zum Tag des Eingriffs in der vorgeschlagenen Zielpopulation ist. • Bewertung der Sicherheit von Avatrombopag in der vorgeschlagenen Zielpopulation.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>ADAPT-1 ist eine globale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppen-Design mit Avatrombopag zur Behandlung einer Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.</p> <p>Die Studienteilnehmer wurden in zwei Kohorten gemäß ihrem mittleren Thrombozytenausgangswert unterteilt. Innerhalb jeder Kohorte erfolgte weiterhin eine Stratifizierung hinsichtlich des mit dem geplanten Eingriff verbundenen Blutungsrisikos (niedrig, mittel oder hoch) sowie hinsichtlich des Status eines hepatozellulären Karzinoms (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>, HCC) (ja oder nein).</p> <p>Folgende Kohorten wurden definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert ($\geq 40 \times 10^9/L$ bis $< 50 \times 10^9/L$) <p>Die Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert umfasst 138 (59,7 %) Studienteilnehmer, und die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert umfasst 93 (40,3 %) Studienteilnehmer.</p> <p>Innerhalb der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$) und jeder Stratifizierungsebene wurden die Studienteilnehmer im Verhältnis 2:1 randomisiert, um Avatrombopag oder Placebo wie folgt zu erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 60 mg Avatrombopag an den Tagen 1 bis 5 • Passendes Placebo an den Tagen 1 bis 5 <p>Innerhalb der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$) und jeder Stratifizierungsebene wurden die Probanden im Verhältnis 2: 1 randomisiert, um Avatrombopag oder Placebo wie folgt zu erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 40 mg Avatrombopag an den Tagen 1 bis 5 • Passendes Placebo an den Tagen 1 bis 5
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Der statistische Analyseplan (SAP) in der Version 2.0 wurde ausgehend von der SAP-Version 1.0 wie folgt aktualisiert, um mit dem elektronischen Prüfbogen (<i>electronic Case Report Form</i>, eCRF) bzw. Protokoll konsistent zu sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Kategorien zur Interpretation des Elektrokardiogramms (EKG) wurden aktualisiert. • Hinzufügen von Zusammenfassungen der Ausgangswerte für die Kreatinin-Clearance und die Krankheitsursache sowie von Subgruppenanalysen nach Krankheitsursache. <p>Amendment 1 vom 12.11.2013; 135 eingeschlossene Studienteilnehmer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen von Tranexamsäure als Rettungsmaßnahme aufgrund von Blutungen nach Aufforderung durch die <i>European Medicines Agency</i> (EMA). <p>Amendment 2 vom 22.06.2015; 86 eingeschlossene Studienteilnehmer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Klassifizierung der Blutungsrisikokategorien und Überarbeitung der Ausschlusskriterien basierend auf der Rückmeldung der Prüfärzte. • Ergänzung von Eltrombopag und Romiplostim als unzulässige Medikamente aufgrund ihrer potenziellen Off-Label-Verwendung zur Behandlung einer Thrombozytopenie bei Patienten mit CLD. • Hinzufügen einer Auswertung der Thrombozytenaggregation an ausgewählten Prüfzentren auf Anfrage der japanischen Behörde für Arzneimittel und Medizinprodukte. <p>Der SAP (Version 2.0) wurde basierend auf dem <i>Amendment 2</i> wie folgt aktualisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Klassifizierung des Blutungsrisikos wurde aktualisiert. • Die Thrombozytenaggregometrie zur Prüfung der Thrombozytenfunktion wird als <i>Listing</i> hinzugefügt. • Der Parameter „Nüchtern glukose“ wurde als Kriterium zur Bestimmung abnormer Laborwerte des Grades 3 und 4 hinzugefügt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 3 vom 31.05.2016; 11 eingeschlossene Studienteilnehmer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung zum Einschlusskriterium Nr. 3: Nach Aufforderung durch die <i>U. S. Food and Drug Administration</i> (FDA) wurde das Wort „Änderung“ [<i>change</i>] durch das Wort „Anstieg“ [<i>increase</i>] ersetzt. <p>Amendment 4 vom 02.12.2016; 0 eingeschlossene Studienteilnehmer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der dritte sekundäre Endpunkt (Anteil der Studienteilnehmer mit einem <i>World Health Organization</i> (WHO) -Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff) wurde zu einem explorativen Endpunkt abgeändert. • Reduktion der Fallzahl von 300 auf 200 Studienteilnehmer. <p>Der SAP (Version 3.0) wurde basierend auf dem <i>Amendment 4</i> wie folgt aktualisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeitsendpunkt „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff“ wurde nicht als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt, sondern als explorativer Endpunkt erfasst. • Reduktion der Fallzahl von 300 auf 200 Studienteilnehmer. • Berechnung des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) für die Änderung des Thrombozytenwertes vom Ausgangswert bis zum Tag des Eingriffs für jede Behandlungsgruppe innerhalb jeder Kohorte entsprechend dem Thrombozytenausgangswert wurde entfernt, um konsistent mit den Studienzielen zu sein. • Aktualisierung, um wiederzugeben, dass die gesundheitsökonomischen Evaluationen nur in <i>Listings</i> bereitgestellt werden. • Finalisierung der <i>Per-Protocol</i>-Ausschlusskriterien.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit CLD und ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt des <i>Screenings</i>. 2. Patienten mit einem mittleren Thrombozytenausgangswert von weniger als $50 \times 10^9/L$. Die Thrombozytenwerte mussten an zwei unterschiedlichen Zeitpunkten während der <i>Screening</i>-Periode und zum Ausgangszeitpunkt (<i>Baseline</i>) gemessen worden sein. Zwischen den beiden Messzeitpunkten musste mindestens ein Tag liegen, und kein Thrombozytenwert durfte über $60 \times 10^9/L$ sein. Der Mittelwert der beiden Thrombozytenwerte (mittlerer Thrombozytenausgangswert) wurde als Einschlusskriterium und für die Zuordnung zu den beiden Kohorten verwendet: Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$) und Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert ($\geq 40 \times 10^9/L$ bis $< 50 \times 10^9/L$). 3. Patienten, bei denen ein Eingriff geplant war und die nach Meinung des Prüfarztes eine Thrombozytentransfusion benötigt hätten, um ein mit dem Eingriff assoziiertes Blutungsrisiko zu adressieren, es sei denn, es gab einen klinisch signifikanten Anstieg des Thrombozytenwertes im Vergleich zum Ausgangswert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. MELD (<i>Model for End Stage Liver Disease</i>) -Score ≤ 24 zum Zeitpunkt des <i>Screenings</i>.</p> <p>5. Bei Einnahme von P-Glykoprotein-Inhibitoren, mit Ausnahme von Verapamil, musste die Dosierung in den letzten sieben Tagen vor dem <i>Screening</i> konstant gewesen sein.</p> <p>6. Schriftliche Einwilligungserklärung.</p> <p>7. Gewillt und in der Lage, allen Aspekten des Prüfprotokolls nachzukommen.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>1. Krankengeschichte einer arteriellen oder venösen Thrombose einschließlich teilweiser oder vollständiger Thrombosen.</p> <p>2. Anzeichen einer teilweisen oder vollständigen Thrombose in der Pfortader, Verzweigungen der Pfortader oder Teilen des Mesenteriums der Milz zum Zeitpunkt des <i>Screenings</i>.</p> <p>3. Fließgeschwindigkeit des Pfortaderblutes < 10 cm/s zum Zeitpunkt des <i>Screenings</i>.</p> <p>4. Nicht effektiv behandelbare hepatische Enzephalopathie.</p> <p>5. Patienten mit HCC im Stadium C oder D gemäß <i>Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)</i> -Klassifikation.</p> <p>6. Eine Thrombozytentransfusion oder Transfusion eines anderen Blutproduktes, das Thrombozyten enthält, innerhalb von sieben Tagen des <i>Screenings</i>. Erythrozytenkonzentrate waren jedoch erlaubt.</p> <p>7. Heparin, Warfarin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Aspirin, Verapamil und thrombozytenaggregationshemmende Therapie mit Ticlopidin oder Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten (z. B. Tirofiban) innerhalb von sieben Tagen des <i>Screenings</i>.</p> <p>8. Einnahme von Erythropoese-stimulierenden Substanzen innerhalb von sieben Tagen des <i>Screenings</i>.</p> <p>9. Einnahme von Interferon (IFN) innerhalb von 14 Tagen des <i>Screenings</i>.</p> <p>10. Östrogenhaltige hormonelle Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie innerhalb von 30 Tagen des <i>Screenings</i>.</p> <p>11. Eine aktive Infektion, die eine systemische Antibiotikatherapie innerhalb von sieben Tagen des <i>Screenings</i> notwendig macht. Die prophylaktische Einnahme von Antibiotika war jedoch erlaubt.</p> <p>12. Alkoholmissbrauch, Alkoholabhängigkeitssyndrom, Drogenmissbrauch oder Drogenabhängigkeit innerhalb von sechs Monaten des Studienbeginns (sofern nicht an einem kontrollierten Rehabilitationsprogramm teilgenommen wird) oder akute alkoholische Hepatitis (chronische alkoholische Hepatitis war erlaubt) innerhalb von sechs Monaten des Studienbeginns.</p> <p>13. Geplanter Eingriff vor Visite 4 (Tag des Eingriffs).</p> <p>14. Bekannter positiver Status für HIV (Humanes Immundefizienz-Virus).</p> <p>15. Jede klinisch signifikante akute oder aktive Blutung (gastrointestinale Blutungen, Blutungen des zentralen Nervensystems etc.).</p> <p>16. Bekannte Krankengeschichte einer primären hämatologischen Erkrankung (z. B. idiopathische thrombozytopenische Purpura [ITP], myelodysplastisches Syndrom etc.).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>17. Bekannte Krankengeschichte genetischer prothrombotischer Syndrome (z. B. Faktor-V-Leiden, Prothrombin G20210A, ATIII-Mangel etc.).</p> <p>18. Personen mit einer Krankengeschichte wesentlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz mit Grad III/IV der <i>New York Heart Association</i>, Arrhythmie, von der bekannt ist, dass sie das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht [z. B. Vorhofflimmern], Stentimplantation in der Koronararterie, Angioplastie, Koronararterien-Bypass [<i>Coronary Artery Bypass Graft, CABG</i>]).</p> <p>19. Frauen im gebärfähigen Alter, die innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn ungeschützten Geschlechtsverkehr hatten und die sich nicht bereit erklärten, eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden (z. B. totale Abstinenz, Intrauterinpeessar, Doppelbarriere-Methode [wie z. B. ein Kondom plus Diaphragma mit Spermizid], Progesteron-haltiges Implantat/Injektion oder vasktomierter Partner mit bestätigter Azoospermie) während des gesamten Studienzeitraums und für 30 Tage nach Absetzen des Studienmedikation. Bei aktueller Abstinenz mussten Frauen im gebärfähigen Alter zugestimmt haben, eine Doppelbarriere-Methode wie oben beschrieben anzuwenden, wenn sie während des Studienzeitraums oder 30 Tage nach Absetzen des Studienmedikaments sexuell aktiv werden würde. Alle weiblichen Patienten wurden als gebärfähig eingestuft, es sei denn, sie waren postmenopausal (Amenorrhoe für mindestens zwölf aufeinanderfolgende Monate in der entsprechenden Altersgruppe und ohne andere bekannte oder vermutete Ursache) oder wurden mindestens einen Monat vor Dosierung chirurgisch sterilisiert (d. h. bilaterale Tubenligatur, Hysterektomie oder bilaterale Oophorektomie).</p> <p>20. Weibliche Patienten, die beim <i>Screening</i> oder bei Studienbeginn stillten oder schwanger waren (wie durch einen positiven β-humanes Choriongonadotropin [β-hCG] -Test im Serum mit einer Mindestempfindlichkeit von 25 IU/L oder äquivalenten Einheiten von β-hCG dokumentiert). Eine separate Bewertung zum Ausgangszeitpunkt (<i>Baseline</i>) war erforderlich, wenn einer Schwangerschaftstest mit negativem Testergebnis während des <i>Screenings</i> mehr als 72 Stunden vor der ersten Dosis der Studienmedikation durchgeführt wurde.</p> <p>21. Patienten nach Lebertransplantation.</p> <p>22. Jeder Patient, der zuvor Avatrombopag erhalten hatte.</p> <p>23. Überempfindlichkeit gegen Avatrombopagmaleat oder einem der Hilfsstoffe.</p> <p>24. Hämoglobinwerte $\leq 8,0$ oder $\geq 18,0$ g/dL für Männer und ≥ 15 g/dL für Frauen zum Zeitpunkt des <i>Screenings</i>, mit einem Hämatokrit von ≥ 54 % für Männer und ≥ 45 % für Frauen.</p> <p>25. Aktuelle maligne Erkrankungen einschließlich solider Tumoren und hämatologischer maligner Erkrankungen (außer HCC).</p> <p>26. Jegliche Krankengeschichte von Begleiterkrankungen, die nach Ansicht des/der Prüfarztes/Prüfärzte die Fähigkeit des Patienten beeinträchtigen würden, die Studie sicher abzuschließen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		27. Derzeit in einer anderen klinischen Prüfung mit einem Prüf-arzneimittel oder Medizinprodukt innerhalb von 30 Tagen des <i>Screenings</i> .
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrisch; 75 Studienzentren in den folgenden Ländern: Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, China, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Südkorea, Polen, Portugal, Spanien, Taiwan, Thailand, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika (USA)</p> <p>Leiter der klinischen Prüfung: Norah Terrault, MD, Director, Viral Hepatitis Center University of California, San Francisco, CA 94143</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Intervention – Prüf-arzneimittel und Placebo:</p> <p>Das Prüf-arzneimittel in dieser Studie war Avatrombopag (Tablettenformulierung der zweiten Generation [2G-Formulierung]). Die Studienteilnehmer wurden angewiesen, Avatrombopag als 20 mg-Tabletten oder ein entsprechendes Placebo einmal täglich oral mit einer Mahlzeit wie folgt einzunehmen:</p> <p><i>Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Avatrombopag: 60 mg Avatrombopag (3 × 20 mg-Tabletten) einmal täglich an den Tagen 1 bis 5 • Placebo: Entsprechende Placebo-Tabletten (3 Tabletten) einmal täglich an den Tagen 1 bis 5 <p><i>Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 × 10⁹/L bis < 50 × 10⁹/L):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Avatrombopag: 40 mg Avatrombopag (2 × 20 mg-Tabletten) einmal täglich an den Tagen 1 bis 5 • Placebo: Entsprechende Placebo-Tabletten (2 Tabletten) einmal täglich an den Tagen 1 bis 5 <p>Dabei bezieht sich die Mengenangabe von 20 mg Avatrombopag auf die freie Base.</p> <p>An Tag 4 (Visite 3) waren die Studienteilnehmer angewiesen, die Studienmedikation nach der pharmakokinetischen Probennahme vor der Dosisgabe einzunehmen.</p> <p>Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen:</p> <p>Die folgenden Maßnahmen wurden als Rettungsmaßnahmen angesehen, wenn sie ausdrücklich aufgrund von Blutungen eingesetzt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytentransfusion • Gefrorenes Frischplasma • Kryopräzipitat • Vitamin K (Phytonadion) • Desmopressin • Rekombinanter aktivierter Faktor VII • Aminocapronsäure • Tranexamsäure • Vollbluttransfusion • Transfusion von Erythrozytenkonzentrat • Chirurgischer Eingriff oder interventionelle Radiologie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 Wirksamkeitsendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer, die weder eine Thrombozytentransfusion noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten <p><i>Modifizierter primärer Wirksamkeitsendpunkt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten (d. h. vor Erhalt einer Thrombozytentransfusion oder der Durchführung des geplanten Eingriffs) • Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs (d. h. vor Erhalt einer Thrombozytentransfusion oder der Durchführung des geplanten Eingriffs) <p>Explorative Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite <ul style="list-style-type: none"> ○ Visite 3 (Tag 4 ± 1 Tag); Visite 4 (Tag 10 bis Tag 13, d. h. Tag des Eingriffs); Visite 5 (Tag 17 bis Tag 20); Visite 6 (Tag 35 bis Tag 38, <i>Follow-Up</i>) • Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten <ul style="list-style-type: none"> ○ Visite 3 (Tag 4 ± 1 Tag); Visite 4 (Tag 10 bis Tag 13, d. h. Tag des Eingriffs); Visite 5 (Tag 17 bis Tag 20); Visite 6 (Tag 35 bis Tag 38, <i>Follow-Up</i>) • Anzahl der je Thrombozytentransfusions-Episode verwendeten Thrombozyteneinheiten • Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der <i>Bleeding Academic Research Consortium (BARC)</i> -Skala • Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff • Gesundheitsökonomische Evaluationen <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebungen zur Sicherheit bestanden aus der Überwachung und Aufzeichnung aller: <ul style="list-style-type: none"> ○ unerwünschten Ereignisse (UE) ○ schwerwiegenden UE (SUE) inklusive mit Thrombozytentransfusionen assoziierte Komplikationen ○ UE von besonderem Interesse (<i>Adverse Event of Special Interest, AESI</i>) <p>Dabei wurden die allgemeinen Terminologiekriterien von UE (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE</i>) Version 4.0 zugrunde gelegt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des Weiteren wurde eine regelmäßige Überwachung im Bereich Hämatologie, Blutchemie und Urinwerte, eine regel-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mäßige Messung von Vitalzeichen und Elektrokardiogrammen, körperliche Untersuchungen und Doppler-Sonografien durchgeführt.</p> <p>Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik • Pharmakodynamik
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Amendment 4</i> vom 02.12.2016; 0 eingeschlossene Studienteilnehmer: Der dritte sekundäre Endpunkt (Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff) wurde zu einem explorativen Endpunkt abgeändert. • Aktualisierung des SAP basierend auf dem <i>Amendment 4</i>: Berechnung des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) für die Änderung des Thrombozytenwertes vom Ausgangswert bis zum Tag des Eingriffs für jede Behandlungsgruppe innerhalb jeder Kohorte entsprechend dem Thrombozytenausgangswert wurde entfernt, um konsistent mit den Studienzielen zu sein. • Aktualisierung des SAP basierend auf dem <i>Amendment 4</i>: Aktualisierung, um wiederzugeben, dass die gesundheitsökonomischen Evaluationen nur in <i>Listings</i> bereitgestellt werden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Das Protokoll wurde ursprünglich für den Einschluss von insgesamt 300 Studienteilnehmer konzipiert, wobei 200 Studienteilnehmer in die Avatrombopag- und 100 Studienteilnehmer in die Placebo-Gruppe eingeschlossen werden sollten. Es wurde erwartet, dass ungefähr die Hälfte der Gesamtzahl der Studienteilnehmer in jeweils eine der zwei Kohorten entsprechend dem Thrombozytenausgangswert eingeschlossen würde. Diese Fallzahl basierte auf Vergleichen des primären Wirksamkeitsendpunktes zwischen den Behandlungsgruppen, wobei die Ansprechrate als Anteil der Studienteilnehmer definiert wurde, die weder eine Thrombozytentransfusion noch eine Rettungsmaßnahme aufgrund von Blutungen nach der Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten. Auf Grundlage des klinischen Konsenses der Prüfarzte und veröffentlichter Ergebnisse eines ähnlichen Thrombopoetin (TPO) -Rezeptor-Agonisten (TRA) bei Erwachsenen mit CLD-assoziiertes Thrombozytopenie (Eltrombopag, Studie ELEVATE) wurde die Ansprechrate in der Placebo-Gruppe mit 18 % angenommen. Der angenommene Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen basierte auf Änderungen der Thrombozytenwerte, die in der mit Avatrombopag durchgeführten Phase II-Studie (E5501-G000-202) beobachtet wurden, sowie auf der Dosis-Wirkungs-Modellierung unter Verwendung von Daten aus dieser Phase II- Studie und anderen Studien im klinischen Entwicklungsprogramm für Avatrombopag. Auf Basis dieser ursprünglichen Fallzahlplanung hatte die Studie eine Power von mehr als 99 % für die Beurteilung der Wirksamkeit.</p> <p>Die Fallzahl wurde nach Rücksprache mit der FDA vom 14.11.2016 von 300 auf 200 Studienteilnehmer reduziert (<i>Amendment 4</i> des Studienprotokolls), da nur eine geringe Inzidenz von AESI gemeldet wurde, und nach Reduktion der Fallzahl</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		eine Power von mehr als 90 % für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhalten werden konnte. Innerhalb jeder Kohorte lag die Power trotz der reduzierten Fallzahl von 100 randomisierten Studienteilnehmern (Avatrombopag: 67; Placebo: 33) bei mehr als 90 %, um einen absoluten Unterschied von 35 % zwischen der Ansprechrage in der Avatrombopag-Gruppe und der prognostizierten Ansprechrage von 18 % in der Placebo-Gruppe unter Verwendung des Exakten Fisher-Tests mit einem zweiseitigen $\alpha = 0,05$ zu detektieren. Das erwartete Auftreten des AESI "Portalvenenthrombose" (PVT) in der Placebo-Gruppe wurde auf ungefähr 1 % geschätzt, basierend auf der Rate für PVT, die zuvor in der ähnlichen, Placebo-kontrollierten TRA-Studie ELEVATE bei Patienten mit CLD berichtet wurde. Basierend auf der Überprüfung der verblindeten Sicherheitsdaten durch das <i>Data Safety Monitoring Board</i> (DSMB) aus den laufenden Phase III-mit für Avatrombopag lag die gemeldete Rate von UE einer PVT für Avatrombopag unterhalb dieser geschätzten Hintergrundrate. Daher ist davon auszugehen, dass die Studie mit der reduzierten Fallzahl eine adäquate Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Avatrombopag in der Zielpopulation mit CLD bietet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Im Rahmen dieser Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt. Es wurden keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch definiert.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Studienteilnehmer, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden zentral mittels <i>Interactive Voice and Web Response System</i> (IxRS) randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte innerhalb der Kohorten mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert oder höherem Thrombozytenausgangswert jeweils im Verhältnis 2:1 entweder auf Avatrombopag oder Placebo. Das computergenerierte Randomisierungsschema basierte auf der Verwendung einer permutierten Blockrandomisierung. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$ oder ≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$) • Innerhalb jeder Kohorte entsprechend dem Thrombozytenausgangswert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mit dem geplanten Eingriff verbundenes Blutungsrisiko (niedrig, mittel oder hoch) ○ HCC-Status (ja oder nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter;	Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels IxRS. Das computergenerierte Randomisierungsschema basierte auf der Verwendung einer permutierten Blockrandomisierung. Das Randomisierungsschema und die Zuteilung für die einzelnen Studienteilnehmer wurden bis zum Schließen der klinischen Datenbank und Entblindung streng vertraulich behandelt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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?	Die Randomisierung erfolgte zentral mittels IxRS. Die randomisierten Identifikationsnummern der Studienmedikation werden vom Anbieter des IxRS oder dem Anbieter für <i>Clinical Supplies</i> erstellt. Nach einem erfolgreichen Abschluss der Visite 1 (<i>Screening</i>) registriert der Prüfarzt oder ein Beauftragter die Informationen des Studienteilnehmers durch einen Anruf oder via Internet bei dem IxRS. Daraufhin teilt das IxRS jedem so registrierten Studienteilnehmer eine einmalige sechsstellige Randomisierungsnummer zur Visite 2 (Ausgangszeitpunkt [<i>Baseline</i>]) zu.
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) Ja b) Ja c) Ja</p> <p>Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfarzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet. Die Randomisierungsdaten wurden streng vertraulich behandelt und von der dafür zuständigen Gruppe beim Sponsor sicher abgelegt. Diese Daten waren bis zum Zeitpunkt der Entblindung gemäß <i>Standard Operating Procedures (SOP)</i> nur für autorisierte Personen (z. B. Eisai Global Safety) zugänglich.</p> <p>Eine Stammliste aller Behandlungen und der damit verbundenen Identifikationsnummern der Studienteilnehmer wurde vom IxRS-Anbieter und von <i>Clinical Trial Supply</i> verwaltet. Für Notfälle, bei denen Kenntnis über die gegebene Studienmedikation erforderlich war, konnte die Verblindung über die <i>Code Break</i>-Einrichtung des IxRS gemäß den Notfallverfahren zur Offenlegung der Medikamentenkodierung aufgehoben werden.</p> <p>Die Verblindung der Behandlung eines Studienteilnehmers konnte nur dann aufgehoben werden, wenn die Kenntnis der Studienmedikation des Studienteilnehmers essentiell für die weitere Behandlung war. Ein Studienteilnehmer, dessen Verblindung aufgehoben wurde, sollte keine weitere Studienmedikation erhalten. Wenn möglich sollte sich der Prüfarzt vorab mit dem Sponsor beraten, um sicherzugehen, dass eine Aufhebung der Verblindung notwendig ist.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Avatrombopag und entsprechendes Placebo werden als 20 mg-Tabletten durch den Sponsor in einer doppelblinden Gestaltung zur Verfügung gestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysepopulationen:</p> <p><u>Full Analysis Set (FAS):</u> Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer. Die FAS-Population wurde gemäß der Randomisierung analysiert.</p> <p><u>Per Protocol Analysis Set (PPAS):</u> Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer, die die vom Protokoll zugewiesene Studienmedikation erhielten und keine der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmer, die wesentliche Abweichungen vom Prüfprotokoll hatten (wesentliche Abweichungen von den Ein- und Ausschlusskriterien oder andere wesentliche Abweichungen vom Prüfprotokoll, die sich auf die Bewertung der Wirksamkeit auswirken) • Studienteilnehmer, die eine unzulässige Begleitmedikation einnahmen, die die Bewertung der Studienendpunkte beeinflusste • Studienteilnehmer, die hinsichtlich der Studienmedikation nicht konform mit dem Protokoll waren • Thrombozytenausgangswert $> 50 \times 10^9/L$ • Studienteilnehmer, die in die Studie aufgenommen wurden, obwohl selbst bei einem nicht-signifikanten Anstieg des Thrombozytenwertes keine Transfusion geplant war • Vorherige unzulässige Medikation oder Transfusion • Vorhandensein signifikanter Blutungen zum Ausgangszeitpunkt (<i>Baseline</i>) • Kein seitens des Prüfprotokolls zulässiger Eingriff an den Tagen 8 bis 15 • Gabe einer anderen als der beabsichtigten Dosis • Studienteilnehmer erhielt eine Thrombozytentransfusion, bevor der Thrombozytenwert zur Visite 4 bekannt war • Studienteilnehmer lehnte eine Thrombozytentransfusion ab. <p>Die PPAS-Population wurde abschließend vor dem Schließen der klinischen Datenbank bestimmt.</p> <p><u>Observed Case Analysis Set:</u> Basierend auf den beobachteten Daten. Studienteilnehmer mit fehlenden Daten hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes wurden von dieser Analyse ausgeschlossen.</p> <p><u>Safety Analysis Set:</u> Gruppe der Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und mindestens eine Sicherheitsbeurteilung nach der Dosierung hatten. Die <i>Safety Analysis Set</i>-Population wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.</p> <p>Statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte:</p> <p>Die FAS-Population wird als primäre Population für alle Wirksamkeitsanalysen herangezogen, während die PPAS-Population und die <i>Observed Case Analysis Set</i>-Population zur Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt herangezogen wird. Generell basieren alle Analysen der Thrombozytenwerte auf Analysen der lokalen Laborergebnisse. Die Analysen werden separat für jede Kohorte entsprechend dem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$ oder ≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$) durchgeführt.</p>

	<p><u>Auswertung des primären Wirksamkeitsendpunktes:</u></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist der Anteil der Studienteilnehmer, die weder eine Thrombozytentransfusion noch eine Rettungsmaßnahme aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten (Responder).</p> <p>Der Anteil der Responder wird jeweils mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ unter Verwendung des generalisierten Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) -Tests und adjustiert nach dem mit dem geplanten Eingriff verbundenen Blutungsrisiko (niedrig, mittel oder hoch; kategorisiert nach <i>Amendment 2</i>) getestet. Das 95 %-KI für den Unterschied zwischen Avatrombopag und dem entsprechenden Placebo wird separat für jede Kohorte unter Verwendung der Normal-Approximation angegeben.</p> <p>Diese Studie wird als positiv bewertet, wenn eine statistische Signifikanz für den primären Wirksamkeitsendpunkt für beide Kohorten erreicht wird.</p> <p>Studienteilnehmer mit fehlenden Daten aufgrund eines vorzeitigen Austritts aus der Studie oder aus anderen Gründen werden für die primäre Analyse als Studienteilnehmer betrachtet, die eine Transfusion erhielten (Non-Responder).</p> <p><u>Auswertung der sekundären Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <p>Die Analyse der beiden sekundären Wirksamkeitsendpunkte wird nach einem sequentiellen <i>Gatekeeping</i>-Testverfahren durchgeführt, um die <i>Family-Wise Type I Error Rate</i> mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ zu kontrollieren.</p> <p><i>Erster sekundärer Endpunkt – Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten:</i></p> <p>Der Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten (Responder), wird jeweils mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ unter Verwendung des generalisierten CMH-Tests und adjustiert nach dem mit dem geplanten Eingriff verbundenen Blutungsrisiko (niedrig, mittel oder hoch; kategorisiert nach <i>Amendment 2</i>) getestet. Das 95 %-KI für den Unterschied zwischen Avatrombopag und dem entsprechenden Placebo wird separat für jede Kohorte unter Verwendung der Normal-Approximation angegeben.</p> <p>Studienteilnehmer mit fehlenden Thrombozytenwerten am Tag des Eingriffs werden für diese Analyse als Studienteilnehmer betrachtet, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ nicht erreicht hatten (Non-Responder).</p> <p><i>Zweiter sekundärer Endpunkt – Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs:</i></p> <p>Der zweite sekundäre Wirksamkeitsendpunkt wird nur analysiert, wenn der erste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt für beide Kohorten statistisch signifikant ist.</p> <p>Die Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs wird unter Verwendung des Wilcoxon-Rangsummentests jeweils mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ analysiert. Der Behandlungsunterschied zwischen Avatrombopag und Placebo wird separat für jede Kohorte unter Verwendung des</p>
--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hodges-Lehmann-Schätzers zusammen mit dem assoziierten asymptotischen (Moses) 95 %-KI angegeben.</p> <p>Fehlende Werte am Tag des Eingriffs werden mittels <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF) imputiert.</p> <p><u>Auswertung der explorativen Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <p><i>Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite:</i></p> <p>Die Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite wird unter Verwendung des Wilcoxon-Rangsummentests jeweils mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ und basierend auf den beobachteten Daten verglichen. Fehlende Werte werden nicht imputiert.</p> <p><i>Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten:</i></p> <p>Die Anzahl und der Anteil der Responder werden für jede Visite nach Behandlungsgruppe für jede Kohorte zusammengefasst. Fehlende Werte werden nicht imputiert.</p> <p><i>Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala:</i></p> <p>Die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit Blutungsereignissen werden basierend auf dem höchsten Blutungsgrad nach Behandlungsgruppe für jede Kohorte sowie kohortenübergreifend und getrennt für die WHO-Blutungsskala und die BARC-Skala zusammengefasst.</p> <p><i>Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff:</i></p> <p>Der Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff wird nach Behandlungsgruppe für jede Kohorte und sowie kohortenübergreifend inklusive eines zweiseitiges 95 %-KI unter Verwendung einer Normal-Approximation zusammengefasst. Studienteilnehmer mit fehlendem Daten werden in dieser Analyse als Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 gewertet.</p> <p>Statistische Auswertung wesentlicher Sicherheitsendpunkte:</p> <p>Alle Sicherheitsanalysen werden für die <i>Safety Analysis Set</i>-Population durchgeführt. Sofern nicht anders spezifiziert, werden alle Sicherheitsbewertungen sowohl kohortenübergreifend als auch separat für jede Kohorte zusammengefasst. Sicherheitsdaten, aufgeschlüsselt nach Behandlungsgruppe, werden gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung unter Verwendung einer deskriptiven Statistik oder der Häufigkeit zusammengefasst.</p> <p>Für alle Sicherheitsanalysen ist der Studientag 1 definiert als das Datum der ersten Dosierung mit der Studienmedikation. Sofern nicht anders spezifiziert, wird der Ausgangswert (<i>Baseline</i>) als der zuletzt vor der ersten Dosierung mit der Studienmedikation gemessene Wert definiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ein während der Behandlung aufgetretenes UE wird als <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i> (TEAE) bezeichnet und ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein UE, das während der Behandlung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung der Studienmedikation auftrat und das in der Vorbehandlungsphase (<i>Baseline</i>) nicht vorhanden war oder • ein UE, das während der Behandlung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung der Studienmedikation erneut auftrat und das in der Vorbehandlungsphase (<i>Baseline</i>) bereits vorhanden war, aber vor der letzten Dosierung der Studienmedikation zuzüglich 30 Tage geendet hat, oder • ein UE, für das im Vergleich zum Zustand vor Behandlungsbeginn eine Verschlechterung des Schweregrads während der Behandlung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung der Studienmedikation auftrat, wenn dieses UE kontinuierlich vorhanden war. <p>In den zusammenfassenden Tabellen werden nur TEAE berichtet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt: <u>Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PPAS-Population • <i>Observed Case Analysis Set</i>-Population • Exakter Fisher-Test • Modifizierter primärer Endpunkt: Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten <p><u>Subgruppenanalysen:</u> Für den primären Endpunkt wurden die folgenden Subgruppenanalysen präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 bis < 75 Jahre / ≥ 75 Jahre; die im Studienbericht vorgenommene Unterteilung der Altersgruppe ≥ 65 Jahre in ≥ 65 bis < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre war nicht präspezifiziert) • Geschlecht (männlich / weiblich) • Ethnie (weiß / schwarz oder afroamerikanisch / asiatisch / andere) • Region (im Studienbericht vorgenommene Unterteilung: Nordamerika / Europa / Ostasien / Rest der Welt) • Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko (niedrig / mittel / hoch) • MELD-Score (< 10 / ≥ 10 bis ≤ 14 / > 14) • CTP-Stadium (A / B / C) • Krankheitsursache (Alkoholische Lebererkrankung / chronische virale Erkrankung [im Studienbericht als chronische virale Hepatitis, d. h. chronische Hepatitis B, chronische Hepatitis C und chronische Hepatitis B und C dargestellt] / nichtalkoholische Steatohepatitis [<i>Nonalcoholic Steatohepatitis</i>, NASH] / andere) <p>Sicherheitsendpunkte: Unerwünschte thromboembolische Ereignisse werden deskriptiv nach dem HCC-Status (ja / nein) zusammengefasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Randomisierte Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 48 ○ Avatrombopag 60 mg: 90 • <i>Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 34 ○ Avatrombopag 40 mg: 59 <p>b) Studienteilnehmer, die die Behandlung erhalten haben</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 48 ○ Avatrombopag 60 mg: 89 • <i>Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 32 ○ Avatrombopag 40 mg: 58 <p>c) Studienteilnehmer, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p> <p><u>FAS-Population</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 48 ○ Avatrombopag 60 mg: 90 • <i>Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 34 ○ Avatrombopag 40 mg: 59 <p><u>PPAS-Population</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 36 ○ Avatrombopag 60 mg: 77 • <i>Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 26 ○ Avatrombopag 40 mg: 55 <p><u>Observed Case Analysis Set-Population</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 43 ○ Avatrombopag 60 mg: 85

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • <i>Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 32 ○ Avatrombopag 40 mg: 56
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><i>Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (N = 48): <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht behandelt: n = 0 ○ Behandlung vorzeitig abgebrochen: n = 2 <i>Abbruchgründe:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Lost to Follow-Up</i> (n = 1) ▪ Widerruf der Einwilligung (n = 1) • Avatrombopag 60 mg (N = 90): <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht behandelt: n = 1 ○ Behandlung vorzeitig abgebrochen: n = 4 <i>Abbruchgründe:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ UE (n = 1) ▪ Patientenentscheidung (n = 1) ▪ Widerruf der Einwilligung (n = 2) <p><i>Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (N = 34): <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht behandelt: n = 2 ○ Behandlung vorzeitig abgebrochen: n = 0 • Avatrombopag 40 mg (N = 59): <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht behandelt: n = 1 ○ Behandlung vorzeitig abgebrochen: n = 3 <i>Abbruchgründe:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Widerruf der Einwilligung (n = 1) ▪ Andere Gründe (n = 2)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 27.02.2014 Studienende: 26.01.2017 <i>Database lock:</i> 27.02.2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ADAPT-1 wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

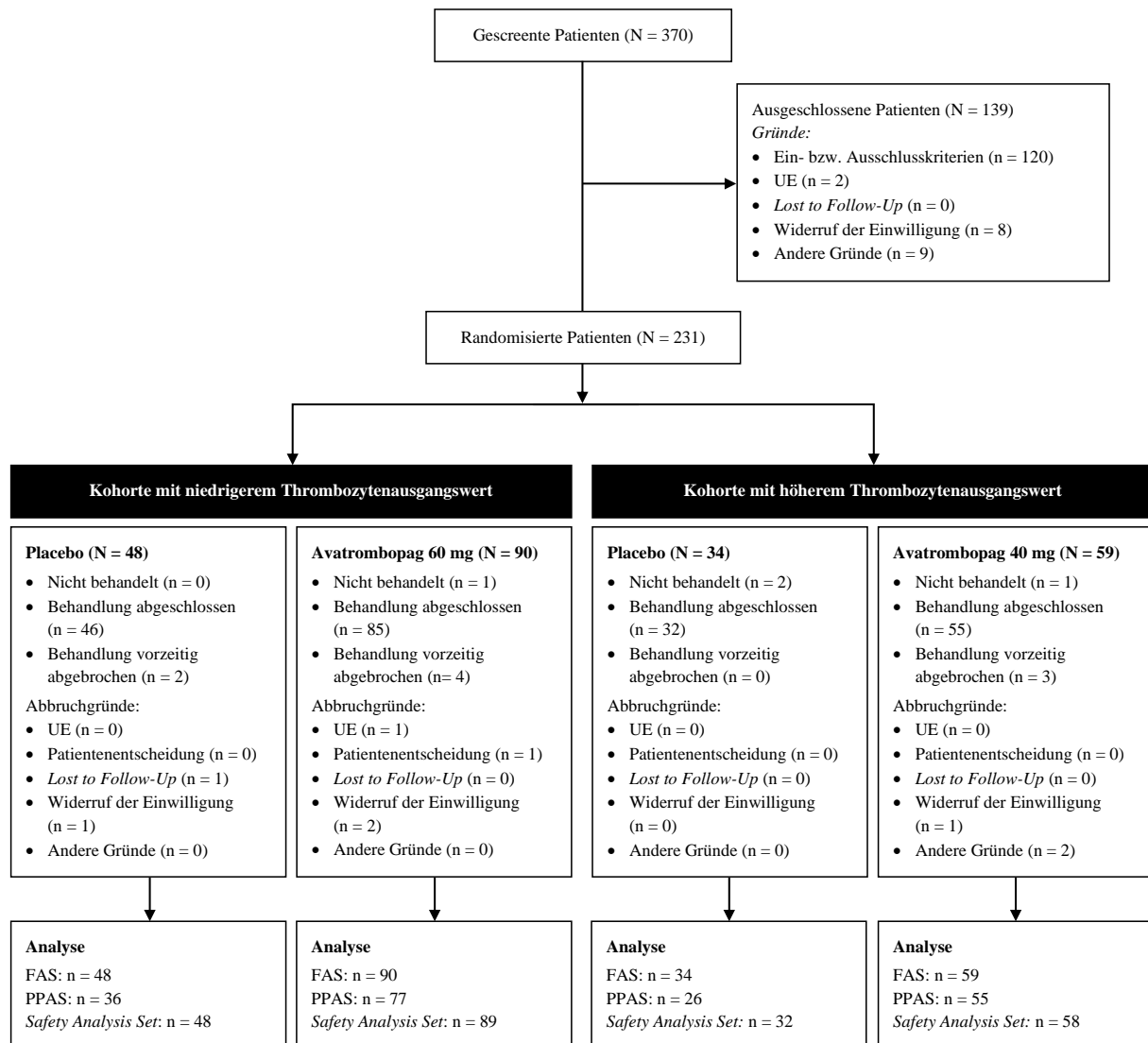


Abbildung 4-292: Patientenfluss der Studie ADAPT-1 gemäß CONSORT.

FAS: Full Analysis Set; PPAS: Per Protocol Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADAPT-2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das Hauptziel der Studie ADAPT-2 war es, die Überlegenheit von Avatrombopag (60 mg Avatrombopag für Studienteilnehmer mit einem Thrombozytenausgangswert von $< 40 \times 10^9/L$ und 40 mg Avatrombopag für Studienteilnehmer mit einem Thrombozytenausgangswert von ≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$) gegenüber Placebo zu demonstrieren hinsichtlich einer Reduktion benötigter Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung (<i>Chronic Liver Disease</i>, CLD) und Thrombozytopenie.</p> <p>Dabei war die Nullhypothese folgendermaßen definiert: Der Anteil der Studienteilnehmer, die weder eine Thrombozytentransfusion noch eine Rettungsmaßnahme aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten (Responder), ist zwischen der Avatrombopag- und der Placebo-Gruppe gleich. Die entsprechende Alternativhypothese lautete: Der Anteil der Responder ist zwischen der Avatrombopag- und der Placebo-Gruppe nicht gleich. Diese Hypothese wird innerhalb jeder Kohorte separat getestet.</p> <p>Die sekundären Ziele der Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigung, dass Avatrombopag gegenüber Placebo überlegen beim Erreichen eines Thrombozytenwertes von $\geq 50 \times 10^9/L$ am Tag des Eingriffs in der vorgeschlagenen Zielpopulation ist. • Bestätigung, dass Avatrombopag gegenüber Placebo überlegen bei der Erhöhung des Thrombozytenwertes vom Basiswert bis zum Tag des Eingriffs in der vorgeschlagenen Zielpopulation ist. • Bewertung der Sicherheit von Avatrombopag in der vorgeschlagenen Zielpopulation.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>ADAPT-2 ist eine globale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppen-Design mit Avatrombopag zur Behandlung einer Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.</p> <p>Die Studienteilnehmer wurden in zwei Kohorten gemäß ihrem mittleren Thrombozytenausgangswert unterteilt. Innerhalb jeder Kohorte erfolgte weiterhin eine Stratifizierung hinsichtlich des mit dem geplanten Eingriff verbundenen Blutungsrisikos (niedrig, mittel oder hoch) sowie hinsichtlich des Status eines hepatozellulären Karzinoms (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>, HCC) (ja oder nein).</p> <p>Folgende Kohorten wurden definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert ($\geq 40 \times 10^9/L$ bis $< 50 \times 10^9/L$) <p>Die Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert umfasst 113 (55,4 %) Studienteilnehmer, und die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert umfasst 91 (44,6 %) Studienteilnehmer.</p> <p>Innerhalb der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$) und jeder Stratifizierungsebene wurden die Studienteilnehmer im Verhältnis 2:1 randomisiert, um Avatrombopag oder Placebo wie folgt zu erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 60 mg Avatrombopag an den Tagen 1 bis 5 • Passendes Placebo an den Tagen 1 bis 5 <p>Innerhalb der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$) und jeder Stratifizierungsebene wurden die Probanden im Verhältnis 2: 1 randomisiert, um Avatrombopag oder Placebo wie folgt zu erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 40 mg Avatrombopag an den Tagen 1 bis 5 • Passendes Placebo an den Tagen 1 bis 5
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Der statistische Analyseplan (SAP) in der Version 2.0 wurde ausgehend von der SAP-Version 1.0 wie folgt aktualisiert, um mit dem elektronischen Prüfbogen (<i>electronic Case Report Form</i>, eCRF) bzw. Protokoll konsistent zu sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Kategorien zur Interpretation des Elektrokardiogramms (EKG) wurden aktualisiert. • Hinzufügen von Zusammenfassungen der Ausgangswerte für die Kreatinin-Clearance und die Krankheitsursache sowie von Subgruppenanalysen nach Krankheitsursache. <p>Amendment 1 vom 12.11.2013; 127 eingeschlossene Studienteilnehmer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen von Tranexamsäure als Rettungsmaßnahme aufgrund von Blutungen nach Aufforderung durch die <i>European Medicines Agency</i> (EMA). <p>Amendment 2 vom 22.06.2015; 72 eingeschlossene Studienteilnehmer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Klassifizierung der Blutungsrisikokategorien und Überarbeitung der Ausschlusskriterien basierend auf der Rückmeldung der Prüfärzte. • Ergänzung von Eltrombopag und Romiplostim als unzulässige Medikamente aufgrund ihrer potenziellen Off-Label-Verwendung zur Behandlung einer Thrombozytopenie bei Patienten mit CLD. • Hinzufügen einer Auswertung der Thrombozytenaggregation an ausgewählten Prüfzentren auf Anfrage der japanischen Behörde für Arzneimittel und Medizinprodukte. <p>Der SAP (Version 2.0) wurde basierend auf dem <i>Amendment 2</i> wie folgt aktualisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Klassifizierung des Blutungsrisikos wurde aktualisiert. • Die Thrombozytenaggregometrie zur Prüfung der Thrombozytenfunktion wird als <i>Listing</i> hinzugefügt. • Der Parameter „Nüchtern glukose“ wurde als Kriterium zur Bestimmung abnormer Laborwerte des Grades 3 und 4 hinzugefügt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 3 vom 31.05.2016; 5 eingeschlossene Studienteilnehmer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung zum Einschlusskriterium Nr. 3: Nach Aufforderung durch die <i>U. S. Food and Drug Administration</i> (FDA) wurde das Wort „Änderung“ [<i>change</i>] durch das Wort „Anstieg“ [<i>increase</i>] ersetzt. <p>Amendment 4 vom 02.12.2016; 0 eingeschlossene Studienteilnehmer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der dritte sekundäre Endpunkt (Anteil der Studienteilnehmer mit einem <i>World Health Organization</i> (WHO) -Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff) wurde zu einem explorativen Endpunkt abgeändert. • Reduktion der Fallzahl von 300 auf 200 Studienteilnehmer. <p>Der SAP (Version 2.0) wurde basierend auf dem <i>Amendment 4</i> wie folgt aktualisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeitsendpunkt „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff“ wurde nicht als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt, sondern als explorativer Endpunkt erfasst. • Reduktion der Fallzahl von 300 auf 200 Studienteilnehmer. • Berechnung des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) für die Änderung des Thrombozytenwertes vom Ausgangswert bis zum Tag des Eingriffs für jede Behandlungsgruppe innerhalb jeder Kohorte entsprechend dem Thrombozytenausgangswert wurde entfernt, um konsistent mit den Studienzielen zu sein. • Aktualisierung, um wiederzugeben, dass die gesundheitsökonomischen Evaluationen nur in Listings bereitgestellt werden. • Finalisierung der <i>Per-Protocol</i>-Ausschlusskriterien.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit CLD und ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt des <i>Screenings</i>. 2. Patienten mit einem mittleren Thrombozytenausgangswert von weniger als $50 \times 10^9/L$. Die Thrombozytenwerte mussten an zwei unterschiedlichen Zeitpunkten während der <i>Screening</i>-Periode und zum Ausgangszeitpunkt (<i>Baseline</i>) gemessen worden sein. Zwischen den beiden Messzeitpunkten musste mindestens ein Tag liegen, und kein Thrombozytenwert durfte über $60 \times 10^9/L$ sein. Der Mittelwert der beiden Thrombozytenwerte (mittlerer Thrombozytenausgangswert) wurde als Einschlusskriterium und für die Zuordnung zu den beiden Kohorten verwendet: Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$) und Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert ($\geq 40 \times 10^9/L$ bis $< 50 \times 10^9/L$). 3. Patienten, bei denen ein Eingriff geplant war und die nach Meinung des Prüfarztes eine Thrombozytentransfusion benötigt hätten, um ein mit dem Eingriff assoziiertes Blutungsrisiko zu adressieren, es sei denn, es gab einen klinisch signifikanten Anstieg des Thrombozytenwertes im Vergleich zum Ausgangswert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. MELD (<i>Model for End Stage Liver Disease</i>) -Score ≤ 24 zum Zeitpunkt des <i>Screenings</i>.</p> <p>5. Bei Einnahme von P-Glykoprotein-Inhibitoren, mit Ausnahme von Verapamil, musste die Dosierung in den letzten sieben Tagen vor dem <i>Screening</i> konstant gewesen sein.</p> <p>6. Schriftliche Einwilligungserklärung.</p> <p>7. Gewillt und in der Lage, allen Aspekten des Prüfprotokolls nachzukommen.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>1. Krankengeschichte einer arteriellen oder venösen Thrombose einschließlich teilweiser oder vollständiger Thrombosen.</p> <p>2. Anzeichen einer teilweisen oder vollständigen Thrombose in der Pfortader, Verzweigungen der Pfortader oder Teilen des Mesenteriums der Milz zum Zeitpunkt des <i>Screenings</i>.</p> <p>3. Fließgeschwindigkeit des Pfortaderblutes < 10 cm/s zum Zeitpunkt des <i>Screenings</i>.</p> <p>4. Nicht effektiv behandelbare hepatische Enzephalopathie.</p> <p>5. Patienten mit HCC im Stadium C oder D gemäß <i>Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)</i> -Klassifikation.</p> <p>6. Eine Thrombozytentransfusion oder Transfusion eines anderen Blutproduktes, das Thrombozyten enthält, innerhalb von sieben Tagen des <i>Screenings</i>. Erythrozytenkonzentrate waren jedoch erlaubt.</p> <p>7. Heparin, Warfarin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Aspirin, Verapamil und thrombozytenaggregationshemmende Therapie mit Ticlopidin oder Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten (z. B. Tirofiban) innerhalb von sieben Tagen des <i>Screenings</i>.</p> <p>8. Einnahme von Erythropoese-stimulierenden Substanzen innerhalb von sieben Tagen des <i>Screenings</i>.</p> <p>9. Einnahme von Interferon (IFN) innerhalb von 14 Tagen des <i>Screenings</i>.</p> <p>10. Östrogenhaltige hormonelle Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie innerhalb von 30 Tagen des <i>Screenings</i>.</p> <p>11. Eine aktive Infektion, die eine systemische Antibiotikatherapie innerhalb von sieben Tagen des <i>Screenings</i> notwendig macht. Die prophylaktische Einnahme von Antibiotika war jedoch erlaubt.</p> <p>12. Alkoholmissbrauch, Alkoholabhängigkeitssyndrom, Drogenmissbrauch oder Drogenabhängigkeit innerhalb von sechs Monaten des Studienbeginns (sofern nicht an einem kontrollierten Rehabilitationsprogramm teilgenommen wird) oder akute alkoholische Hepatitis (chronische alkoholische Hepatitis war erlaubt) innerhalb von sechs Monaten des Studienbeginns.</p> <p>13. Geplanter Eingriff vor Visite 4 (Tag des Eingriffs).</p> <p>14. Bekannter positiver Status für HIV (Humanes Immundefizienz-Virus).</p> <p>15. Jede klinisch signifikante akute oder aktive Blutung (gastrointestinale Blutungen, Blutungen des zentralen Nervensystems etc.).</p> <p>16. Bekannte Krankengeschichte einer primären hämatologischen Erkrankung (z. B. idiopathische thrombozytopenische Purpura [ITP], myelodysplastisches Syndrom etc.).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>17. Bekannte Krankengeschichte genetischer prothrombotischer Syndrome (z. B. Faktor-V-Leiden, Prothrombin G20210A, ATIII-Mangel etc.).</p> <p>18. Personen mit einer Krankengeschichte wesentlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz mit Grad III/IV der <i>New York Heart Association</i>, Arrhythmie, von der bekannt ist, dass sie das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht [z. B. Vorhofflimmern], Stentimplantation in der Koronararterie, Angioplastie, Koronararterien-Bypass [<i>Coronary Artery Bypass Graft, CABG</i>]).</p> <p>19. Frauen im gebärfähigen Alter, die innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn ungeschützten Geschlechtsverkehr hatten und die sich nicht bereit erklärten, eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden (z. B. totale Abstinenz, Intrauterinpeessar, Doppelbarriere-Methode [wie z. B. ein Kondom plus Diaphragma mit Spermizid], Progesteron-haltiges Implantat/Injektion oder vasktomierter Partner mit bestätigter Azoospermie) während des gesamten Studienzeitraums und für 30 Tage nach Absetzen des Studienmedikation. Bei aktueller Abstinenz mussten Frauen im gebärfähigen Alter zugestimmt haben, eine Doppelbarriere-Methode wie oben beschrieben anzuwenden, wenn sie während des Studienzeitraums oder 30 Tage nach Absetzen des Studienmedikaments sexuell aktiv werden würde. Alle weiblichen Patienten wurden als gebärfähig eingestuft, es sei denn, sie waren postmenopausal (Amenorrhoe für mindestens zwölf aufeinanderfolgende Monate in der entsprechenden Altersgruppe und ohne andere bekannte oder vermutete Ursache) oder wurden mindestens einen Monat vor Dosierung chirurgisch sterilisiert (d. h. bilaterale Tubenligatur, Hysterektomie oder bilaterale Oophorektomie).</p> <p>20. Weibliche Patienten, die beim <i>Screening</i> oder bei Studienbeginn stillten oder schwanger waren (wie durch einen positiven β-humanes Choriongonadotropin [β-hCG] -Test im Serum mit einer Mindestempfindlichkeit von 25 IU/L oder äquivalenten Einheiten von β-hCG dokumentiert). Eine separate Bewertung zum Ausgangszeitpunkt (<i>Baseline</i>) war erforderlich, wenn einer Schwangerschaftstest mit negativem Testergebnis während des <i>Screenings</i> mehr als 72 Stunden vor der ersten Dosis der Studienmedikation durchgeführt wurde.</p> <p>21. Patienten nach Lebertransplantation.</p> <p>22. Jeder Patient, der zuvor Avatrombopag erhalten hatte.</p> <p>23. Überempfindlichkeit gegen Avatrombopagmaleat oder einem der Hilfsstoffe.</p> <p>24. Hämoglobinwerte $\leq 8,0$ oder $\geq 18,0$ g/dL für Männer und ≥ 15 g/dL für Frauen zum Zeitpunkt des <i>Screenings</i>, mit einem Hämatokrit von ≥ 54 % für Männer und ≥ 45 % für Frauen.</p> <p>25. Aktuelle maligne Erkrankungen einschließlich solider Tumoren und hämatologischer maligner Erkrankungen (außer HCC).</p> <p>26. Jegliche Krankengeschichte von Begleiterkrankungen, die nach Ansicht des/der Prüfarztes/Prüfärzte die Fähigkeit des Patienten beeinträchtigen würden, die Studie sicher abzuschließen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		27. Derzeit in einer anderen klinischen Prüfung mit einem Prüf-arzneimittel oder Medizinprodukt innerhalb von 30 Tagen des <i>Screenings</i> .
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch; 74 Studienzentren in den folgenden Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Japan, Mexiko, Rumänien, Russland, Spanien, Vereinigte Staaten von Amerika (USA) Leiter der klinischen Prüfung: Norah Terrault, MD, Director, Viral Hepatitis Center University of California, San Francisco, CA 94143
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Intervention – Prüfarzneimittel und Placebo: Das Prüfarzneimittel in dieser Studie war Avatrombopag (Tablettenformulierung der zweiten Generation [2G-Formulierung]). Die Studienteilnehmer wurden angewiesen, Avatrombopag als 20 mg-Tabletten oder ein entsprechendes Placebo einmal täglich oral mit einer Mahlzeit wie folgt einzunehmen:</p> <p><i>Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Avatrombopag: 60 mg Avatrombopag (3 × 20 mg-Tabletten) einmal täglich an den Tagen 1 bis 5 • Placebo: Entsprechende Placebo-Tabletten (3 Tabletten) einmal täglich an den Tagen 1 bis 5 <p><i>Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 × 10⁹/L bis < 50 × 10⁹/L):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Avatrombopag: 40 mg Avatrombopag (2 × 20 mg-Tabletten) einmal täglich an den Tagen 1 bis 5 • Placebo: Entsprechende Placebo-Tabletten (2 Tabletten) einmal täglich an den Tagen 1 bis 5 <p>Dabei bezieht sich die Mengenangabe von 20 mg Avatrombopag auf die freie Base.</p> <p>An Tag 4 (Visite 3) waren die Studienteilnehmer angewiesen, die Studienmedikation nach der pharmakokinetischen Probennahme vor der Dosisgabe einzunehmen.</p> <p>Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen: Die folgenden Maßnahmen wurden als Rettungsmaßnahmen angesehen, wenn sie ausdrücklich aufgrund von Blutungen eingesetzt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytentransfusion • Gefrorenes Frischplasma • Kryopräzipitat • Vitamin K (Phytonadion) • Desmopressin • Rekombinanter aktivierter Faktor VII • Aminocapronsäure • Tranexamsäure • Vollbluttransfusion • Transfusion von Erythrozytenkonzentrat • Chirurgischer Eingriff oder interventionelle Radiologie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 Wirksamkeitsendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer, die weder eine Thrombozytentransfusion noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten <p><i>Modifizierter primärer Wirksamkeitsendpunkt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten (d. h. vor Erhalt einer Thrombozytentransfusion oder der Durchführung des geplanten Eingriffs) • Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs (d. h. vor Erhalt einer Thrombozytentransfusion oder der Durchführung des geplanten Eingriffs) <p>Explorative Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite <ul style="list-style-type: none"> ○ Visite 3 (Tag 4 ± 1 Tag); Visite 4 (Tag 10 bis Tag 13, d. h. Tag des Eingriffs); Visite 5 (Tag 17 bis Tag 20); Visite 6 (Tag 35 bis Tag 38, <i>Follow-Up</i>) • Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten <ul style="list-style-type: none"> ○ Visite 3 (Tag 4 ± 1 Tag); Visite 4 (Tag 10 bis Tag 13, d. h. Tag des Eingriffs); Visite 5 (Tag 17 bis Tag 20); Visite 6 (Tag 35 bis Tag 38, <i>Follow-Up</i>) • Anzahl der je Thrombozytentransfusions-Episode verwendeten Thrombozyteneinheiten • Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der <i>Bleeding Academic Research Consortium (BARC)</i> -Skala • Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff • Gesundheitsökonomische Evaluationen <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebungen zur Sicherheit bestanden aus der Überwachung und Aufzeichnung aller: <ul style="list-style-type: none"> ○ unerwünschten Ereignisse (UE) ○ schwerwiegenden UE (SUE) inklusive mit Thrombozytentransfusionen assoziierte Komplikationen ○ UE von besonderem Interesse (<i>Adverse Event of Special Interest, AESI</i>) <p>Dabei wurden die allgemeinen Terminologiekriterien von UE (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE</i>) Version 4.0 zugrunde gelegt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des Weiteren wurde eine regelmäßige Überwachung im Bereich Hämatologie, Blutchemie und Urinwerte, eine regel-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mäßige Messung von Vitalzeichen und Elektrokardiogrammen, körperliche Untersuchungen und Doppler-Sonografien durchgeführt.</p> <p>Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik • Pharmakodynamik
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Amendment 4</i> vom 02.12.2016; 0 eingeschlossene Studienteilnehmer: Der dritte sekundäre Endpunkt (Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff) wurde zu einem explorativen Endpunkt abgeändert. • Aktualisierung des SAP basierend auf dem <i>Amendment 4</i>: Berechnung des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) für die Änderung des Thrombozytenwertes vom Ausgangswert bis zum Tag des Eingriffs für jede Behandlungsgruppe innerhalb jeder Kohorte entsprechend dem Thrombozytenausgangswert wurde entfernt, um konsistent mit den Studienzielen zu sein. • Aktualisierung des SAP basierend auf dem <i>Amendment 4</i>: Aktualisierung, um wiederzugeben, dass die gesundheitsökonomischen Evaluationen nur in Listings bereitgestellt werden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Das Protokoll wurde ursprünglich für den Einschluss von insgesamt 300 Studienteilnehmer konzipiert, wobei 200 Studienteilnehmer in die Avatrombopag- und 100 Studienteilnehmer in die Placebo-Gruppe eingeschlossen werden sollten. Es wurde erwartet, dass ungefähr die Hälfte der Gesamtzahl der Studienteilnehmer in jeweils eine der zwei Kohorten entsprechend dem Thrombozytenausgangswert eingeschlossen würde. Diese Fallzahl basierte auf Vergleichen des primären Wirksamkeitsendpunktes zwischen den Behandlungsgruppen, wobei die Ansprechrate als Anteil der Studienteilnehmer definiert wurde, die weder eine Thrombozytentransfusion noch eine Rettungsmaßnahme aufgrund von Blutungen nach der Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten. Auf Grundlage des klinischen Konsenses der Prüfer und veröffentlichter Ergebnisse eines ähnlichen Thrombopoetin (TPO)-Rezeptor-Agonisten (TRA) bei Erwachsenen mit CLD-assoziiertes Thrombozytopenie (Eltrombopag, Studie ELEVATE) wurde die Ansprechrate in der Placebo-Gruppe mit 18 % angenommen. Der angenommene Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen basierte auf Änderungen der Thrombozytenwerte, die in der mit Avatrombopag durchgeführten Phase II-Studie (E5501-G000-202) beobachtet wurden, sowie auf der Dosis-Wirkungs-Modellierung unter Verwendung von Daten aus dieser Phase II-Studie und anderen Studien im klinischen Entwicklungsprogramm für Avatrombopag. Auf Basis dieser ursprünglichen Fallzahlplanung hatte die Studie eine Power von mehr als 99 % für die Beurteilung der Wirksamkeit.</p> <p>Die Fallzahl wurde nach Rücksprache mit der FDA vom 14.11.2016 von 300 auf 200 Studienteilnehmern reduziert (<i>Amendment 4</i> des Studienprotokolls), da nur eine geringe Inzidenz von AESI gemeldet wurde, und nach Reduktion der Fallzahl</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		eine Power von mehr als 90 % für den primären Wirksamkeitsendpunkt erhalten werden konnte. Innerhalb jeder Kohorte lag die Power trotz der reduzierten Fallzahl von 100 randomisierten Studienteilnehmer (Avatrombopag: 67; Placebo: 33) bei mehr als 90 %, um einen absoluten Unterschied von 35 % zwischen der Ansprechrates in der Avatrombopag-Gruppe und der prognostizierten Ansprechrates von 18 % in der Placebo-Gruppe unter Verwendung des Exakten Fisher-Tests mit einem zweiseitigen $\alpha = 0,05$ zu detektieren. Das erwartete Auftreten des AESI "Portalvenenthrombose" (PVT) in der Placebo-Gruppe wurde auf ungefähr 1 % geschätzt, basierend auf der Rate für PVT, die zuvor in der ähnlichen, Placebo-kontrollierten TRA-Studie ELEVATE bei Patienten mit CLD berichtet wurde. Basierend auf der Überprüfung der verblindeten Sicherheitsdaten durch das <i>Data Safety Monitoring Board</i> (DSMB) aus den laufenden Phase III-mit für Avatrombopag lag die gemeldete Rate von UE einer PVT für Avatrombopag unterhalb dieser geschätzten Hintergrundrate. Daher ist davon auszugehen, dass die Studie mit der reduzierten Fallzahl eine adäquate Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Avatrombopag in der Zielpopulation mit CLD bietet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Im Rahmen dieser Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt. Es wurden keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch definiert.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Studienteilnehmer, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden zentral mittels <i>Interactive Voice and Web Response System</i> (IxRS) randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte innerhalb der Kohorten mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert oder höherem Thrombozytenausgangswert jeweils im Verhältnis 2:1 entweder auf Avatrombopag oder Placebo. Das computergenerierte Randomisierungsschema basierte auf der Verwendung einer permutierten Blockrandomisierung. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$ oder ≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$) • Innerhalb jeder Kohorte entsprechend dem Thrombozytenausgangswert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mit dem geplanten Eingriff verbundenes Blutungsrisiko (niedrig, mittel oder hoch) ○ HCC-Status (ja oder nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter;	Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels IxRS. Das computergenerierte Randomisierungsschema basierte auf der Verwendung einer permutierten Blockrandomisierung. Das Randomisierungsschema und die Zuteilung für die einzelnen Studienteilnehmer wurden bis zum Schließen der klinischen Datenbank und Entblindung streng vertraulich behandelt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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?	Die Randomisierung erfolgte zentral mittels IxRS. Die randomisierten Identifikationsnummern der Studienmedikation werden vom Anbieter des IxRS oder dem Anbieter für <i>Clinical Supplies</i> erstellt. Nach einem erfolgreichen Abschluss der Visite 1 (<i>Screening</i>) registriert der Prüfarzt oder ein Beauftragter die Informationen des Studienteilnehmers durch einen Anruf oder via Internet bei dem IxRS. Daraufhin teilt das IxRS jedem so registrierten Studienteilnehmer eine einmalige sechsstellige Randomisierungsnummer zur Visite 2 (Ausgangszeitpunkt [<i>Baseline</i>]) zu.
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) Ja b) Ja c) Ja</p> <p>Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfarzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet. Die Randomisierungsdaten wurden streng vertraulich behandelt und von der dafür zuständigen Gruppe beim Sponsor sicher abgelegt. Diese Daten waren bis zum Zeitpunkt der Entblindung gemäß <i>Standard Operating Procedures (SOP)</i> nur für autorisierte Personen (z. B. Eisai Global Safety) zugänglich.</p> <p>Eine Stammliste aller Behandlungen und der damit verbundenen Identifikationsnummern der Studienteilnehmer wurde vom IxRS-Anbieter und von <i>Clinical Trial Supply</i> verwaltet. Für Notfälle, bei denen Kenntnis über die gegebene Studienmedikation erforderlich war, konnte die Verblindung über die <i>Code Break</i>-Einrichtung des IxRS gemäß den Notfallverfahren zur Offenlegung der Medikamentenkodierung aufgehoben werden.</p> <p>Die Verblindung der Behandlung eines Studienteilnehmers konnte nur dann aufgehoben werden, wenn die Kenntnis der Studienmedikation des Studienteilnehmers essentiell für die weitere Behandlung war. Ein Studienteilnehmer, dessen Verblindung aufgehoben wurde, sollte keine weitere Studienmedikation erhalten. Wenn möglich sollte sich der Prüfarzt vorab mit dem Sponsor beraten, um sicherzugehen, dass eine Aufhebung der Verblindung notwendig ist.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Avatrombopag und entsprechendes Placebo werden als 20 mg-Tabletten durch den Sponsor in einer doppelblinden Gestaltung zur Verfügung gestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysepopulationen:</p> <p><u>Full Analysis Set (FAS):</u> Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer. Die FAS-Population wurde gemäß der Randomisierung analysiert.</p> <p><u>Per Protocol Analysis Set (PPAS):</u> Gruppe aller randomisierten Studienteilnehmer, die die vom Protokoll zugewiesene Studienmedikation erhielten und keine der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmer, die wesentliche Abweichungen vom Prüfprotokoll hatten (wesentliche Abweichungen von den Ein- und Ausschlusskriterien oder andere wesentliche Abweichungen vom Prüfprotokoll, die sich auf die Bewertung der Wirksamkeit auswirken) • Studienteilnehmer, die eine unzulässige Begleitmedikation einnahmen, die die Bewertung der Studienendpunkte beeinflusste • Studienteilnehmer, die hinsichtlich der Studienmedikation nicht konform mit dem Protokoll waren • Thrombozytenausgangswert $> 50 \times 10^9/L$ • Studienteilnehmer, die in die Studie aufgenommen wurden, obwohl selbst bei einem nicht-signifikanten Anstieg des Thrombozytenwertes keine Transfusion geplant war • Vorherige unzulässige Medikation oder Transfusion • Vorhandensein signifikanter Blutungen zum Ausgangszeitpunkt (<i>Baseline</i>) • Kein seitens des Prüfprotokolls zulässiger Eingriff an den Tagen 8 bis 15 • Gabe einer anderen als der beabsichtigten Dosis • Studienteilnehmer erhielt eine Thrombozytentransfusion, bevor der Thrombozytenwert zur Visite 4 bekannt war • Studienteilnehmer lehnte eine Thrombozytentransfusion ab. <p>Die PPAS-Population wurde abschließend vor dem Schließen der klinischen Datenbank bestimmt.</p> <p><u>Observed Case Analysis Set:</u> Basierend auf den beobachteten Daten. Studienteilnehmer mit fehlenden Daten hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes wurden von dieser Analyse ausgeschlossen.</p> <p><u>Safety Analysis Set:</u> Gruppe der Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und mindestens eine Sicherheitsbeurteilung nach der Dosierung hatten. Die <i>Safety Analysis Set</i>-Population wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.</p> <p>Statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte:</p> <p>Die FAS-Population wird als primäre Population für alle Wirksamkeitsanalysen herangezogen, während die PPAS-Population und die <i>Observed Case Analysis Set</i>-Population zur Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt herangezogen wird. Generell basieren alle Analysen der Thrombozytenwerte auf Analysen der lokalen Laborergebnisse. Die Analysen werden separat für jede Kohorte entsprechend dem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$ oder ≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$) durchgeführt.</p>

	<p><u>Auswertung des primären Wirksamkeitsendpunktes:</u></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist der Anteil der Studienteilnehmer, die weder eine Thrombozytentransfusion noch eine Rettungsmaßnahme aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten (Responder).</p> <p>Der Anteil der Responder wird jeweils mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ unter Verwendung des generalisierten Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) -Tests und adjustiert nach dem mit dem geplanten Eingriff verbundenen Blutungsrisiko (niedrig, mittel oder hoch; kategorisiert nach <i>Amendment 2</i>) getestet. Das 95 %-KI für den Unterschied zwischen Avatrombopag und dem entsprechenden Placebo wird separat für jede Kohorte unter Verwendung der Normal-Approximation angegeben.</p> <p>Diese Studie wird als positiv bewertet, wenn eine statistische Signifikanz für den primären Wirksamkeitsendpunkt für beide Kohorten erreicht wird.</p> <p>Studienteilnehmer mit fehlenden Daten aufgrund eines vorzeitigen Austritts aus der Studie oder aus anderen Gründen werden für die primäre Analyse als Studienteilnehmer betrachtet, die eine Transfusion erhielten (Non-Responder).</p> <p><u>Auswertung der sekundären Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <p>Die Analyse der beiden sekundären Wirksamkeitsendpunkte wird nach einem sequentiellen <i>Gatekeeping</i>-Testverfahren durchgeführt, um die <i>Family-Wise Type I Error Rate</i> mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ zu kontrollieren.</p> <p><i>Erster sekundärer Endpunkt – Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten:</i></p> <p>Der Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten (Responder), wird jeweils mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ unter Verwendung des generalisierten CMH-Tests und adjustiert nach dem mit dem geplanten Eingriff verbundenen Blutungsrisiko (niedrig, mittel oder hoch; kategorisiert nach <i>Amendment 2</i>) getestet. Das 95 %-KI für den Unterschied zwischen Avatrombopag und dem entsprechenden Placebo wird separat für jede Kohorte unter Verwendung der Normal-Approximation angegeben.</p> <p>Studienteilnehmer mit fehlenden Thrombozytenwerten am Tag des Eingriffs werden für diese Analyse als Studienteilnehmer betrachtet, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ nicht erreicht hatten (Non-Responder).</p> <p><i>Zweiter sekundärer Endpunkt – Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs:</i></p> <p>Der zweite sekundäre Wirksamkeitsendpunkt wird nur analysiert, wenn der erste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt für beide Kohorten statistisch signifikant ist.</p> <p>Die Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs wird unter Verwendung des Wilcoxon-Rangsummentests jeweils mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ analysiert. Der Behandlungsunterschied zwischen Avatrombopag und Placebo wird separat für jede Kohorte unter Verwendung des</p>
--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hodges-Lehmann-Schätzers zusammen mit dem assoziierten asymptotischen (Moses) 95 %-KI angegeben.</p> <p>Fehlende Werte am Tag des Eingriffs werden mittels <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF) imputiert.</p> <p><u>Auswertung der explorativen Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <p><i>Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite:</i></p> <p>Die Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite wird unter Verwendung des Wilcoxon-Rangsummentests jeweils mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ und basierend auf den beobachteten Daten verglichen. Fehlende Werte werden nicht imputiert.</p> <p><i>Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten:</i></p> <p>Die Anzahl und der Anteil der Responder werden für jede Visite nach Behandlungsgruppe für jede Kohorte zusammengefasst. Fehlende Werte werden nicht imputiert.</p> <p><i>Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala:</i></p> <p>Die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit Blutungsereignissen werden basierend auf dem höchsten Blutungsgrad nach Behandlungsgruppe für jede Kohorte sowie kohortenübergreifend und getrennt für die WHO-Blutungsskala und die BARC-Skala zusammengefasst.</p> <p><i>Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff:</i></p> <p>Der Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff wird nach Behandlungsgruppe für jede Kohorte und sowie kohortenübergreifend inklusive eines zweiseitiges 95 %-KI unter Verwendung einer Normal-Approximation zusammengefasst. Studienteilnehmer mit fehlendem Daten werden in dieser Analyse als Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 gewertet.</p> <p>Statistische Auswertung wesentlicher Sicherheitsendpunkte:</p> <p>Alle Sicherheitsanalysen werden für die <i>Safety Analysis Set</i>-Population durchgeführt. Sofern nicht anders spezifiziert, werden alle Sicherheitsbewertungen sowohl kohortenübergreifend als auch separat für jede Kohorte zusammengefasst. Sicherheitsdaten, aufgeschlüsselt nach Behandlungsgruppe, werden gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung unter Verwendung einer deskriptiven Statistik oder der Häufigkeit zusammengefasst.</p> <p>Für alle Sicherheitsanalysen ist der Studientag 1 definiert als das Datum der ersten Dosierung mit der Studienmedikation. Sofern nicht anders spezifiziert, wird der Ausgangswert (<i>Baseline</i>) als der zuletzt vor der ersten Dosierung mit der Studienmedikation gemessene Wert definiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ein während der Behandlung aufgetretenes UE wird als <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i> (TEAE) bezeichnet und ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein UE, das während der Behandlung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung der Studienmedikation auftrat und das in der Vorbehandlungsphase (<i>Baseline</i>) nicht vorhanden war oder • ein UE, das während der Behandlung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung der Studienmedikation erneut auftrat und das in der Vorbehandlungsphase (<i>Baseline</i>) bereits vorhanden war, aber vor der letzten Dosierung der Studienmedikation zuzüglich 30 Tage geendet hat, oder • ein UE, für das im Vergleich zum Zustand vor Behandlungsbeginn eine Verschlechterung des Schweregrads während der Behandlung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung der Studienmedikation auftrat, wenn dieses UE kontinuierlich vorhanden war. <p>In den zusammenfassenden Tabellen werden nur TEAE berichtet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt: <u>Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PPAS-Population • <i>Observed Case Analysis Set</i>-Population • Exakter Fisher-Test • Modifizierter primärer Endpunkt: Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten <p><u>Subgruppenanalysen:</u> Für den primären Endpunkt wurden die folgenden Subgruppenanalysen präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 bis < 75 Jahre / ≥ 75 Jahre; die im Studienbericht vorgenommene Unterteilung der Altersgruppe ≥ 65 Jahre in ≥ 65 bis < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre war nicht präspezifiziert) • Geschlecht (männlich / weiblich) • Ethnie (weiß / schwarz oder afroamerikanisch / asiatisch / andere) • Region (im Studienbericht vorgenommene Unterteilung: Nordamerika / Europa / Ostasien / Rest der Welt) • Mit dem Eingriff verbundenes Blutungsrisiko (niedrig / mittel / hoch) • MELD-Score (< 10 / ≥ 10 bis ≤ 14 / > 14) • CTP-Stadium (A / B / C) • Krankheitsursache (Alkoholische Lebererkrankung / chronische virale Erkrankung [im Studienbericht als chronische virale Hepatitis, d. h. chronische Hepatitis B, chronische Hepatitis C und chronische Hepatitis B und C dargestellt] / nichtalkoholische Steatohepatitis [<i>Nonalcoholic Steatohepatitis</i>, NASH] / andere) <p>Sicherheitsendpunkte: Unerwünschte thromboembolische Ereignisse werden deskriptiv nach dem HCC-Status (ja / nein) zusammengefasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Randomisierte Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 43 ○ Avatrombopag 60 mg: 70 • <i>Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 33 ○ Avatrombopag 40 mg: 58 <p>b) Studienteilnehmer, die die Behandlung erhalten haben</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 43 ○ Avatrombopag 60 mg: 70 • <i>Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 33 ○ Avatrombopag 40 mg: 58 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ein Studienteilnehmer in dieser Kohorte erhielt 60 mg Avatrombopag und wurde daher für die Sicherheitsendpunkte in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert berücksichtigt. <p>c) Studienteilnehmer, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p> <p><u>FAS-Population</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 43 ○ Avatrombopag 60 mg: 70 • <i>Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 33 ○ Avatrombopag 40 mg: 58 <p><u>PPAS-Population</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 34 ○ Avatrombopag 60 mg: 61 • <i>Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 27 ○ Avatrombopag 40 mg: 50

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Observed Case Analysis Set-Population</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 40 ○ Avatrombopag 60 mg: 68 • <i>Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 32 ○ Avatrombopag 40 mg: 57
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><i>Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (N = 43): <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht behandelt: n = 0 ○ Behandlung vorzeitig abgebrochen: n = 6 <i>Abbruchgründe:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Lost to Follow-Up</i> (n = 3) ▪ Widerruf der Einwilligung (n = 3) • Avatrombopag 60 mg (N = 70): <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht behandelt: n = 0 ○ Behandlung vorzeitig abgebrochen: n = 2 <i>Abbruchgründe:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientenentscheidung (n = 1) ▪ Andere Gründe (n = 1) <p><i>Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < 50 × 10⁹/L):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (N = 33): <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht behandelt: n = 0 ○ Behandlung vorzeitig abgebrochen: n = 2 <i>Abbruchgründe:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ UE (n = 1) ▪ <i>Lost to Follow-Up</i> (n = 1) • Avatrombopag 40 mg (N = 58): <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht behandelt: n = 0 ○ Behandlung vorzeitig abgebrochen: n = 3 <i>Abbruchgründe:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientenentscheidung (n = 1) ▪ <i>Lost to Follow-Up</i> (n = 1) ▪ Widerruf der Einwilligung (n = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienbeginn: 05.12.2013 Studienende: 30.01.2017 <i>Database lock:</i> 22.02.2017</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ADAPT-2 wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

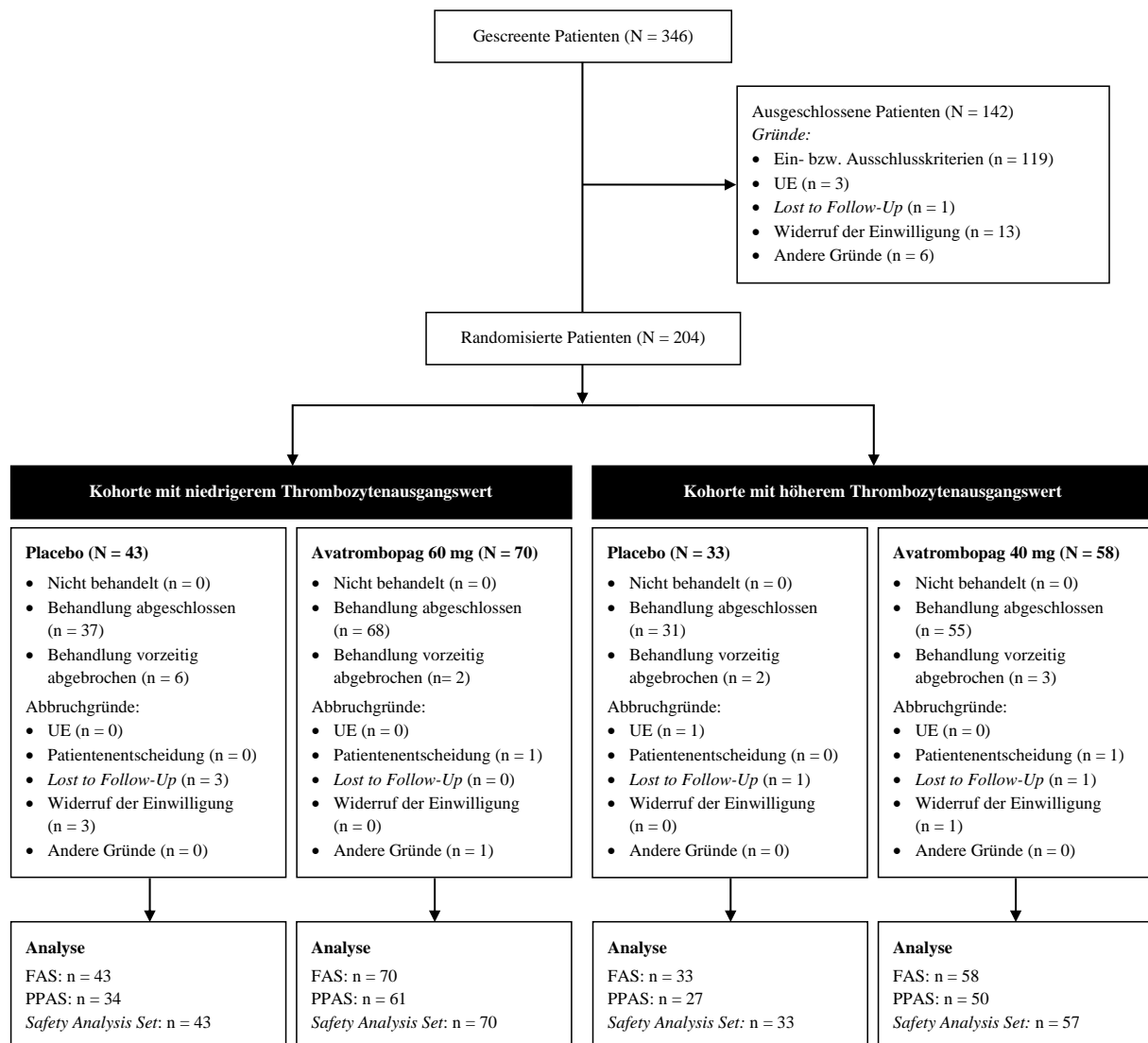


Abbildung 4-293: Patientenfluss der Studie ADAPT-2 gemäß CONSORT.

Ein Patient in der Avatrombopag-Gruppe in der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert erhielt 60 mg Avatrombopag und wurde daher für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert berücksichtigt.

FAS: Full Analysis Set; PPAS: Per Protocol Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-92 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

Studien: Design-identische Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Eisai (2017) ADAPT-1: Study Protocol Number: E5501-G000-310 Clinical study report: A Randomized, Global, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-Daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults with Thrombocytopenia Associated with Liver Disease Prior to an Elective Procedure. Report Date: 22 Aug 2017	A
Eisai (2017) ADAPT-2: Study Protocol Number: E5501-G000-311 Clinical study report: A Randomized, Global, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-Daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults with Thrombocytopenia Associated with Liver Disease Prior to an Elective Procedure. Report Date: 15 Aug 2017	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 handelt es sich um randomisierte Studien. Die Randomisierung erfolgte zentral unter Verwendung eines IxRS mittels einer permutierten Blockrandomisierung.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

2.

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

ja unklar 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:

Bei den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 handelt es sich um doppelblinde Studien. Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfärzte, der Mitarbeiter an den Prüfszentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 handelt es sich um doppelblinde Studien. Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfärzte, der Mitarbeiter an den Prüfszentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei den Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 handelt es sich um globale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studien im Parallelgruppen-Design. Die Randomisierung erfolgte zentral unter Verwendung eines IxRS mittels einer permutierten Blockrandomisierung. Alle Studienteilnehmer und alle an der Durchführung und Interpretation der Studie beteiligten Mitarbeiter einschließlich der Prüfärzte, der Mitarbeiter an den Prüfzentren und der Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene somit als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Anteil der Studienteilnehmer, die weder eine Thrombozytentransfusion noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Anteil fehlender Werte ist gering, und fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend konservativ ersetzt. Sensitivitätsanalysen wurden dem SAP entsprechend durchgeführt und konnten die Robustheit der Hauptanalyse bestätigen. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

Diese Einstufung gilt auch für die Einzelkomponenten dieses Endpunktes, also für den präspezifizierten modifizierten primären Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ sowie für den nach den Vorgaben des IQWiG *post-hoc* berechneten Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“.

Endpunkt: Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Anteil fehlender Werte ist gering, und fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend konservativ ersetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Anteil fehlender Werte ist gering, und fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend konservativ ersetzt. Diese Einschätzung basiert auf der Beobachtung, dass die höchsten Thrombozytenwerte nach zehn bis 13 Tagen, also zum Zeitpunkt des Eingriffs, beobachtet werden. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad ≥ 2 **1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Anteil fehlender Werte ist gering, und fehlende Werte wurden dem SAP entsprechend konservativ ersetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

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

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung dieses Endpunktes wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen außerdem keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig einzustufen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Detaillierte Darstellung explorativer Endpunkte**4.7 Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite**

Detaillierte Darstellung der Endpunkte aus Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3.

Analysen ohne Imputation fehlender Werte auf Einzelstudienenebene (siehe Tabelle 4-37)

Tabelle 4-93 (Anhang): Ergebnisse für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“ (detaillierte Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ausgangswert^a	Wert am Tag des Eingriffs^a	Veränderung zum Ausgangswert^a	Behandlungseffekt	
N	n (%) MW (SD) Median (Min; Max)	n (%) MW (SD) Median (Min; Max)	n (%) MW (SD)	Hodges-Lehmann-Schätzer (SE) ^a [95 %-KI] p-Wert	SMD (Hedges' g) [95 %-KI]
ADAPT-1					
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)					
Visite 3 (Tag 4)					
Placebo				4,00 (1,15) [2,00; 6,50] 0,0002	0,71 [0,34; 1,07]
48	48 (100,0) 30,71 (7,12) 32,3 (12; 45)	48 (100,0) 31,29 (9,02) 33,5 (11; 54)	48 (100,0) 0,58 (5,85)		
Avatrombopag					
90	89 (98,9) 31,10 (7,30) 33,0 (10; 40)	84 (93,3) 36,19 (10,36) 36,5 (10; 61)	84 (93,3) 5,02 (6,43)		
Visite 4 (Tag des Eingriffs)					
Placebo				29,28 (2,55) [24,50; 34,50] < 0,0001	1,59 [1,17; 2,01]
48	48 (100,0) 30,71 (7,12) 32,3 (12; 45)	42 (87,5) 31,05 (10,72) 32,5 (9; 55)	42 (87,5) 1,14 (6,42)		
Avatrombopag					
90	89 (98,9) 31,10 (7,30) 33,0 (10; 40)	80 (88,9) 65,82 (27,29) 61,0 (11; 175)	80 (88,9) 34,54 (25,31)		

	Ausgangswert ^a	Wert am Tag des Eingriffs ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Behandlungseffekt	
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff)					
Placebo				12,00 (3,32) [6,00; 19,00] < 0,0001	0,76 [0,35; 1,18]
48	48 (100,0) 30,71 (7,12) 32,3 (12; 45)	34 (70,8) 34,94 (14,52) 34,5 (13; 89)	34 (70,8) 4,10 (14,52)		
Avatrombopag					
90	89 (98,9) 31,10 (7,30) 33,0 (10; 40)	78 (86,7) 48,12 (20,29) 45,5 (13; 122)	78 (86,7) 17,24 (18,16)		
Visite 6 (Follow-Up)					
Placebo				-3,00 (1,28) [-5,50; -0,50] 0,0247	-0,25 [-0,61; 0,12]
48	48 (100,0) 30,71 (7,12) 32,3 (12; 45)	45 (93,8) 35,20 (13,22) 34,0 (8; 77)	45 (93,8) 4,97 (11,71)		
Avatrombopag					
90	89 (98,9) 31,10 (7,30) 33,0 (10; 40)	83 (92,2) 33,47 (12,05) 32,0 (13; 93)	83 (92,2) 2,05 (11,79)		
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)					
Visite 3 (Tag 4)					
Placebo				3,00 (1,66) [-0,50; 6,00] 0,0890	0,39 [-0,06; 0,83]
34	34 (100,0) 44,90 (3,11) 44,3 (41; 51)	31 (91,2) 44,32 (8,16) 43,0 (31; 63)	31 (91,2) -0,24 (6,71)		
Avatrombopag					
59	58 (98,3) 44,27 (2,76) 44,0 (40; 50)	55 (93,2) 46,87 (7,92) 46,0 (33; 63)	55 (93,2) 2,63 (7,64)		
Visite 4 (Tag des Eingriffs)					
Placebo				33,50 (4,08) [26,00; 42,00] < 0,0001	1,65 [1,15; 2,16]
34	34 (100,0) 44,90 (3,11) 44,3 (41; 51)	31 (91,2) 46,19 (9,95) 45,0 (32; 82)	31 (91,2) 1,42 (9,18)		
Avatrombopag					
59	58 (98,3) 44,27 (2,76) 44,0 (40; 50)	56 (94,9) 82,76 (26,95) 78,5 (39; 180)	56 (94,9) 38,52 (26,80)		

	Ausgangswert ^a	Wert am Tag des Eingriffs ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Behandlungseffekt	
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff)					
Placebo				10,50 (2,30) [6,50; 15,50] < 0,0001	0,87 [0,41; 1,33]
34	34 (100,0) 44,90 (3,11) 44,3 (41; 51)	31 (91,2) 45,61 (9,48) 44,0 (28; 78)	31 (91,2) 1,00 (8,86)		
Avatrombopag					
59	58 (98,3) 44,27 (2,76) 44,0 (40; 50)	55 (93,2) 60,85 (21,27) 55,0 (40; 146)	55 (93,2) 16,54 (21,16)		
Visite 6 (Follow-Up)					
Placebo				0,50 (2,04) [-3,50; 4,50] 0,7681	0,05 [-0,39; 0,49]
34	34 (100,0) 44,90 (3,11) 44,3 (41; 51)	32 (94,1) 44,38 (11,24) 44,0 (32; 95)	32 (94,1) -0,31 (12,15)		
Avatrombopag					
59	58 (98,3) 44,27 (2,76) 44,0 (40; 50)	53 (89,8) 44,51 (11,21) 43,2 (16; 76)	53 (89,8) 0,28 (11,35)		
ADAPT-2					
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)					
Visite 3 (Tag 4)					
Placebo				1,50 (1,02) [-0,50; 3,50] 0,1898	0,17 [-0,22; 0,56]
43	43 (100,0) 32,49 (6,22) 33,5 (12; 40)	41 (95,3) 34,75 (10,65) 33,0 (12; 76)	41 (95,3) 2,35 (7,96)		
Avatrombopag					
70	70 (100,0) 32,74 (5,24) 33,5 (18; 40)	67 (95,7) 36,85 (11,56) 35,0 (16; 90)	67 (95,7) 3,91 (9,86)		
Visite 4 (Tag des Eingriffs)					
Placebo				26,22 (3,19) [20,50; 33,00] < 0,0001	1,43 [0,99; 1,86]
43	43 (100,0) 32,49 (6,22) 33,5 (12; 40)	40 (93,0) 35,89 (12,46) 35,5 (12; 87)	40 (93,0) 3,06 (10,35)		
Avatrombopag					
70	70 (100,0) 32,74 (5,24) 33,5 (18; 40)	67 (95,7) 64,66 (24,67) 63,0 (21; 153)	67 (95,7) 31,98 (24,09)		

	Ausgangswert ^a	Wert am Tag des Eingriffs ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Behandlungseffekt	
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff)					
Placebo				7,00 (2,93) [1,50; 13,00]	0,40 [-0,02; 0,81]
43	43 (100,0) 32,49 (6,22) 33,5 (12; 40)	34 (79,1) 41,88 (14,15) 39,0 (18; 82)	34 (79,1) 9,37 (11,25)		
Avatrombopag				0,0140	
70	70 (100,0) 32,74 (5,24) 33,5 (18; 40)	65 (92,9) 55,85 (42,04) 50,0 (22; 328)	65 (92,9) 23,18 (41,86)		
Visite 6 (Follow-Up)					
Placebo				-4,50 (2,17) [-8,50; 0,00]	-0,42 [-0,84; -0,01]
43	43 (100,0) 32,49 (6,22) 33,5 (12; 40)	35 (81,4) 41,09 (14,17) 39,0 (16; 88)	35 (81,4) 8,07 (12,61)		
Avatrombopag				0,0483	
70	70 (100,0) 32,74 (5,24) 33,5 (18; 40)	68 (97,1) 36,09 (11,17) 34,0 (17; 73)	68 (97,1) 3,38 (10,06)		
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)					
Visite 3 (Tag 4)					
Placebo				3,50 (2,04) [-0,50; 7,50]	0,25 [-0,18; 0,68]
33	33 (100,0) 44,45 (3,10) 45,0 (36; 49)	33 (100,0) 49,38 (14,16) 46,0 (31; 97)	33 (100,0) 4,93 (13,34)		
Avatrombopag				0,0731	
58	58 (100,0) 44,29 (3,58) 44,3 (37; 50)	58 (100,0) 54,20 (23,18) 49,5 (30; 201)	58 (100,0) 9,91 (22,68)		
Visite 4 (Tag des Eingriffs)					
Placebo				37,50 (5,10) [27,00; 47,00]	1,42 [0,93; 1,92]
33	33 (100,0) 44,45 (3,10) 45,0 (36; 49)	30 (90,9) 50,40 (16,39) 47,5 (27; 100)	30 (90,9) 6,07 (15,40)		
Avatrombopag				< 0,0001	
58	58 (100,0) 44,29 (3,58) 44,3 (37; 50)	56 (96,6) 90,59 (32,89) 87,0 (44; 219)	56 (96,6) 46,23 (32,69)		

	Ausgangswert ^a	Wert am Tag des Eingriffs ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Behandlungseffekt			
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff)							
Placebo				11,00 (4,02) [4,50; 20,25] 0,0015	0,59 [0,13; 1,05]		
33	33 (100,0) 44,45 (3,10) 45,0 (36; 49)	29 (87,9) 56,04 (20,18) 52,0 (33; 144)	29 (87,9) 11,58 (19,76)				
Avatrombopag							
58	58 (100,0) 44,29 (3,58) 44,3 (37; 50)	53 (91,4) 72,39 (30,93) 61,0 (38; 192)	53 (91,4) 27,95 (30,70)				
Visite 6 (Follow-Up)							
Placebo						-2,00 (2,55) [-7,00; 3,00] 0,4522	-0,13 [-0,57; 0,32]
33	33 (100,0) 44,45 (3,10) 45,0 (36; 49)	30 (90,9) 53,09 (15,33) 50,0 (30; 105)	30 (90,9) 8,52 (14,31)				
Avatrombopag							
58	58 (100,0) 44,29 (3,58) 44,3 (37; 50)	54 (93,1) 50,90 (16,92) 47,0 (22; 126)	54 (93,1) 6,47 (16,90)				
<p>a: Thrombozytenwerte angegeben als Wert $\times 10^9/L$.</p> <p>Die Visite 3 fand an Tag 4 (± 1 Tag) statt. Der Eingriff (Visite 4) konnte zehn bis 13 Tage nach Beginn der Dosierung mit der Studienmedikation durchgeführt werden. Die Visite 5 fand sieben Tage nach dem Eingriff statt, d. h. an Tag 17 bis Tag 20. Die Visite 6 stellt die <i>Follow-Up</i>-Visite dar und fand an Tag 35 bis Tag 38 statt. Als Basiswert wurde der Thrombozytenwert von Visite 2 (Tag 1) herangezogen.</p> <p>Der Behandlungseffekt wird unter Verwendung des Hodges-Lehmann-Schätzers zusammen mit dem assoziierten asymptotischen (Moses) 95 %-KI angegeben. Der p-Wert beruht auf dem Wilcoxon-Rangsummentest. Als SMD wurde das Hedges' g inklusive 95 %-KI berechnet. Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Die Berechnung des Hodges-Lehmann-Schätzers und der SMD wurde <i>post-hoc</i> durchgeführt, während die Darstellung des Wilcoxon-Rangsummentests präspezifiziert war.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>							

Analysen (ohne Imputation fehlender Werte) der zusammengeführten Datensätze der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 (siehe Tabelle 4-40)

Tabelle 4-94 (Anhang): Ergebnisse für zusammengeführte Datensätze der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite“

	Ausgangswert ^a	Wert am Tag des Eingriffs ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Behandlungseffekt	
N	n (%) MW (SD) Median (Min; Max)	n (%) MW (SD) Median (Min; Max)	n (%) MW (SD)	Hodges-Lehmann-Schätzer (SE) ^a [95 %-KI] p-Wert	SMD (Hedges' g) [95 %-KI]
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)					
Visite 3 (Tag 4)					
Placebo				3,00 (0,77) [1,50; 4,50] 0,0002	0,40 [0,14; 0,67]
91	91 (100,0) 31,6 (6,73) 33,0 (12; 45)	89 (97,8) 32,9 (9,90) 33,0 (11; 76)	89 (97,8) 1,40 (6,92)		
Avatrombopag					
160	159 (99,4) 31,8 (6,51) 33,5 (10; 40)	151 (94,4) 36,5 (10,88) 36,0 (10; 90)	151 (94,4) 4,53 (8,12)		
Visite 4 (Tag des Eingriffs)					
Placebo				28,00 (2,04) [24,00; 32,00] < 0,0001	1,52 [1,22; 1,83]
91	91 (100,0) 31,6 (6,73) 33,0 (12; 45)	82 (90,1) 33,4 (11,78) 33,5 (9; 87)	82 (90,1) 2,08 (8,56)		
Avatrombopag					
160	159 (99,4) 31,8 (6,51) 33,5 (10; 40)	147 (91,9) 65,3 (26,05) 62,0 (11; 175)	147 (91,9) 33,38 (24,71)		
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff)					
Placebo				9,50 (2,17) [5,50; 14,00] < 0,0001	0,49 [0,20; 0,78]
91	91 (100,0) 31,6 (6,73) 33,0 (12; 45)	68 (74,7) 38,4 (14,65) 37,0 (13; 89)	68 (74,7) 6,74 (13,16)		
Avatrombopag					
160	159 (99,4) 31,8 (6,51) 33,5 (10; 40)	143 (89,4) 51,6 (32,17) 47,0 (13; 328)	143 (89,4) 19,94 (31,26)		

	Ausgangswert ^a	Wert am Tag des Eingriffs ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Behandlungseffekt	
Visite 6 (Follow-Up)					
Placebo				-3,50 (1,28) [-6,00; -1,00] 0,0042	-0,32 [-0,59; -0,05]
91	91 (100,0) 31,6 (6,73) 33,0 (12; 45)	80 (87,9) 37,8 (13,87) 36,0 (8; 88)	80 (87,9) 6,33 (12,14)		
Avatrombopag					
160	159 (99,4) 31,8 (6,51) 33,5 (10; 40)	151 (94,4) 34,7 (11,70) 33,0 (13; 93)	151 (94,4) 2,65 (11,03)		
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)					
Visite 3 (Tag 4)					
Placebo				3,00 (1,28) [0,50; 5,50] 0,0188	0,26 [-0,05; 0,56]
67	67 (100,0) 44,7 (3,09) 44,8 (36; 51)	64 (95,5) 46,9 (11,83) 44,0 (31; 97)	64 (95,5) 2,42 (10,89)		
Avatrombopag					
117	116 (99,1) 44,3 (3,18) 44,0 (37; 50)	113 (96,6) 50,6 (17,81) 47,0 (30; 201)	113 (96,6) 6,37 (17,41)		
Visite 4 (Tag des Eingriffs)					
Placebo				35,50 (3,32) [29,00; 42,00] < 0,0001	1,52 [1,17; 1,87]
67	67 (100,0) 44,7 (3,09) 44,8 (36; 51)	61 (91,0) 48,3 (13,56) 46,0 (27; 100)	61 (91,0) 3,71 (12,74)		
Avatrombopag					
117	116 (99,1) 44,3 (3,18) 44,0 (37; 50)	112 (95,7) 86,7 (30,19) 83,5 (39; 219)	112 (95,7) 42,38 (30,01)		
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff)					
Placebo				10,50 (2,17) [6,50; 15,00] < 0,0001	0,68 [0,35; 1,00]
67	67 (100,0) 44,7 (3,09) 44,8 (36; 51)	60 (89,6) 50,7 (16,33) 47,0 (28; 144)	60 (89,6) 6,11 (15,93)		
Avatrombopag					
117	116 (99,1) 44,3 (3,18) 44,0 (37; 50)	108 (92,3) 66,5 (26,96) 57,0 (38; 192)	108 (92,3) 22,14 (26,78)		

	Ausgangswert ^a	Wert am Tag des Eingriffs ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Behandlungseffekt	
Visite 6 (Follow-Up)					
Placebo					
67	67 (100,0) 44,7 (3,09) 44,8 (36; 51)	62 (92,5) 48,6 (13,97) 46,0 (30; 105)	62 (92,5) 3,96 (13,86)	-0,50 (1,66) [-3,50; 3,00] 0,8105	-0,04 [-0,35; 0,27]
Avatrombopag					
117	116 (99,1) 44,3 (3,18) 44,0 (37; 50)	107 (91,5) 47,7 (14,67) 45,0 (16; 126)	107 (91,5) 3,41 (14,69)		
<p>a: Thrombozytenwerte angegeben als Wert × 10⁹/L.</p> <p>Die Visite 3 fand an Tag 4 (± 1 Tag) statt. Der Eingriff (Visite 4) konnte zehn bis 13 Tage nach Beginn der Dosierung mit der Studienmedikation durchgeführt werden. Die Visite 5 fand sieben Tage nach dem Eingriff statt, d. h. an Tag 17 bis Tag 20. Die Visite 6 stellt die <i>Follow-Up</i>-Visite dar und fand an Tag 35 bis Tag 38 statt. Als Basiswert wurde der Thrombozytenwert von Visite 2 (Tag 1) herangezogen.</p> <p>Der Behandlungseffekt wird unter Verwendung des Hodges-Lehmann-Schätzers zusammen mit dem assoziierten asymptotischen (Moses) 95 %-KI angegeben. Der p-Wert beruht auf dem Wilcoxon-Rangsummentest. Als SMD wurde das Hedges' g inklusive 95 %-KI berechnet. Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Die Analyse beruht auf den zusammengeführten Datensätzen der jeweiligen Kohorten [37].</p> <p>KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmer; n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>					

Sensitivitätsanalyse – LOCF (Tabelle 4-38)

Tabelle 4-95 (Anhang): Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (LOCF) für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“ (detaillierte Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ausgangswert^a	Wert am Tag des Eingriffs^a	Veränderung zum Ausgangswert^a	Behandlungseffekt	
N	n (%) MW (SD) Median (Min; Max)	n (%) MW (SD) Median (Min; Max)	n (%) MW (SD)	Hodges-Lehmann-Schätzer (SE) ^a [95 %-KI] p-Wert	SMD (Hedges' g) [95 %-KI]
ADAPT-1					
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)					
Visite 3 (Tag 4)					
Placebo				4,00 (1,15) [2,00; 6,50] 0,0002	0,71 [0,34; 1,07]
48	48 (100,0) 30,71 (7,12) 32,3 (12; 45)	48 (100,0) 31,29 (9,02) 33,5 (11; 54)	48 (100,0) 0,58 (5,85)		
Avatrombopag					
90	89 (98,9) 31,10 (7,30) 33,0 (10; 40)	84 (93,3) 36,19 (10,36) 36,5 (10; 61)	84 (93,3) 5,02 (6,43)		
Visite 4 (Tag des Eingriffs)					
Placebo				27,50 (2,55) [22,50; 32,50] < 0,0001	1,48 [1,09; 1,88]
48	48 (100,0) 30,71 (7,12) 32,3 (12; 45)	48 (100,0) 31,50 (10,23) 33,0 (9; 55)	48 (100,0) 0,79 (6,36)		
Avatrombopag					
90	89 (98,9) 31,10 (7,30) 33,0 (10; 40)	88 (97,8) 63,21 (27,53) 60,0 (11; 175)	88 (97,8) 32,01 (25,53)		
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff)					
Placebo				14,00 (2,81) [8,50; 19,50] < 0,0001	0,84 [0,47; 1,20]
48	48 (100,0) 30,71 (7,12) 32,3 (12; 45)	48 (100,0) 33,31 (13,67) 33,0 (13; 89)	48 (100,0) 2,60 (12,87)		
Avatrombopag					
90	89 (98,9) 31,10 (7,30) 33,0 (10; 40)	88 (97,8) 50,28 (24,49) 46,5 (13; 175)	88 (97,8) 19,08 (22,37)		

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

	Ausgangswert ^a	Wert am Tag des Eingriffs ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Behandlungseffekt	
Visite 6 (Follow-Up)					
Placebo				-3,00 (1,28) [-5,50; -0,50]	-0,24 [-0,59; 0,11]
48	48 (100,0) 30,71 (7,12) 32,3 (12; 45)	48 (100,0) 35,88 (13,18) 35,0 (8; 77)	48 (100,0) 5,17 (11,75)		
Avatrombopag				0,0298	
90	89 (98,9) 31,10 (7,30) 33,0 (10; 40)	88 (97,8) 33,51 (12,59) 32,0 (13; 93)	88 (97,8) 2,31 (11,80)		
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)					
Visite 3 (Tag 4)					
Placebo				3,00 (1,66) [-0,50; 6,00]	0,39 [-0,06; 0,83]
34	34 (100,0) 44,90 (3,11) 44,3 (41; 51)	31 (91,2) 44,32 (8,16) 43,0 (31; 63)	31 (91,2) -0,24 (6,71)		
Avatrombopag				0,0890	
59	58 (98,3) 44,27 (2,76) 44,0 (40; 50)	55 (93,2) 46,87 (7,92) 46,0 (33; 63)	55 (93,2) 2,63 (7,64)		
Visite 4 (Tag des Eingriffs)					
Placebo				33,00 (4,08) [25,50; 41,50] < 0,0001	1,57 [1,08; 2,06]
34	34 (100,0) 44,90 (3,11) 44,3 (41; 51)	32 (94,1) 45,72 (10,15) 45,0 (31; 82)	32 (94,1) 1,03 (9,30)		
Avatrombopag				< 0,0001	
59	58 (98,3) 44,27 (2,76) 44,0 (40; 50)	58 (98,3) 81,37 (27,50) 77,5 (39; 180)	58 (98,3) 37,10 (27,41)		
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff)					
Placebo				11,00 (2,30) [6,50; 15,50] < 0,0001	0,87 [0,42; 1,32]
34	34 (100,0) 44,90 (3,11) 44,3 (41; 51)	32 (94,1) 46,06 (9,66) 44,0 (28; 78)	32 (94,1) 1,38 (8,97)		
Avatrombopag				< 0,0001	
59	58 (98,3) 44,27 (2,76) 44,0 (40; 50)	58 (98,3) 61,34 (21,23) 55,0 (40; 146)	58 (98,3) 17,07 (21,23)		

	Ausgangswert ^a	Wert am Tag des Eingriffs ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Behandlungseffekt	
Visite 6 (Follow-Up)					
Placebo				1,50 (2,17) [-2,50; 6,00] 0,4658	0,16 [-0,27; 0,59]
34	34 (100,0) 44,90 (3,11) 44,3 (41; 51)	32 (94,1) 44,38 (11,24) 44,0 (32; 95)	32 (94,1) -0,31 (12,15)		
Avatrombopag				1,50 (2,17) [-2,50; 6,00] 0,4658	0,16 [-0,27; 0,59]
59	58 (98,3) 44,27 (2,76) 44,0 (40; 50)	58 (98,3) 46,08 (13,05) 44,0 (16; 96)	58 (98,3) 1,81 (13,34)		
ADAPT-2					
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)					
Visite 3 (Tag 4)					
Placebo				1,50 (1,02) [-0,50; 3,50] 0,1898	0,17 [-0,22; 0,56]
43	43 (100,0) 32,49 (6,22) 33,5 (12; 40)	41 (95,3) 34,75 (10,65) 33,0 (12; 76)	41 (95,3) 2,35 (7,96)		
Avatrombopag				1,50 (1,02) [-0,50; 3,50] 0,1898	0,17 [-0,22; 0,56]
70	70 (100,0) 32,74 (5,24) 33,5 (18; 40)	67 (95,7) 36,85 (11,56) 35,0 (16; 90)	67 (95,7) 3,91 (9,86)		
Visite 4 (Tag des Eingriffs)					
Placebo				25,44 (3,19) [19,50; 32,00] < 0,0001	1,41 [0,99; 1,83]
43	43 (100,0) 32,49 (6,22) 33,5 (12; 40)	43 (100,0) 35,50 (12,36) 35,0 (12; 87)	43 (100,0) 3,01 (10,01)		
Avatrombopag				25,44 (3,19) [19,50; 32,00] < 0,0001	1,41 [0,99; 1,83]
70	70 (100,0) 32,74 (5,24) 33,5 (18; 40)	69 (98,6) 64,07 (24,56) 63,0 (21; 153)	69 (98,6) 31,27 (24,09)		
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff)					
Placebo				8,00 (2,68) [3,00; 13,50] 0,0020	0,45 [0,06; 0,83]
43	43 (100,0) 32,49 (6,22) 33,5 (12; 40)	43 (100,0) 40,50 (13,49) 39,0 (17; 82)	43 (100,0) 8,01 (10,84)		
Avatrombopag				8,00 (2,68) [3,00; 13,50] 0,0020	0,45 [0,06; 0,83]
70	70 (100,0) 32,74 (5,24) 33,5 (18; 40)	69 (98,6) 55,51 (40,89) 50,0 (22; 328)	69 (98,6) 22,72 (40,78)		

	Ausgangswert ^a	Wert am Tag des Eingriffs ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Behandlungseffekt	
Visite 6 (Follow-Up)					
Placebo				-3,50 (1,79) [-7,00; 0,00] 0,0684	-0,35 [-0,73; 0,04]
43	43 (100,0) 32,49 (6,22) 33,5 (12; 40)	43 (100,0) 39,55 (13,60) 37,0 (16; 88)	43 (100,0) 7,06 (11,67)		
Avatrombopag					
70	70 (100,0) 32,74 (5,24) 33,5 (18; 40)	69 (98,6) 36,12 (11,09) 34,0 (17; 73)	69 (98,6) 3,33 (10,00)		
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)					
Visite 3 (Tag 4)					
Placebo				3,50 (2,04) [-0,50; 7,50] 0,0731	0,25 [-0,18; 0,68]
33	33 (100,0) 44,45 (3,10) 45,0 (36; 49)	33 (100,0) 49,38 (14,16) 46,0 (31; 97)	33 (100,0) 4,93 (13,34)		
Avatrombopag					
58	58 (100,0) 44,29 (3,58) 44,3 (37; 50)	58 (100,0) 54,20 (23,18) 49,5 (30; 201)	58 (100,0) 9,91 (22,68)		
Visite 4 (Tag des Eingriffs)					
Placebo				36,25 (5,10) [25,50; 45,50] < 0,0001	1,39 [0,91; 1,86]
33	33 (100,0) 44,45 (3,10) 45,0 (36; 49)	33 (100,0) 50,39 (15,88) 47,0 (27; 100)	33 (100,0) 5,94 (14,89)		
Avatrombopag					
58	58 (100,0) 44,29 (3,58) 44,3 (37; 50)	58 (100,0) 89,16 (33,24) 86,5 (41; 219)	58 (100,0) 44,86 (32,96)		
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff)					
Placebo				13,00 (4,34) [6,50; 23,50] 0,0002	0,69 [0,25; 1,13]
33	33 (100,0) 44,45 (3,10) 45,0 (36; 49)	33 (100,0) 54,88 (19,31) 51,0 (33; 144)	33 (100,0) 10,43 (18,85)		
Avatrombopag					
58	58 (100,0) 44,29 (3,58) 44,3 (37; 50)	58 (100,0) 73,25 (30,33) 63,0 (38; 192)	58 (100,0) 28,96 (30,13)		

	Ausgangswert ^a	Wert am Tag des Eingriffs ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Behandlungseffekt	
Visite 6 (Follow-Up)					
Placebo				-2,00 (2,55) [-7,00; 3,00] 0,4648	-0,15 [-0,58; 0,27]
33	33 (100,0) 44,45 (3,10) 45,0 (36; 49)	33 (100,0) 55,65 (21,62) 50,0 (30; 144)	33 (100,0) 11,20 (21,13)		
Avatrombopag					
58	58 (100,0) 44,29 (3,58) 44,3 (37; 50)	58 (100,0) 52,32 (20,05) 47,5 (22; 139)	58 (100,0) 8,03 (19,90)		
<p>a: Thrombozytenwerte angegeben als Wert × 10⁹/L.</p> <p>Die Visite 3 fand an Tag 4 (± 1 Tag) statt. Der Eingriff (Visite 4) konnte zehn bis 13 Tage nach Beginn der Dosierung mit der Studienmedikation durchgeführt werden. Die Visite 5 fand sieben Tage nach dem Eingriff statt, d. h. an Tag 17 bis Tag 20. Die Visite 6 stellt die <i>Follow-Up</i>-Visite dar und fand an Tag 35 bis Tag 38 statt. Als Basiswert wurde der Thrombozytenwert von Visite 2 (Tag 1) herangezogen.</p> <p>Der Behandlungseffekt wird unter Verwendung des Hodges-Lehmann-Schätzers zusammen mit dem assoziierten asymptotischen (Moses) 95 %-KI angegeben. Der p-Wert beruht auf dem Wilcoxon-Rangsummentest. Als SMD wurde das Hedges' g inklusive 95 %-KI berechnet. Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert. Diese Sensitivitätsanalyse wurde <i>post-hoc</i> durchgeführt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>					

Sensitivitätsanalyse – MMRM (Tabelle 4-39)

Tabelle 4-96 (Anhang): Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (MMRM) für „Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs“ (detaillierte Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ausgangswert^a	Wert am Tag des Eingriffs^a	Veränderung zum Ausgangswert^a	Behandlungseffekt	
N	n (%) MW (SD) Median (Min; Max)	n (%) MW (SD) Median (Min; Max)	n (%) MW (SD)	Hodges-Lehmann-Schätzer (SE) ^a [95 %-KI] p-Wert	SMD (Hedges' g) [95 %-KI]
ADAPT-1					
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)					
Visite 3 (Tag 4)					
Placebo				4,48 (1,13) [2,25; 6,71] 0,0001	0,72 [0,35; 1,08]
48	48 (100,0) 30,71 (7,12) 32,3 (12; 45)	48 (100,0) 31,29 (9,02) 33,5 (11; 54)	48 (100,0) 0,58 (5,85)		
Avatrombopag					
90	89 (98,9) 31,10 (7,30) 33,0 (10; 40)	84 (93,3) 36,19 (10,36) 36,5 (10; 61)	84 (93,3) 5,02 (6,43)		
Visite 4 (Tag des Eingriffs)					
Placebo				34,93 (3,97) [27,08; 42,78] < 0,0001	1,66 [1,24; 2,09]
48	48 (100,0) 30,71 (7,12) 32,3 (12; 45)	42 (87,5) 31,05 (10,72) 32,5 (9; 55)	42 (87,5) 1,14 (6,42)		
Avatrombopag					
90	89 (98,9) 31,10 (7,30) 33,0 (10; 40)	80 (88,9) 65,82 (27,29) 61,0 (11; 175)	80 (88,9) 34,54 (25,31)		
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff)					
Placebo				13,90 (3,51) [6,95; 20,86] 0,0001	0,81 [0,39; 1,22]
48	48 (100,0) 30,71 (7,12) 32,3 (12; 45)	34 (70,8) 34,94 (14,52) 34,5 (13; 89)	34 (70,8) 4,10 (14,52)		
Avatrombopag					
90	89 (98,9) 31,10 (7,30) 33,0 (10; 40)	78 (86,7) 48,12 (20,29) 45,5 (13; 122)	78 (86,7) 17,24 (18,16)		

	Ausgangswert ^a	Wert am Tag des Eingriffs ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Behandlungseffekt	
Visite 6 (Follow-Up)					
Placebo				-2,98 (2,17) [-7,28; 1,32] 0,1732	-0,25 [-0,62; 0,11]
48	48 (100,0) 30,71 (7,12) 32,3 (12; 45)	45 (93,8) 35,20 (13,22) 34,0 (8; 77)	45 (93,8) 4,97 (11,71)		
Avatrombopag					
90	89 (98,9) 31,10 (7,30) 33,0 (10; 40)	83 (92,2) 33,47 (12,05) 32,0 (13; 93)	83 (92,2) 2,05 (11,79)		
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)					
Visite 3 (Tag 4)					
Placebo				2,94 (1,64) [-0,33; 6,20] 0,0774	0,40 [-0,05; 0,84]
34	34 (100,0) 44,90 (3,11) 44,3 (41; 51)	31 (91,2) 44,32 (8,16) 43,0 (31; 63)	31 (91,2) -0,24 (6,71)		
Avatrombopag					
59	58 (98,3) 44,27 (2,76) 44,0 (40; 50)	55 (93,2) 46,87 (7,92) 46,0 (33; 63)	55 (93,2) 2,63 (7,64)		
Visite 4 (Tag des Eingriffs)					
Placebo				37,14 (4,93) [27,34; 46,94] < 0,0001	1,66 [1,15; 2,16]
34	34 (100,0) 44,90 (3,11) 44,3 (41; 51)	31 (91,2) 46,19 (9,95) 45,0 (32; 82)	31 (91,2) 1,42 (9,18)		
Avatrombopag					
59	58 (98,3) 44,27 (2,76) 44,0 (40; 50)	56 (94,9) 82,76 (26,95) 78,5 (39; 180)	56 (94,9) 38,52 (26,80)		
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff)					
Placebo				14,97 (3,97) [7,09; 22,86] 0,0003	0,83 [0,38; 1,29]
34	34 (100,0) 44,90 (3,11) 44,3 (41; 51)	31 (91,2) 45,61 (9,48) 44,0 (28; 78)	31 (91,2) 1,00 (8,86)		
Avatrombopag					
59	58 (98,3) 44,27 (2,76) 44,0 (40; 50)	55 (93,2) 60,85 (21,27) 55,0 (40; 146)	55 (93,2) 16,54 (21,16)		

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

	Ausgangswert ^a	Wert am Tag des Eingriffs ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Behandlungseffekt	
Visite 6 (Follow-Up)					
Placebo				0,50 (2,61) [-4,70; 5,69] 0,8498	0,04 [-0,40; 0,48]
34	34 (100,0) 44,90 (3,11) 44,3 (41; 51)	32 (94,1) 44,38 (11,24) 44,0 (32; 95)	32 (94,1) -0,31 (12,15)		
Avatrombopag					
59	58 (98,3) 44,27 (2,76) 44,0 (40; 50)	53 (89,8) 44,51 (11,21) 43,2 (16; 76)	53 (89,8) 0,28 (11,35)		
ADAPT-2					
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)					
Visite 3 (Tag 4)					
Placebo				1,62 (1,81) [-1,96; 5,21] 0,3714	0,18 [-0,21; 0,56]
43	43 (100,0) 32,49 (6,22) 33,5 (12; 40)	41 (95,3) 34,75 (10,65) 33,0 (12; 76)	41 (95,3) 2,35 (7,96)		
Avatrombopag					
70	70 (100,0) 32,74 (5,24) 33,5 (18; 40)	67 (95,7) 36,85 (11,56) 35,0 (16; 90)	67 (95,7) 3,91 (9,86)		
Visite 4 (Tag des Eingriffs)					
Placebo				28,99 (3,96) [21,15; 36,83] < 0,0001	1,43 [0,99; 1,87]
43	43 (100,0) 32,49 (6,22) 33,5 (12; 40)	40 (93,0) 35,89 (12,46) 35,5 (12; 87)	40 (93,0) 3,06 (10,35)		
Avatrombopag					
70	70 (100,0) 32,74 (5,24) 33,5 (18; 40)	67 (95,7) 64,66 (24,67) 63,0 (21; 153)	67 (95,7) 31,98 (24,09)		
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff)					
Placebo				12,45 (7,13) [-1,69; 26,59] 0,0837	0,36 [-0,06; 0,77]
43	43 (100,0) 32,49 (6,22) 33,5 (12; 40)	34 (79,1) 41,88 (14,15) 39,0 (18; 82)	34 (79,1) 9,37 (11,25)		
Avatrombopag					
70	70 (100,0) 32,74 (5,24) 33,5 (18; 40)	65 (92,9) 55,85 (42,04) 50,0 (22; 328)	65 (92,9) 23,18 (41,86)		

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

	Ausgangswert ^a	Wert am Tag des Eingriffs ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Behandlungseffekt	
Visite 6 (Follow-Up)					
Placebo				-4,73 (2,28) [-9,25; -0,22]	-0,43 [-0,84; -0,02]
43	43 (100,0) 32,49 (6,22) 33,5 (12; 40)	35 (81,4) 41,09 (14,17) 39,0 (16; 88)	35 (81,4) 8,07 (12,61)		
Avatrombopag				0,0400	
70	70 (100,0) 32,74 (5,24) 33,5 (18; 40)	68 (97,1) 36,09 (11,17) 34,0 (17; 73)	68 (97,1) 3,38 (10,06)		
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)					
Visite 3 (Tag 4)					
Placebo				4,98 (4,32) [-3,61; 13,57]	0,25 [-0,18; 0,68]
33	33 (100,0) 44,45 (3,10) 45,0 (36; 49)	33 (100,0) 49,38 (14,16) 46,0 (31; 97)	33 (100,0) 4,93 (13,34)		
Avatrombopag				0,2525	
58	58 (100,0) 44,29 (3,58) 44,3 (37; 50)	58 (100,0) 54,20 (23,18) 49,5 (30; 201)	58 (100,0) 9,91 (22,68)		
Visite 4 (Tag des Eingriffs)					
Placebo				41,69 (6,38) [29,00; 54,39] < 0,0001	1,48 [0,98; 1,97]
33	33 (100,0) 44,45 (3,10) 45,0 (36; 49)	30 (90,9) 50,40 (16,39) 47,5 (27; 100)	30 (90,9) 6,07 (15,40)		
Avatrombopag				0,0071	
58	58 (100,0) 44,29 (3,58) 44,3 (37; 50)	56 (96,6) 90,59 (32,89) 87,0 (44; 219)	56 (96,6) 46,23 (32,69)		
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff)					
Placebo				16,56 (6,01) [4,63; 28,50]	0,60 [0,14; 1,06]
33	33 (100,0) 44,45 (3,10) 45,0 (36; 49)	29 (87,9) 56,04 (20,18) 52,0 (33; 144)	29 (87,9) 11,58 (19,76)		
Avatrombopag				0,0071	
58	58 (100,0) 44,29 (3,58) 44,3 (37; 50)	53 (91,4) 72,39 (30,93) 61,0 (38; 192)	53 (91,4) 27,95 (30,70)		

	Ausgangswert ^a	Wert am Tag des Eingriffs ^a	Veränderung zum Ausgangswert ^a	Behandlungseffekt	
Visite 6 (Follow-Up)					
Placebo				-3,35 (3,70) [-10,71; 4,01] 0,3673	-0,21 [-0,65; 0,24]
33	33 (100,0) 44,45 (3,10) 45,0 (36; 49)	30 (90,9) 53,09 (15,33) 50,0 (30; 105)	30 (90,9) 8,52 (14,31)		
Avatrombopag					
58	58 (100,0) 44,29 (3,58) 44,3 (37; 50)	54 (93,1) 50,90 (16,92) 47,0 (22; 126)	54 (93,1) 6,47 (16,90)		
<p>a: Thrombozytenwerte angegeben als Wert × 10⁹/L.</p> <p>Die Visite 3 fand an Tag 4 (± 1 Tag) statt. Der Eingriff (Visite 4) konnte zehn bis 13 Tage nach Beginn der Dosierung mit der Studienmedikation durchgeführt werden. Die Visite 5 fand sieben Tage nach dem Eingriff statt, d. h. an Tag 17 bis Tag 20. Die Visite 6 stellt die <i>Follow-Up</i>-Visite dar und fand an Tag 35 bis Tag 38 statt. Als Basiswert wurde der Thrombozytenwert von Visite 2 (Tag 1) herangezogen.</p> <p>Der Behandlungseffekt wird unter Verwendung der Mittelwertdifferenz auf Basis eines MMRM-Modells angegeben. Das MMRM-Modell basiert auf einer unstrukturierten Kovarianzmatrix mit der Änderung zum Ausgangswert als abhängige Variable, der Behandlung, der Visite und der Interaktion Visite×Behandlung als unabhängige Variablen und der Visite als sich wiederholender Faktor. Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Als SMD wurde das Hedges' g inklusive 95 %-KI berechnet. Diese Sensitivitätsanalyse wurde <i>post-hoc</i> durchgeführt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>					

4.8 Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten

Detaillierte Darstellung der Endpunkte aus Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4.

Analysen auf Einzelstudienenebene (siehe Tabelle 4-43)

Tabelle 4-97 (Anhang): Ergebnisse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten“ (detaillierte Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
N	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^b	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
ADAPT-1				
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)				
Visite 3 (Tag 4), Responder $\geq 50 \times 10^9/L$				
Placebo				4,20 [0,50; 35,04] 3,94 [0,50; 30,88]
48	1 (2,1)	47 (97,9)	0	
Avatrombopag				0,06 [-0,01; 0,13] 0,1540
90	7 (8,3)	77 (91,7)	6 (6,7)	
Visite 3 (Tag 4), Responder $\geq 75 \times 10^9/L$				
Placebo				N/A
48	0	48 (100,0)	0	
Avatrombopag				N/A
90	0	84 (100,0)	6 (6,7)	
Visite 3 (Tag 4), Responder $\geq 200 \times 10^9/L$				
Placebo				N/A
48	0	48 (100,0)	0	
Avatrombopag				N/A
90	0	84 (100,0)	6 (6,7)	
Visite 4 (Tag des Eingriffs), Responder $\geq 50 \times 10^9/L$				
Placebo				54,78 [12,25; 244,95] 16,22 [4,16; 63,27]
48	2 (4,8)	40 (95,2)	6 (12,5)	
Avatrombopag				0,73 [0,62; 0,84] < 0,0001
90	62 (77,5)	18 (22,5)	10 (11,1)	

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
Visite 4 (Tag des Eingriffs), Responder $\geq 75 \times 10^9/L$				
Placebo				N/E N/E 0,24 [0,14; 0,33] 0,0007
48	0	42 (100,0)	6 (12,5)	
Avatrombopag				
90	19 (23,8)	61 (76,3)	10 (11,1)	
Visite 4 (Tag des Eingriffs), Responder $\geq 200 \times 10^9/L$				
Placebo				N/A
48	0	42 (100,0)	6 (12,5)	
Avatrombopag				
90	0	80 (100,0)	10 (11,1)	
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff), Responder $\geq 50 \times 10^9/L$				
Placebo				4,94 [1,57; 15,58] 3,31 [1,28; 8,56] 0,28 [0,13; 0,43] 0,0040
48	4 (11,8)	30 (88,2)	14 (29,2)	
Avatrombopag				
90	31 (39,7)	47 (60,3)	12 (13,3)	
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff), Responder $\geq 75 \times 10^9/L$				
Placebo				3,68 [0,42; 32,26] 3,23 [0,47; 22,09] 0,07 [-0,01; 0,16] 0,2027
48	1 (2,9)	33 (97,1)	14 (29,2)	
Avatrombopag				
90	8 (10,3)	70 (89,7)	12 (13,3)	
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff), Responder $\geq 200 \times 10^9/L$				
Placebo				N/A
48	0	34 (100,0)	14 (29,2)	
Avatrombopag				
90	0	78 (100,0)	12 (13,3)	
Visite 6 (Follow-Up), Responder $\geq 50 \times 10^9/L$				
Placebo				0,53 [0,14; 1,97] 0,56 [0,17; 1,86] -0,05 [-0,16; 0,05] 0,3468
48	5 (11,1)	40 (88,9)	3 (6,3)	
Avatrombopag				
90	5 (6,0)	78 (94,0)	7 (7,8)	
Visite 6 (Follow-Up), Responder $\geq 75 \times 10^9/L$				
Placebo				0,64 [0,04; 10,28] 0,64 [0,04; 10,72] -0,01 [-0,06; 0,04] 0,7551
48	1 (2,2)	44 (97,8)	3 (6,3)	
Avatrombopag				
90	1 (1,2)	82 (98,8)	7 (7,8)	

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
Visite 6 (Follow-Up), Responder $\geq 200 \times 10^9/L$				
Placebo				N/A
48	0	45 (100,0)	3 (6,3)	
Avatrombopag				
90	0	83 (100,0)	7 (7,8)	
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)				
Visite 3 (Tag 4), Responder $\geq 50 \times 10^9/L$				
Placebo				0,94 [0,35; 2,55] 0,96 [0,47; 1,94] 0,00 [-0,20; 0,20] 0,9100
34	9 (29,0)	22 (71,0)	3 (8,8)	
Avatrombopag				
59	16 (29,1)	39 (70,9)	4 (6,8)	
Visite 3 (Tag 4), Responder $\geq 75 \times 10^9/L$				
Placebo				N/A
34	0	31 (100,0)	3 (8,8)	
Avatrombopag				
59	0	55 (100,0)	4 (6,8)	
Visite 3 (Tag 4), Responder $\geq 200 \times 10^9/L$				
Placebo				N/A
34	0	31 (100,0)	3 (8,8)	
Avatrombopag				
59	0	55 (100,0)	4 (6,8)	
Visite 4 (Tag des Eingriffs), Responder $\geq 50 \times 10^9/L$				
Placebo				33,36 [8,54; 130,30] 3,89 [2,05; 7,40] 0,70 [0,54; 0,86] < 0,0001
34	7 (22,6)	24 (77,4)	3 (8,8)	
Avatrombopag				
59	52 (92,9)	4 (7,1)	3 (5,1)	
Visite 4 (Tag des Eingriffs), Responder $\geq 75 \times 10^9/L$				
Placebo				26,85 [3,78; 190,57] 18,24 [2,47; 134,54] 0,56 [0,41; 0,70] < 0,0001
34	1 (3,2)	30 (96,8)	3 (8,8)	
Avatrombopag				
59	33 (58,9)	23 (41,1)	3 (5,1)	
Visite 4 (Tag des Eingriffs), Responder $\geq 200 \times 10^9/L$				
Placebo				N/A
34	0	31 (100,0)	3 (8,8)	
Avatrombopag				
59	0	56 (100,0)	3 (5,1)	

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff), Responder $\geq 50 \times 10^9/L$				
Placebo				6,45 [2,32; 17,89] 2,86 [1,45; 5,65]
34	7 (22,6)	24 (77,4)	3 (8,8)	
Avatrombopag				0,45 [0,25; 0,64] 0,0002
59	37 (67,3)	18 (32,7)	4 (6,8)	
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff), Responder $\geq 75 \times 10^9/L$				
Placebo				6,00 [0,72; 49,93] 6,00 [0,67; 53,52]
34	1 (3,2)	30 (96,8)	3 (8,8)	
Avatrombopag				0,13 [0,02; 0,25] 0,0543
59	9 (16,4)	46 (83,6)	4 (6,8)	
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff), Responder $\geq 200 \times 10^9/L$				
Placebo				N/A
34	0	31 (100,0)	3 (8,8)	
Avatrombopag				
59	0	55 (100,0)	4 (6,8)	
Visite 6 (Follow-Up), Responder $\geq 50 \times 10^9/L$				
Placebo				1,37 [0,44; 4,28] 1,29 [0,52; 3,18]
34	5 (15,6)	27 (84,4)	2 (5,9)	
Avatrombopag				0,07 [-0,10; 0,24] 0,5855
59	12 (22,6)	41 (77,4)	6 (10,2)	
Visite 6 (Follow-Up), Responder $\geq 75 \times 10^9/L$				
Placebo				1,03 [0,11; 9,29] 1,03 [0,14; 7,47]
34	1 (3,1)	31 (96,9)	2 (5,9)	
Avatrombopag				0,01 [-0,07; 0,09] 0,9793
59	2 (3,8)	51 (96,2)	6 (10,2)	
Visite 6 (Follow-Up), Responder $\geq 200 \times 10^9/L$				
Placebo				N/A
34	0	32 (100,0)	2 (5,9)	
Avatrombopag				
59	0	53 (100,0)	6 (10,2)	

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
ADAPT-2				
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)				
Visite 3 (Tag 4), Responder ≥ 50 × 10⁹/L				
Placebo				2,02 [0,38; 10,77]
43	2 (4,9)	39 (95,1)	2 (4,7)	
Avatrombopag				1,90 [0,41; 8,83]
70	6 (9,0)	61 (91,0)	3 (4,3)	0,04 [-0,05; 0,14]
				0,4058
Visite 3 (Tag 4), Responder ≥ 75 × 10⁹/L				
Placebo				0,63 [0,04; 10,45]
43	1 (2,4)	40 (97,6)	2 (4,7)	
Avatrombopag				0,63 [0,04; 9,70]
70	1 (1,5)	66 (98,5)	3 (4,3)	-0,01 [-0,06; 0,05]
				0,7434
Visite 3 (Tag 4), Responder ≥ 200 × 10⁹/L				
Placebo				N/A
43	0	41 (100,0)	2 (4,7)	
Avatrombopag				
70	0	67 (100,0)	3 (4,3)	
Visite 4 (Tag des Eingriffs), Responder ≥ 50 × 10⁹/L				
Placebo				23,70 [6,99; 80,35]
43	3 (7,5)	37 (92,5)	3 (7,0)	
Avatrombopag				9,30 [3,10; 27,97]
70	47 (70,1)	20 (29,9)	3 (4,3)	0,63 [0,49; 0,76]
				< 0,0001
Visite 4 (Tag des Eingriffs), Responder ≥ 75 × 10⁹/L				
Placebo				13,82 [1,81; 105,72]
43	1 (2,5)	39 (97,5)	3 (7,0)	
Avatrombopag				10,69 [1,49; 76,63]
70	18 (26,9)	49 (73,1)	3 (4,3)	0,24 [0,13; 0,36]
				0,0016
Visite 4 (Tag des Eingriffs), Responder ≥ 200 × 10⁹/L				
Placebo				N/A
43	0	40 (100,0)	3 (7,0)	
Avatrombopag				
70	0	67 (100,0)	3 (4,3)	

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff), Responder $\geq 50 \times 10^9/L$				
Placebo				3,29 [1,31; 8,28] 2,16 [1,13; 4,13] 0,27 [0,09; 0,46] 0,0096
43	8 (23,5)	26 (76,5)	9 (20,9)	
Avatrombopag				
70	33 (50,8)	32 (49,2)	5 (7,1)	
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff), Responder $\geq 75 \times 10^9/L$				
Placebo				3,24 [0,39; 27,14] 3,08 [0,39; 23,94] 0,06 [-0,03; 0,15] 0,2569
43	1 (2,9)	33 (97,1)	9 (20,9)	
Avatrombopag				
70	6 (9,2)	59 (90,8)	5 (7,1)	
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff), Responder $\geq 200 \times 10^9/L$				
Placebo				N/E N/E 0,02 [-0,01; 0,05] 0,4849
43	0	34 (100,0)	9 (20,9)	
Avatrombopag				
70	1 (1,5)	64 (98,5)	5 (7,1)	
Visite 6 (Follow-Up), Responder $\geq 50 \times 10^9/L$				
Placebo				0,46 [0,16; 1,33] 0,51 [0,21; 1,25] -0,11 [-0,27; 0,05] 0,1332
43	8 (22,9)	27 (77,1)	8 (18,6)	
Avatrombopag				
70	8 (11,8)	60 (88,2)	2 (2,9)	
Visite 6 (Follow-Up), Responder $\geq 75 \times 10^9/L$				
Placebo				N/E N/E -0,03 [-0,08; 0,03] 0,1426
43	1 (2,9)	34 (97,1)	8 (18,6)	
Avatrombopag				
70	0	68 (100,0)	2 (2,9)	
Visite 6 (Follow-Up), Responder $\geq 200 \times 10^9/L$				
Placebo				N/A
43	0	35 (100,0)	8 (18,6)	
Avatrombopag				
70	0	68 (100,0)	2 (2,9)	
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)				
Visite 3 (Tag 4), Responder $\geq 50 \times 10^9/L$				
Placebo				1,82 [0,74; 4,47] 1,43 [0,81; 2,53] 0,17 [-0,04; 0,37] 0,1906
33	11 (33,3)	22 (66,7)	0	
Avatrombopag				
58	29 (50,0)	29 (50,0)	0	

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
Visite 3 (Tag 4), Responder $\geq 75 \times 10^9/L$				
Placebo				1,41 [0,25; 7,83] 1,39 [0,25; 7,71]
33	2 (6,1)	31 (93,9)	0	
Avatrombopag				0,03 [-0,08; 0,13] 0,6967
58	5 (8,6)	53 (91,4)	0	
Visite 3 (Tag 4), Responder $\geq 200 \times 10^9/L$				
Placebo				N/E N/E
33	0	33 (100,0)	0	
Avatrombopag				0,02 [-0,02; 0,05] 0,4386
58	1 (1,7)	57 (98,3)	0	
Visite 4 (Tag des Eingriffs), Responder $\geq 50 \times 10^9/L$				
Placebo				46,31 [7,95; 269,70] 2,25 [1,48; 3,41]
33	13 (43,3)	17 (56,7)	3 (9,1)	
Avatrombopag				0,53 [0,35; 0,71] < 0,0001
58	54 (96,4)	2 (3,6)	2 (3,4)	
Visite 4 (Tag des Eingriffs), Responder $\geq 75 \times 10^9/L$				
Placebo				30,53 [6,02; 154,87] 10,28 [2,60; 40,75]
33	2 (6,7)	28 (93,3)	3 (9,1)	
Avatrombopag				0,59 [0,44; 0,75] < 0,0001
58	37 (66,1)	19 (33,9)	2 (3,4)	
Visite 4 (Tag des Eingriffs), Responder $\geq 200 \times 10^9/L$				
Placebo				N/E N/E
33	0	30 (100,0)	3 (9,1)	
Avatrombopag				0,02 [-0,02; 0,05] 0,4386
58	1 (1,8)	55 (98,2)	2 (3,4)	
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff), Responder $\geq 50 \times 10^9/L$				
Placebo				3,19 [1,10; 9,23] 1,36 [0,99; 1,86]
33	18 (62,1)	11 (37,9)	4 (12,1)	
Avatrombopag				0,21 [0,01; 0,41] 0,0294
58	44 (83,0)	9 (17,0)	5 (8,6)	
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff), Responder $\geq 75 \times 10^9/L$				
Placebo				5,69 [1,41; 23,00] 3,64 [1,18; 11,22]
33	3 (10,3)	26 (89,7)	4 (12,1)	
Avatrombopag				0,26 [0,08; 0,43] 0,0103
58	19 (35,8)	34 (64,2)	5 (8,6)	

	Responder	Non-Responder	Fehlende Werte	Behandlungseffekt
Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff), Responder $\geq 200 \times 10^9/L$				
Placebo				N/A
33	0	29 (100,0)	4 (12,1)	
Avatrombopag				
58	0	53 (100,0)	5 (8,6)	
Visite 6 (Follow-Up), Responder $\geq 50 \times 10^9/L$				
Placebo				0,59 [0,24; 1,48] 0,75 [0,47; 1,22] -0,13 [-0,35; 0,10] 0,2670
33	16 (53,3)	14 (46,7)	3 (9,1)	
Avatrombopag				
58	22 (40,7)	32 (59,3)	4 (6,9)	
Visite 6 (Follow-Up), Responder $\geq 75 \times 10^9/L$				
Placebo				0,69 [0,14; 3,51] 0,69 [0,12; 4,13] -0,03 [-0,15; 0,10] 0,6685
33	3 (10,0)	27 (90,0)	3 (9,1)	
Avatrombopag				
58	4 (7,4)	50 (92,6)	4 (6,9)	
Visite 6 (Follow-Up), Responder $\geq 200 \times 10^9/L$				
Placebo				N/A
33	0	30 (100,0)	3 (9,1)	
Avatrombopag				
58	0	54 (100,0)	4 (6,9)	
a: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf Studienteilnehmer mit berichteten Werten				
b: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N				
Die Visite 3 fand an Tag 4 (± 1 Tag) statt. Der Eingriff (Visite 4) konnte zehn bis 13 Tage nach Beginn der Dosierung mit der Studienmedikation durchgeführt werden. Die Visite 5 fand sieben Tage nach dem Eingriff statt, d. h. an Tag 17 bis Tag 20. Die Visite 6 stellt die <i>Follow-Up</i> -Visite dar und fand an Tag 35 bis Tag 38 statt.				
Das OR, das RR und der p-Wert (CMH-Test) wurden nach dem Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs adjustiert. Die RD wurde nicht stratifiziert berechnet. Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Die Berechnung aller Effektschätzer wurde <i>post-hoc</i> durchgeführt.				
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N oder bezogen auf Studienteilnehmer mit berichteten Werten; N/A: Nicht anwendbar (<i>Not Applicable</i>); N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko				

Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

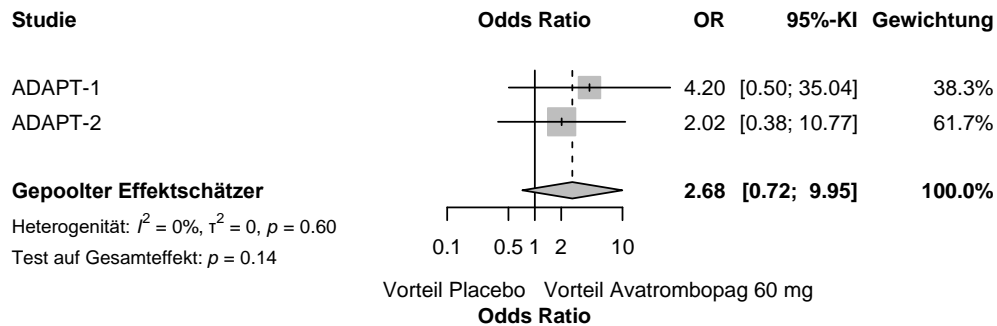


Abbildung 4-294: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

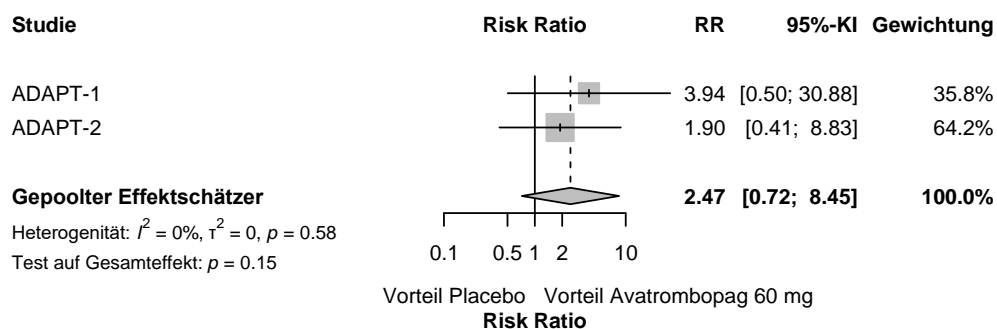


Abbildung 4-295: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

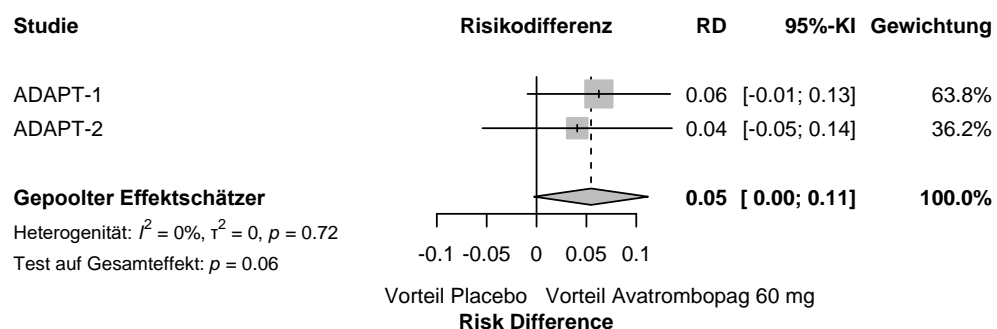


Abbildung 4-296: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

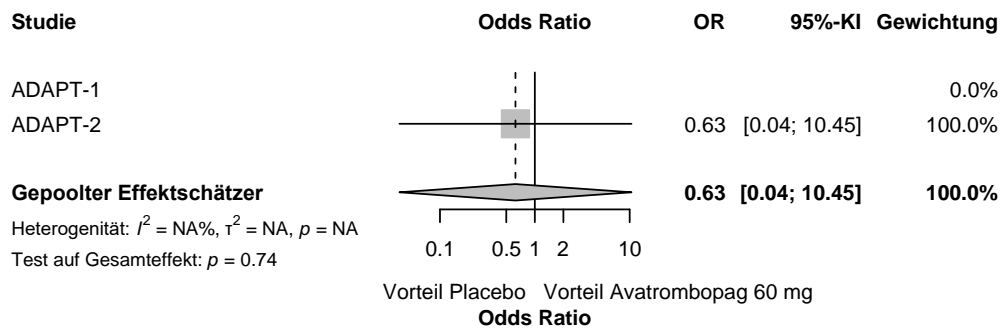


Abbildung 4-297: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

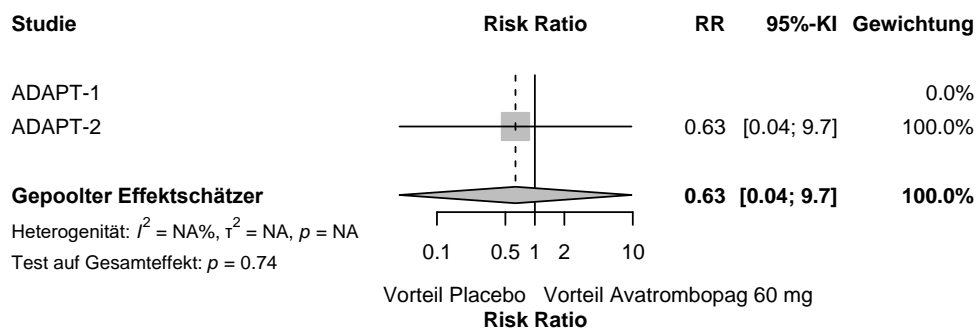


Abbildung 4-298: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

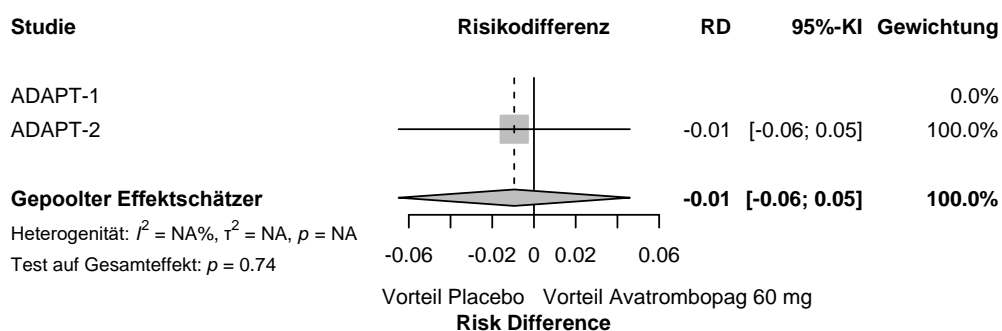


Abbildung 4-299: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

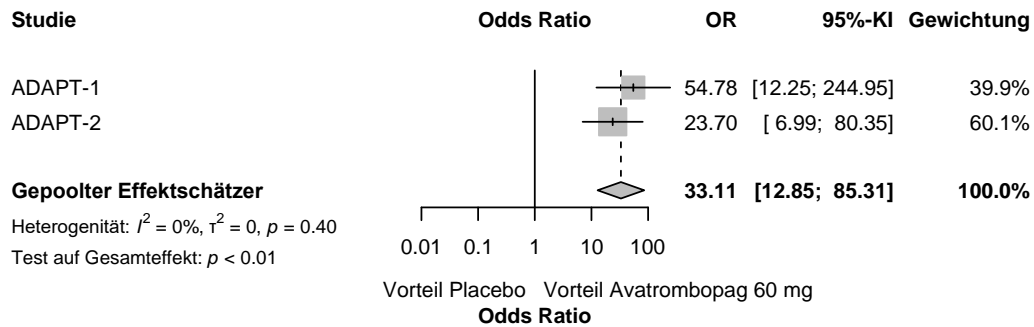


Abbildung 4-300: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

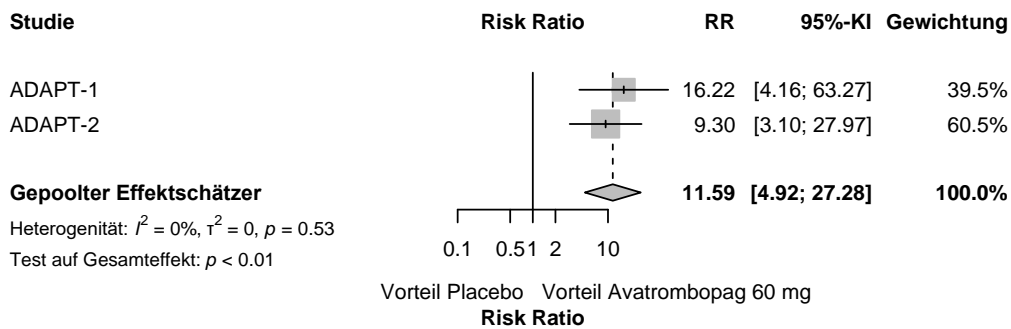


Abbildung 4-301: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

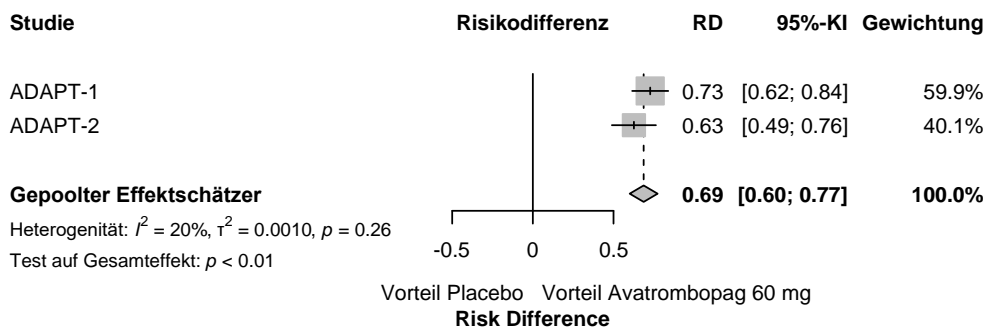


Abbildung 4-302: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

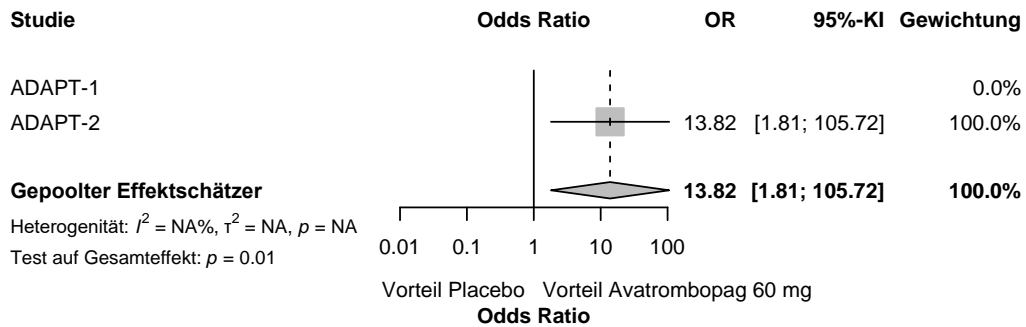


Abbildung 4-303: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

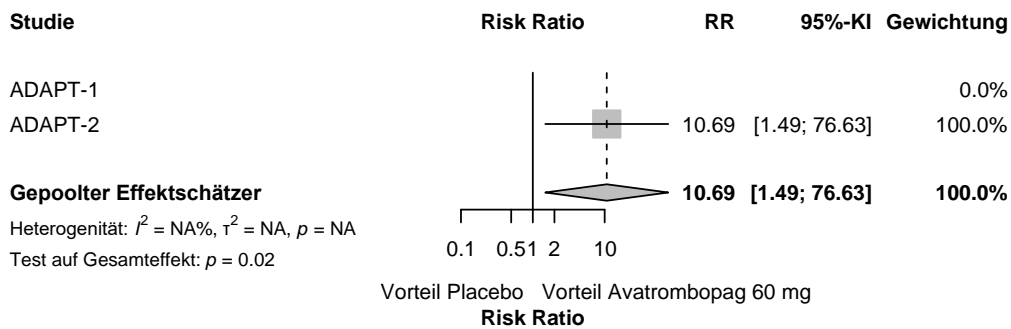


Abbildung 4-304: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

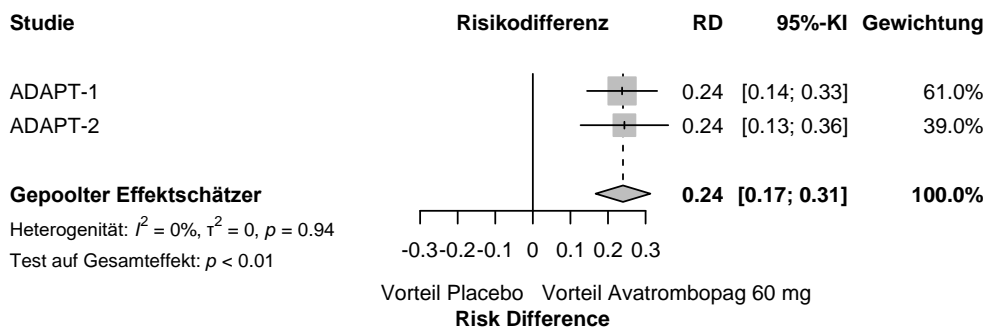


Abbildung 4-305: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

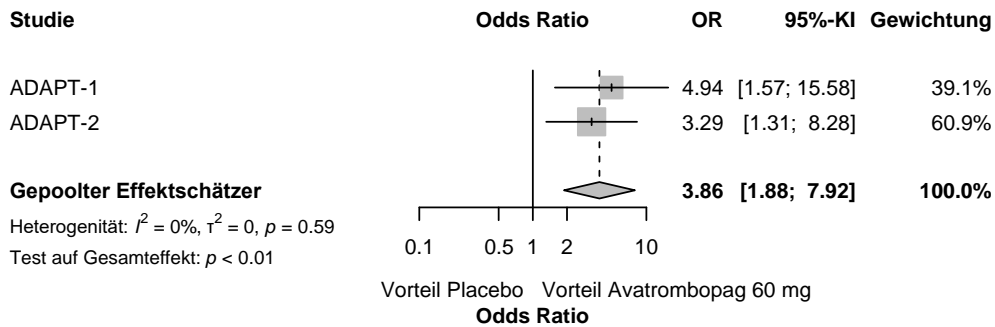


Abbildung 4-306: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

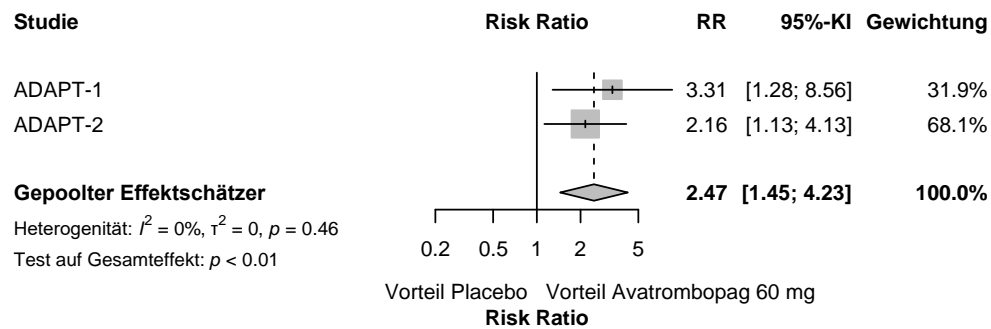


Abbildung 4-307: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

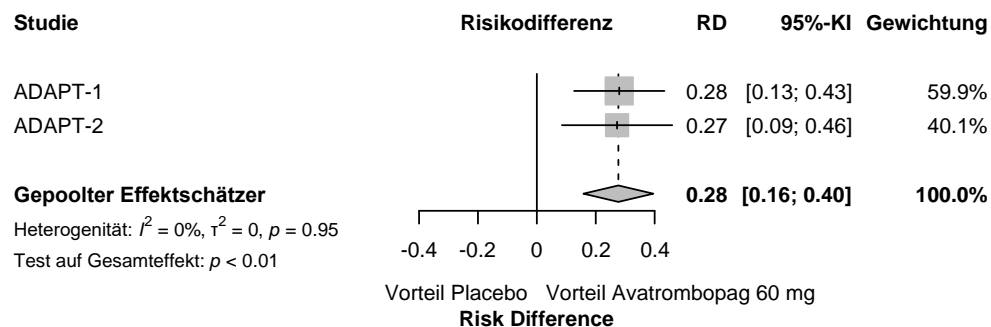


Abbildung 4-308: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

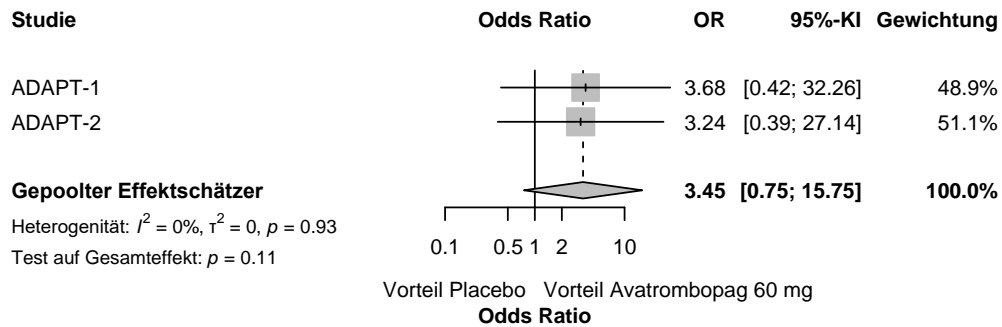


Abbildung 4-309: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

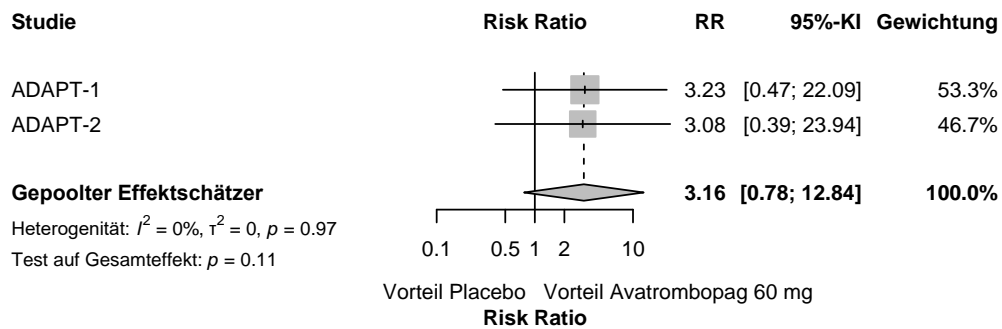


Abbildung 4-310: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

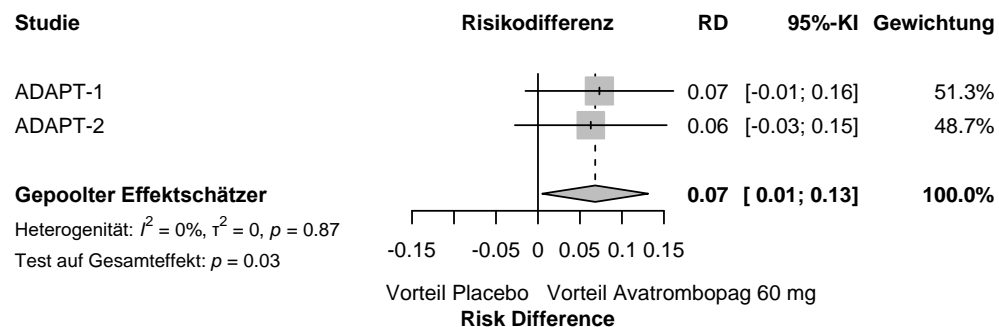


Abbildung 4-311: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

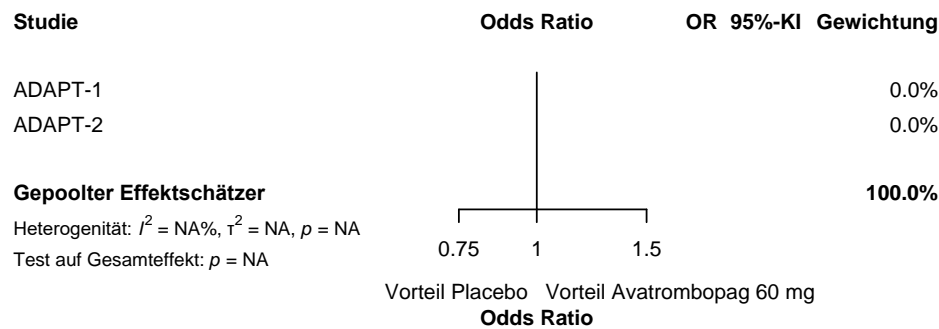


Abbildung 4-312: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 200 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

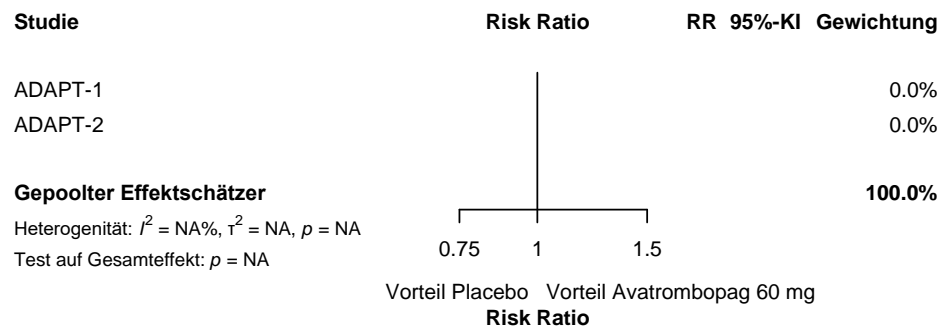


Abbildung 4-313: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 200 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

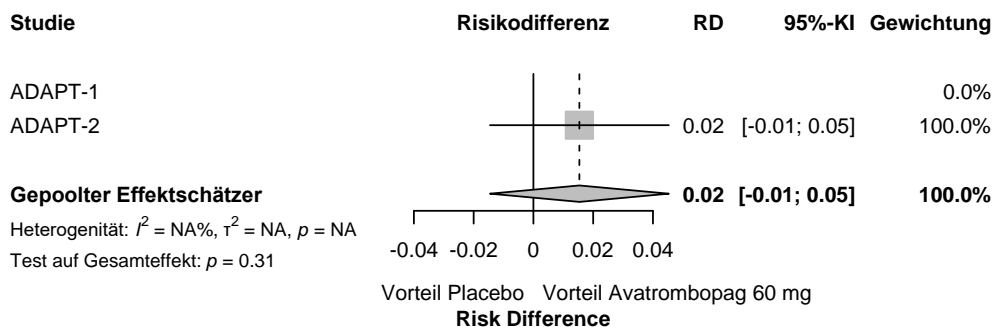


Abbildung 4-314: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 200 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

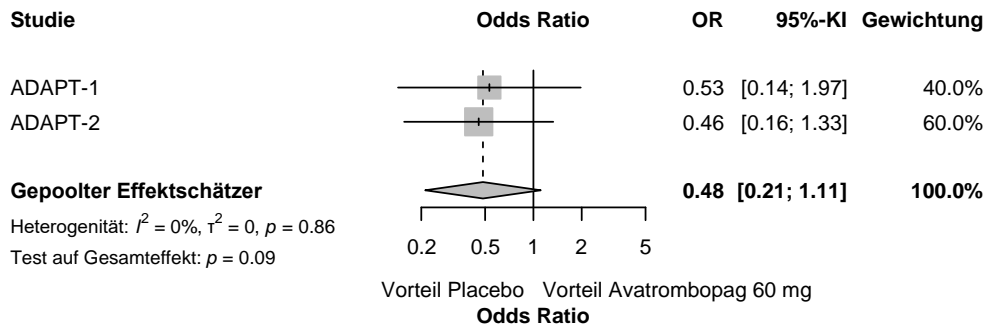


Abbildung 4-315: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 6 (Follow-Up) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

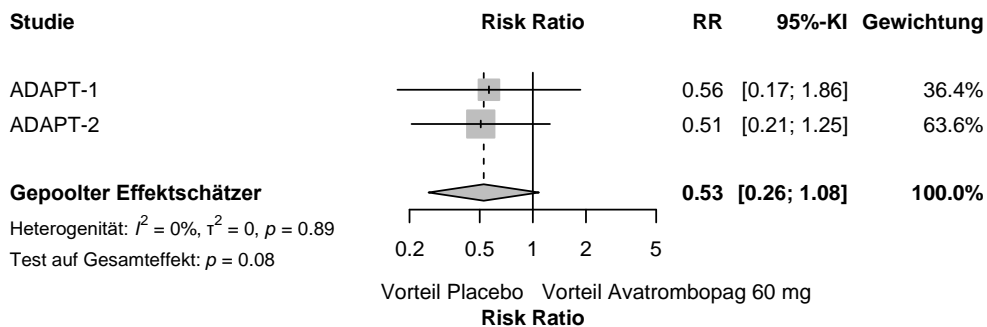


Abbildung 4-316: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 6 (Follow-Up) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

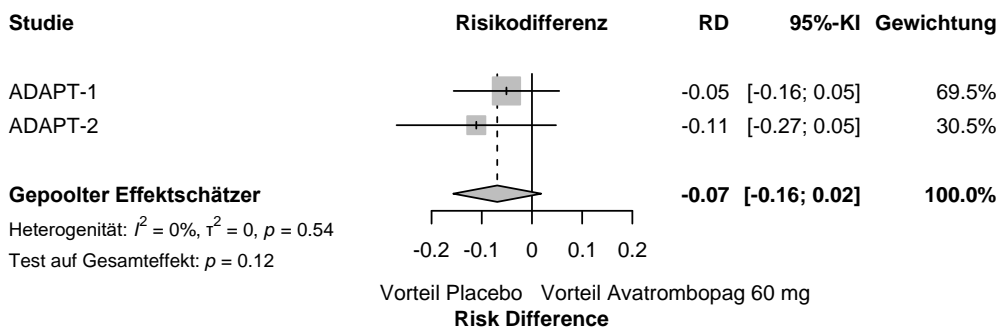


Abbildung 4-317: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 6 (Follow-Up) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

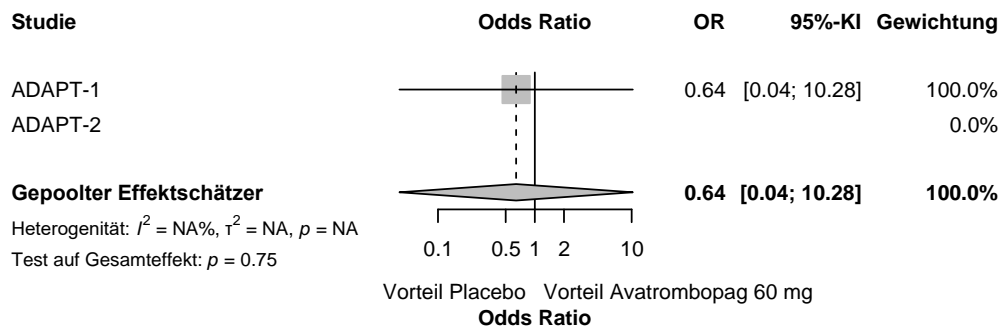


Abbildung 4-318: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ zu Visite 6 (Follow-Up) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

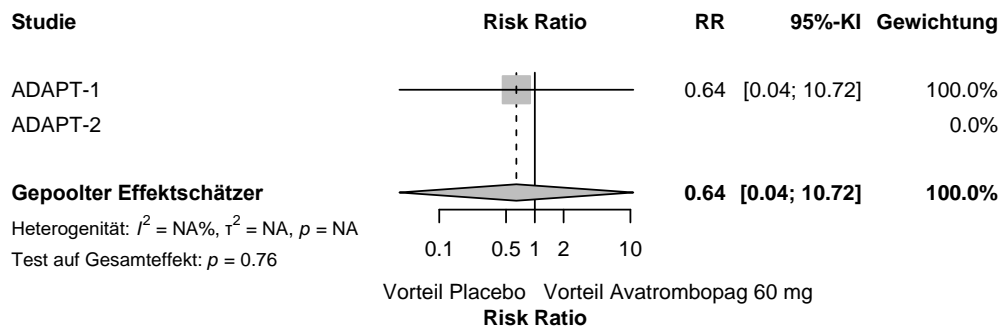


Abbildung 4-319: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ zu Visite 6 (Follow-Up) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

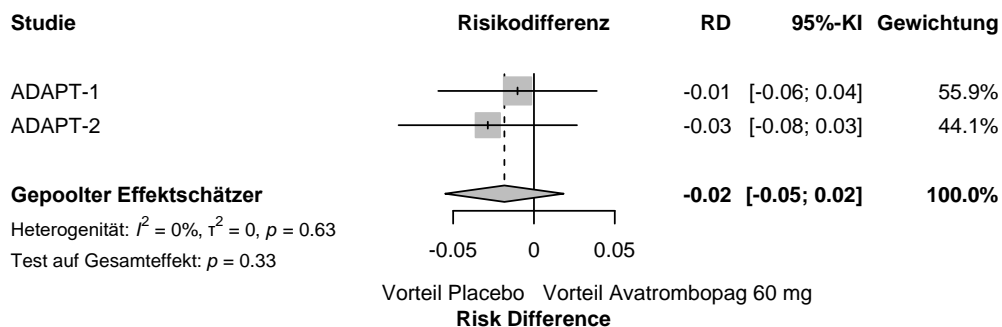


Abbildung 4-320: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ zu Visite 6 (Follow-Up) erreicht hatten“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

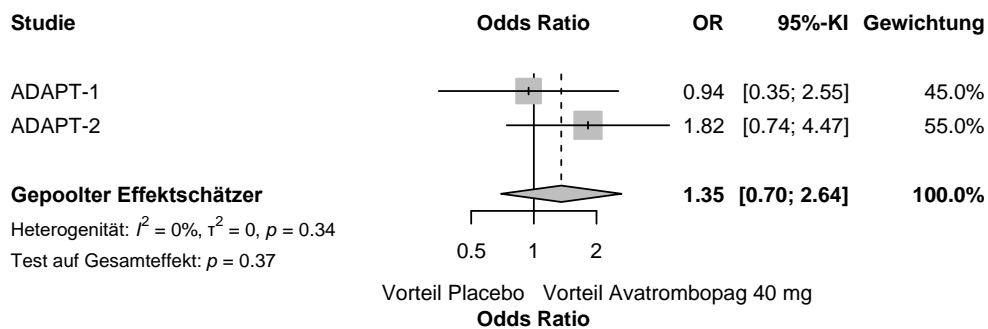


Abbildung 4-321: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

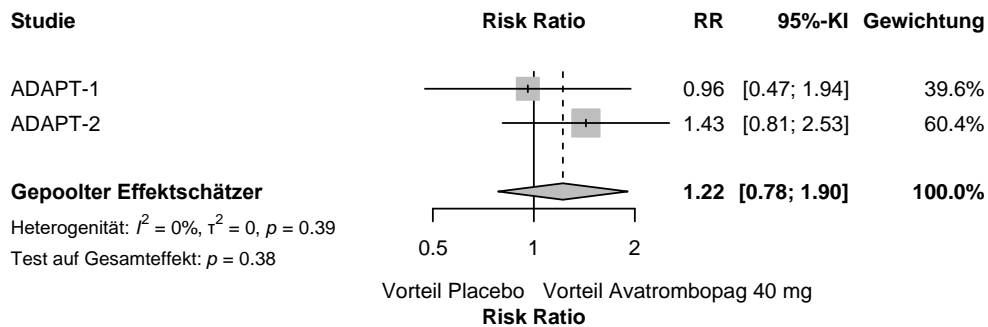


Abbildung 4-322: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

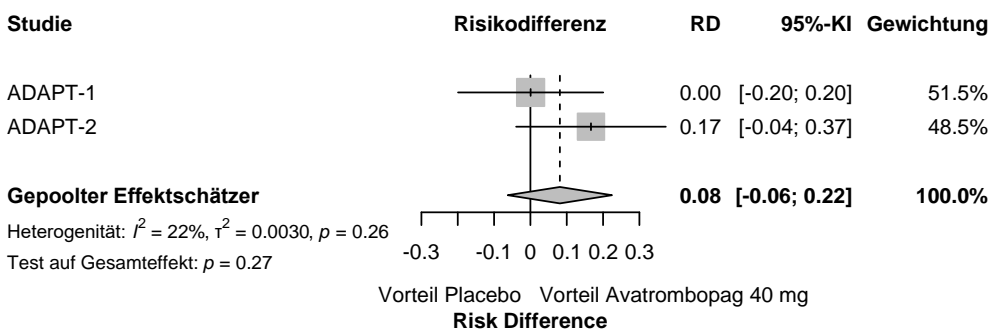


Abbildung 4-323: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

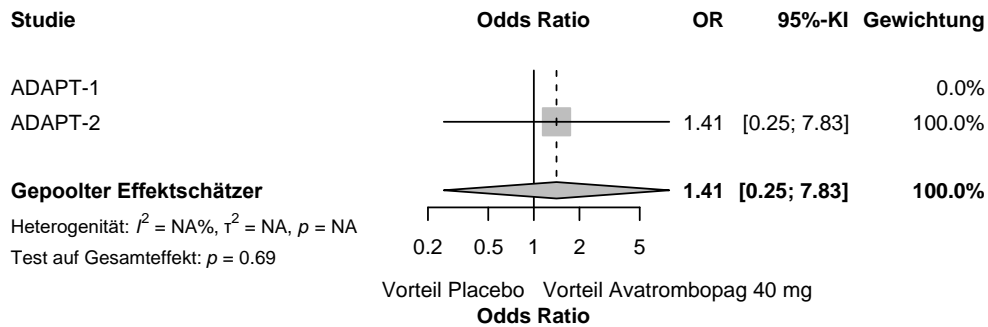


Abbildung 4-324: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

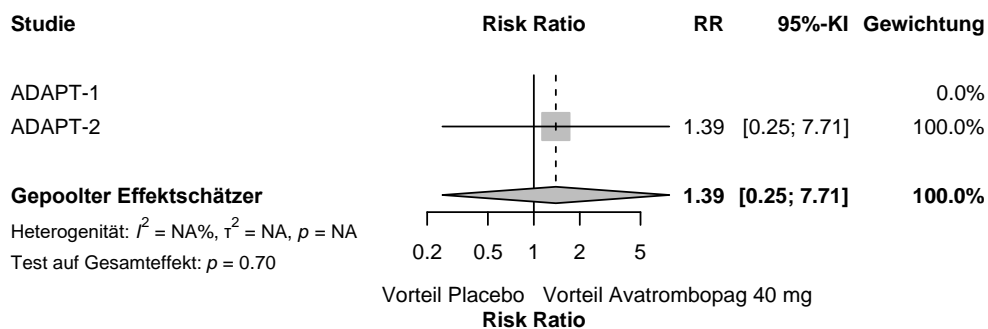


Abbildung 4-325: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

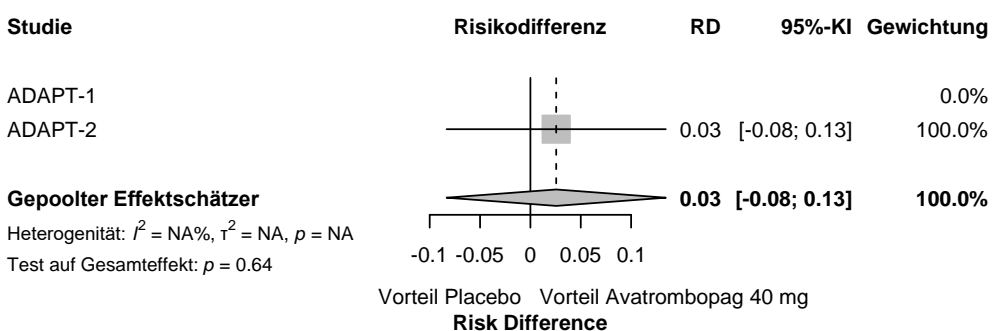


Abbildung 4-326: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

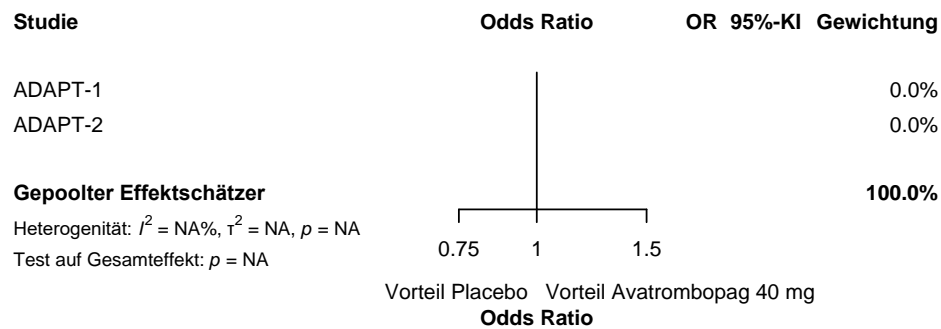


Abbildung 4-327: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 200 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

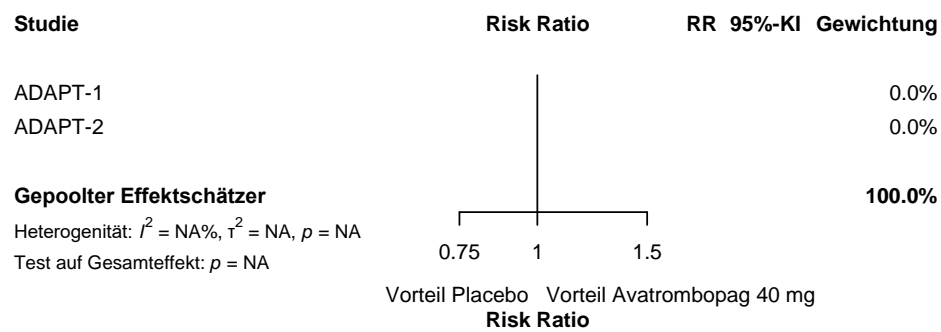


Abbildung 4-328: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 200 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

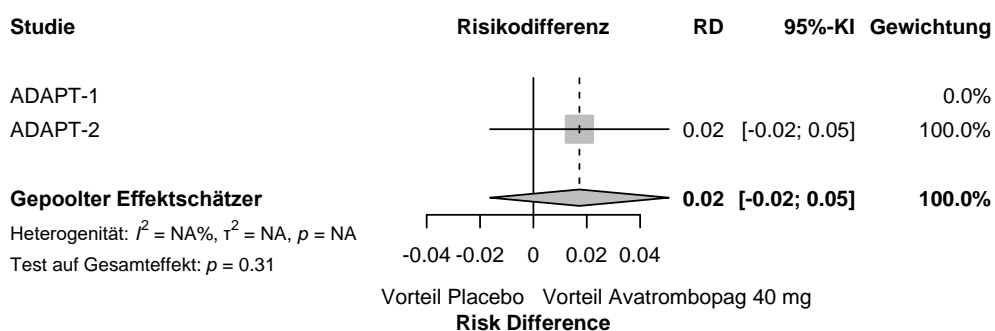


Abbildung 4-329: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 200 \times 10^9/L$ zu Visite 3 (Tag 4) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

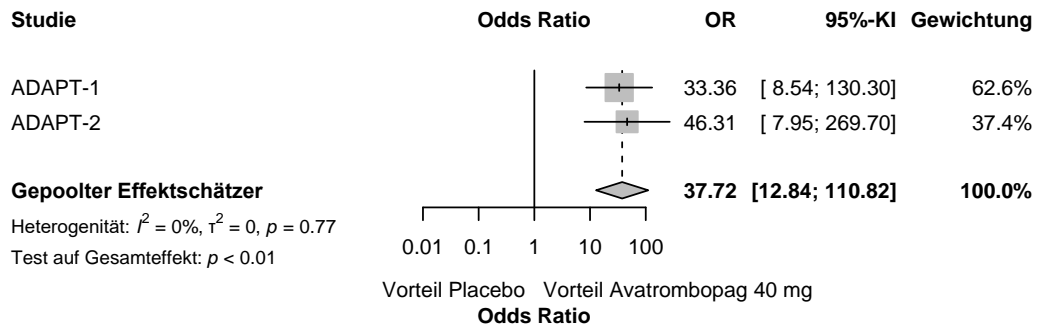


Abbildung 4-330: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

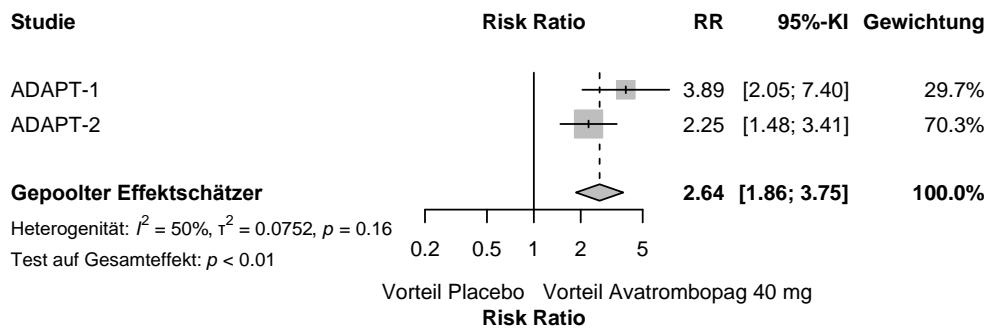


Abbildung 4-331: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

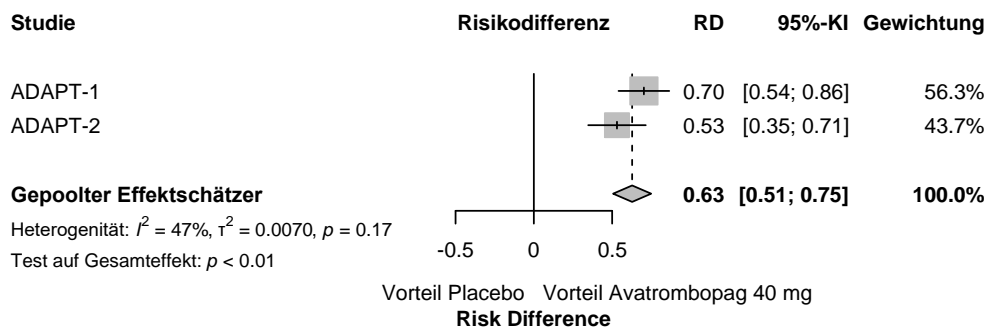


Abbildung 4-332: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

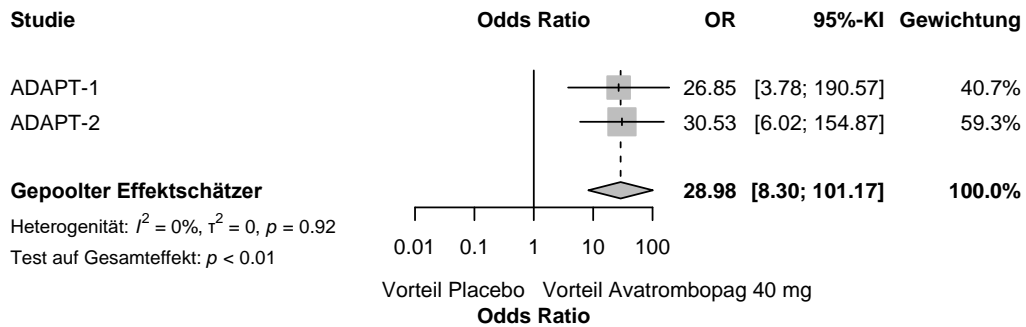


Abbildung 4-333: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

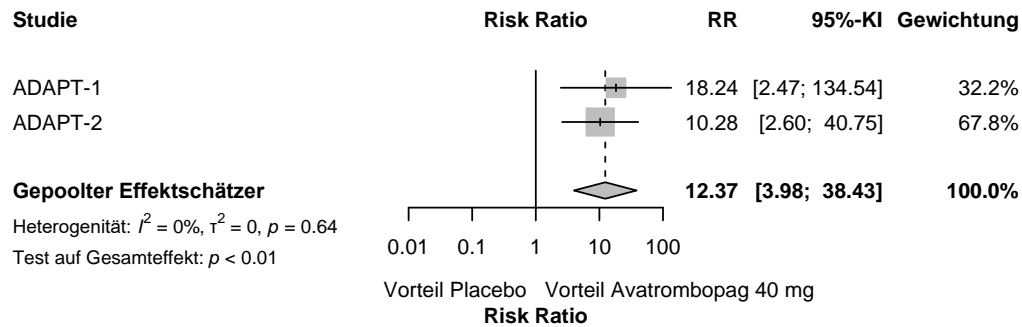


Abbildung 4-334: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

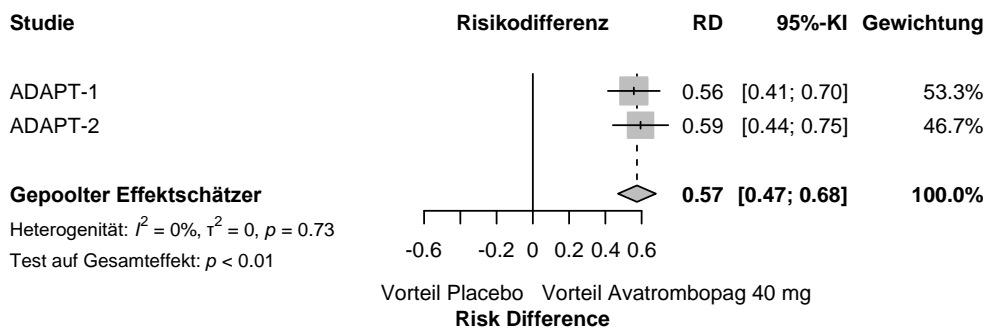


Abbildung 4-335: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

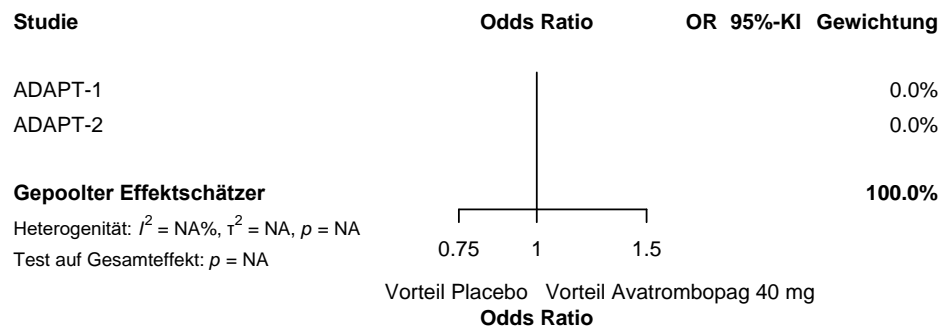


Abbildung 4-336: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 200 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

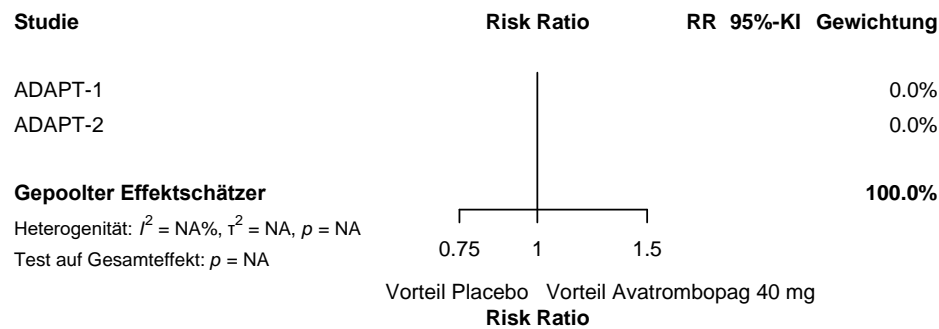


Abbildung 4-337: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 200 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

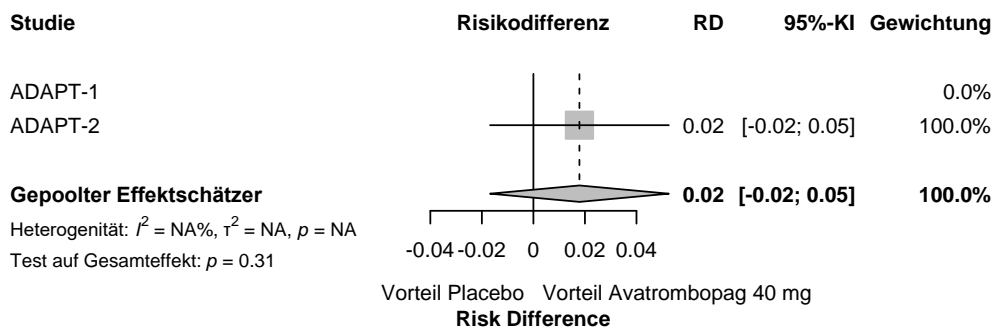


Abbildung 4-338: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 200 \times 10^9/L$ zu Visite 4 (Tag des Eingriffs) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

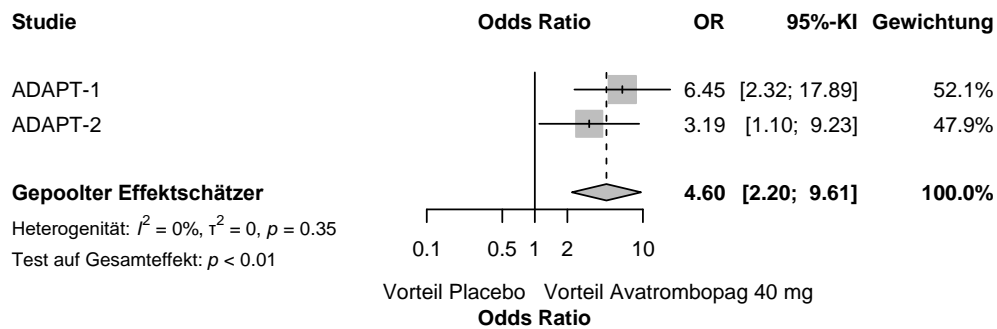


Abbildung 4-339: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

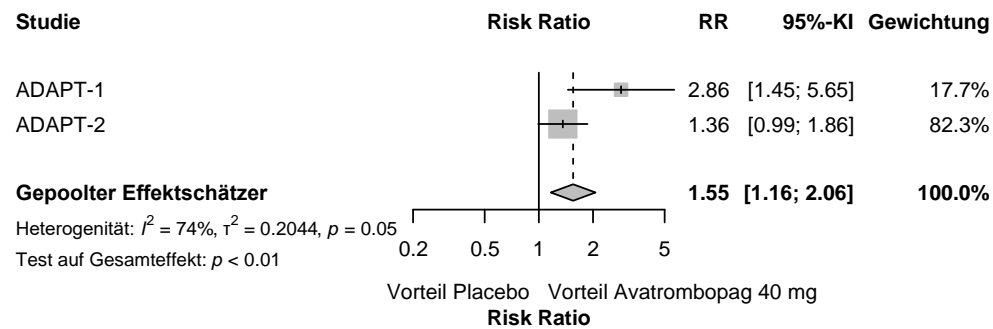


Abbildung 4-340: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

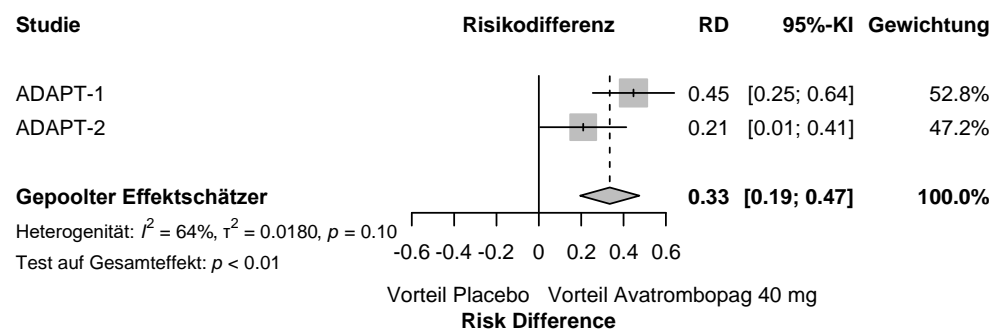


Abbildung 4-341: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

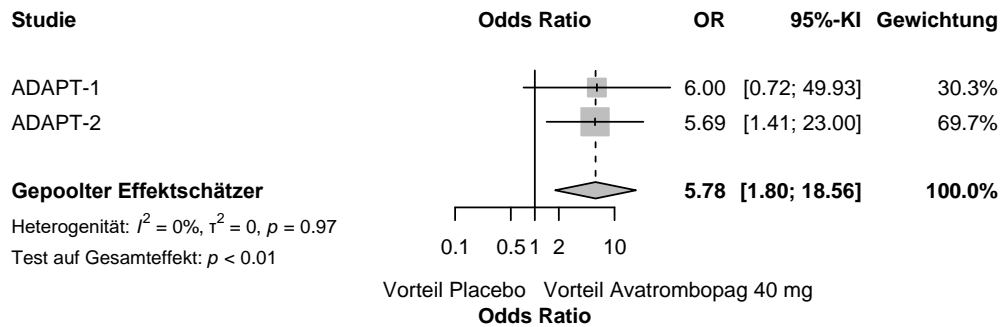


Abbildung 4-342: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

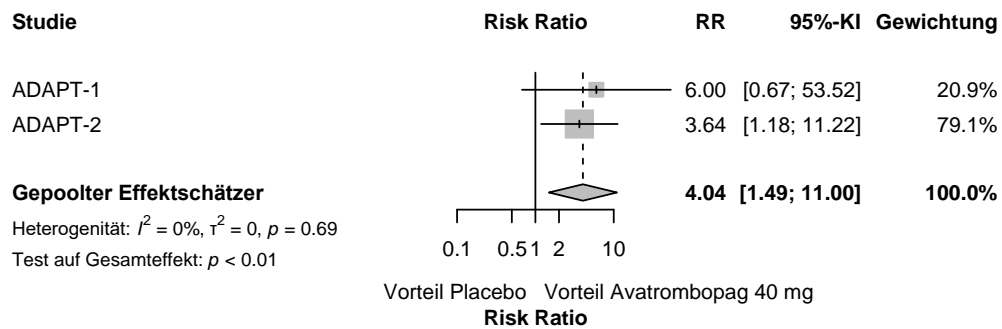


Abbildung 4-343: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

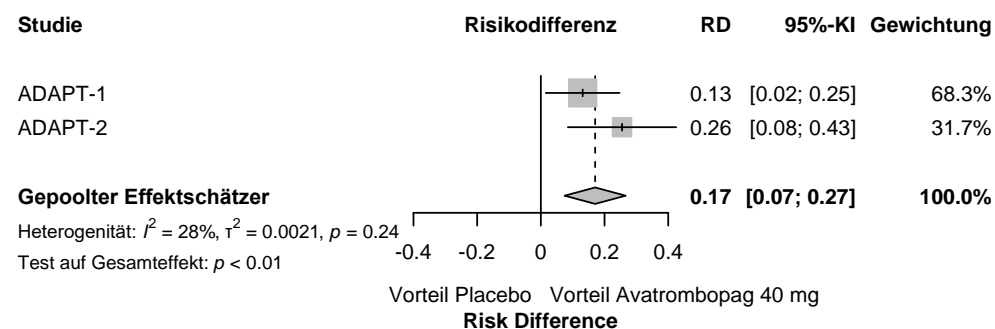


Abbildung 4-344: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 5 (7 Tage nach dem Eingriff) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

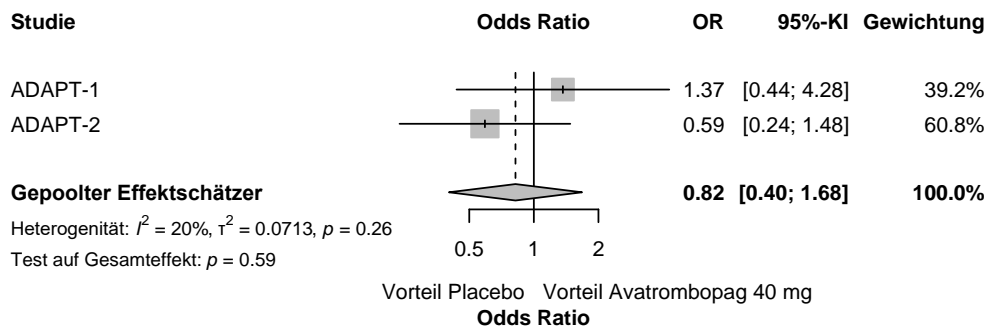


Abbildung 4-345: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 6 (Follow-Up) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

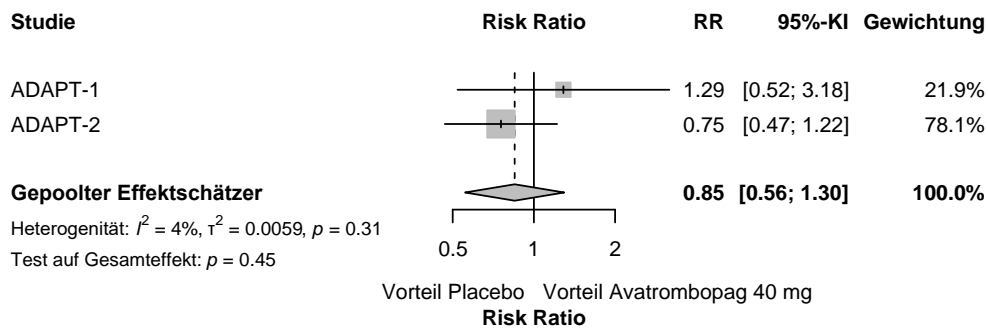


Abbildung 4-346: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 6 (Follow-Up) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

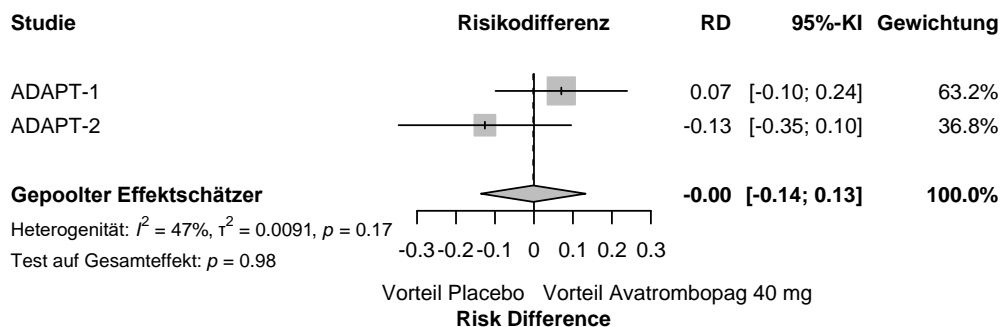


Abbildung 4-347: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ zu Visite 6 (Follow-Up) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

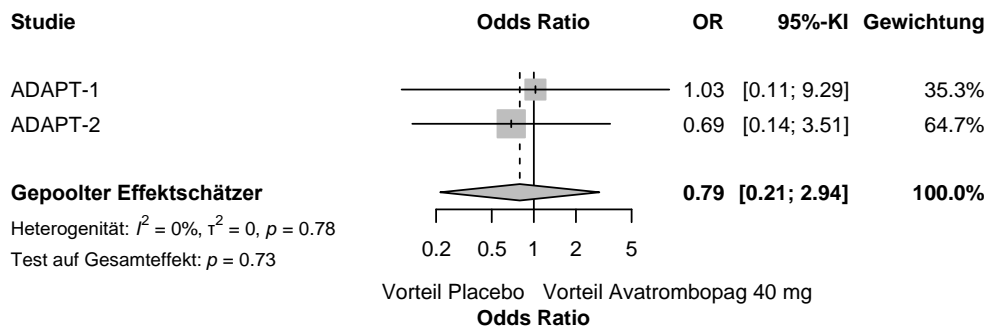


Abbildung 4-348: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 6 (Follow-Up) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

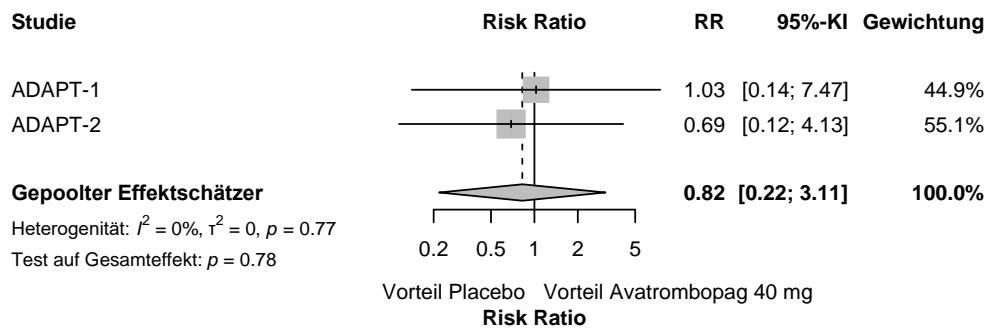


Abbildung 4-349: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 6 (Follow-Up) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

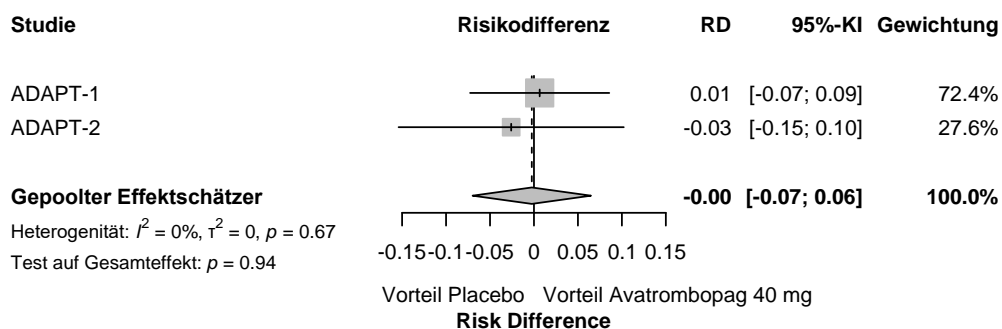


Abbildung 4-350: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 75 \times 10^9/L$ zu Visite 6 (Follow-Up) erreicht hatten“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

4.9 Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO-Blutungsskala oder der BARC-Skala

Detaillierte Darstellung der Meta-Analyse aus Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1.

Analysen auf Einzelstudienenebene (siehe Tabelle 4-47)

Tabelle 4-98 (Anhang): Ergebnisse für „Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse bewertet anhand der WHO Blutungsskala oder der BARC-Skala“ (detaillierte Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Responder	Non-Responder	Behandlungseffekt
N	n (%) ^a	n (%) ^a	OR [95 %-KI] RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert
ADAPT-1			
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)			
WHO-Blutungsgrad 1			
Placebo			0,88 [0,20; 3,86]
48	3 (6,3)	45 (93,8)	0,89 [0,22; 3,56]
Avatrombopag			-0,01 [-0,09; 0,08]
90	5 (5,6)	85 (94,4)	1,0000
WHO-Blutungsgrad 2			
Placebo			1,07 [0,26; 4,49]
48	3 (6,3)	45 (93,8)	1,07 [0,28; 4,08]
Avatrombopag			0,00 [-0,08; 0,09]
90	6 (6,7)	84 (93,3)	1,0000
WHO-Blutungsgrad 3			
Placebo			1,63 [0,06; 40,67]
48	0	48 (100,0)	1,62 [0,07; 38,91]
Avatrombopag			0,01 [-0,01; 0,03]
90	1 (1,1)	89 (98,9)	1,0000
BARC-Skala Typ 1			
Placebo			1,67 [0,43; 6,47]
48	3 (6,3)	45 (93,8)	1,60 [0,45; 5,63]
Avatrombopag			0,04 [-0,05; 0,13]
90	9 (10,0)	81 (90,0)	0,5421

	Responder	Non-Responder	Behandlungseffekt
BARC-Skala Typ 2			
Placebo			0,34 [0,05; 2,11]
48	3 (6,3)	45 (93,8)	0,36 [0,06; 2,06]
Avatrombopag			-0,04 [-0,12; 0,03]
90	2 (2,2)	88 (97,8)	0,3417
BARC-Skala Typ 3a			
Placebo			1,63 [0,06; 40,67]
48	0	48 (100,0)	1,62 [0,07; 38,91]
Avatrombopag			0,01 [-0,01; 0,03]
90	1 (1,1)	89 (98,9)	1,0000
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)			
WHO-Blutungsgrad 1			
Placebo			0,11 [0,01; 2,34]
34	2 (5,9)	32 (94,1)	0,12 [0,01; 2,36]
Avatrombopag			-0,06 [-0,14; 0,02]
59	0	59 (100,0)	0,1311
WHO-Blutungsgrad 2			
Placebo			0,57 [0,03; 9,40]
34	1 (2,9)	33 (97,1)	0,58 [0,04; 8,92]
Avatrombopag			-0,01 [-0,08; 0,05]
59	1 (1,7)	58 (98,3)	1,0000
WHO-Blutungsgrad 3			
Placebo			1,77 [0,07; 44,64]
34	0	34 (100,0)	1,75 [0,07; 41,80]
Avatrombopag			0,02 [-0,02; 0,05]
59	1 (1,7)	58 (98,3)	1,0000
BARC-Skala Typ 1			
Placebo			0,11 [0,01; 2,34]
34	2 (5,9)	32 (94,1)	0,12 [0,01; 2,36]
Avatrombopag			-0,06 [-0,14; 0,02]
59	0	59 (100,0)	0,1311
BARC-Skala Typ 2			
Placebo			0,57 [0,03; 9,40]
34	1 (2,9)	33 (97,1)	0,58 [0,04; 8,92]
Avatrombopag			-0,01 [-0,08; 0,05]
59	1 (1,7)	58 (98,3)	1,0000

	Responder	Non-Responder	Behandlungseffekt
BARC-Skala Typ 3a			
Placebo			1,77 [0,07; 44,64]
34	0	34 (100,0)	1,75 [0,07; 41,80]
Avatrombopag			0,02 [-0,02; 0,05]
59	1 (1,7)	58 (98,3)	1,0000
ADAPT-2			
Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)			
WHO-Blutungsgrad 1			
Placebo			0,98 [0,30; 3,22]
43	5 (11,6)	38 (88,4)	0,98 [0,34; 2,81]
Avatrombopag			-0,00 [-0,12; 0,12]
70	8 (11,4)	62 (88,6)	1,0000
WHO-Blutungsgrad 2			
Placebo			1,88 [0,07; 47,13]
43	0	43 (100,0)	1,86 [0,08; 44,64]
Avatrombopag			0,01 [-0,01; 0,04]
70	1 (1,4)	69 (98,6)	1,0000
WHO-Blutungsgrad 3			
Placebo			N/A
43	0	43 (100,0)	
Avatrombopag			
70	0	70 (100,0)	
BARC-Skala Typ 1			
Placebo			0,84 [0,25; 2,85]
43	5 (11,6)	38 (88,4)	0,86 [0,29; 2,54]
Avatrombopag			-0,02 [-0,14; 0,10]
70	7 (10,0)	63 (90,0)	0,7642
BARC-Skala Typ 2			
Placebo			3,18 [0,15; 67,72]
43	0	43 (100,0)	3,10 [0,15; 63,05]
Avatrombopag			0,03 [-0,01; 0,07]
70	2 (2,9)	68 (97,1)	0,5243

	Responder	Non-Responder	Behandlungseffekt
BARC-Skala Typ 3a			
Placebo			N/A
43	0	43 (100,0)	
Avatrombopag			
70	0	70 (100,0)	
Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)			
WHO-Blutungsgrad 1			
Placebo			0,84 [0,22; 3,21] 0,85 [0,26; 2,81] -0,02 [-0,15; 0,12] 1,0000
33	4 (12,1)	29 (87,9)	
Avatrombopag			
58	6 (10,3)	52 (89,7)	
WHO-Blutungsgrad 2			
Placebo			0,27 [0,02; 3,12] 0,28 [0,03; 3,02] -0,04 [-0,13; 0,04] 0,2970
33	2 (6,1)	31 (93,9)	
Avatrombopag			
58	1 (1,7)	57 (98,3)	
WHO-Blutungsgrad 3			
Placebo			N/A
33	0	33 (100,0)	
Avatrombopag			
58	0	58 (100,0)	
BARC-Skala Typ 1			
Placebo			1,00 [0,27; 3,69] 1,00 [0,31; 3,15] -0,00 [-0,14; 0,14] 1,0000
33	4 (12,1)	29 (87,9)	
Avatrombopag			
58	7 (12,1)	51 (87,9)	
BARC-Skala Typ 2			
Placebo			0,11 [0,01; 2,31] 0,12 [0,01; 2,33] -0,06 [-0,14; 0,02] 0,1289
33	2 (6,1)	31 (93,9)	
Avatrombopag			
58	0	58 (100,0)	
BARC-Skala Typ 3a			
Placebo			N/A
33	0	33 (100,0)	
Avatrombopag			
58	0	58 (100,0)	

Responder	Non-Responder	Behandlungseffekt
<p>Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 4 oder mit Typ 3b oder höher nach der BARC-Skala wurden in den Studien nicht verzeichnet.</p> <p>Das OR und das RR wurden gegebenenfalls auf Basis einer Nullzellenkorrektur berechnet. Der p-Wert basiert auf dem Exakten Fisher-Test. Die Berechnung aller Effektschätzer wurde <i>post-hoc</i> durchgeführt. Sollten in beiden Studienarmen keine Ereignisse aufgetreten sein, wird dies als N/A vermerkt.</p> <p>BARC: <i>Bleeding Academic Research Consortium</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studienteilnehmer (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie; %: Anteil der Studienteilnehmer bezogen auf N; N/A: Nicht anwendbar (<i>Not Applicable</i>); N/E: Nicht bestimmbar (<i>Not Estimable</i>); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko WHO: <i>World Health Organization</i></p>		

Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

WHO-Blutungsskala, niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)

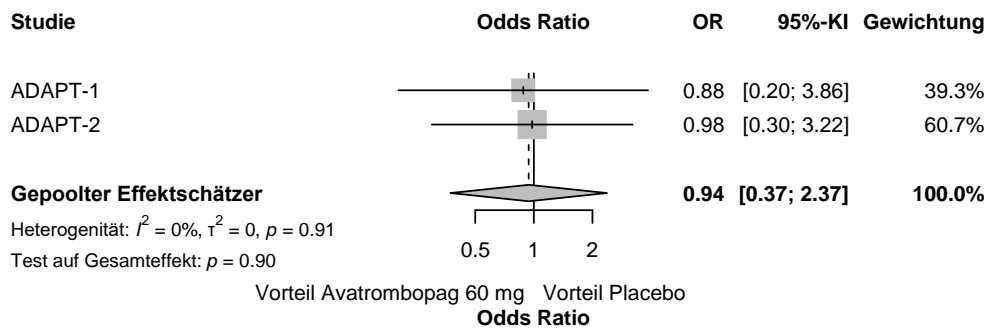


Abbildung 4-351: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 1“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

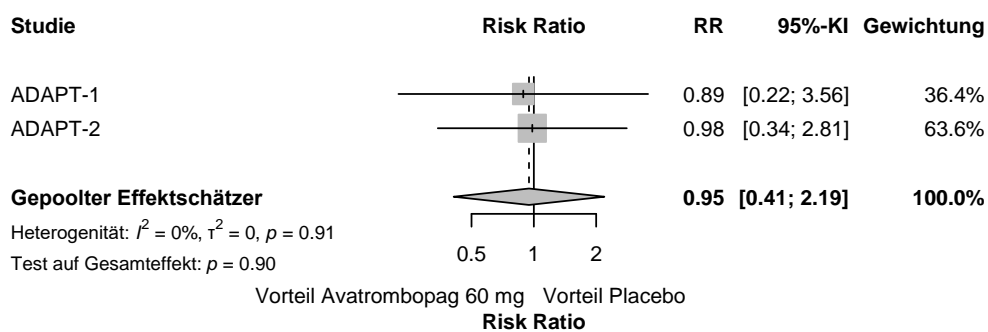


Abbildung 4-352: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 1“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

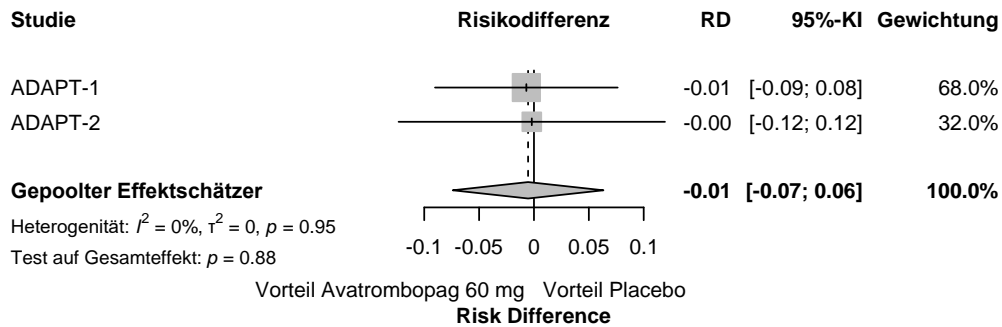


Abbildung 4-353: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 1“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

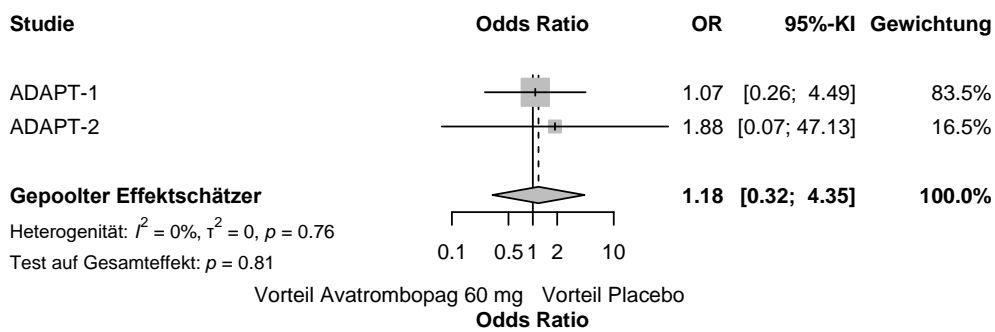


Abbildung 4-354: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 2“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

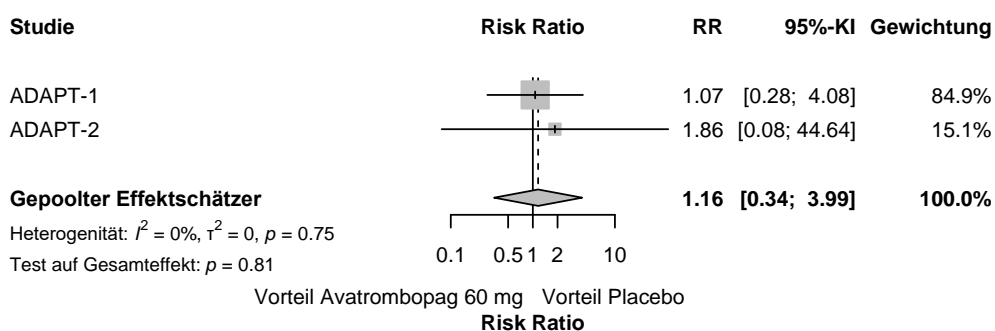


Abbildung 4-355: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 2“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

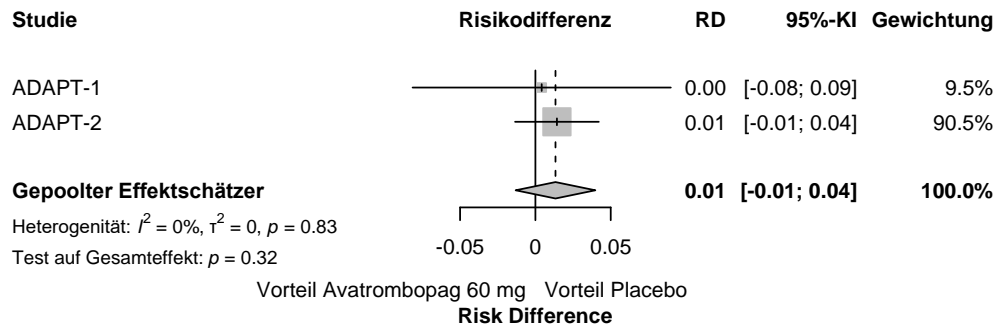


Abbildung 4-356: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 2“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

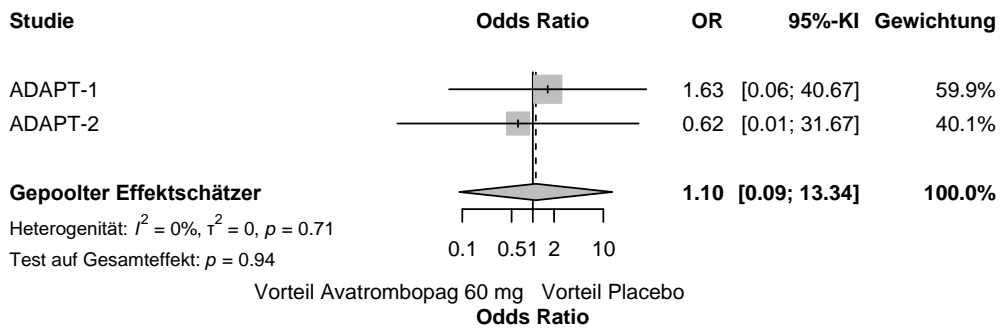


Abbildung 4-357: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 3“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

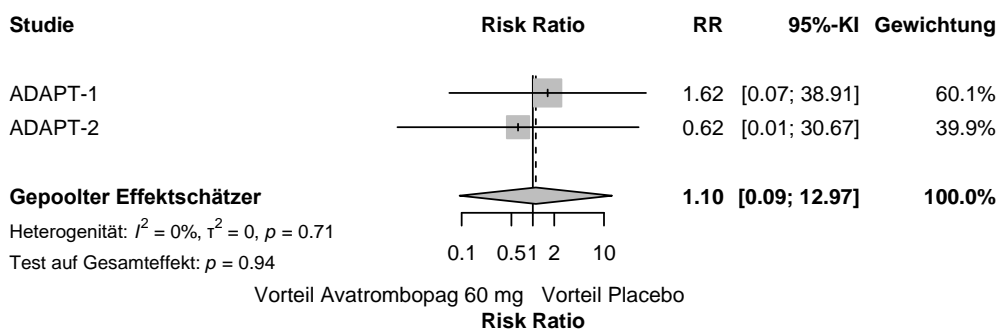


Abbildung 4-358: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 3“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

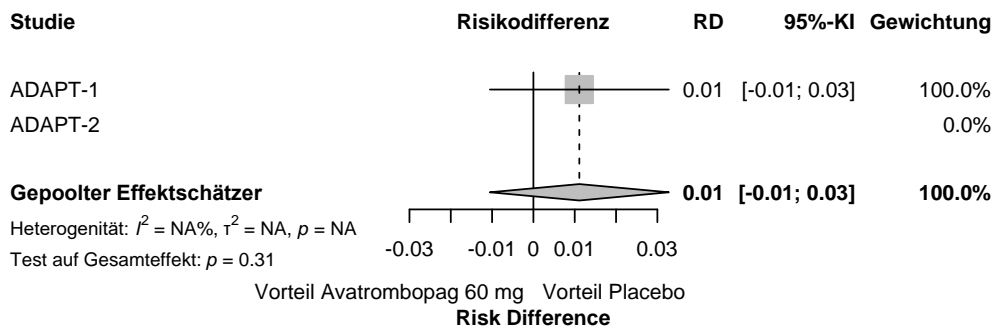


Abbildung 4-359: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 3“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

WHO-Blutungsskala, höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

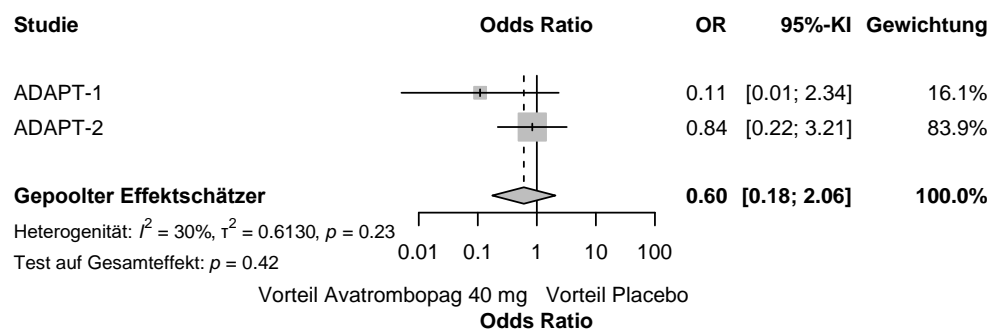


Abbildung 4-360: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 1“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

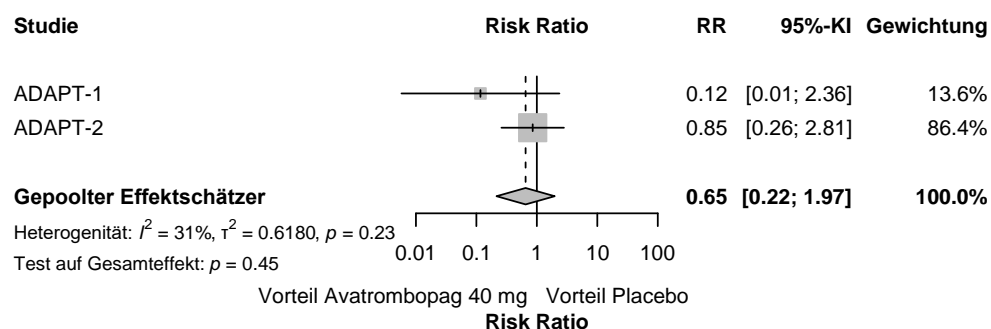


Abbildung 4-361: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 1“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

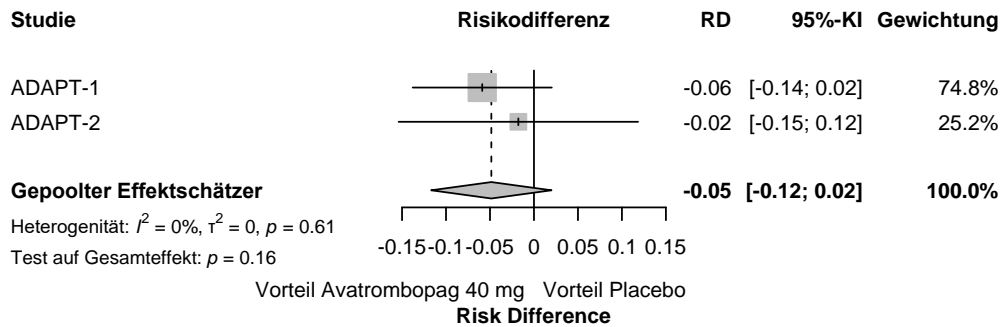


Abbildung 4-362: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 1“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

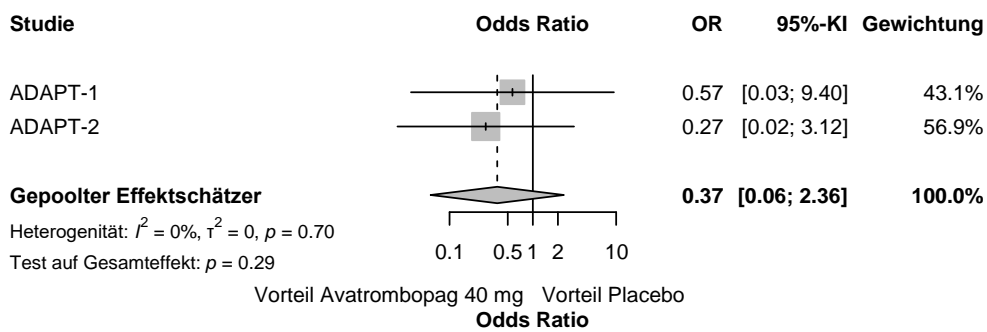


Abbildung 4-363: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 2“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

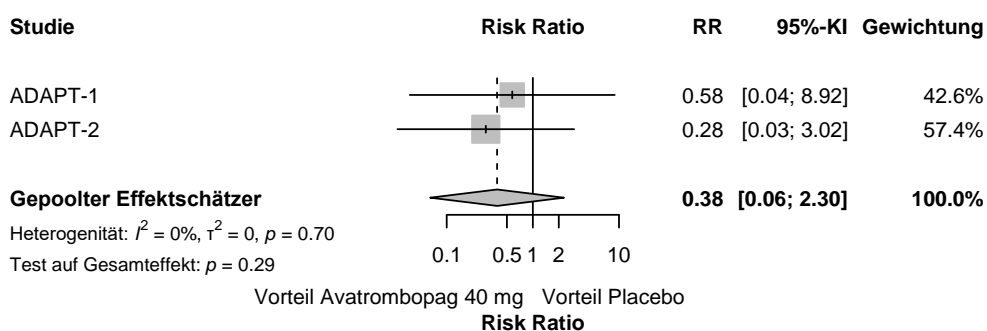


Abbildung 4-364: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 2“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

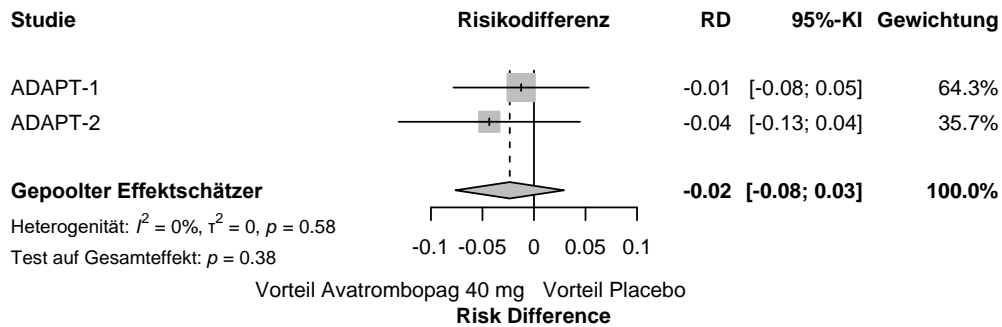


Abbildung 4-365: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 2“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

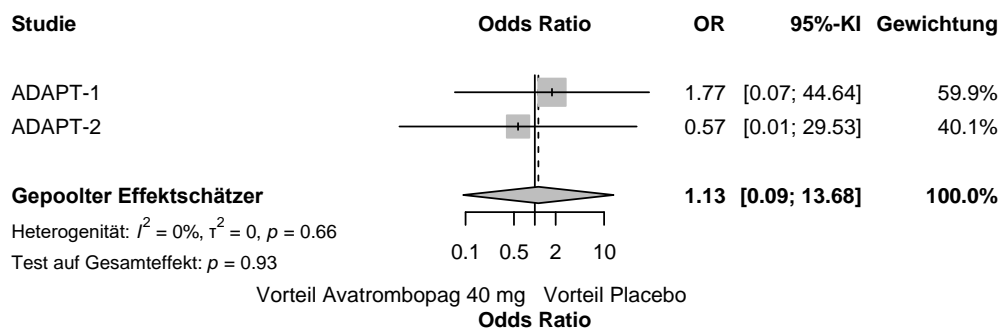


Abbildung 4-366: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 3“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

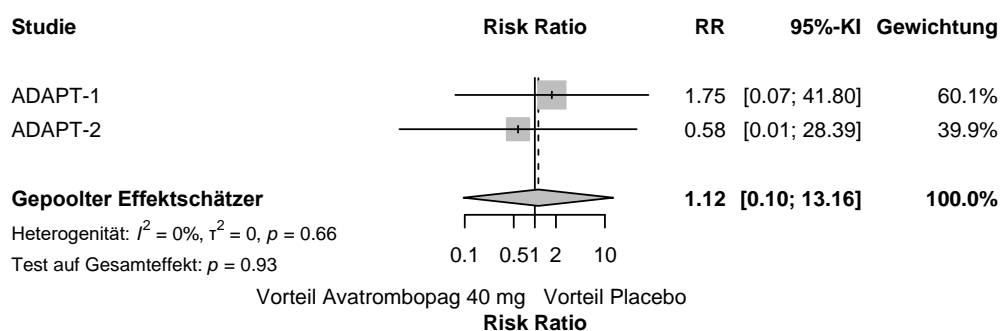


Abbildung 4-367: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 3“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

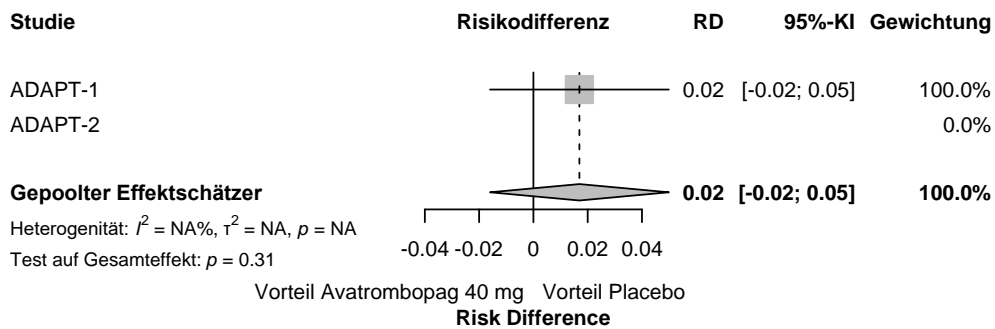


Abbildung 4-368: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem WHO-Blutungsgrad 3“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

BARC-Skala, niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

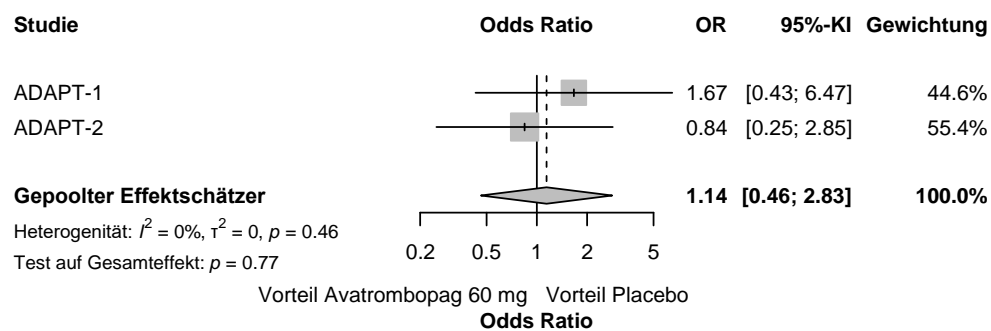


Abbildung 4-369: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 1 nach der BARC-Skala“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

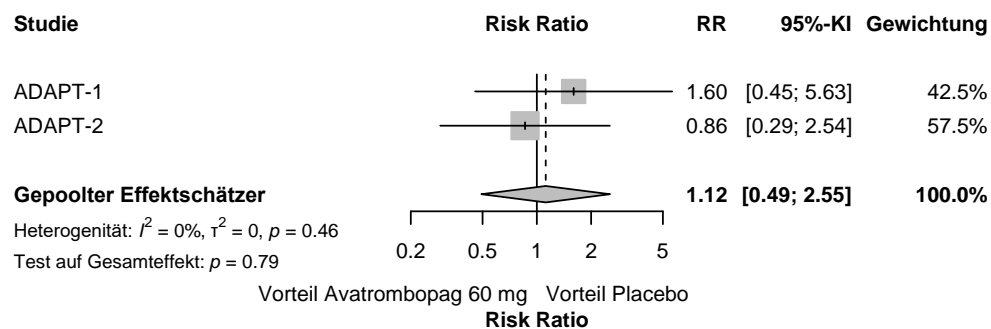


Abbildung 4-370: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 1 nach der BARC-Skala“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

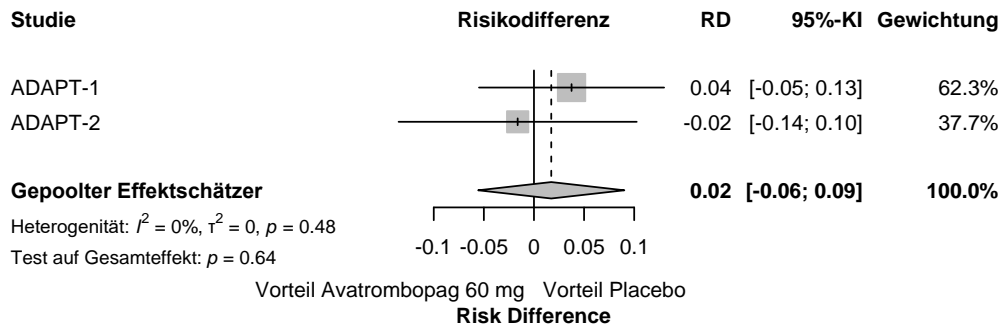


Abbildung 4-371: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 1 nach der BARC-Skala“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

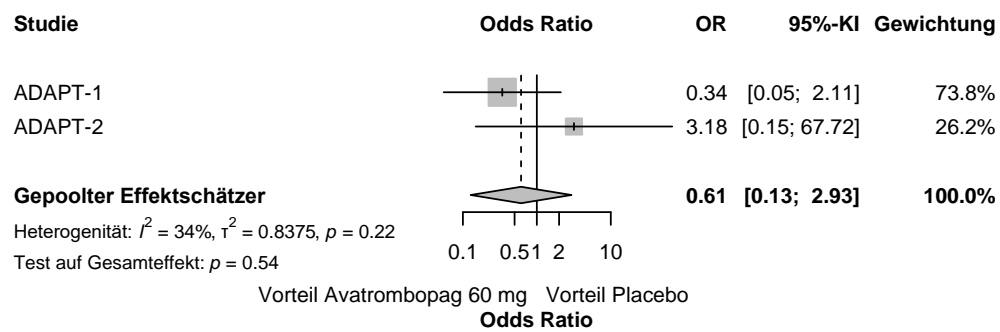


Abbildung 4-372: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 2 nach der BARC-Skala“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

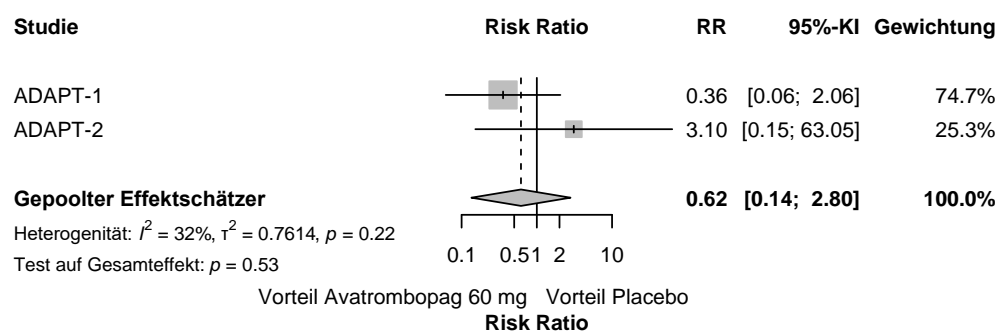


Abbildung 4-373: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 2 nach der BARC-Skala“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

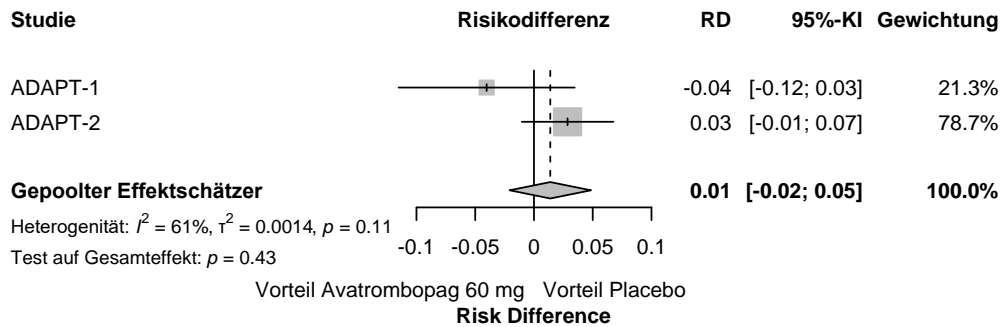


Abbildung 4-374: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 2 nach der BARC-Skala“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

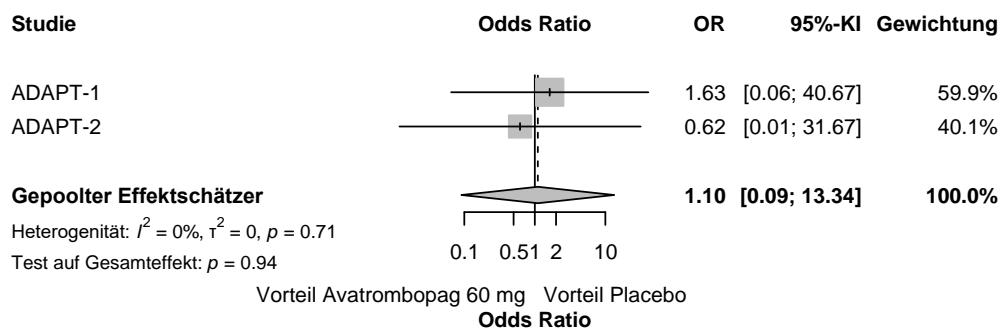


Abbildung 4-375: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 3a nach der BARC-Skala“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, OR

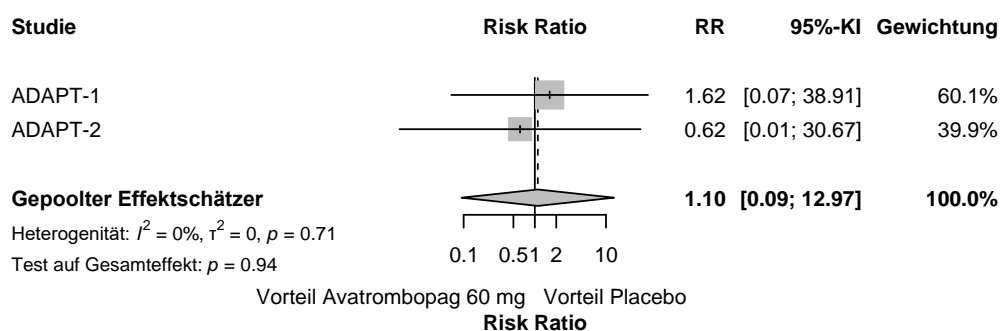


Abbildung 4-376: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 3a nach der BARC-Skala“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RR

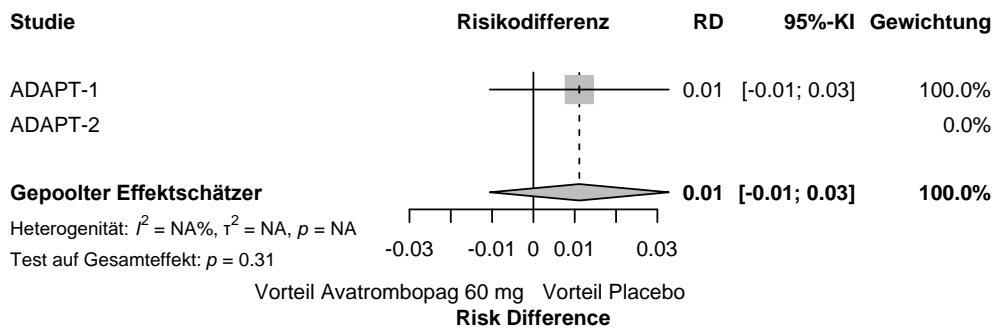


Abbildung 4-377: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 3a nach der BARC-Skala“, niedrigerer Thrombozytenausgangswert, RD

BARC-Skala, höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

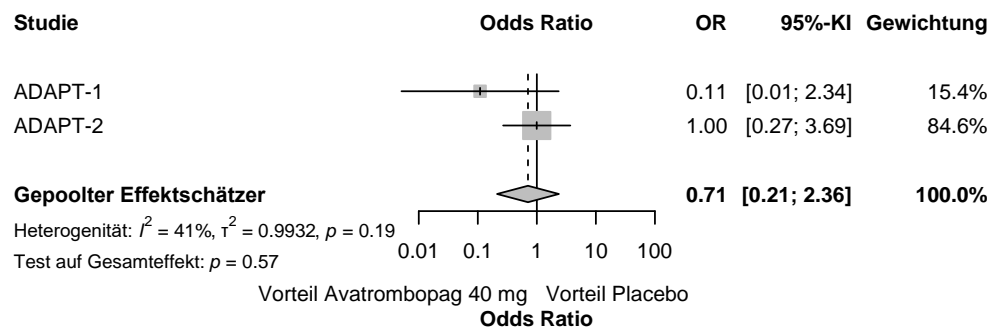


Abbildung 4-378: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 1 nach der BARC-Skala“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

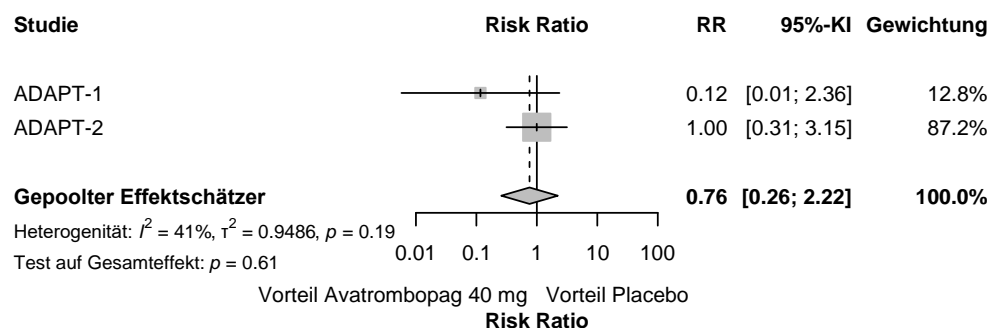


Abbildung 4-379: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 1 nach der BARC-Skala“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

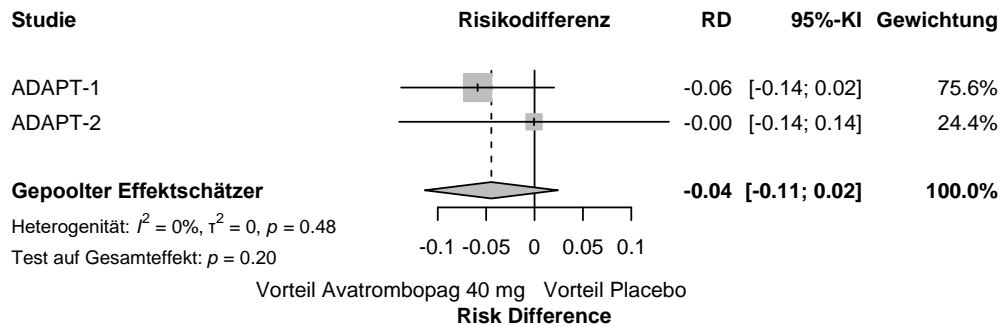


Abbildung 4-380: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 1 nach der BARC-Skala“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

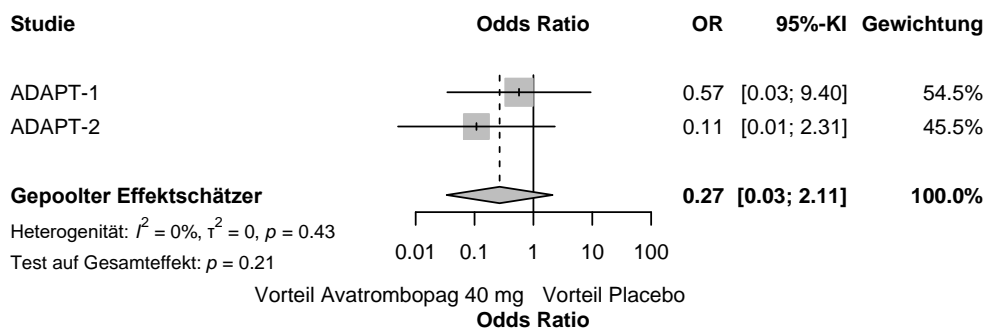


Abbildung 4-381: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 2 nach der BARC-Skala“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

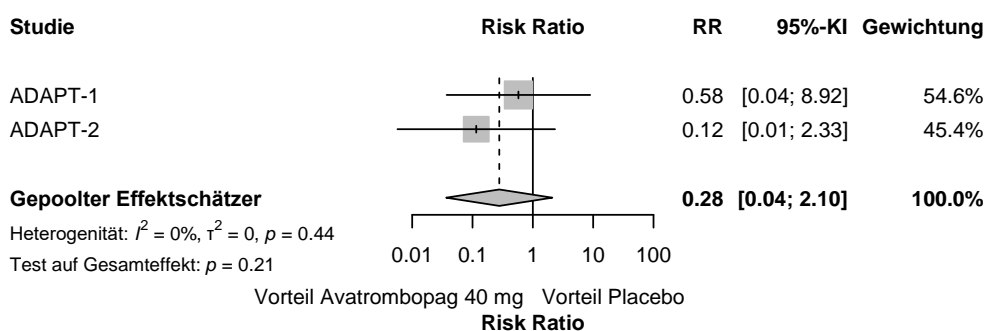


Abbildung 4-382: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 2 nach der BARC-Skala“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

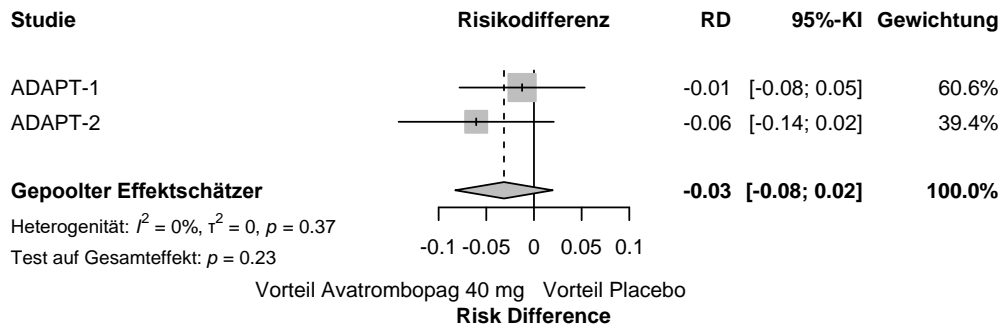


Abbildung 4-383: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 2 nach der BARC-Skala“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

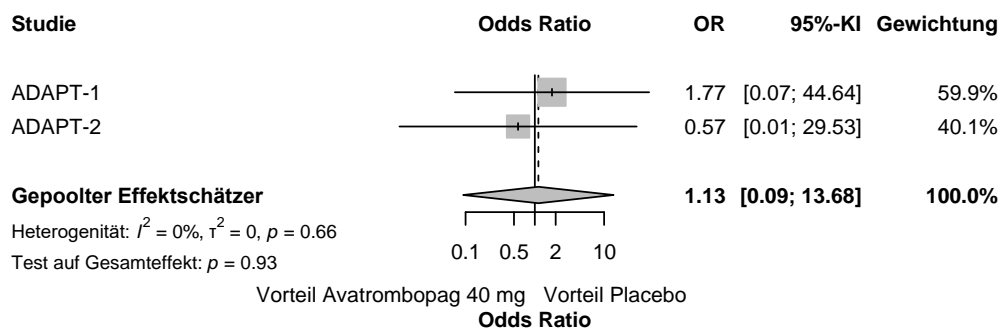


Abbildung 4-384: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 3a nach der BARC-Skala“, höherer Thrombozytenausgangswert, OR

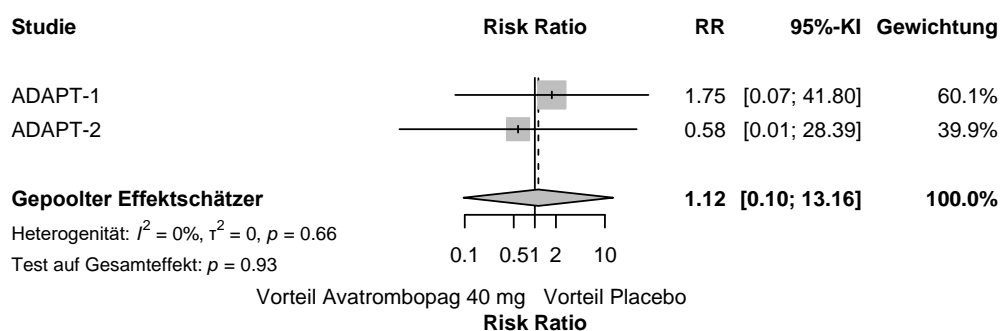


Abbildung 4-385: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 3a nach der BARC-Skala“, höherer Thrombozytenausgangswert, RR

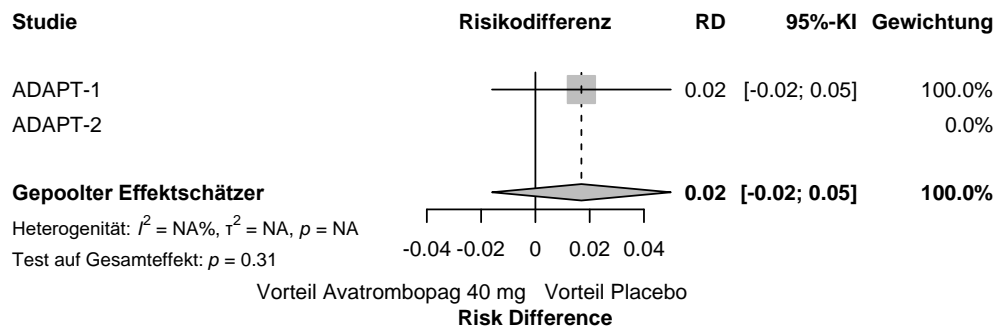


Abbildung 4-386: Meta-Analyse für „Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis vom Typ 3a nach der BARC-Skala“, höherer Thrombozytenausgangswert, RD

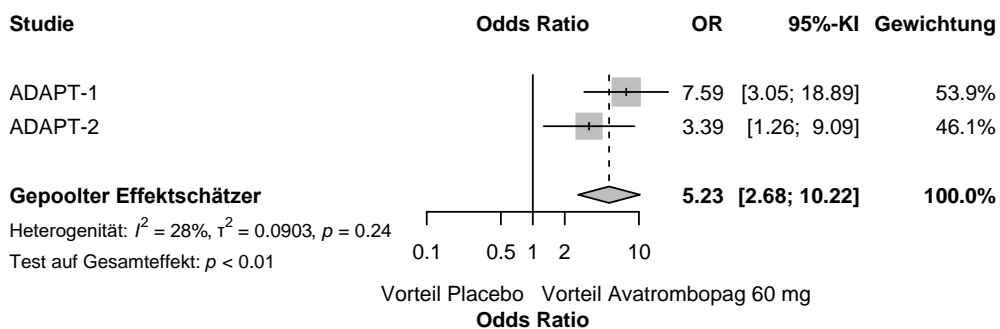
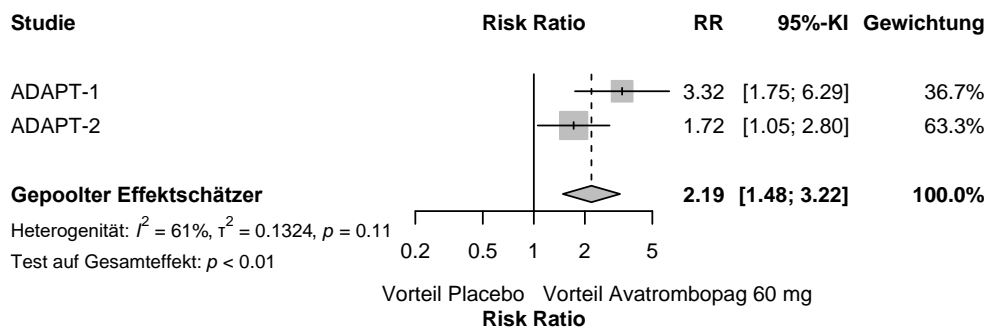
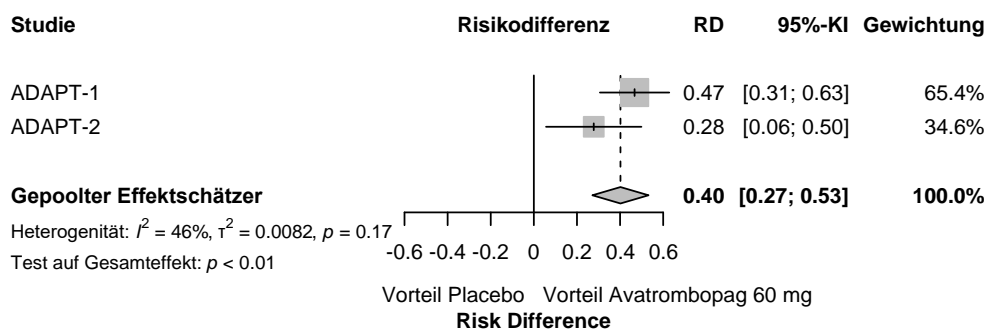
Anhang 4-H: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionsterm

4.10 Subgruppen – Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen

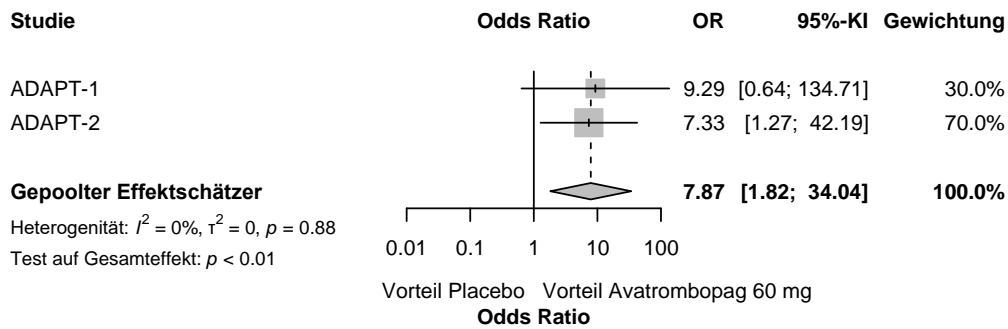
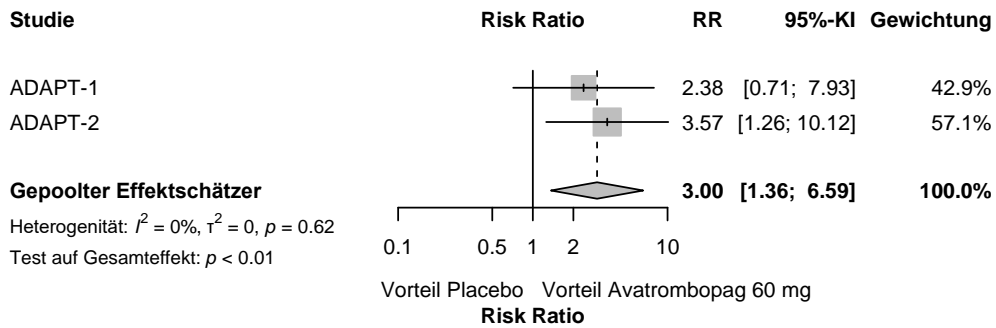
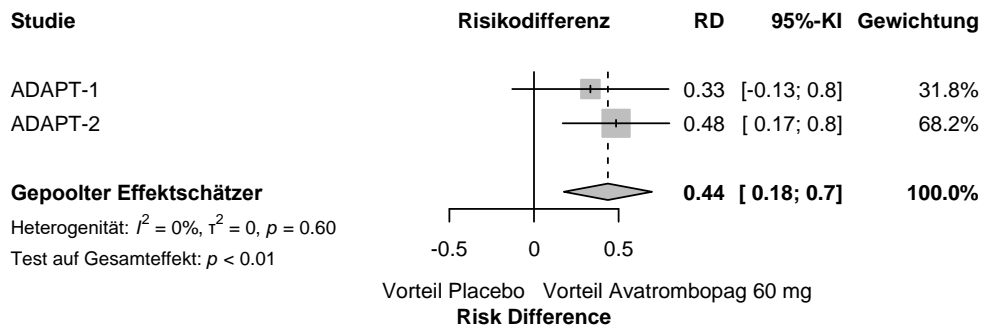
4.10.1 Niedrigerer Thrombozytenausgangswert (< 40 × 10⁹/L)

4.10.1.1 Anteil der Studienteilnehmer, die weder eine Thrombozytentransfusion noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten

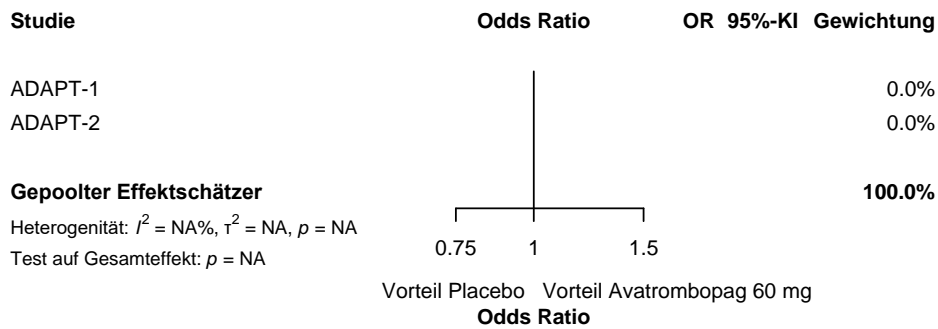
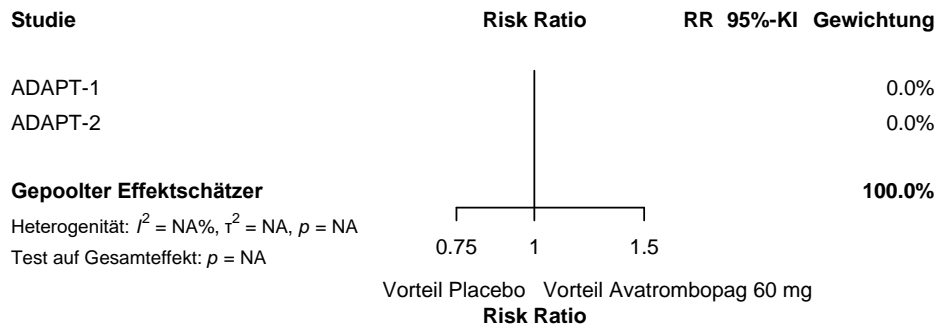
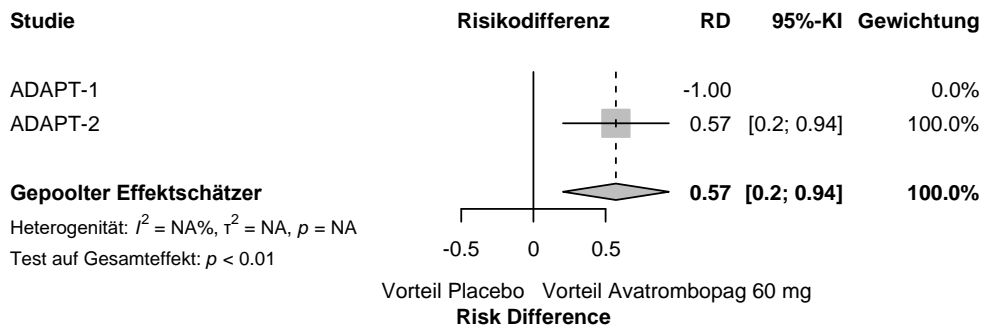
Alter: < 65 Jahre



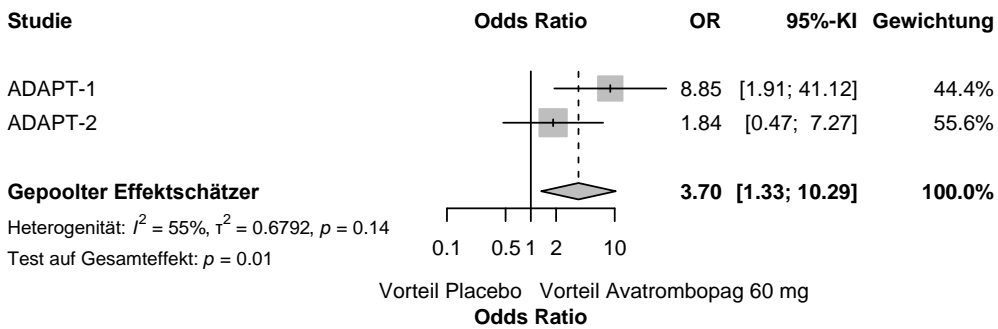
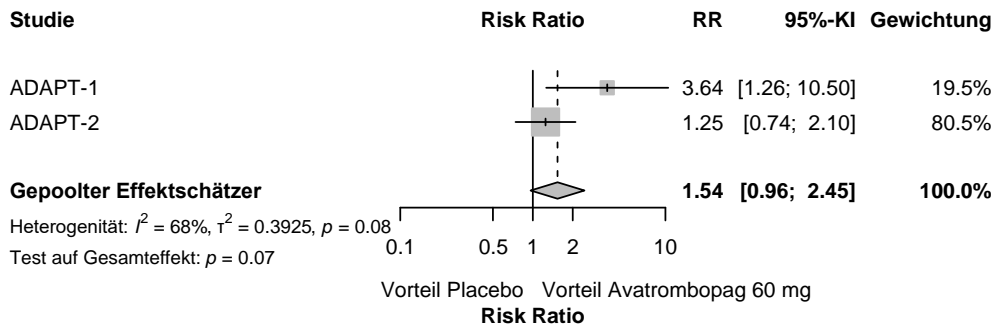
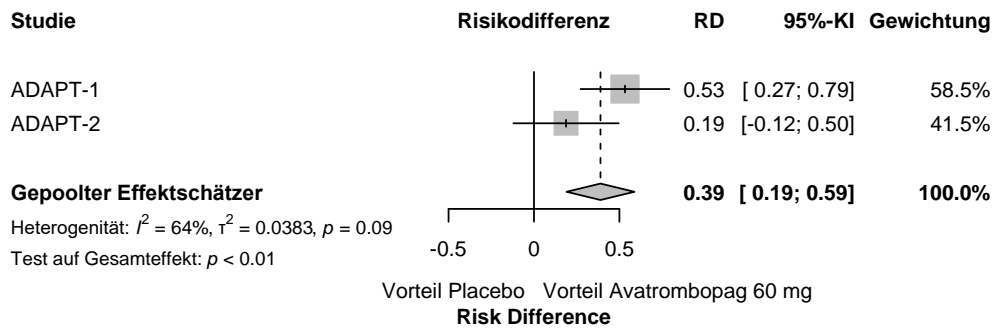
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



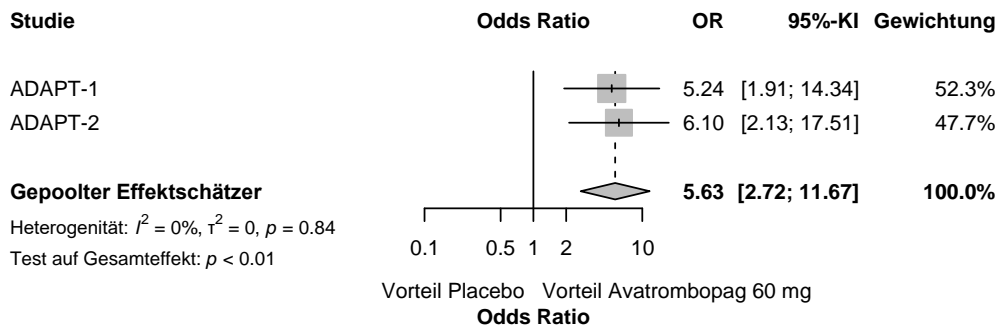
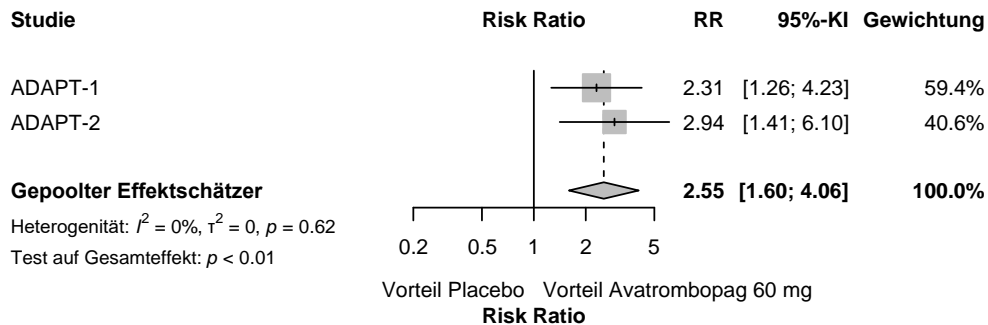
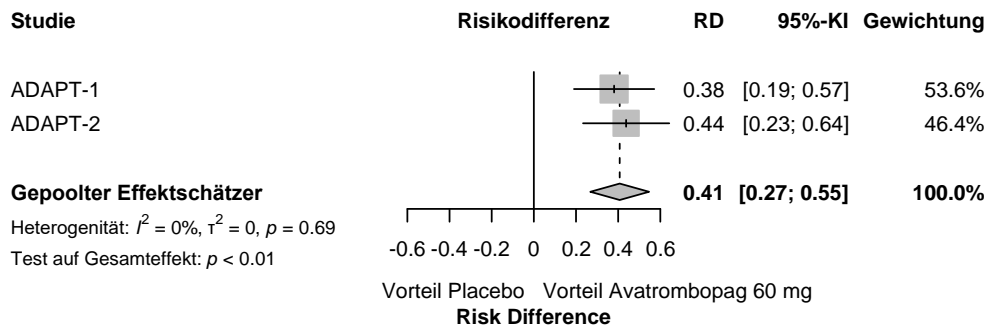
Alter: ≥ 75 Jahre



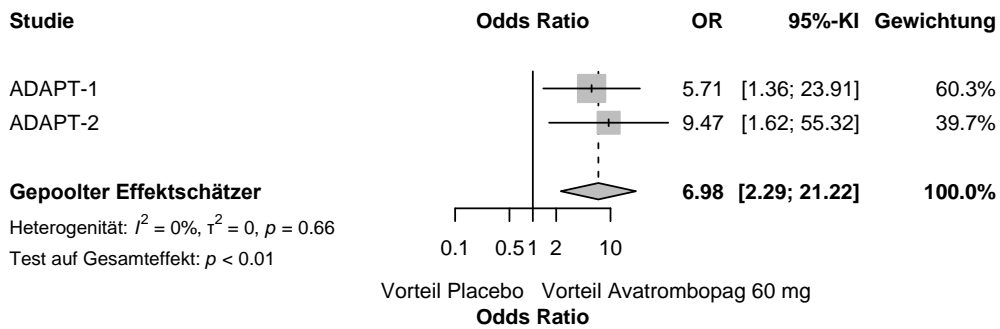
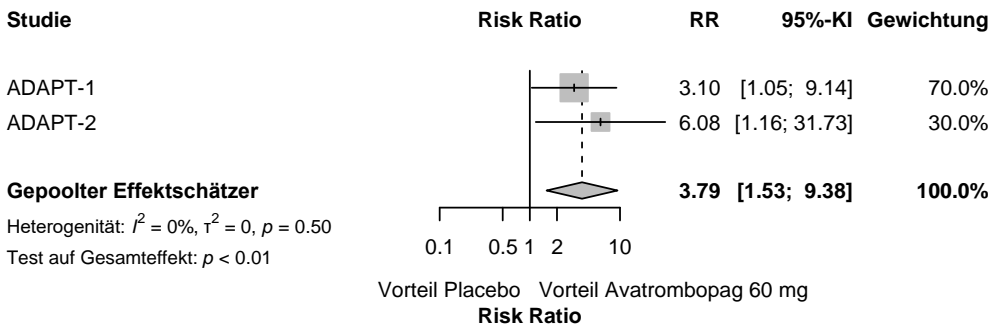
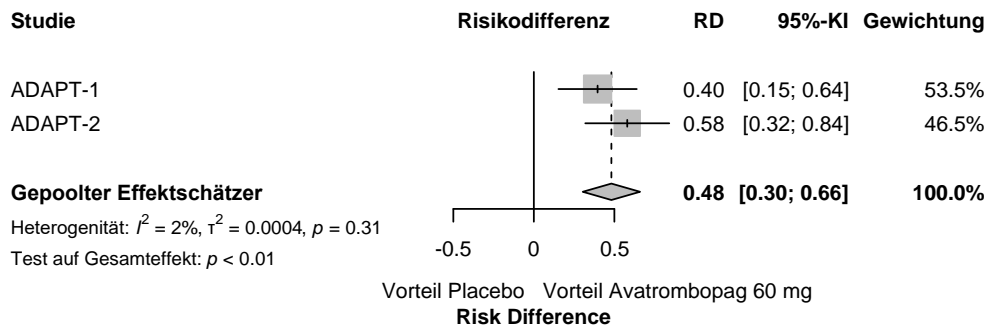
Geschlecht: weiblich



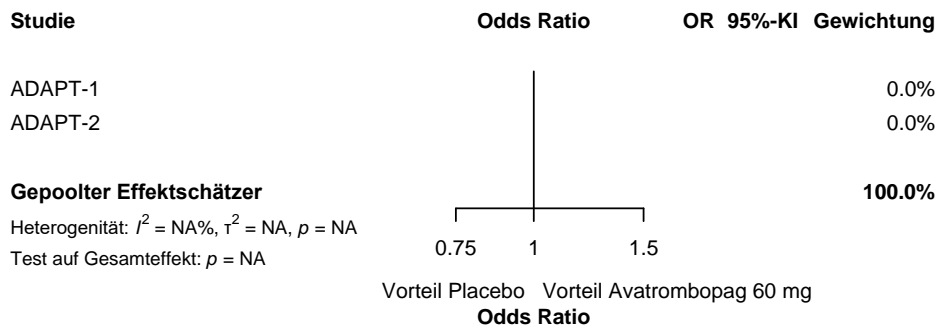
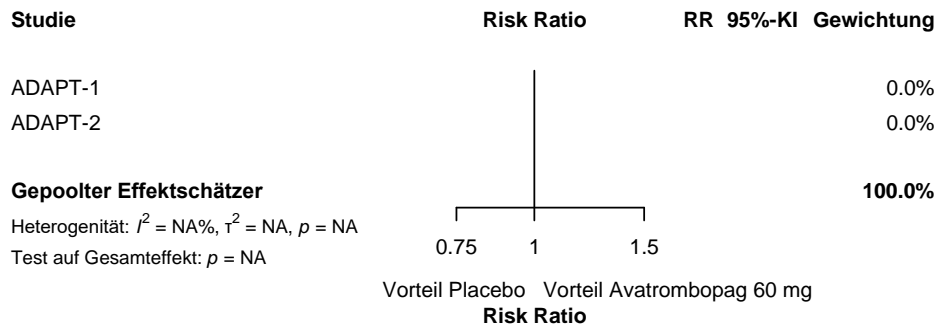
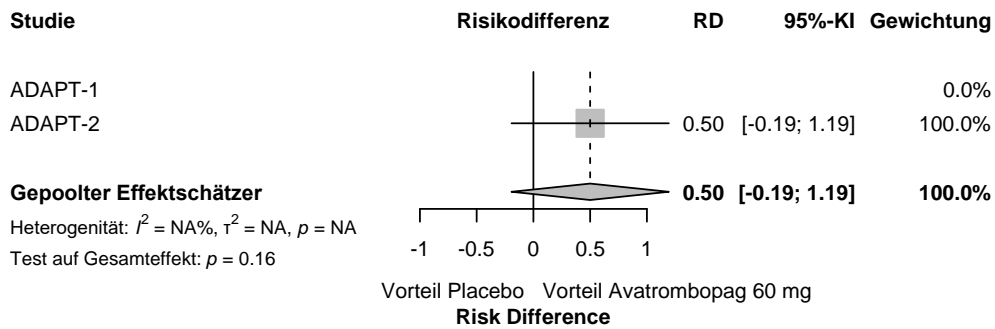
Geschlecht: männlich



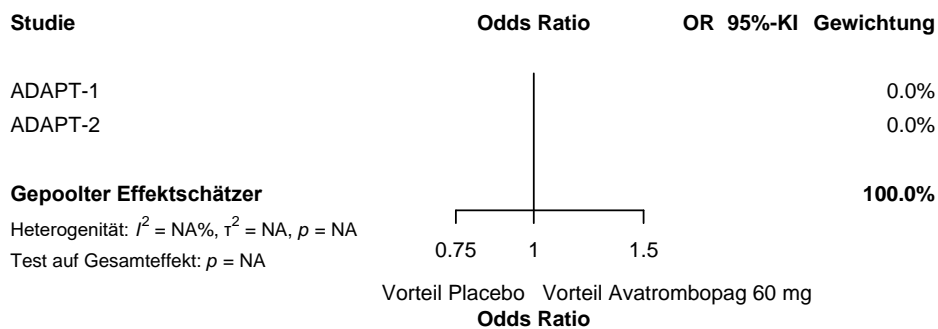
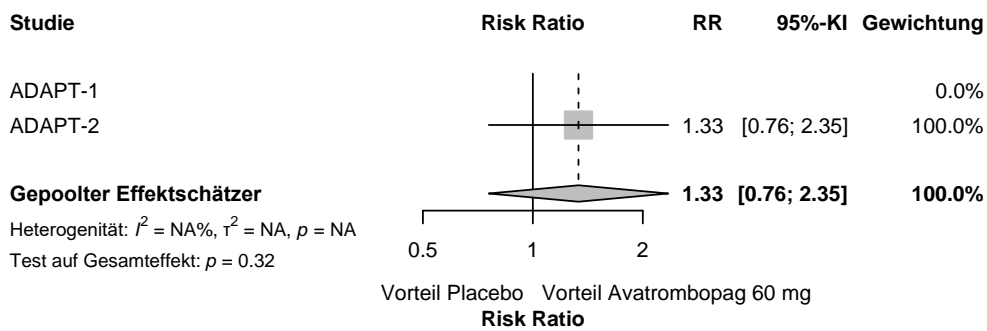
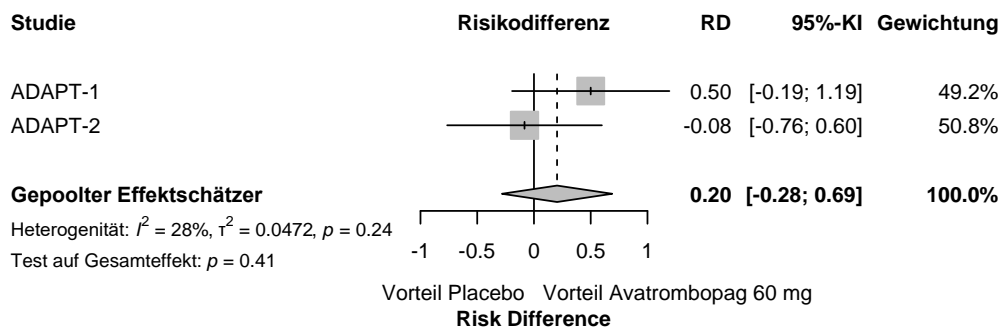
Ethnie: asiatisch



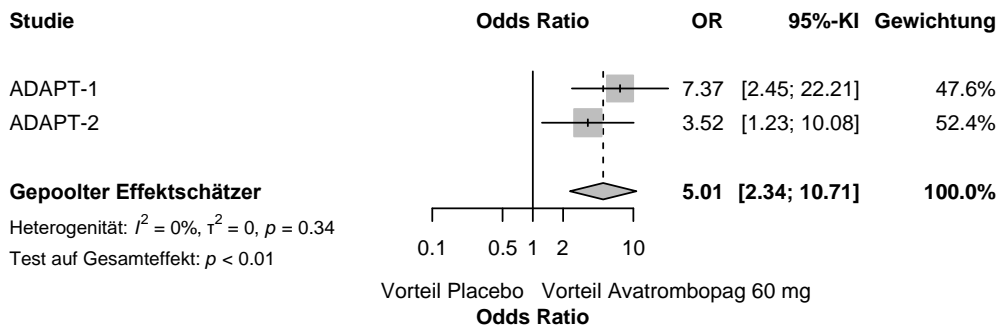
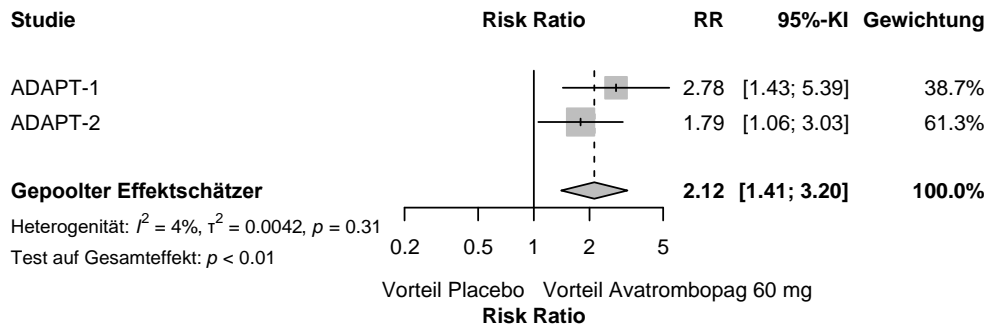
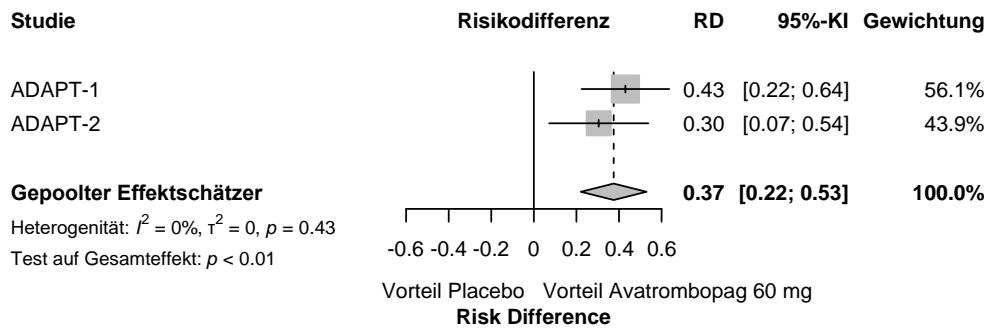
Ethnie: schwarz



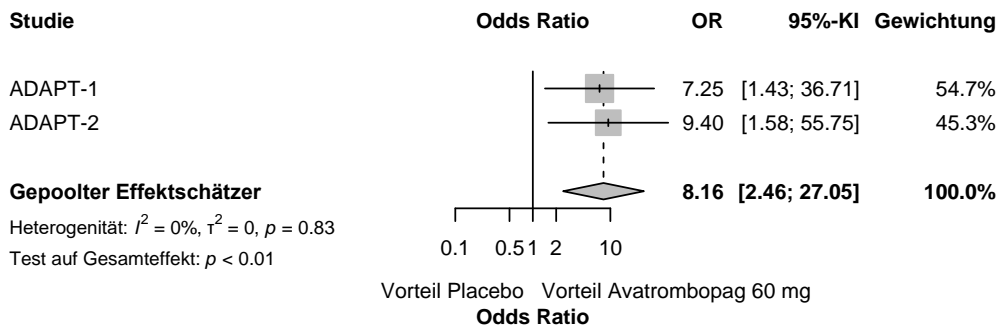
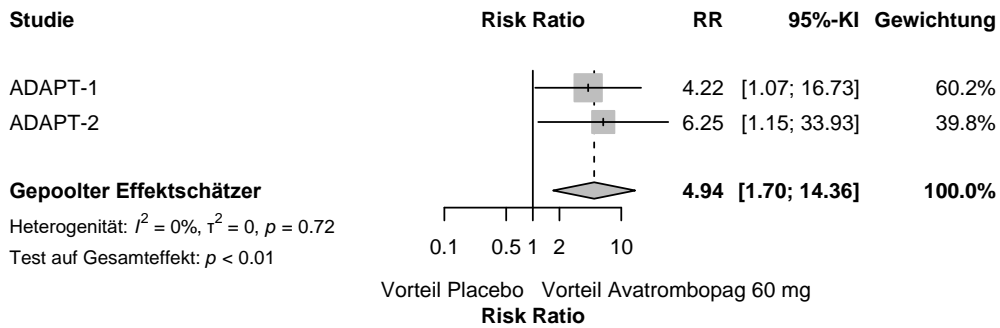
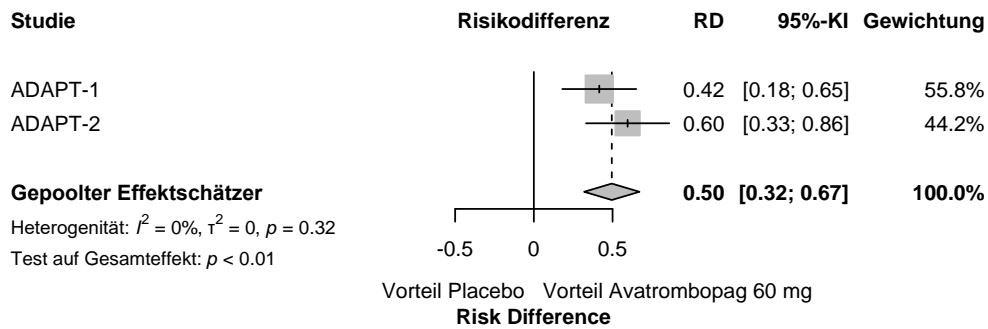
Ethnie: andere



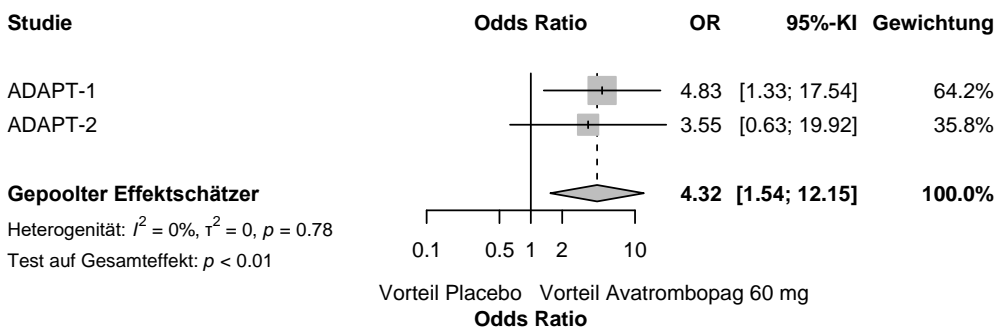
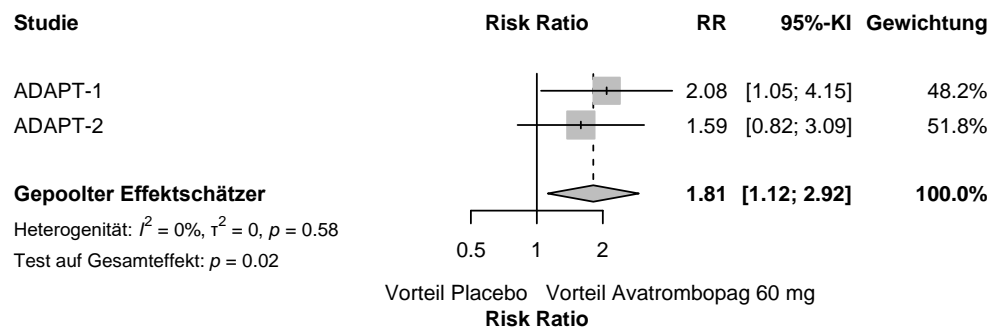
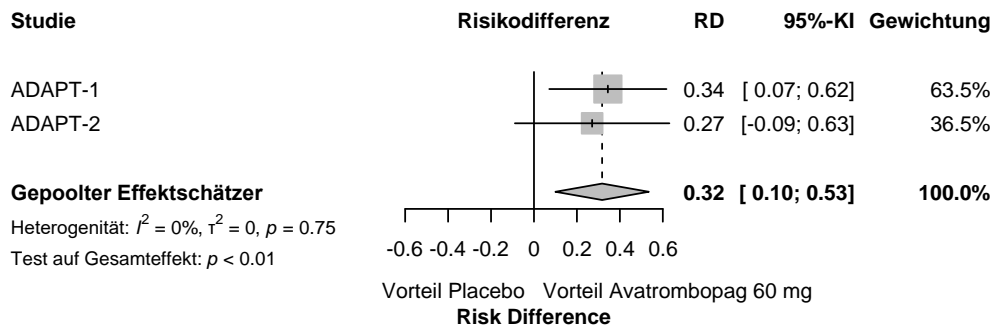
Ethnie: weiß



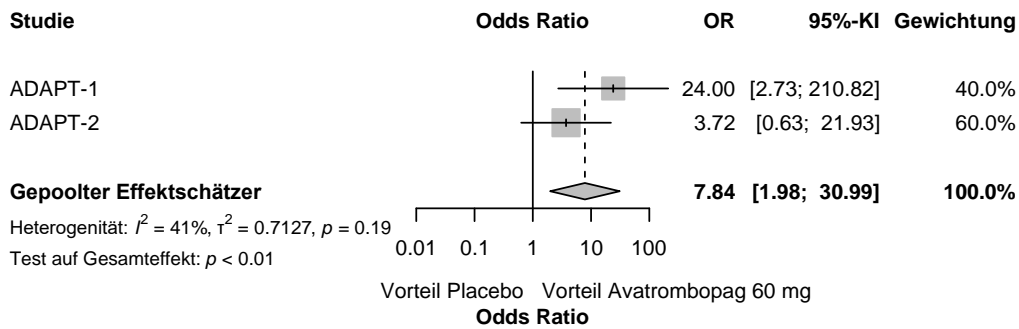
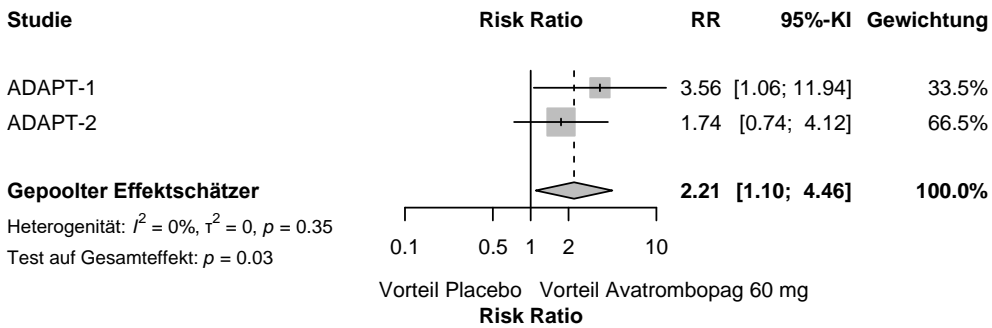
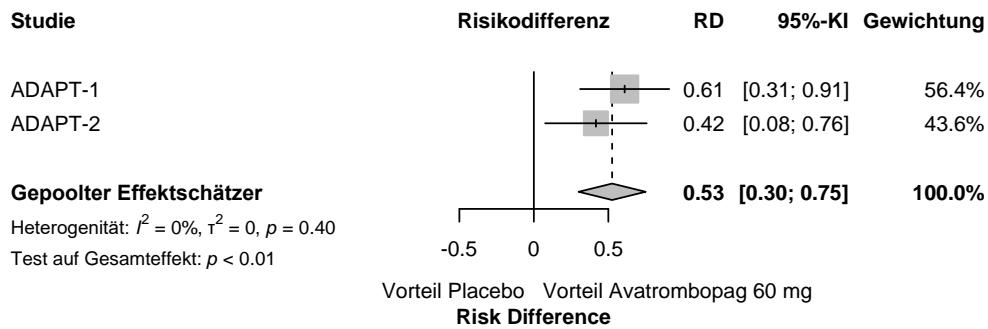
Region: Ostasien



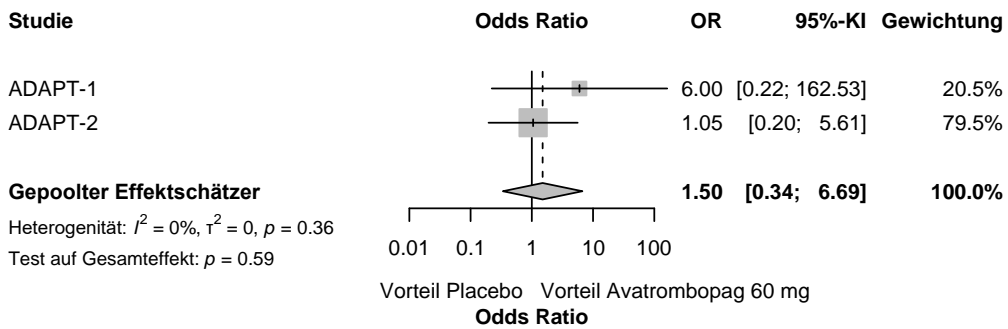
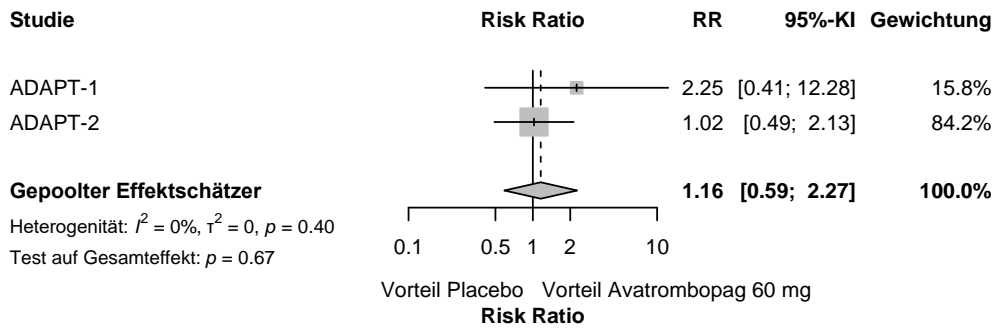
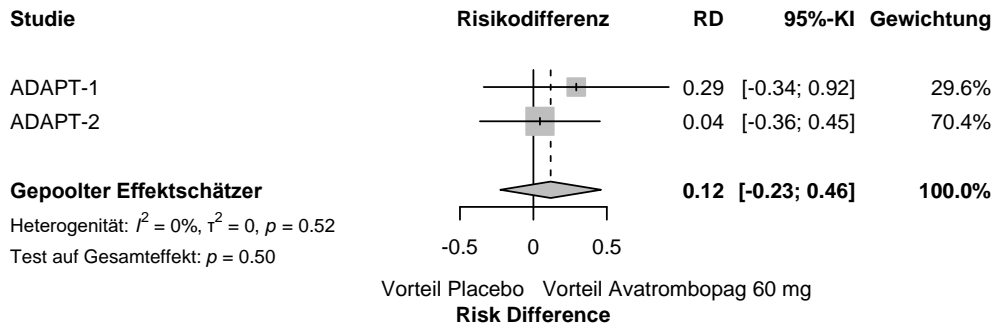
Region: Europa



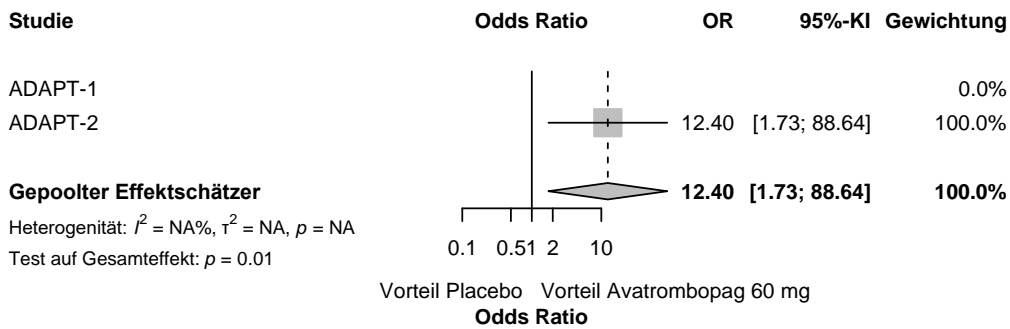
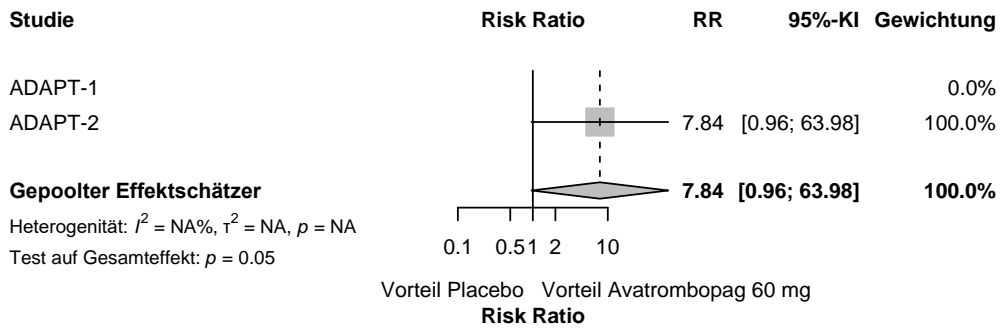
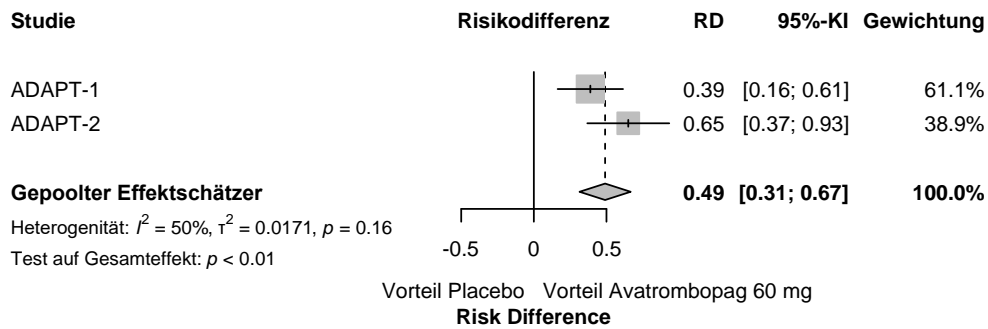
Region: Nordamerika



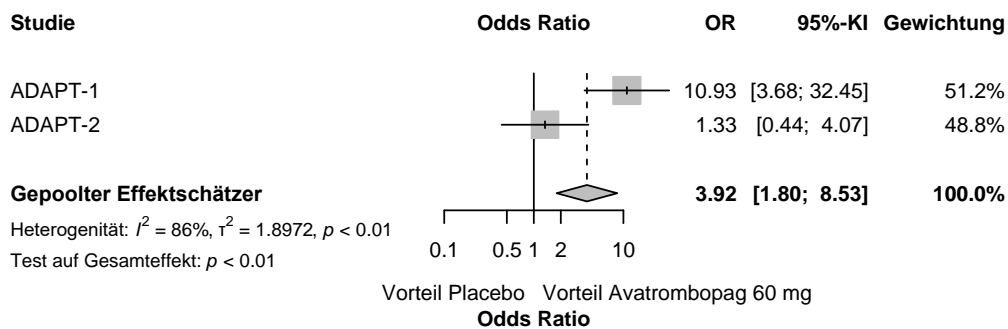
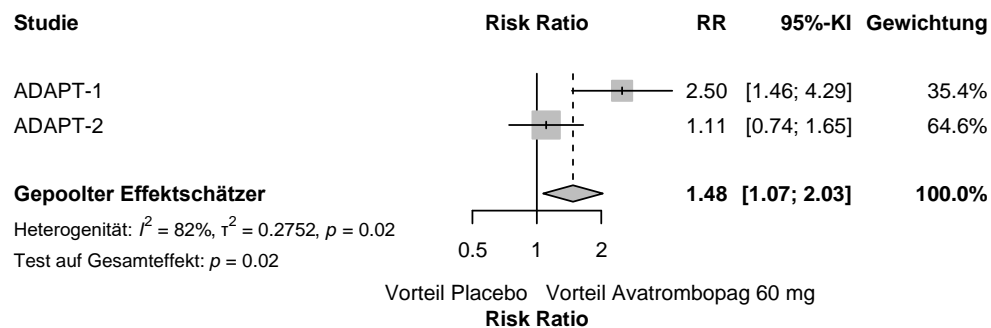
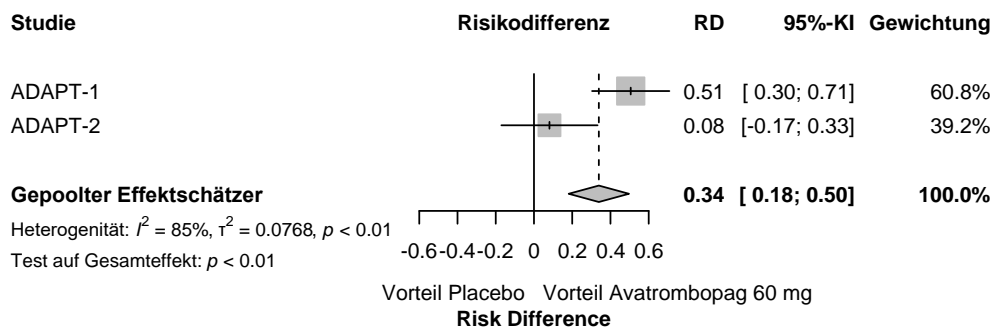
Region: Rest der Welt



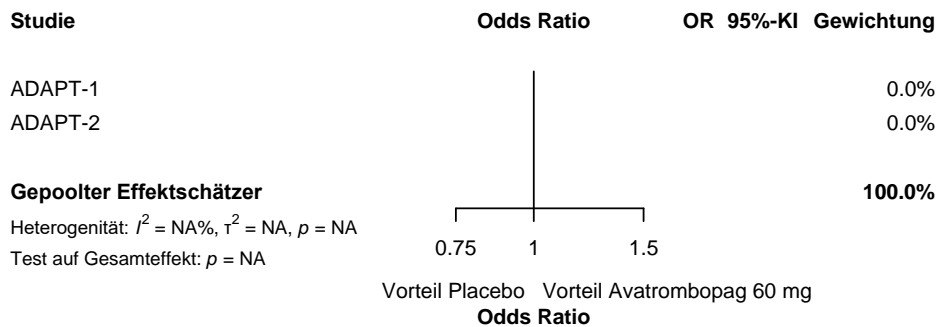
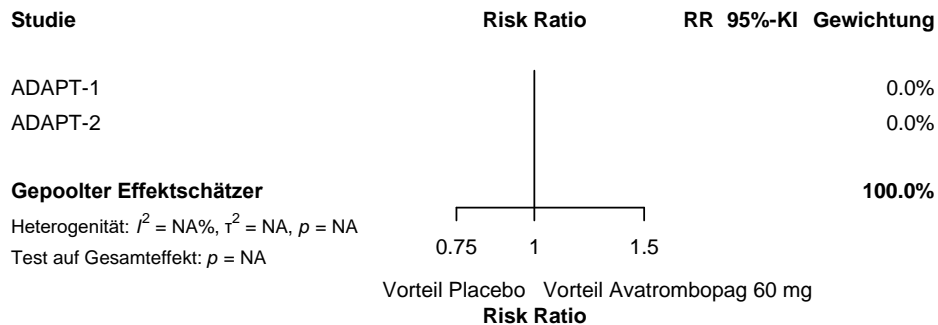
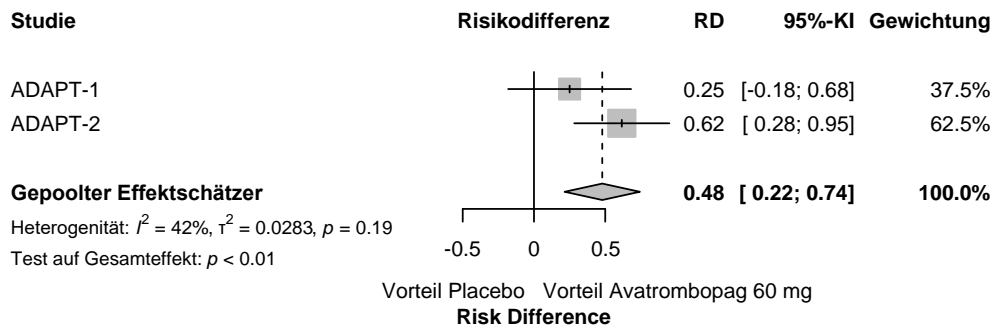
Blutungsrisiko: hoch



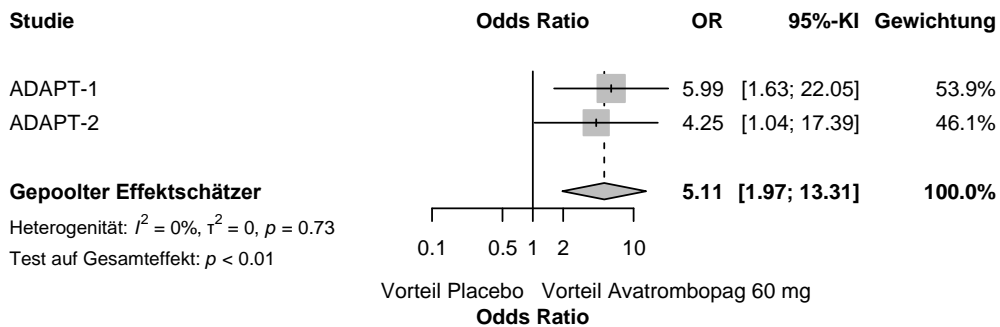
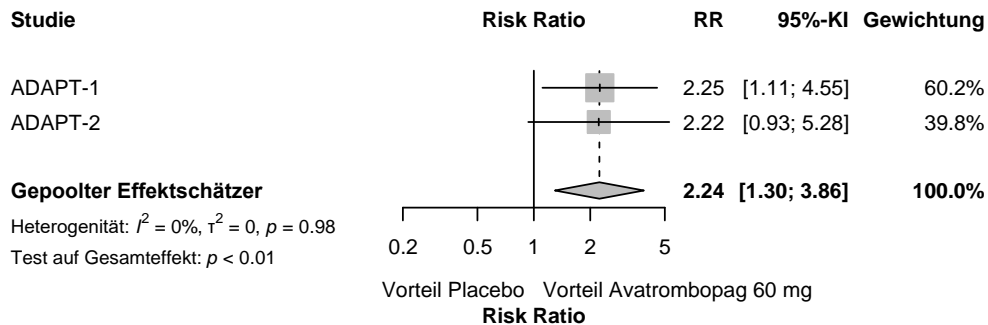
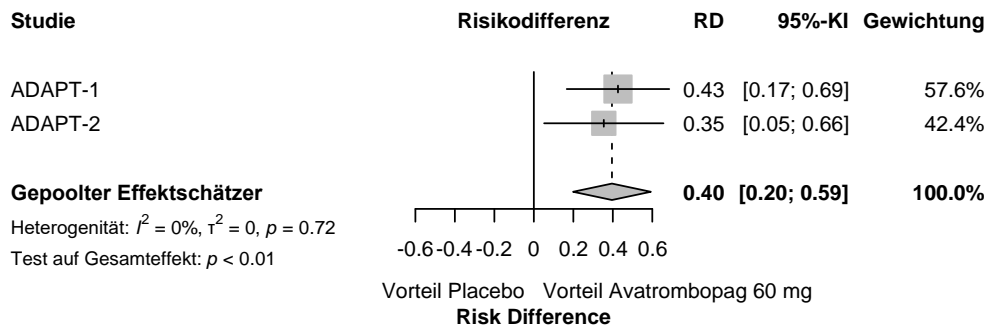
Blutungsrisiko: niedrig



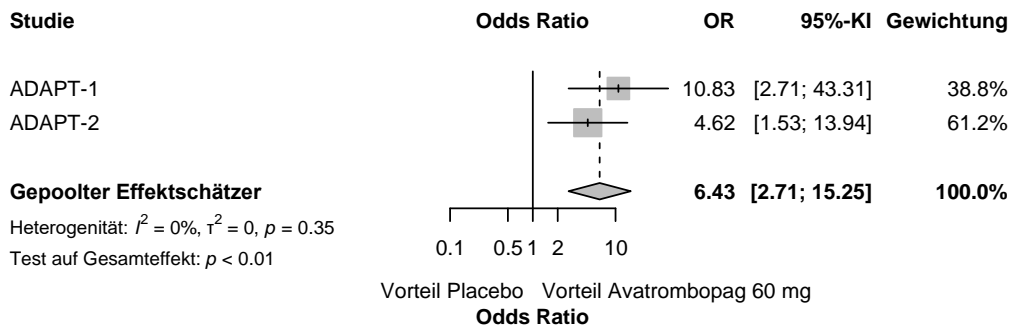
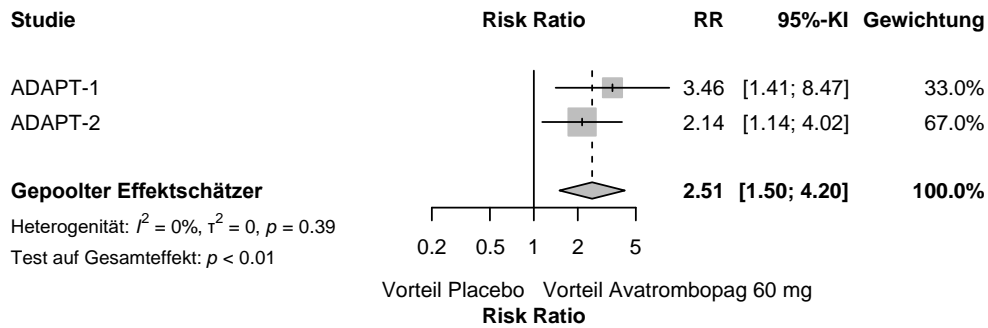
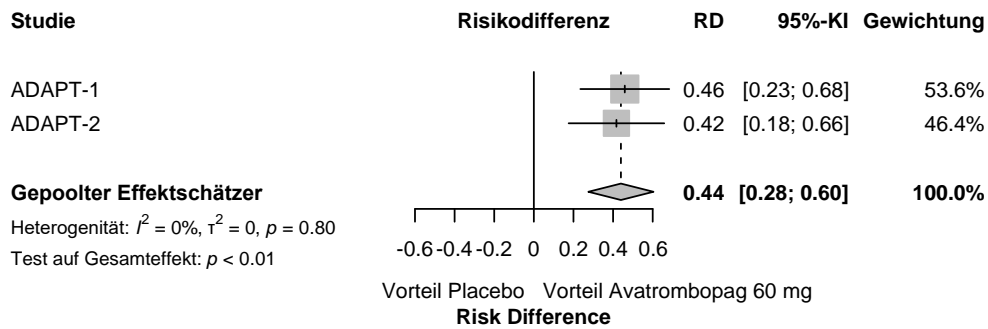
Blutungsrisiko: mittel



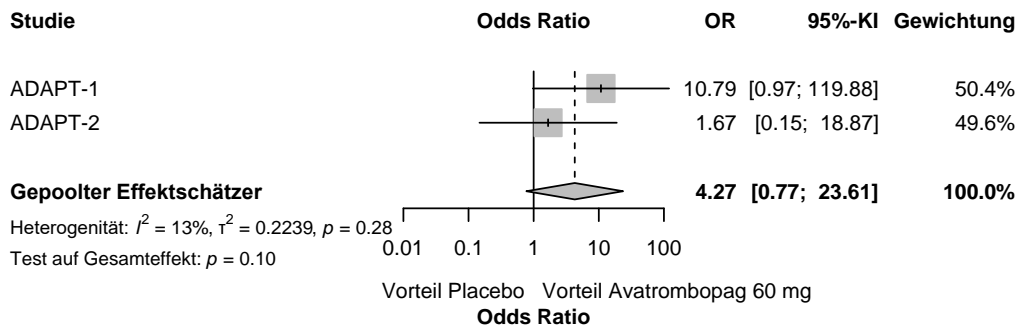
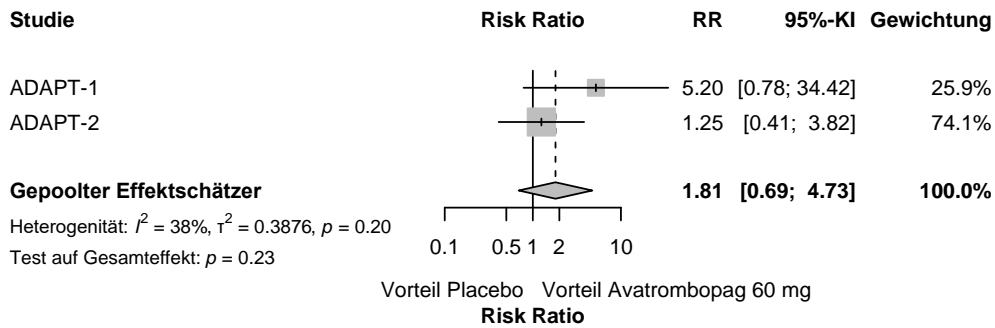
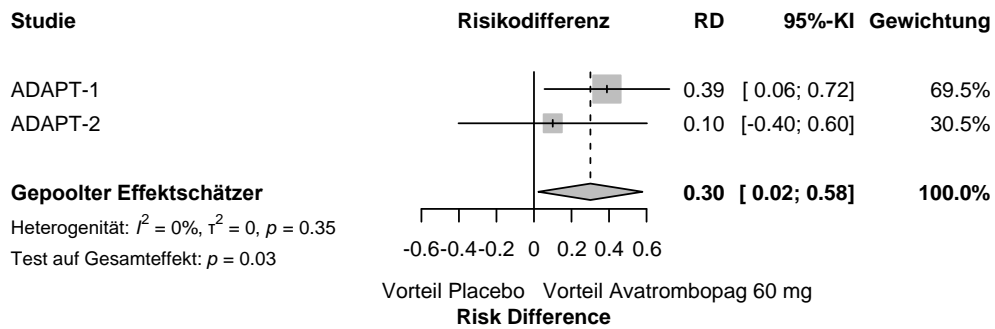
MELD-Score: < 10



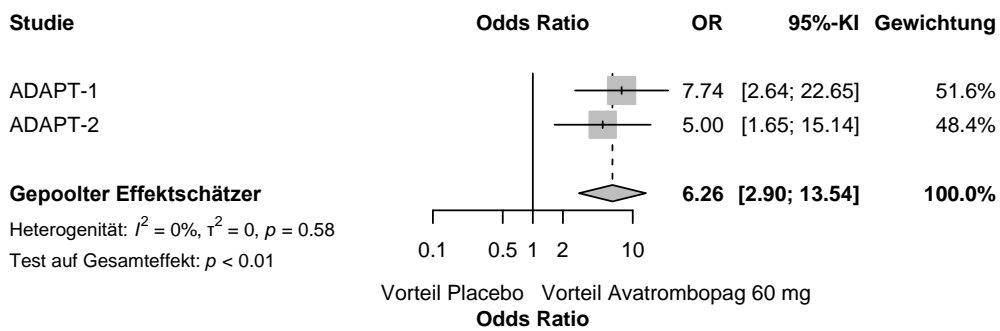
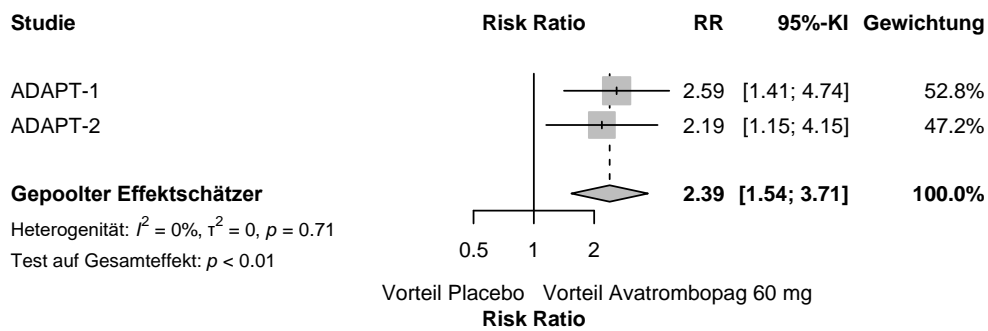
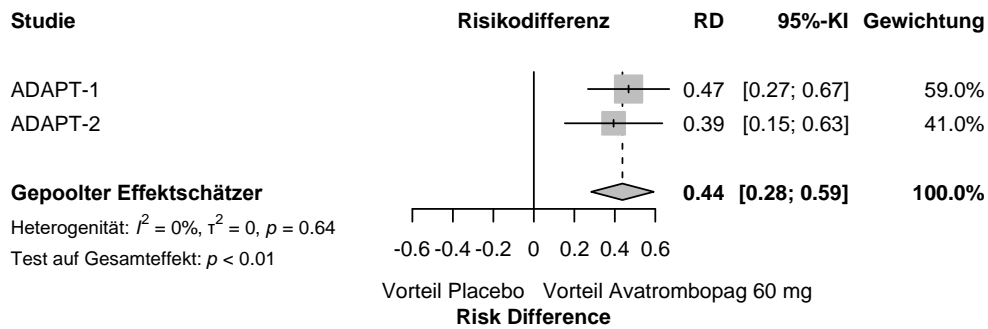
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



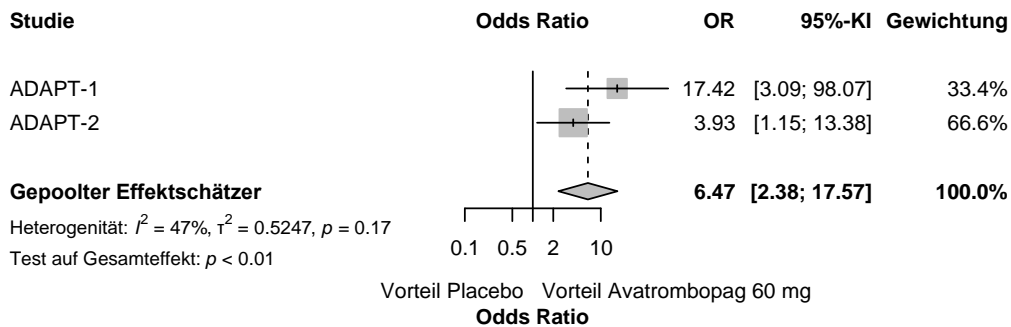
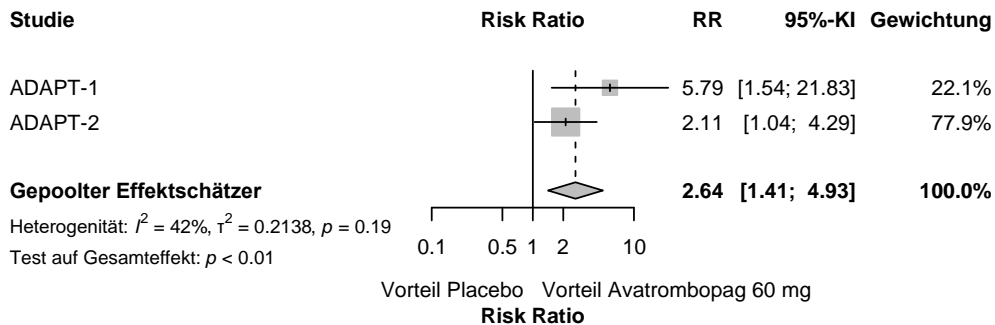
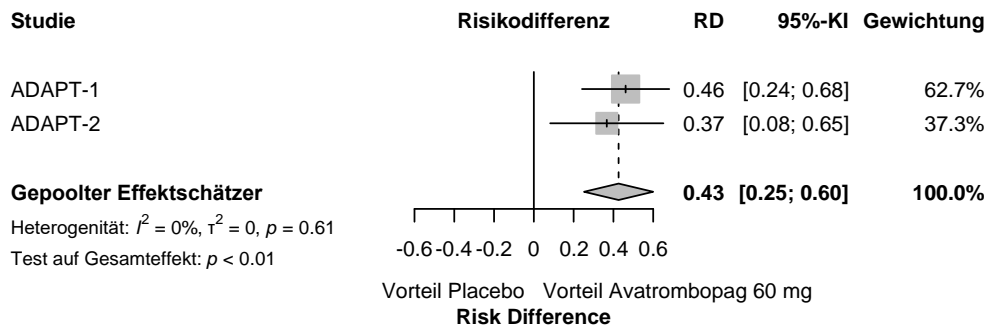
MELD-Score: > 14



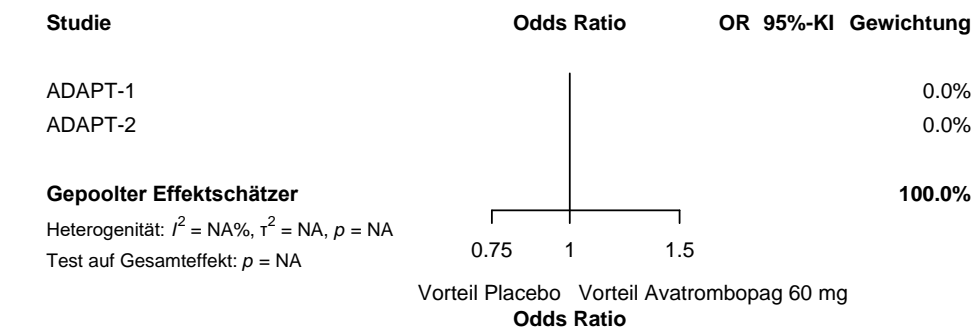
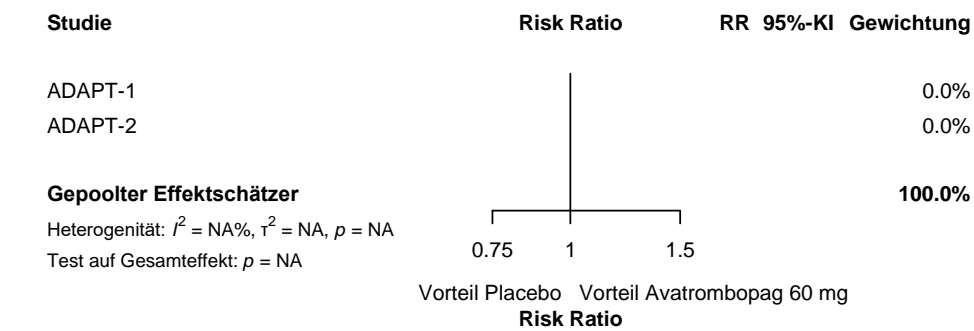
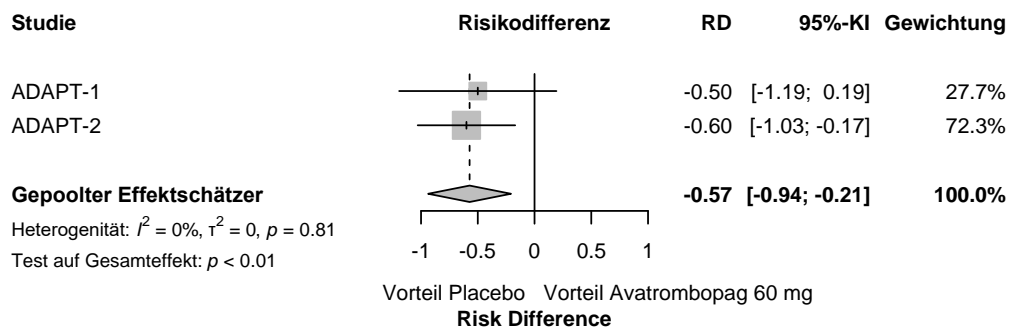
CTP-Stadium: A



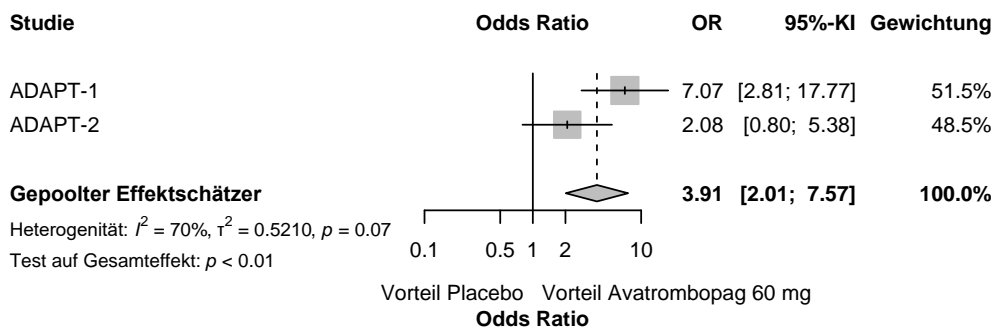
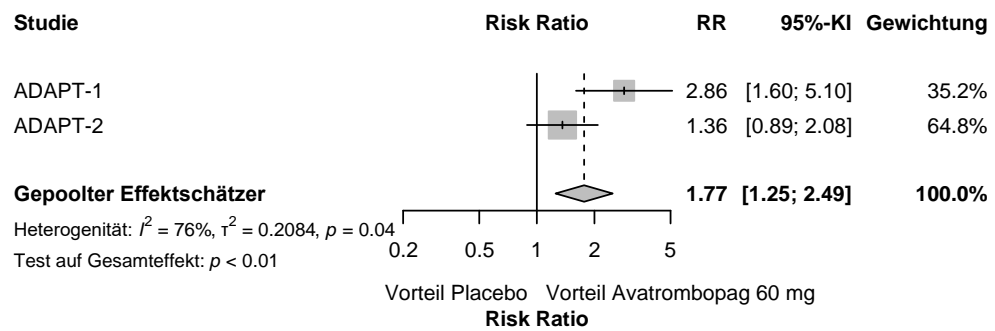
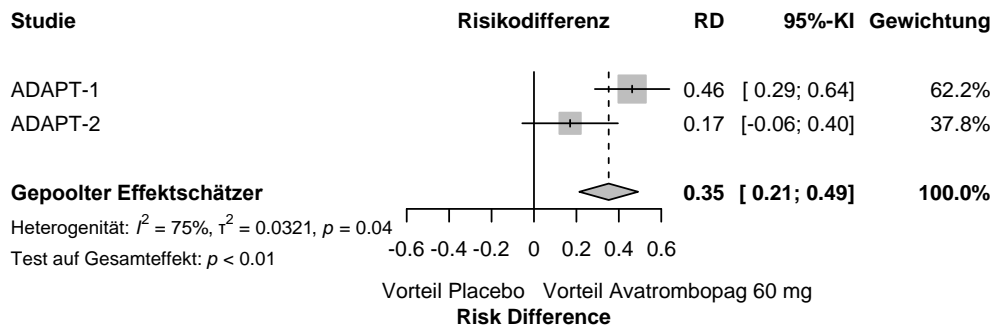
CTP-Stadium: B



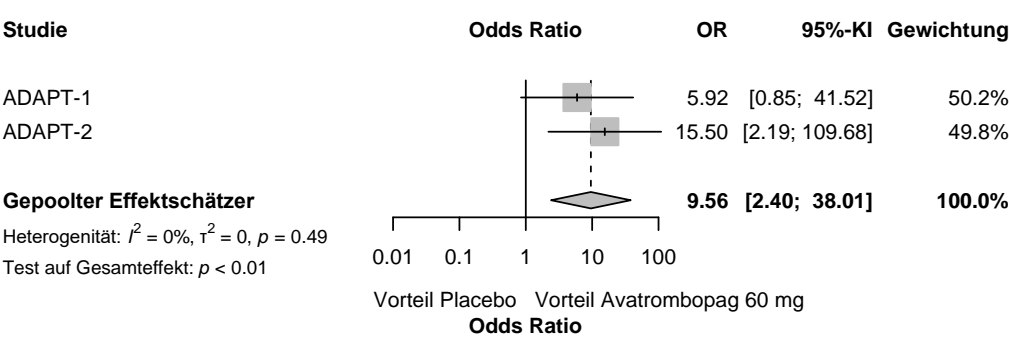
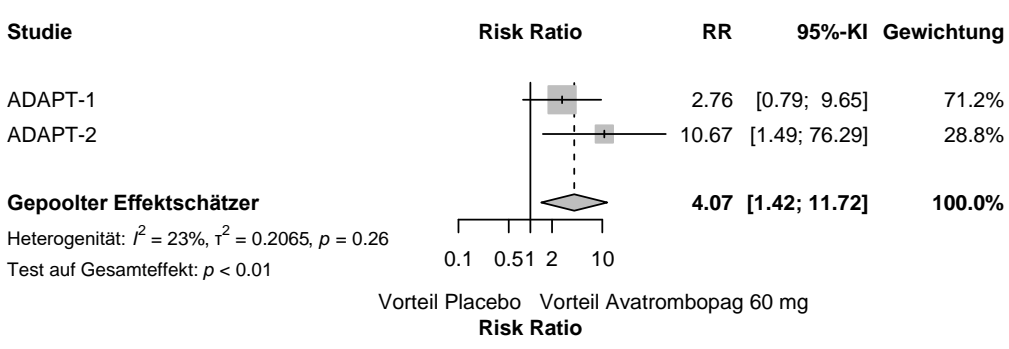
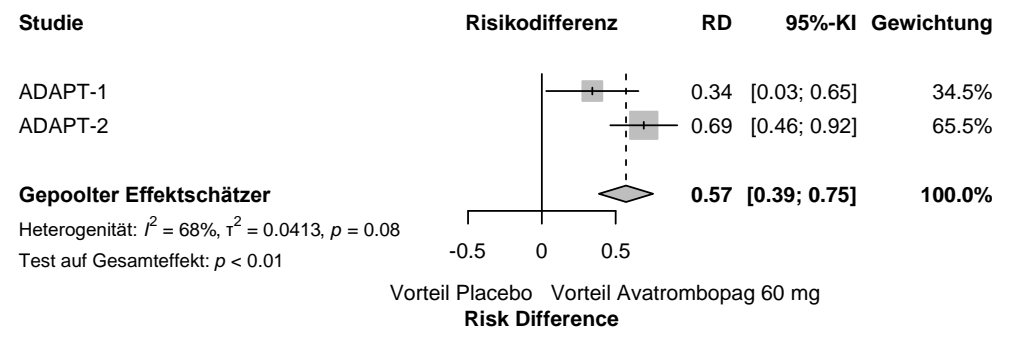
CTP-Stadium: C



HCC-Status: nein

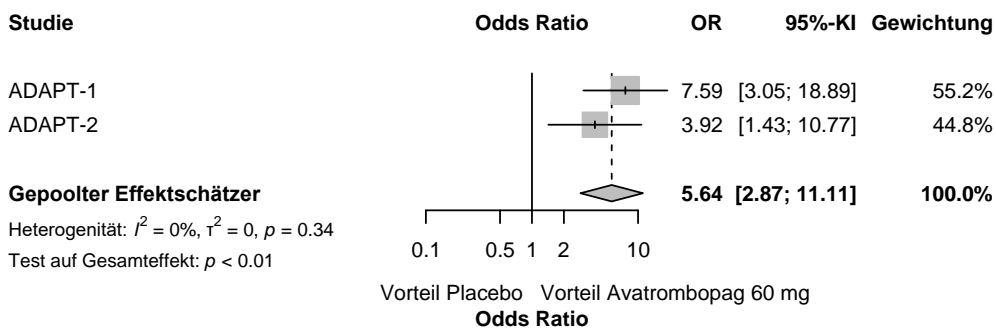
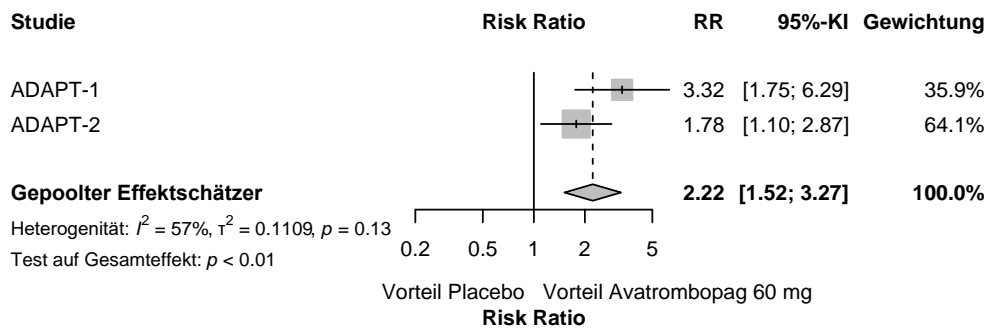
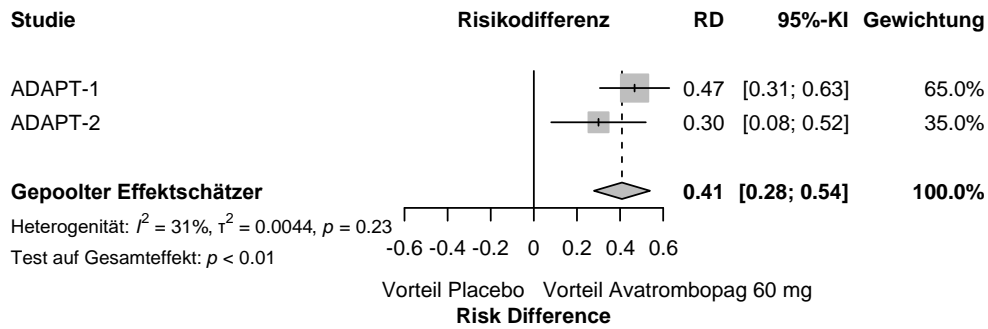


HCC-Status: ja

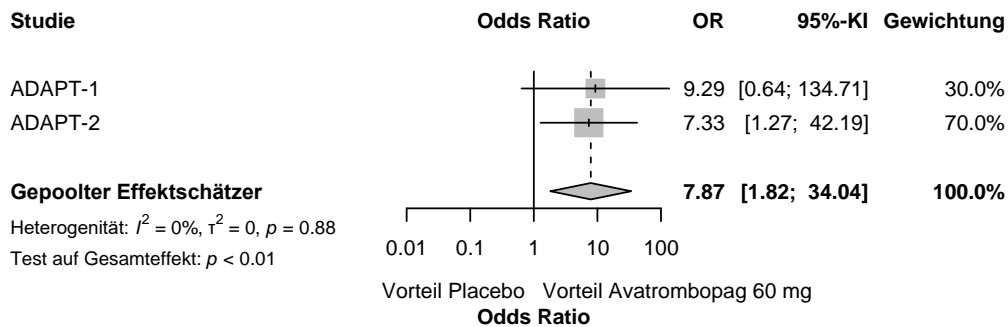
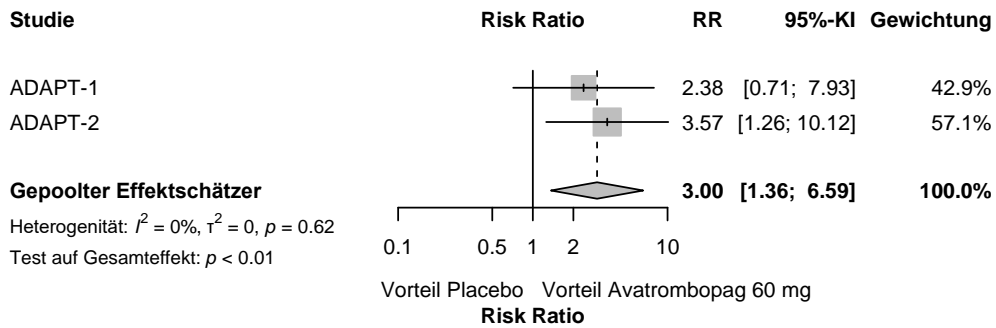
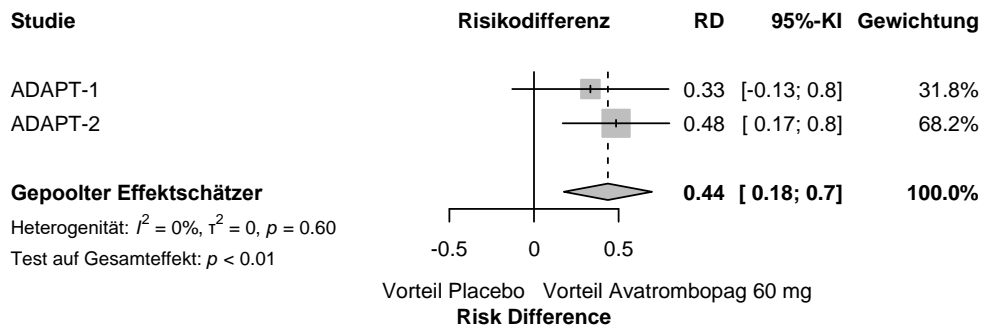


4.10.1.2 Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten

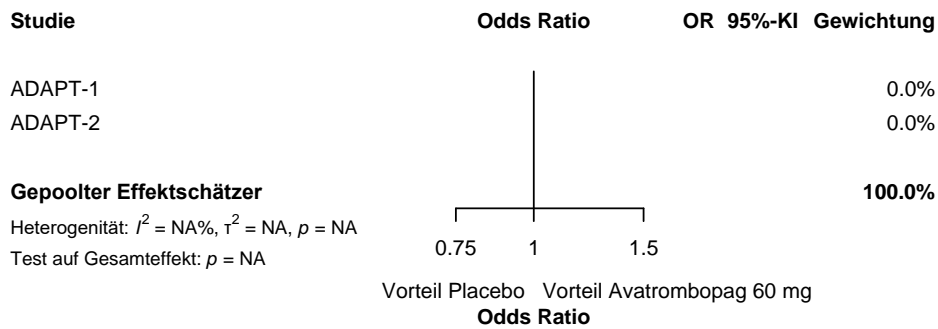
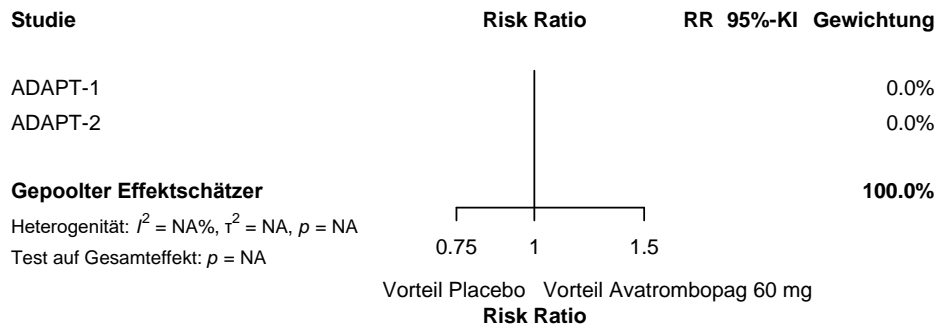
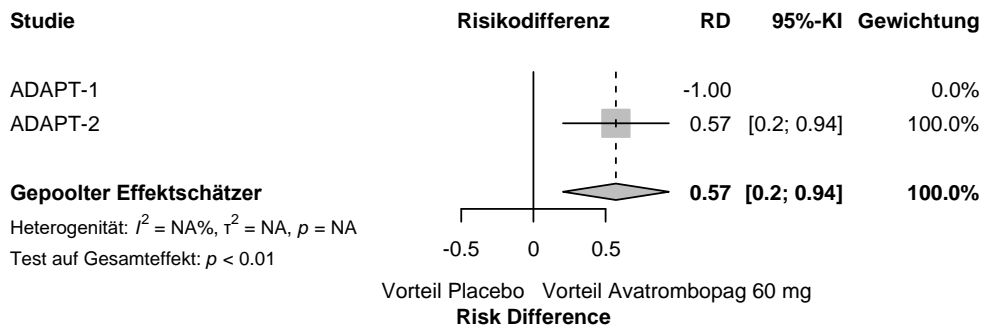
Alter: < 65 Jahre



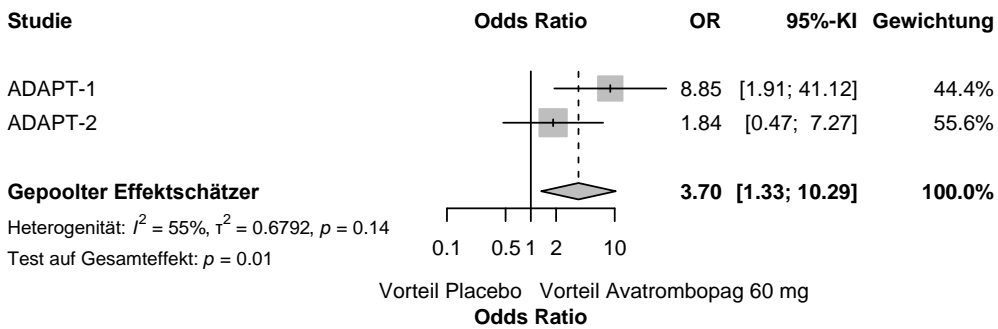
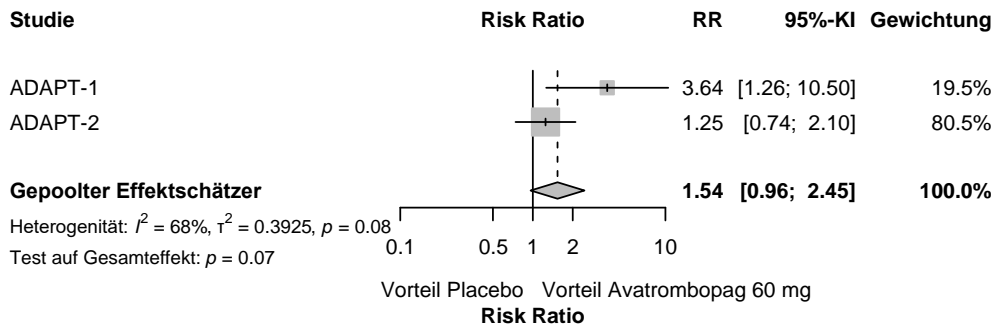
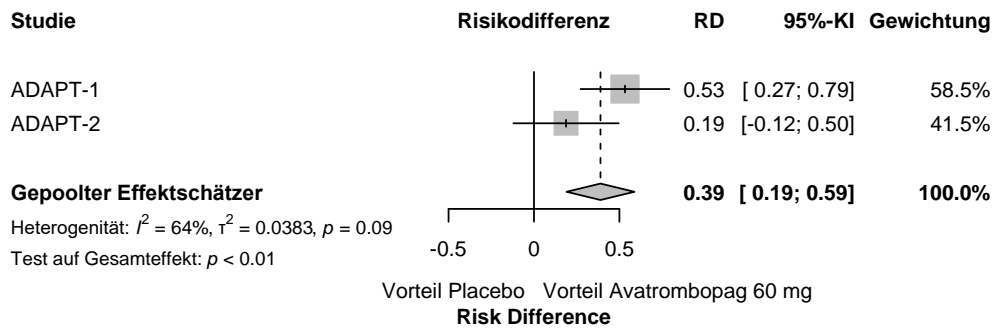
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



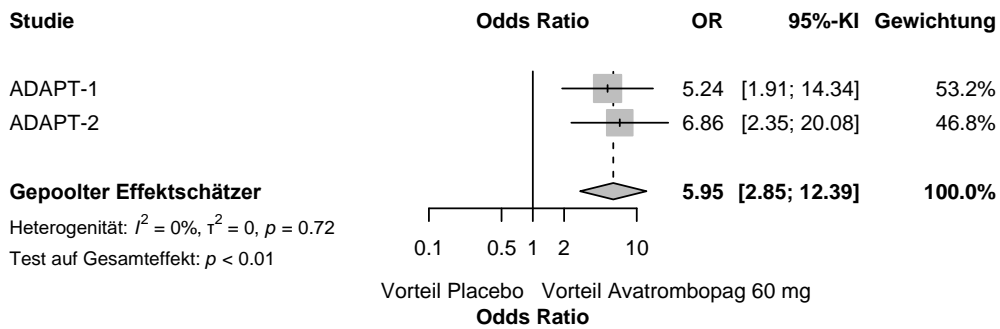
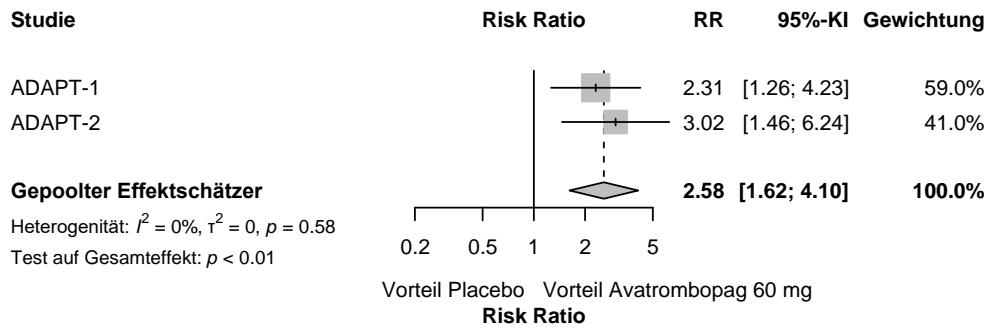
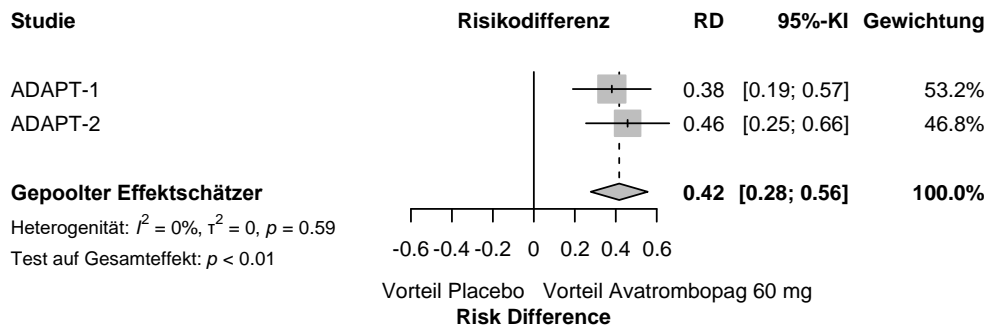
Alter: ≥ 75 Jahre



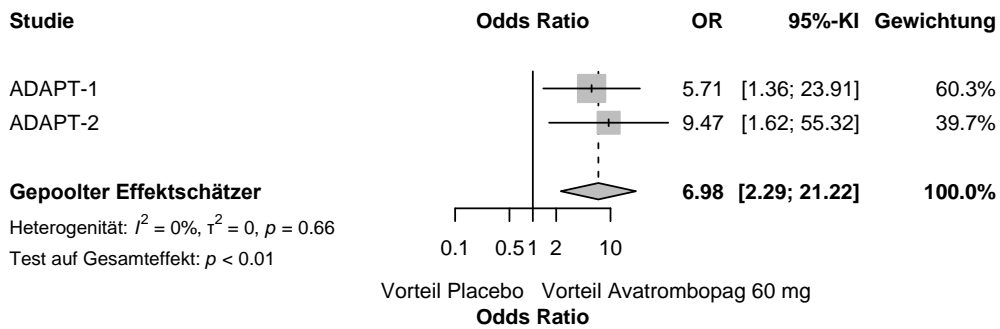
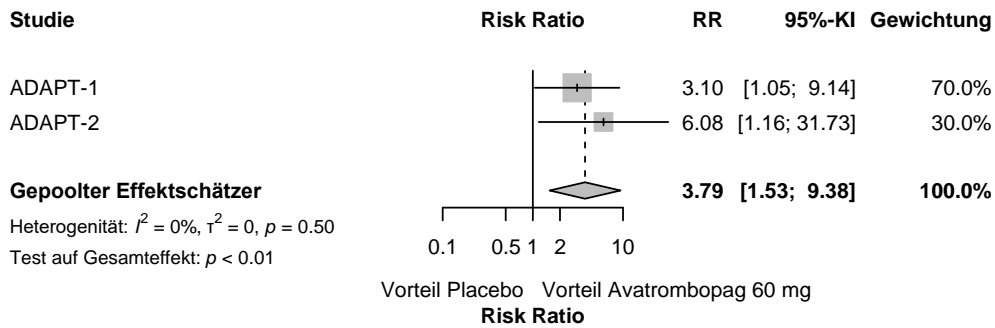
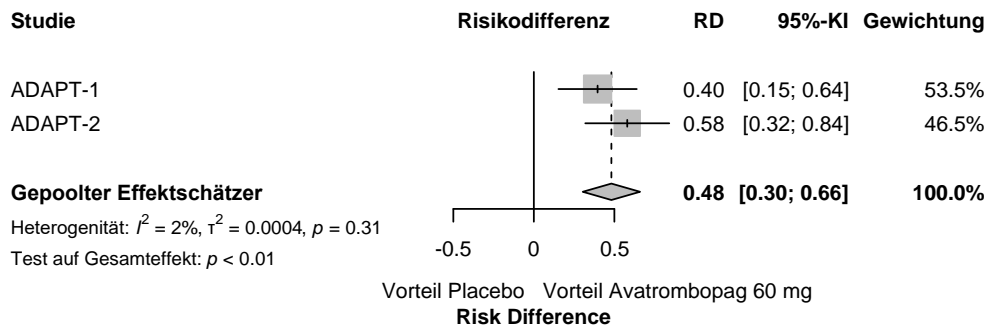
Geschlecht: weiblich



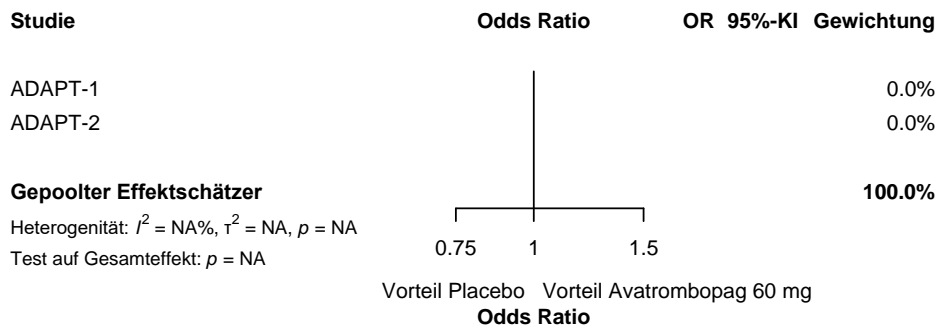
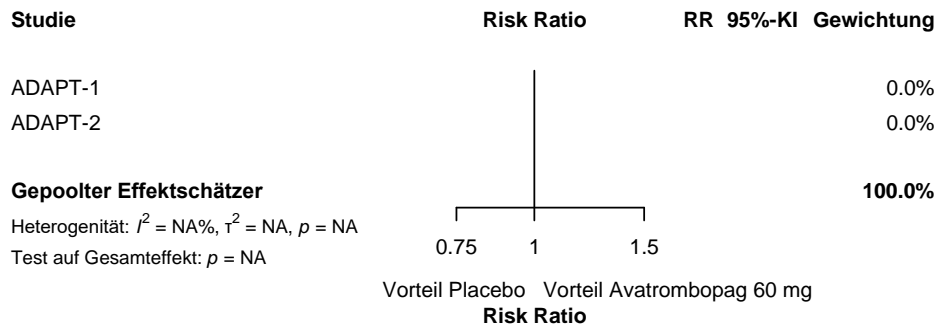
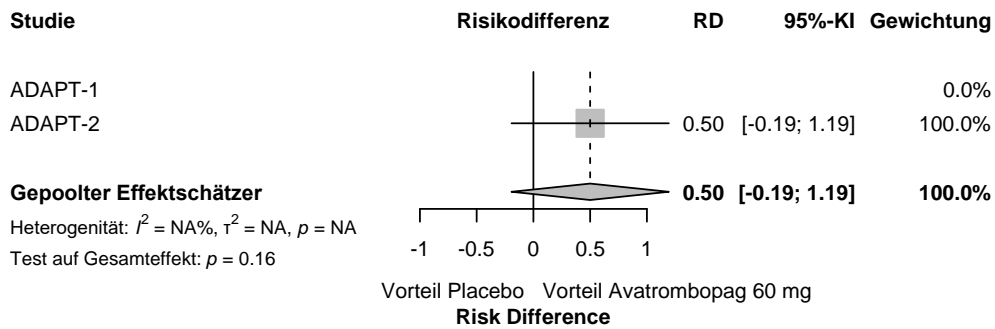
Geschlecht: männlich



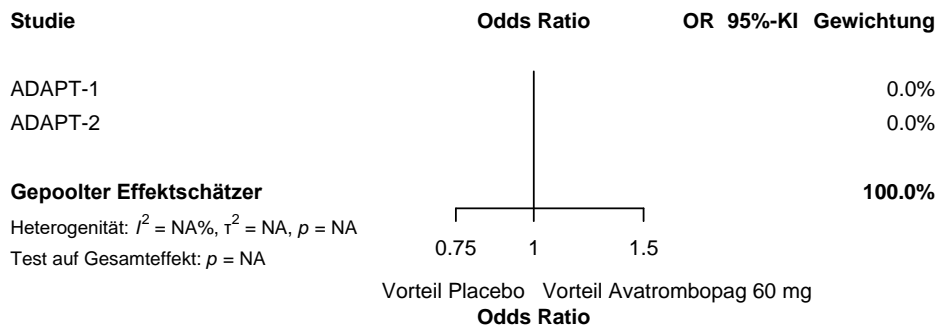
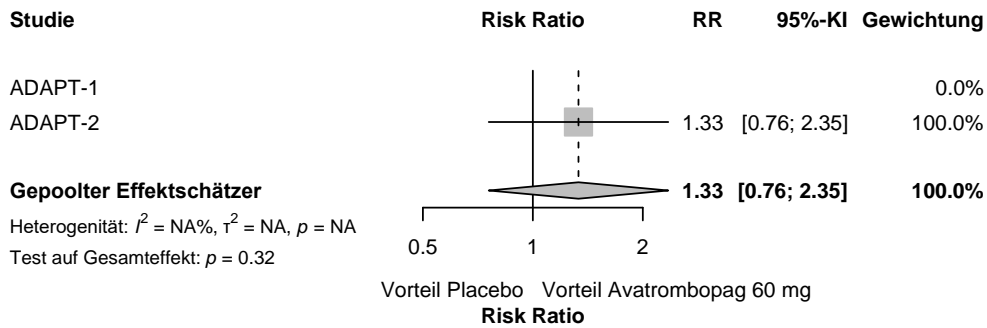
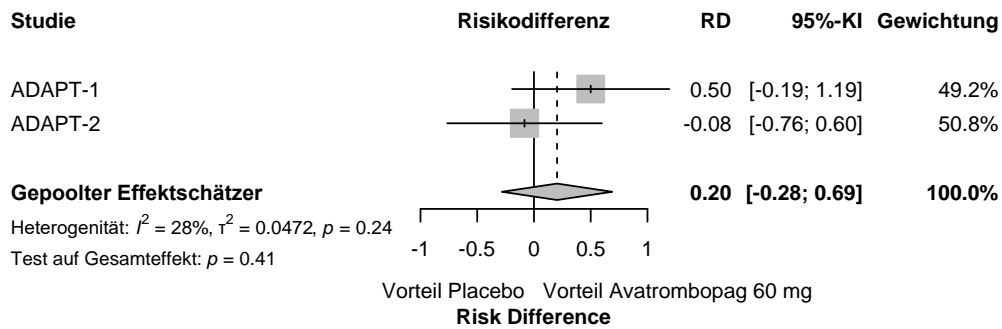
Ethnie: asiatisch



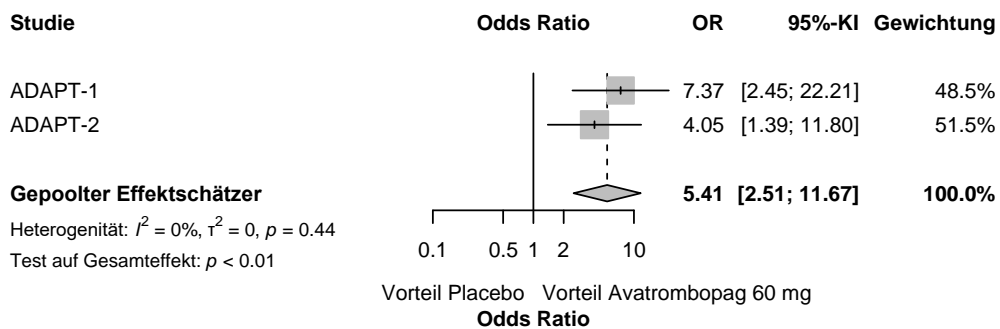
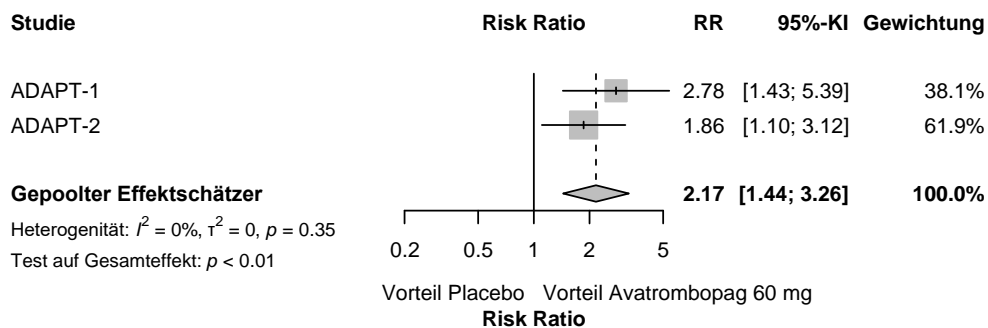
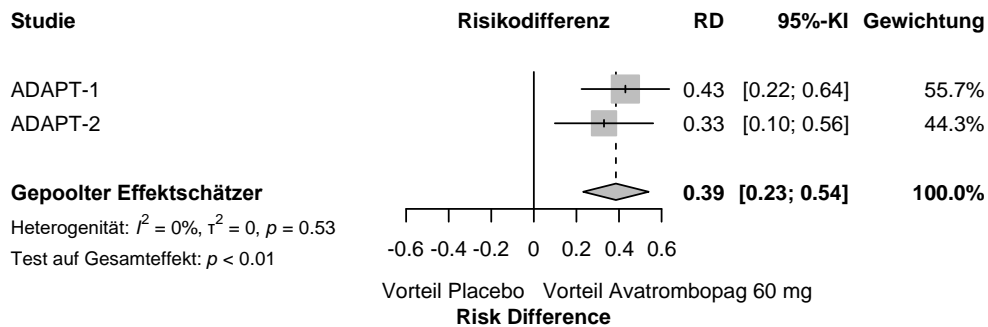
Ethnie: schwarz



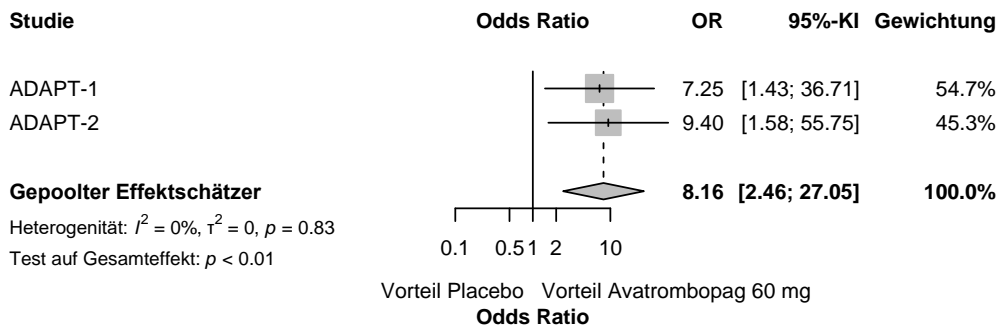
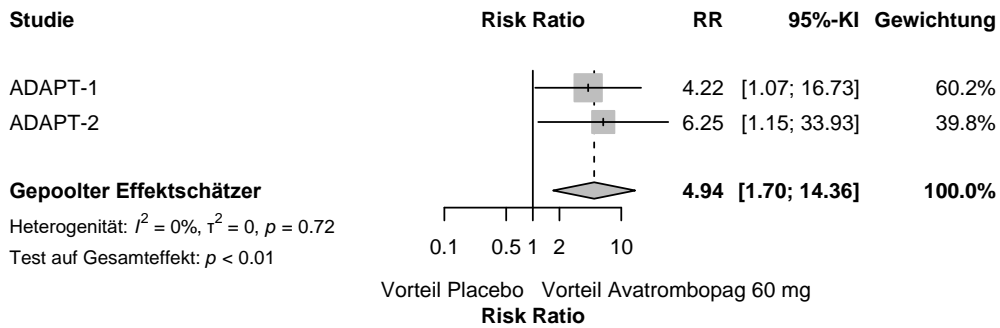
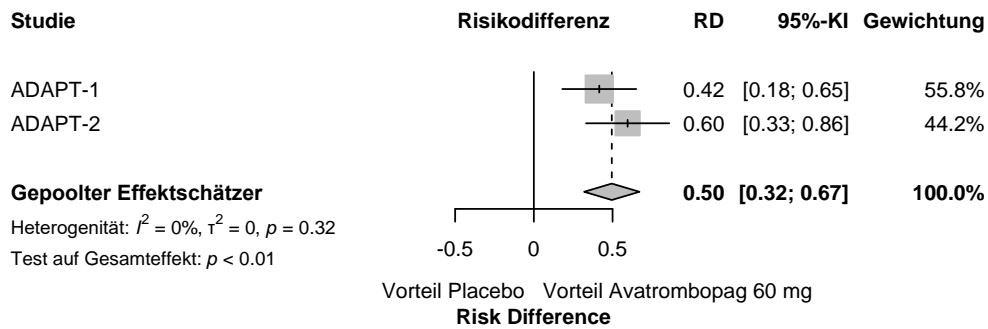
Ethnie: andere



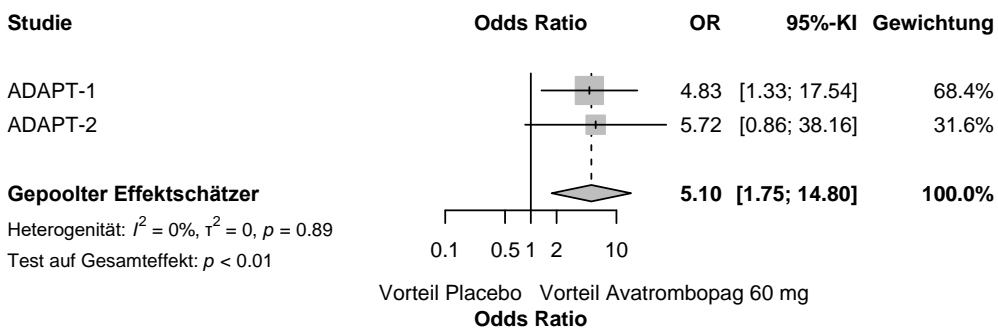
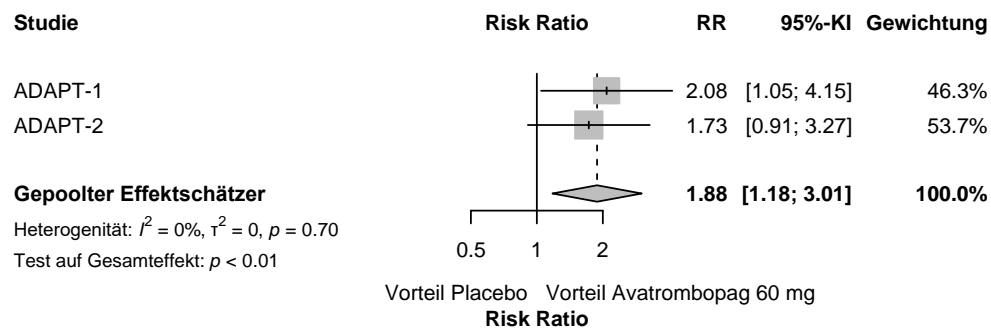
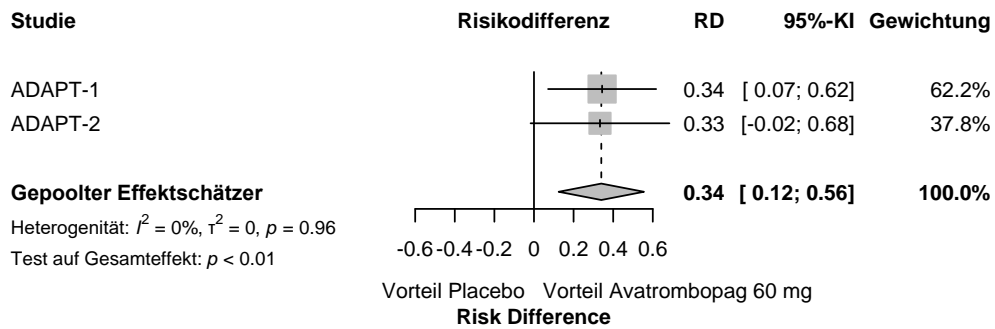
Ethnie: weiß



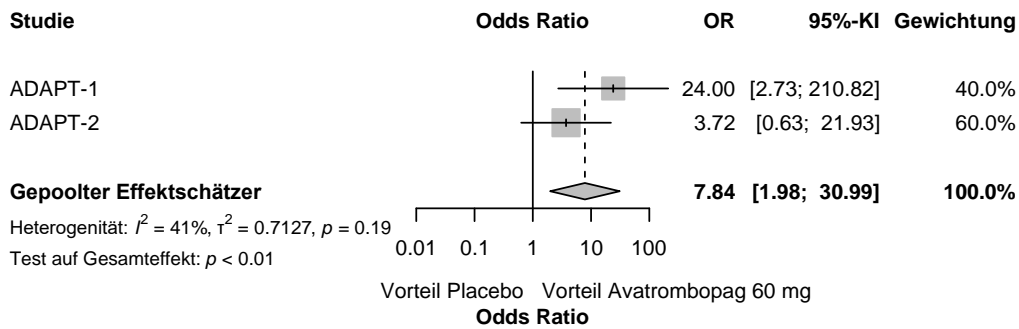
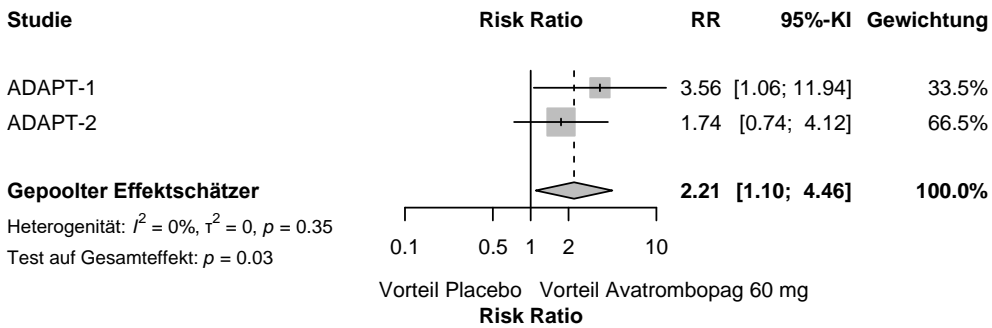
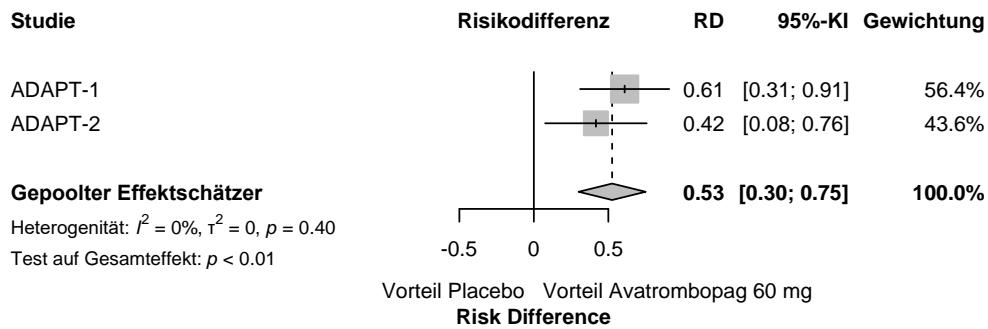
Region: Ostasien



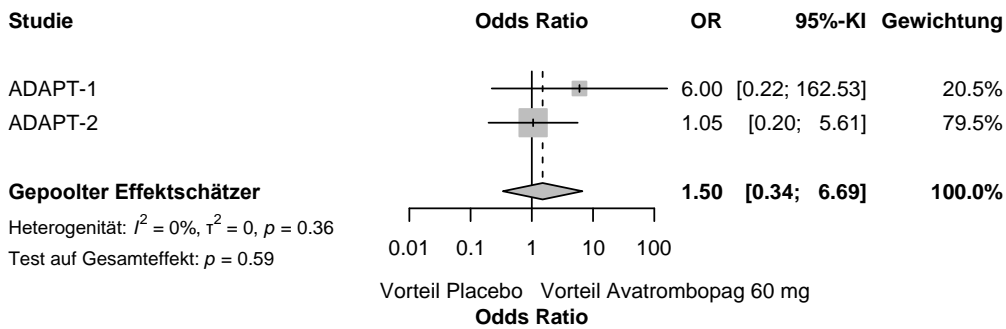
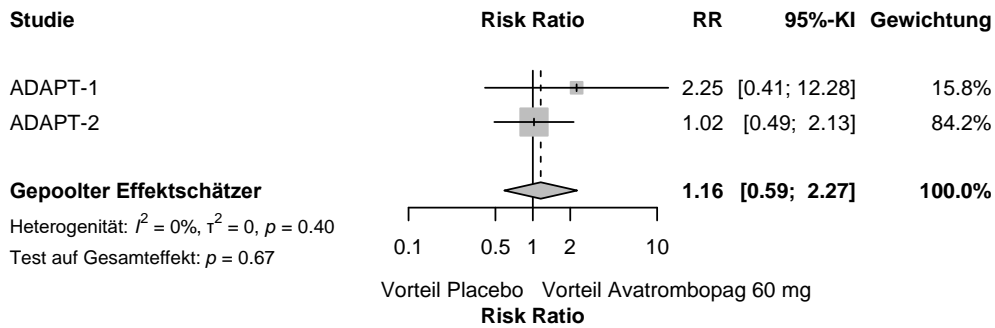
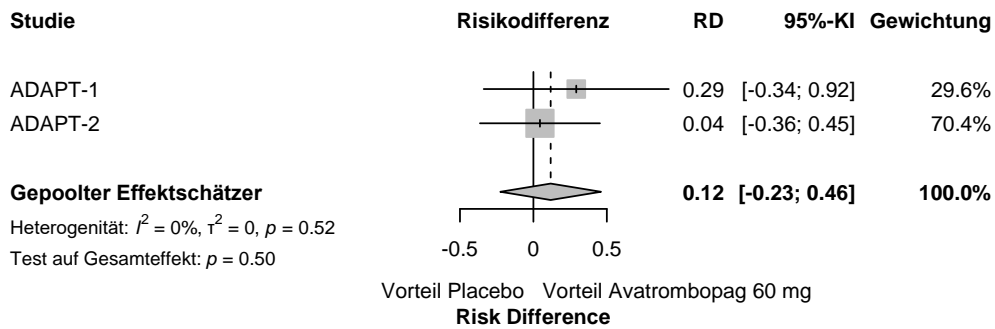
Region: Europa



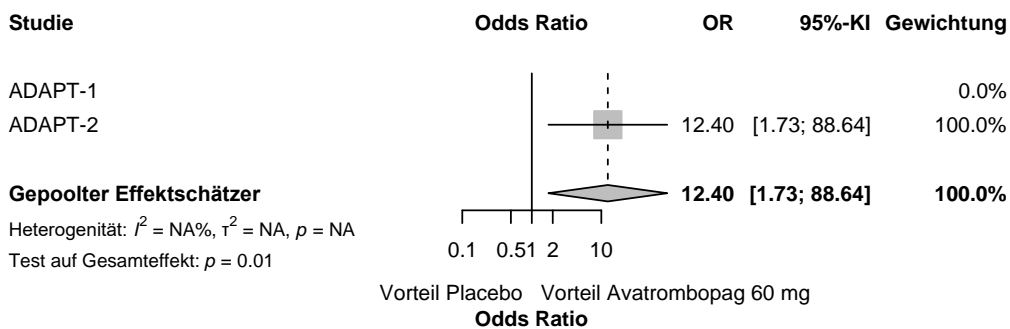
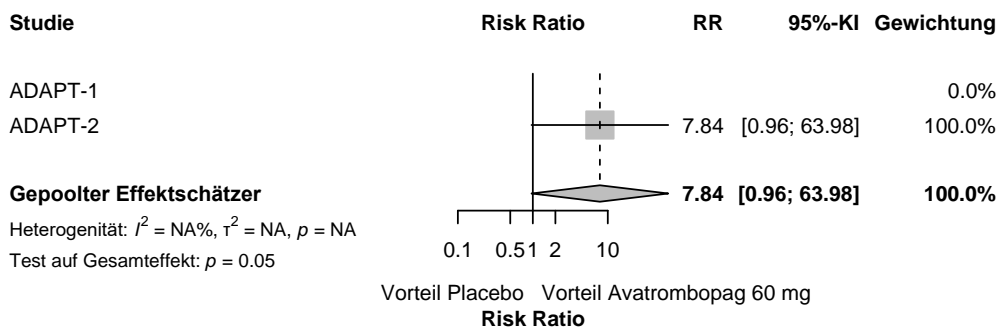
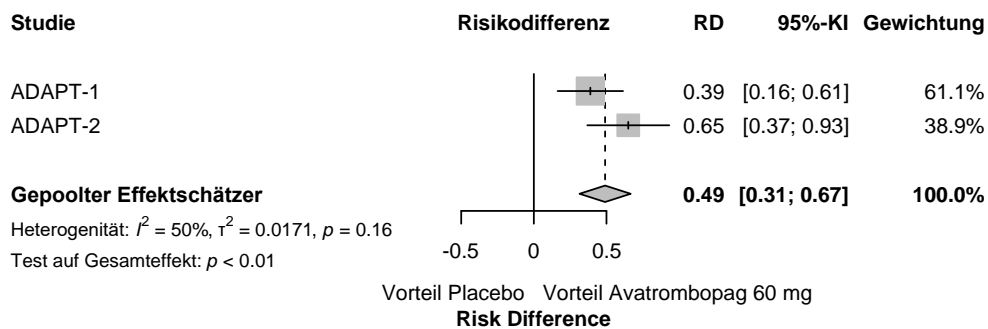
Region: Nordamerika



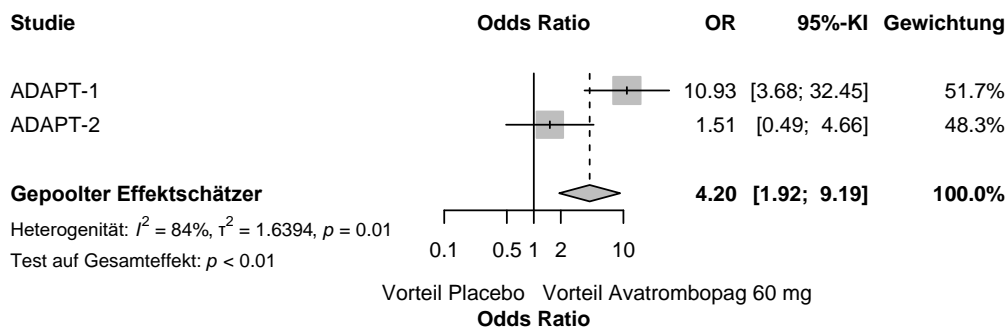
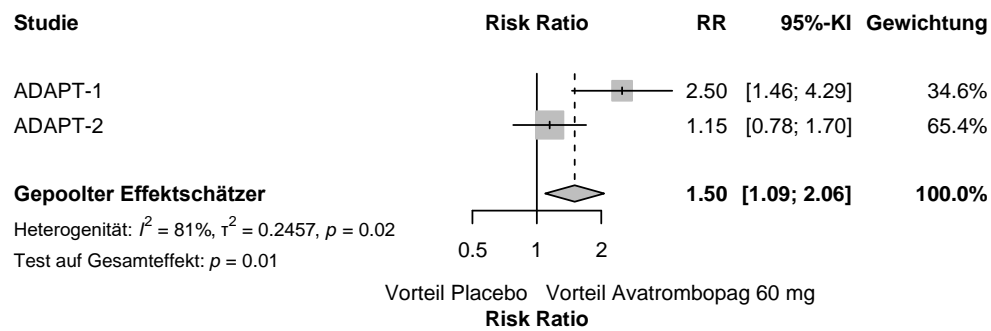
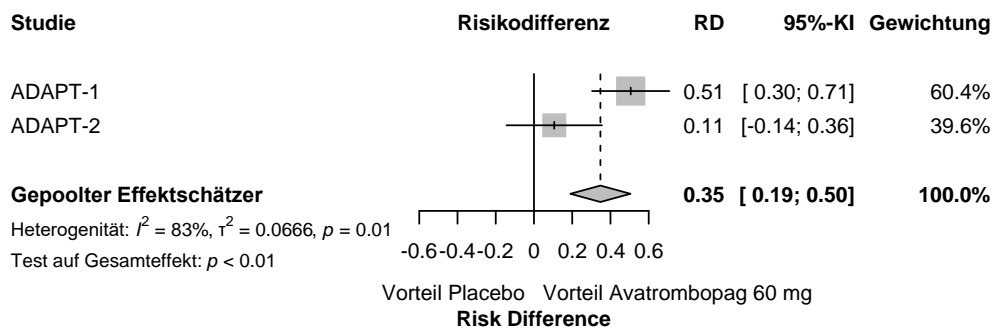
Region: Rest der Welt



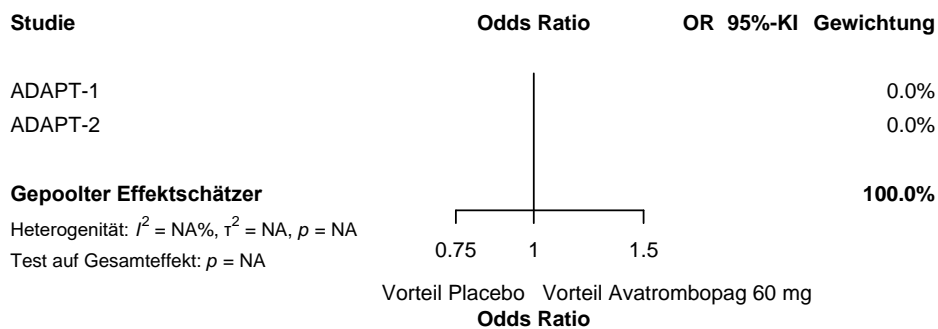
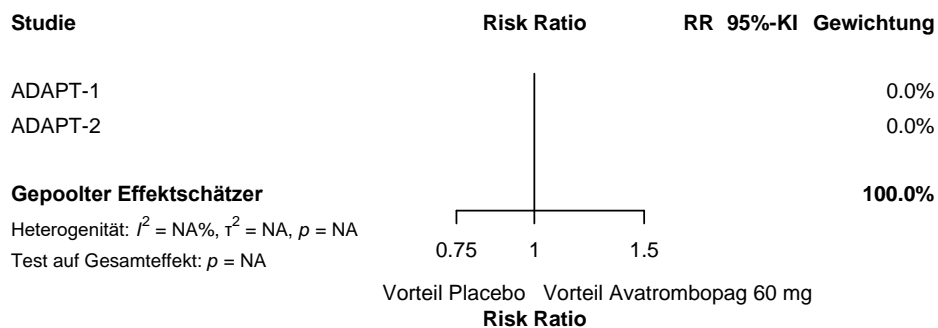
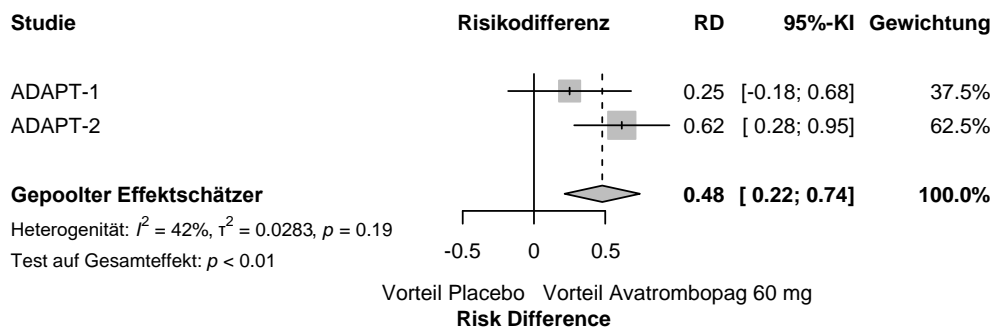
Blutungsrisiko: hoch



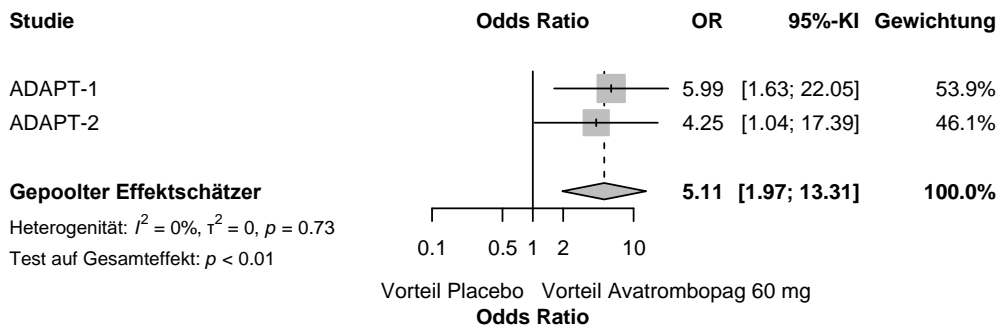
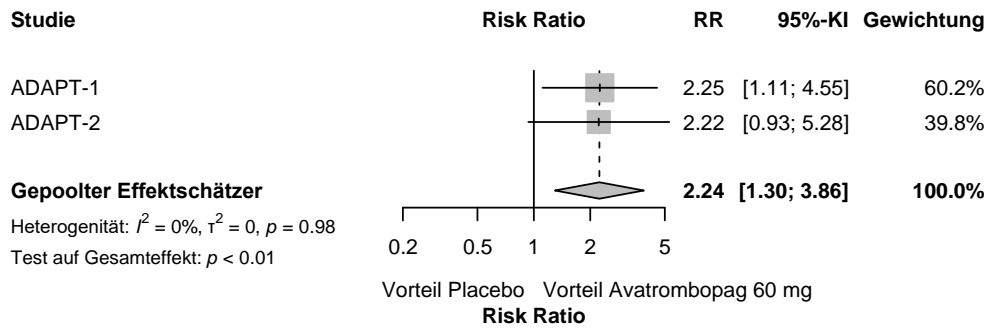
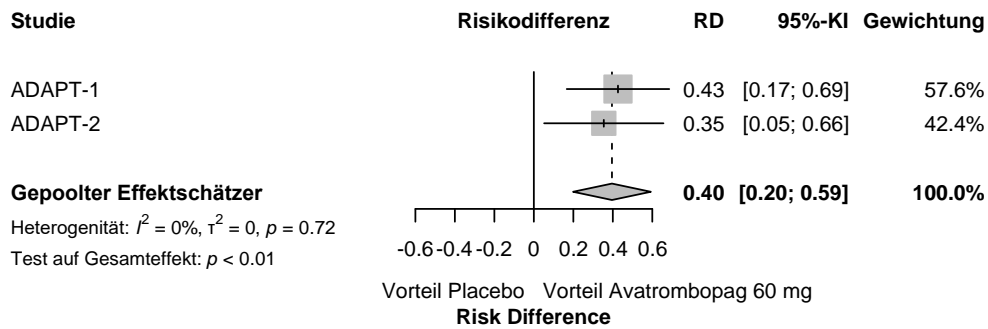
Blutungsrisiko: niedrig



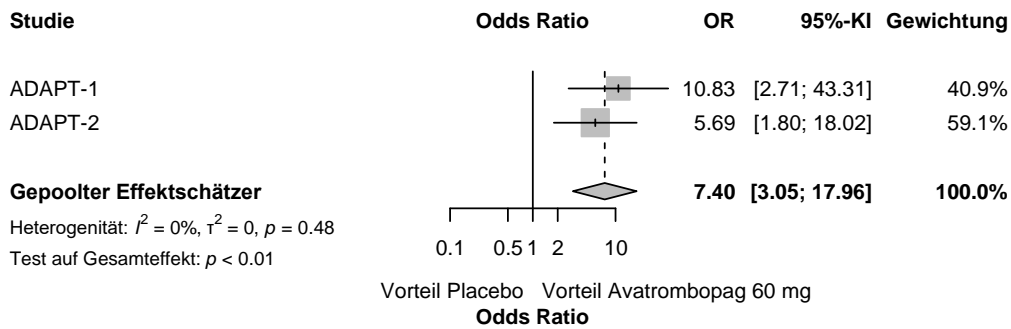
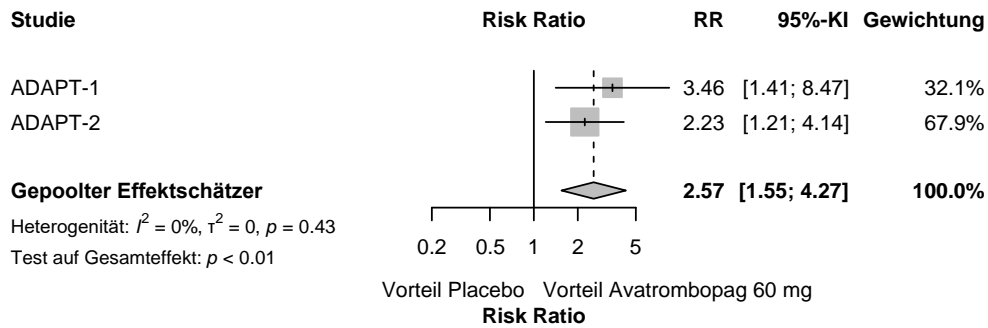
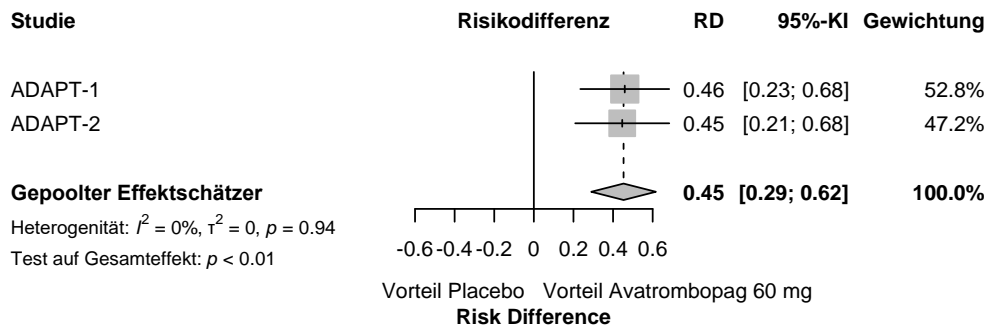
Blutungsrisiko: mittel



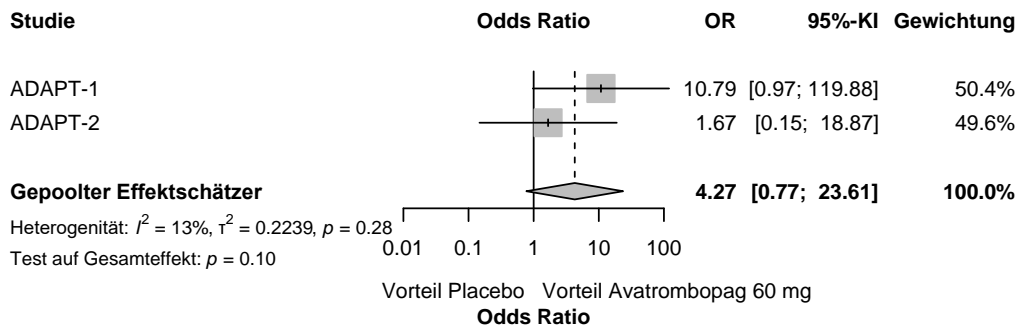
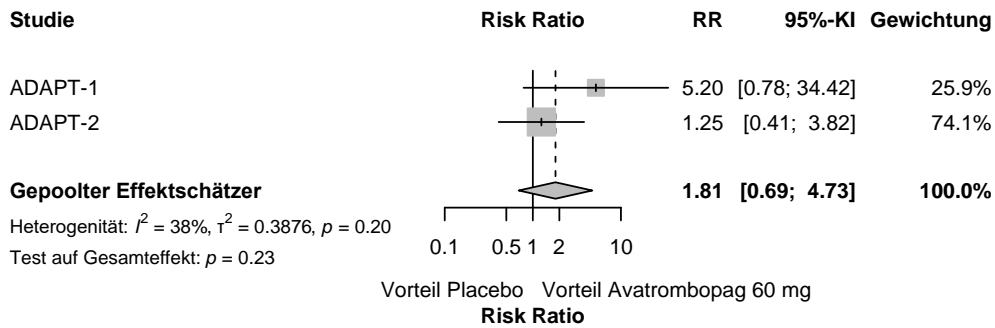
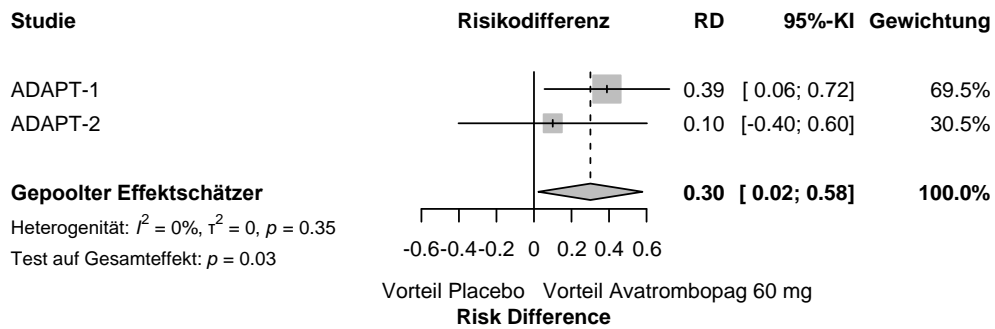
MELD-Score: < 10



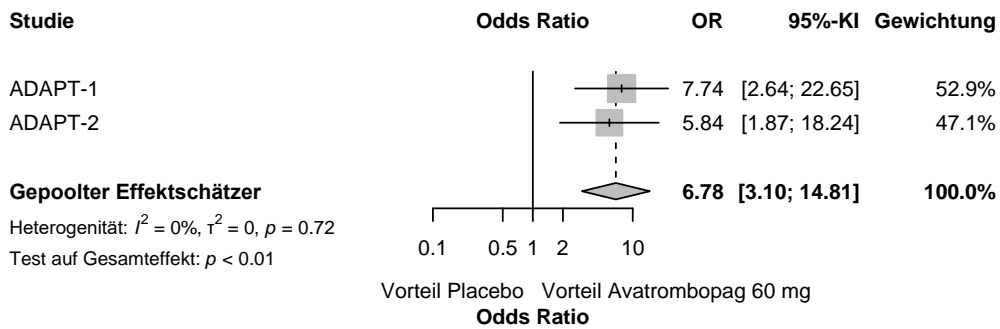
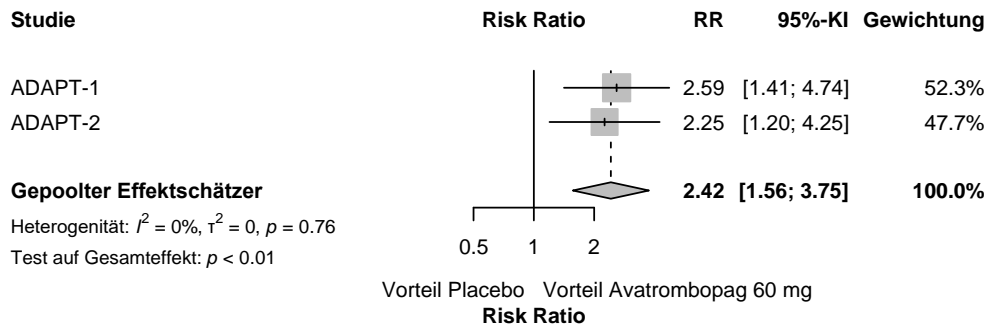
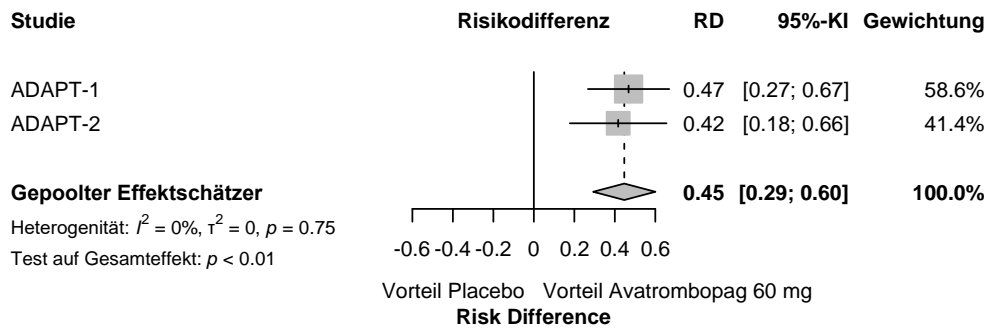
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



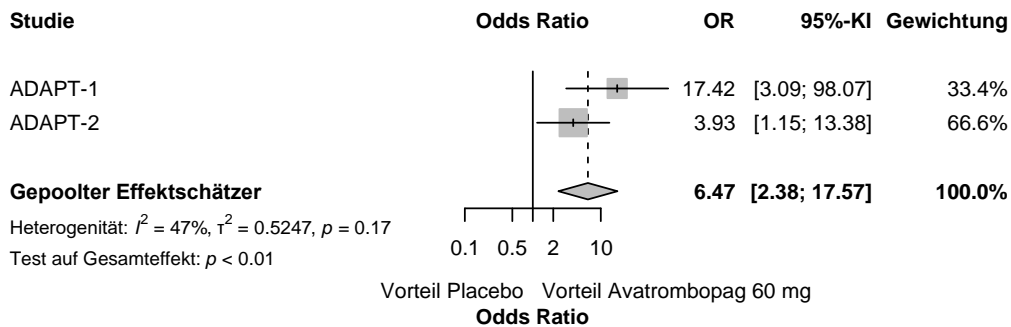
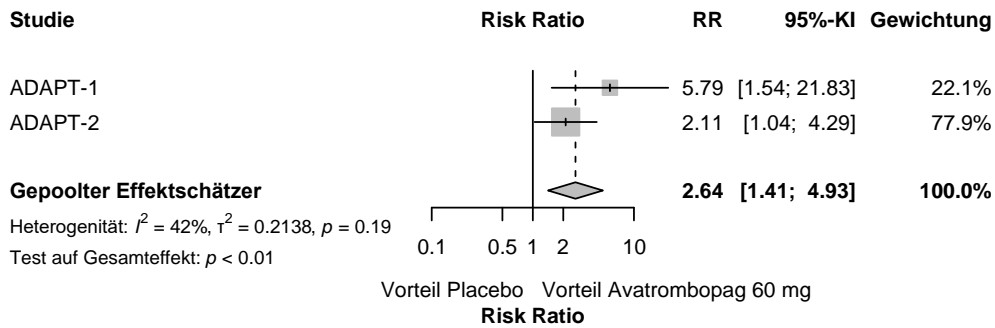
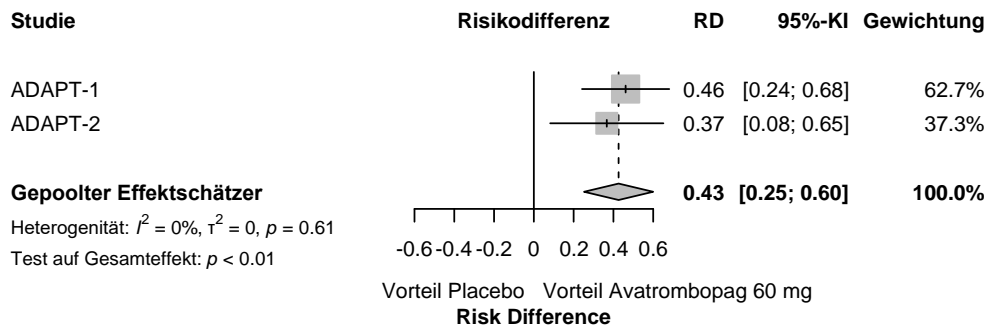
MELD-Score: > 14



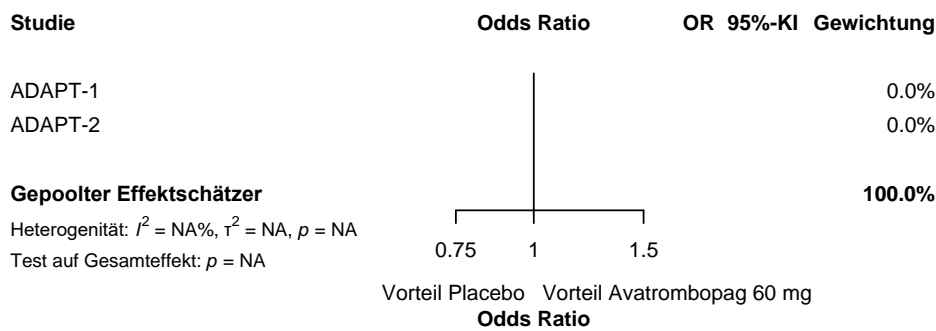
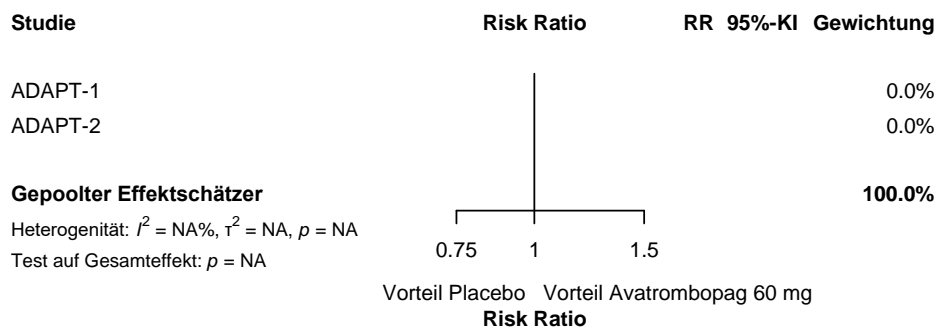
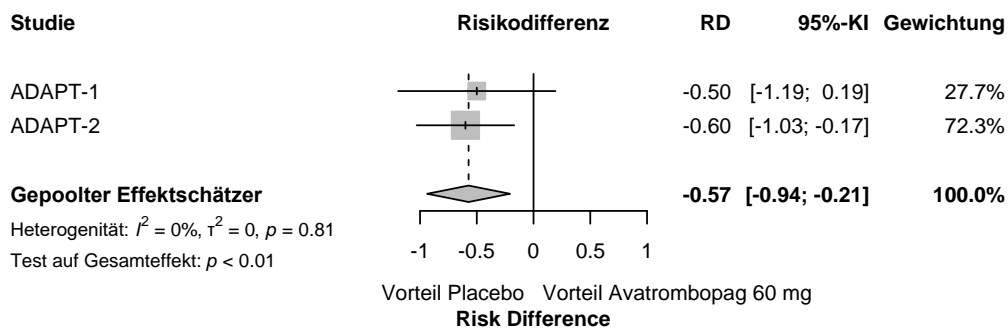
CTP-Stadium: A



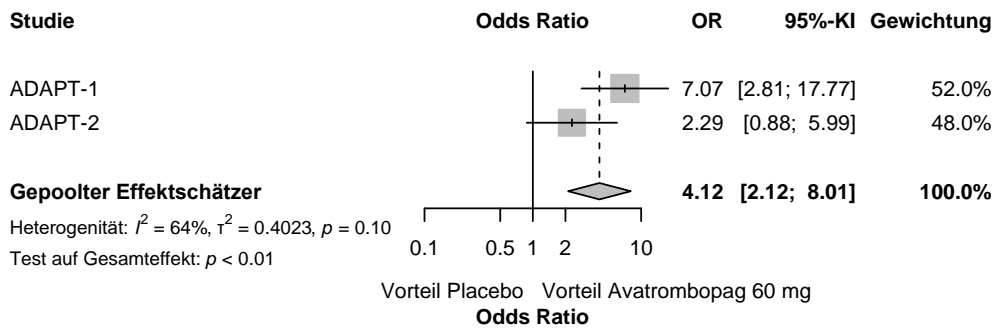
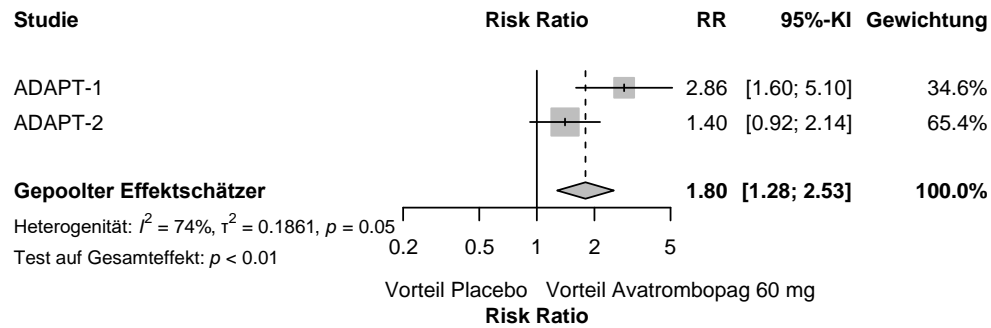
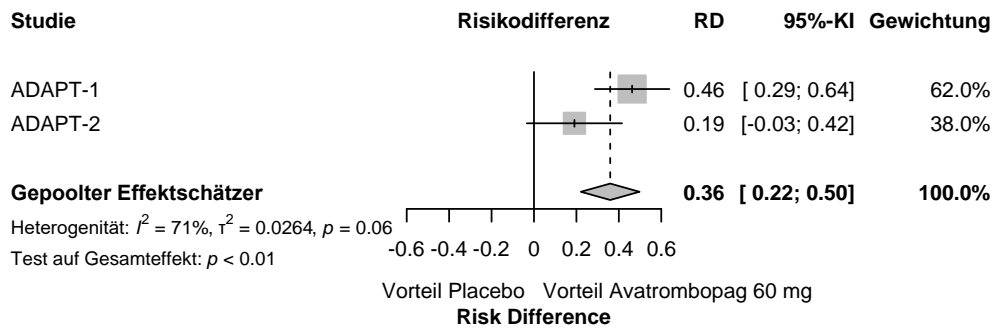
CTP-Stadium: B



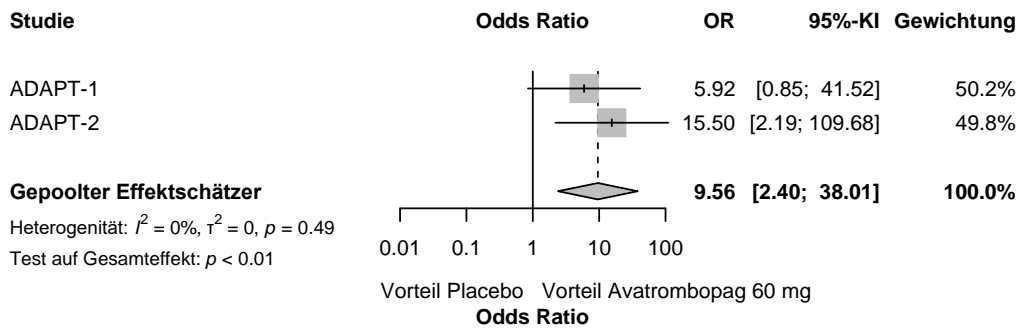
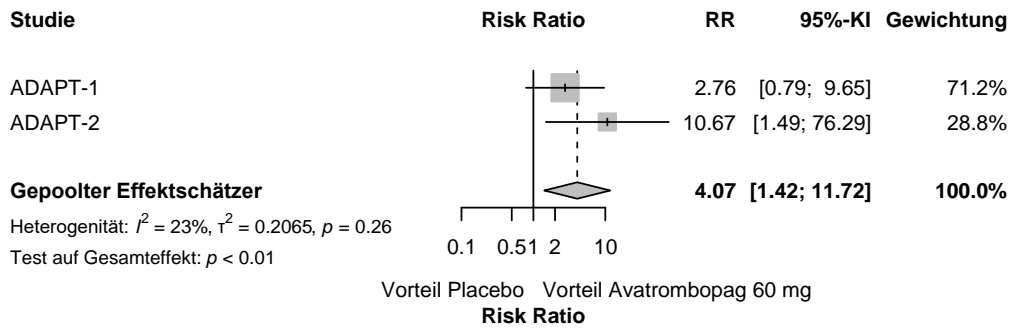
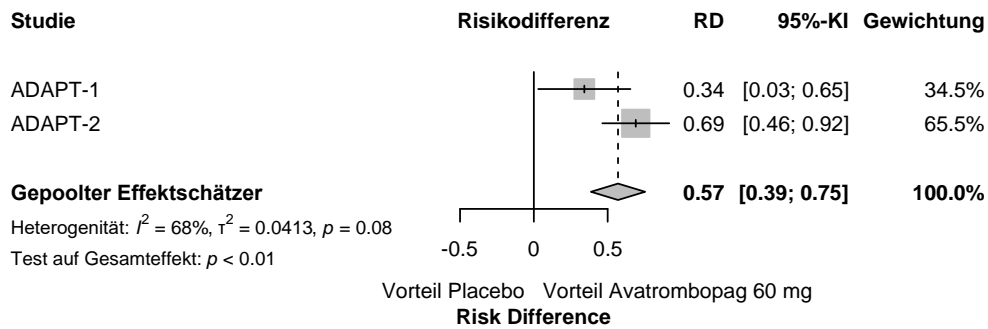
CTP-Stadium: C



HCC-Status: nein

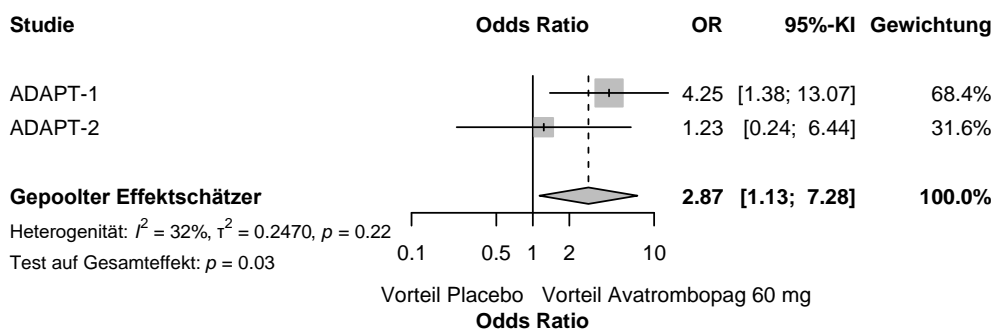
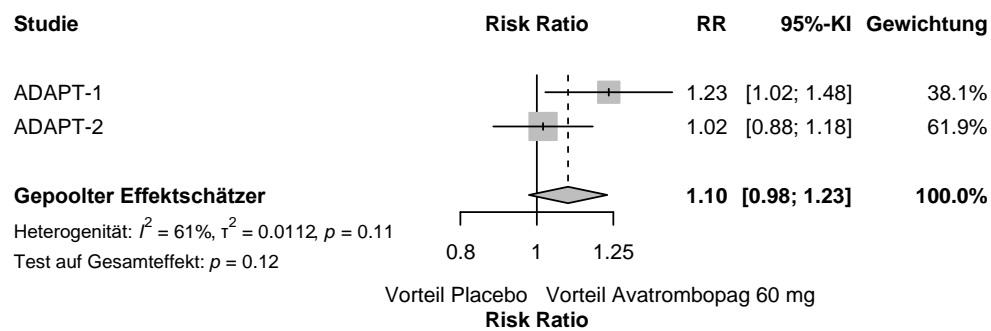
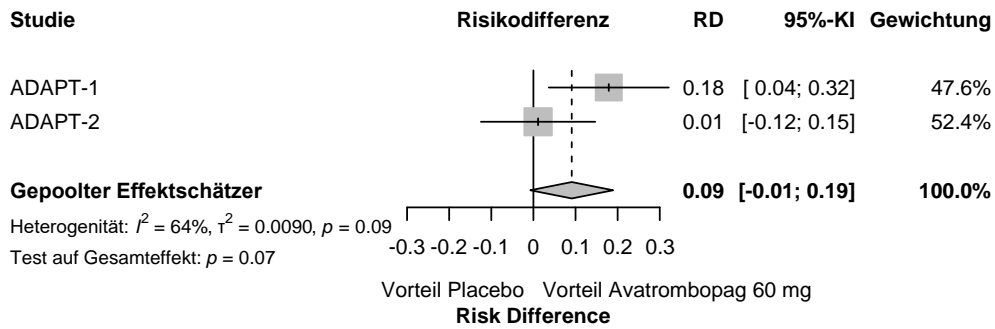


HCC-Status: ja

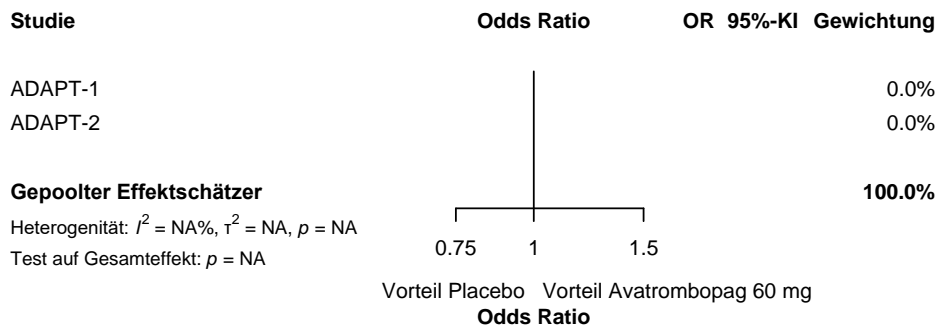
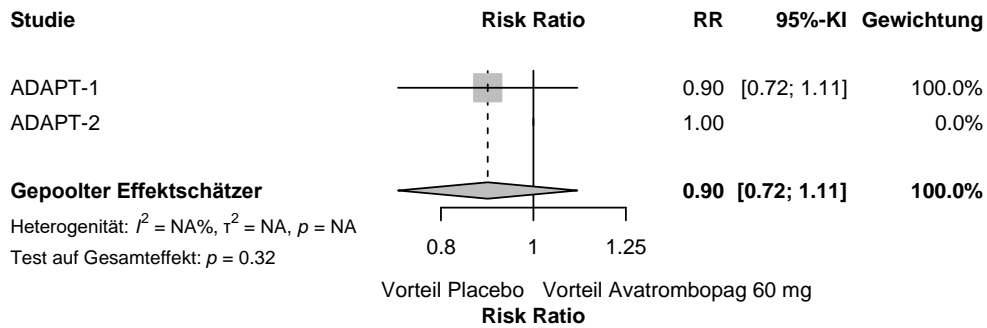
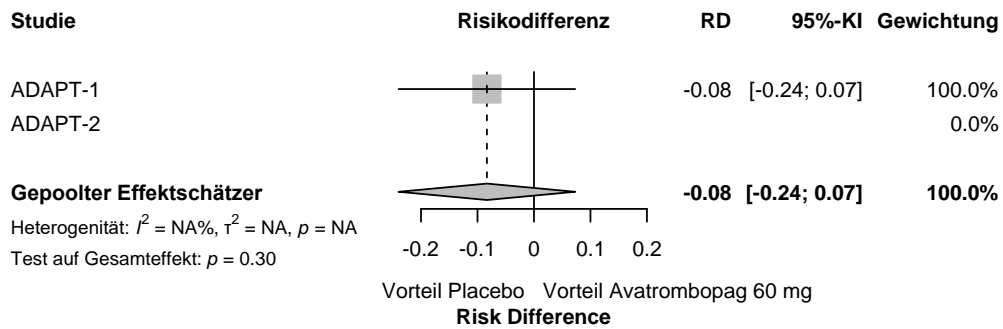


4.10.1.3 Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten

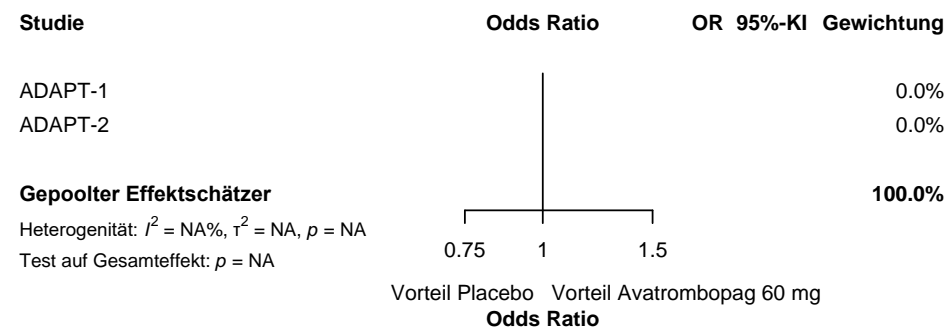
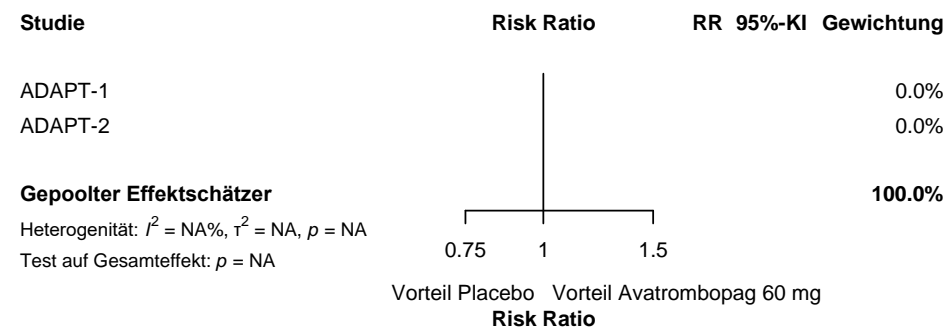
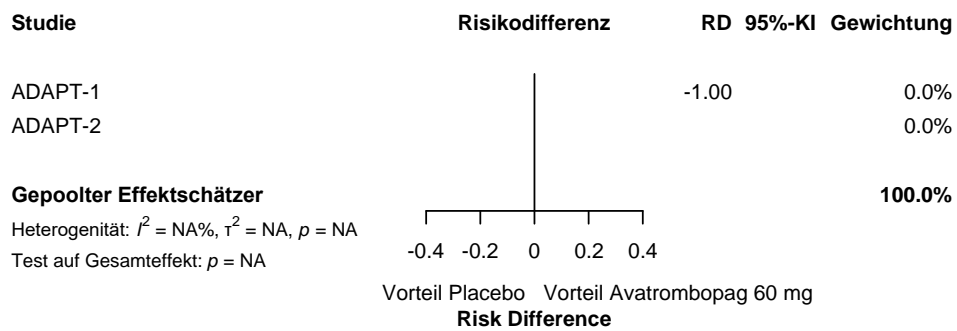
Alter: < 65 Jahre



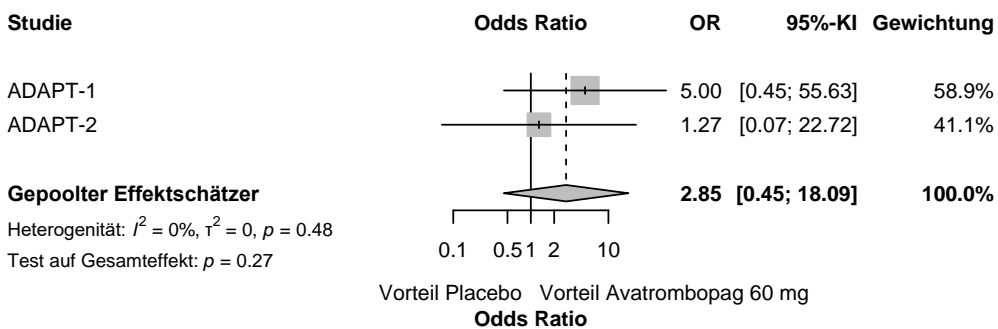
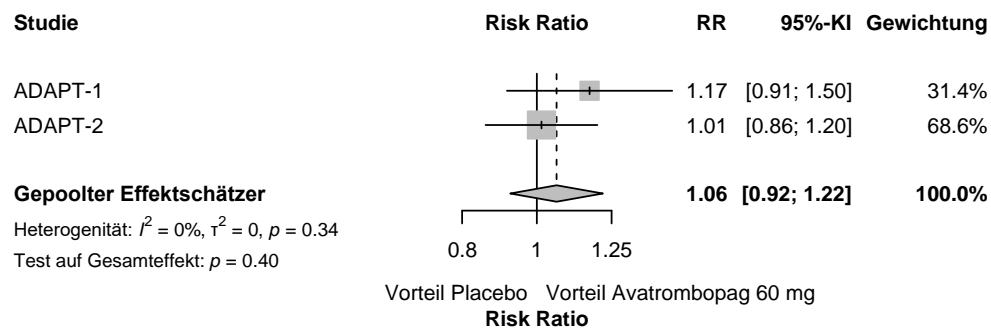
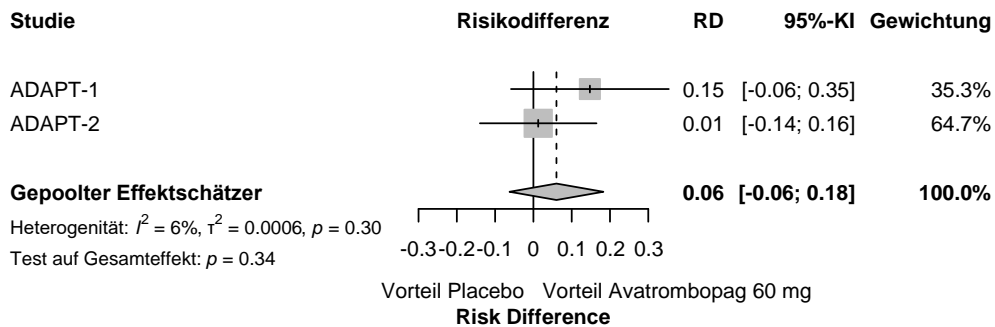
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



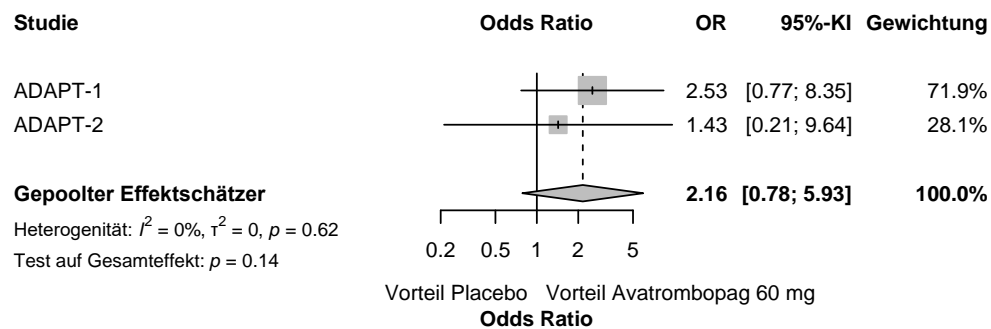
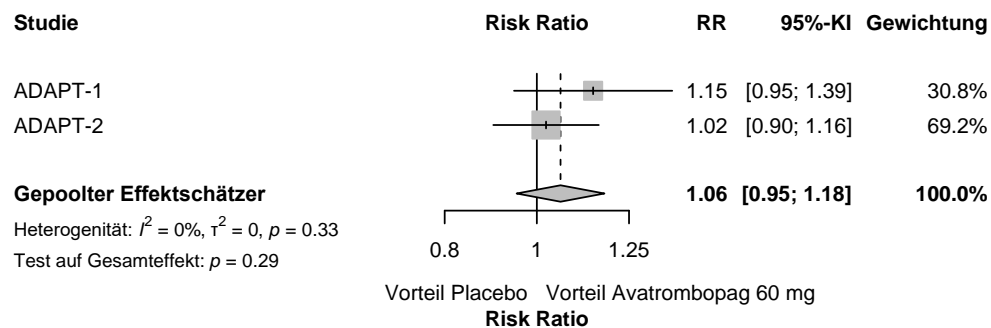
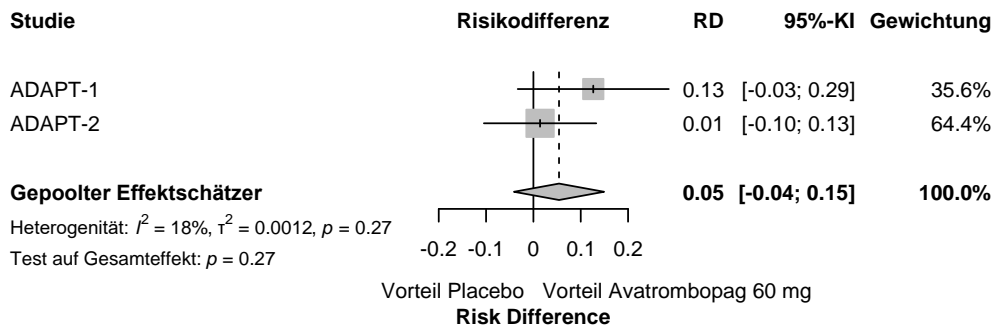
Alter: ≥ 75 Jahre



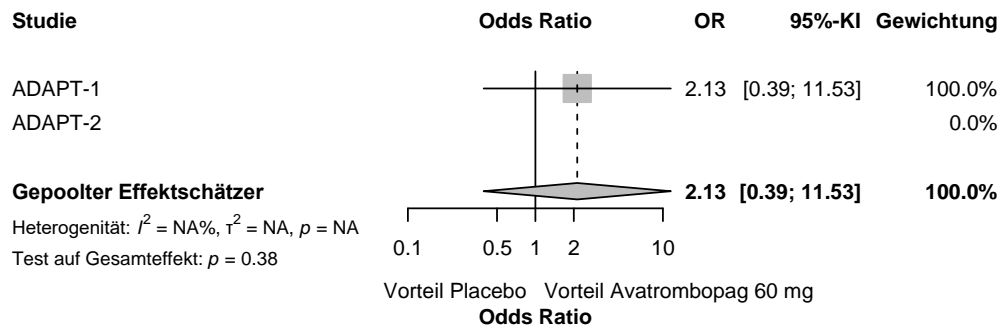
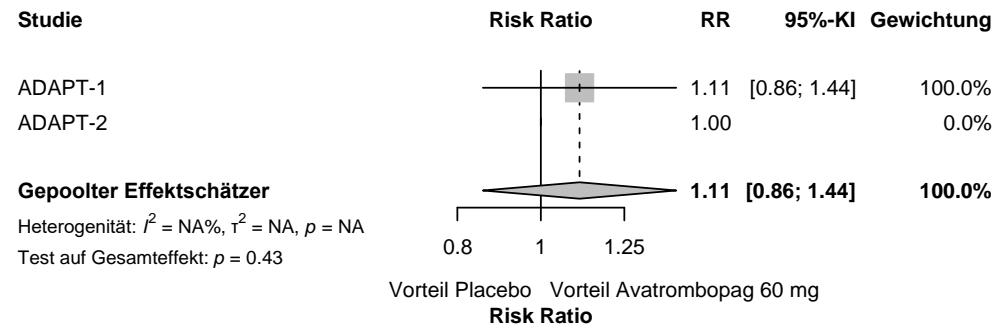
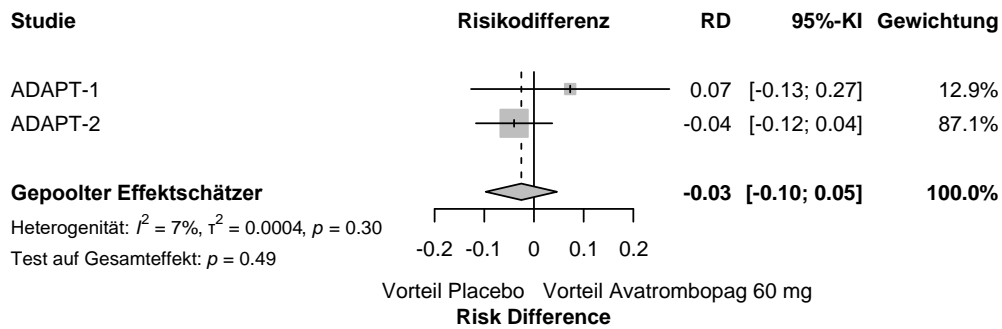
Geschlecht: weiblich



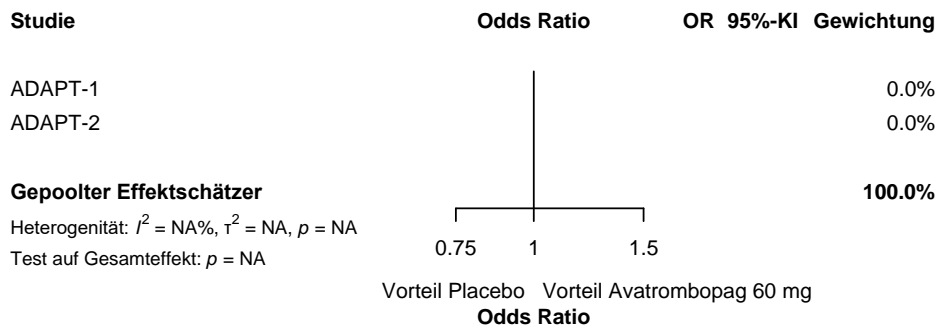
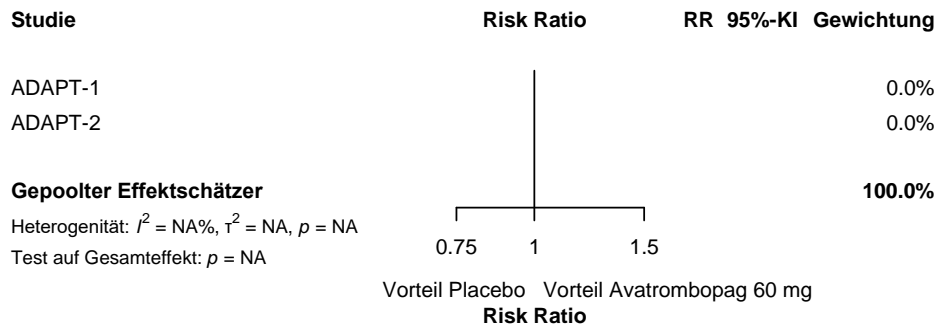
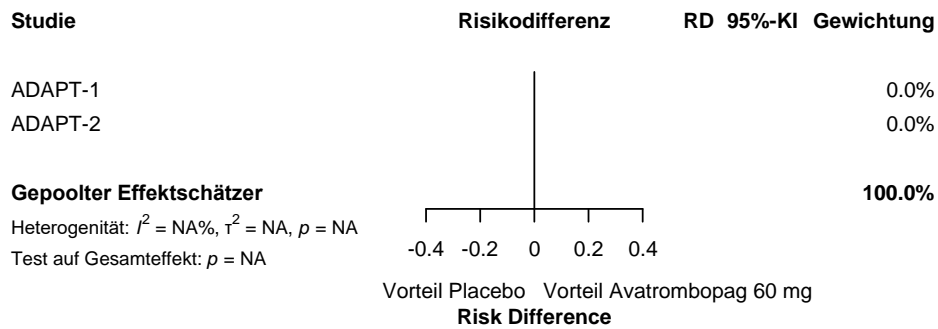
Geschlecht: männlich



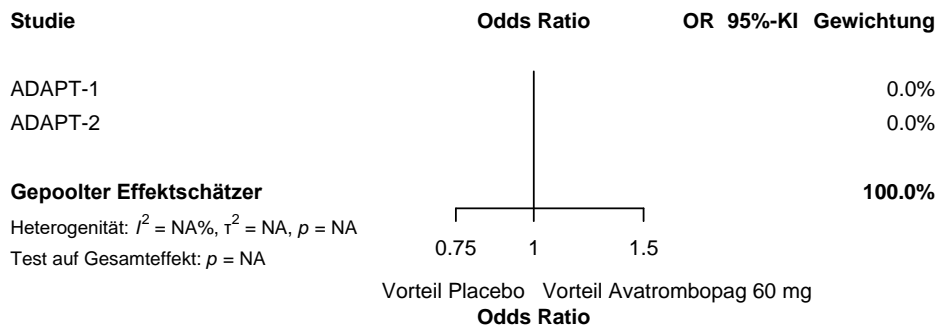
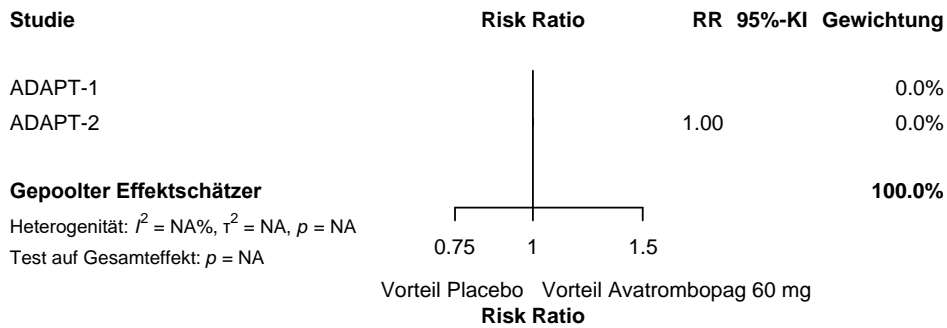
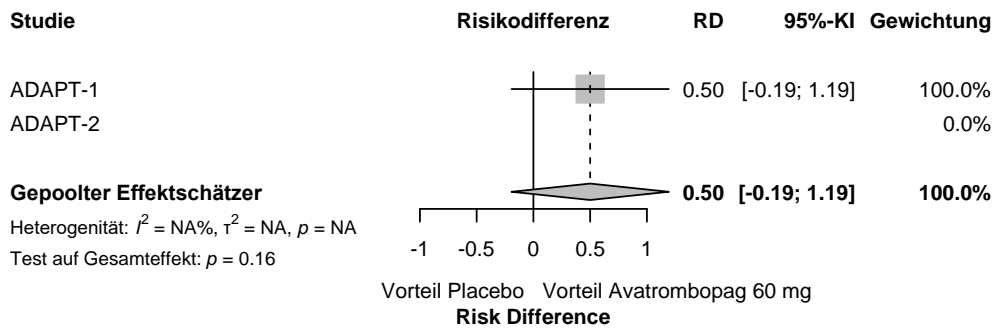
Ethnie: asiatisch



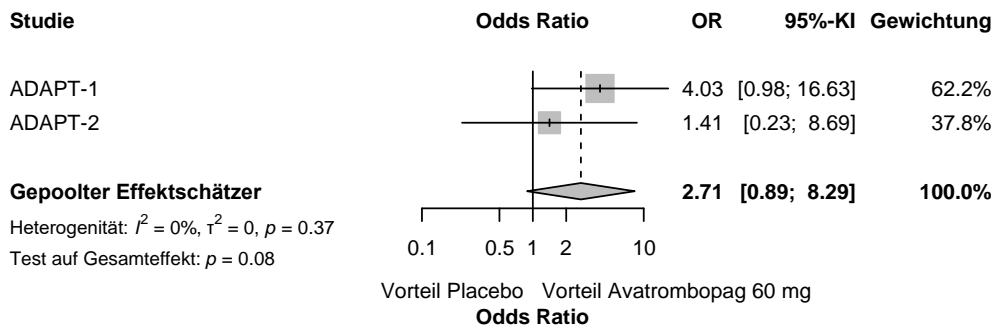
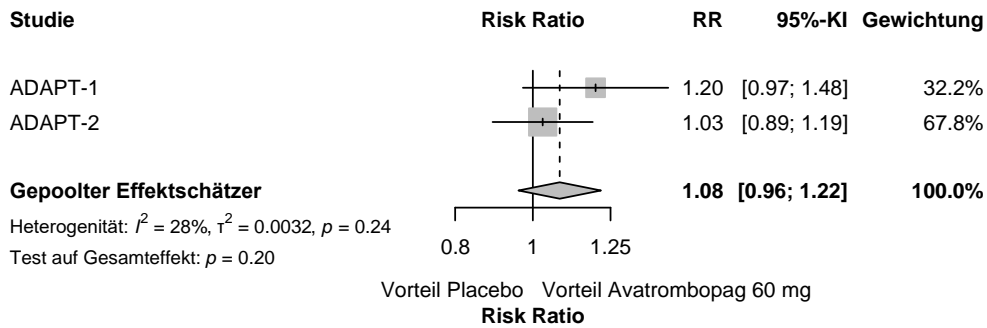
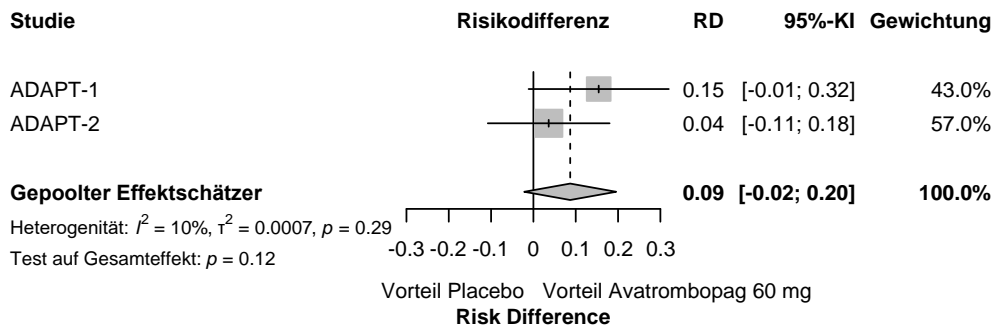
Ethnie: schwarz



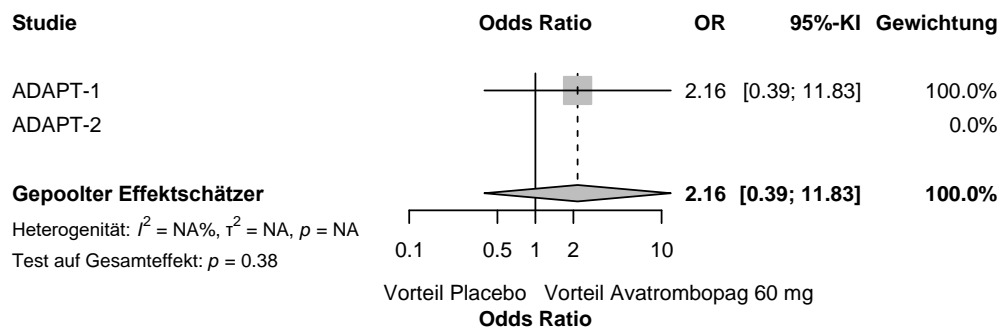
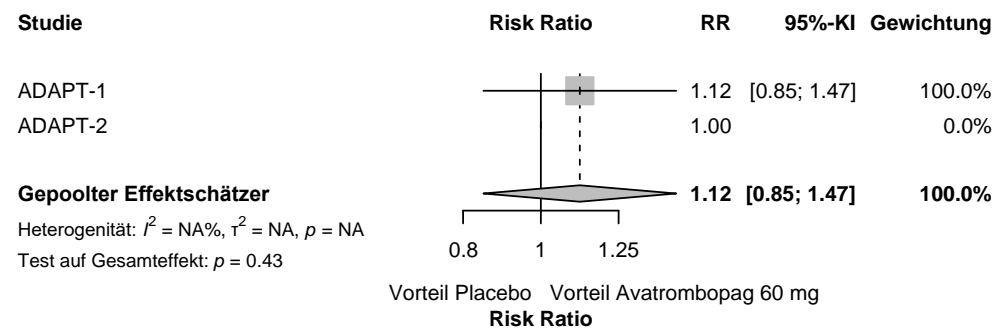
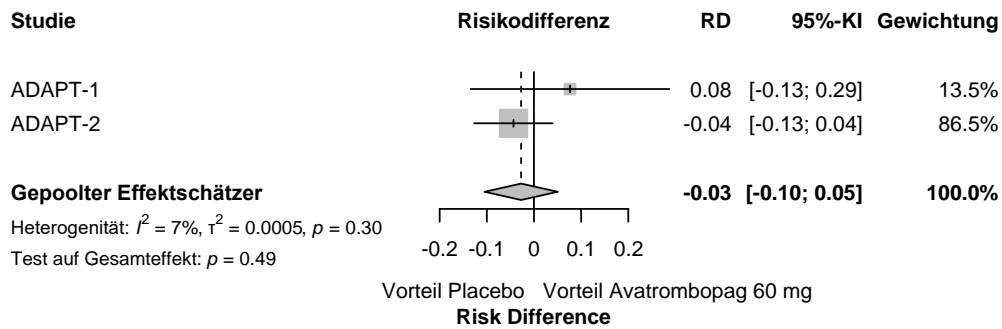
Ethnie: andere



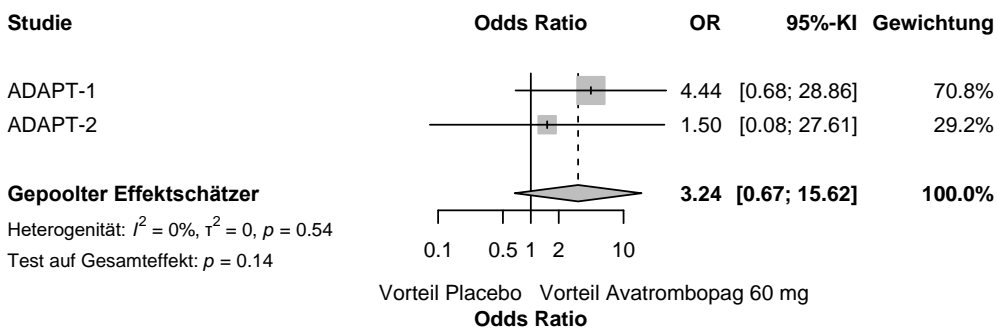
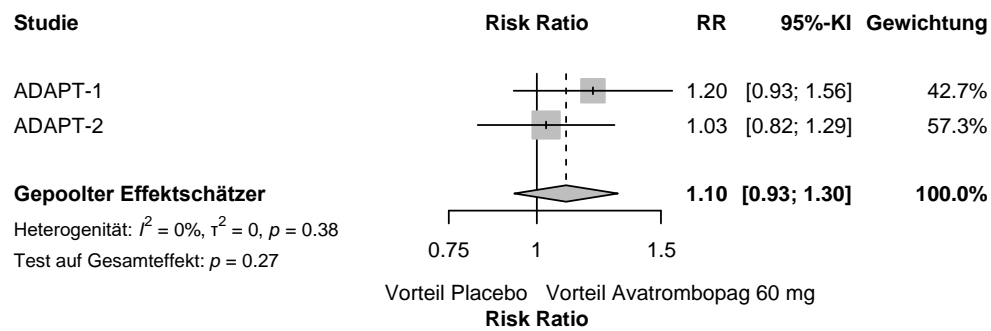
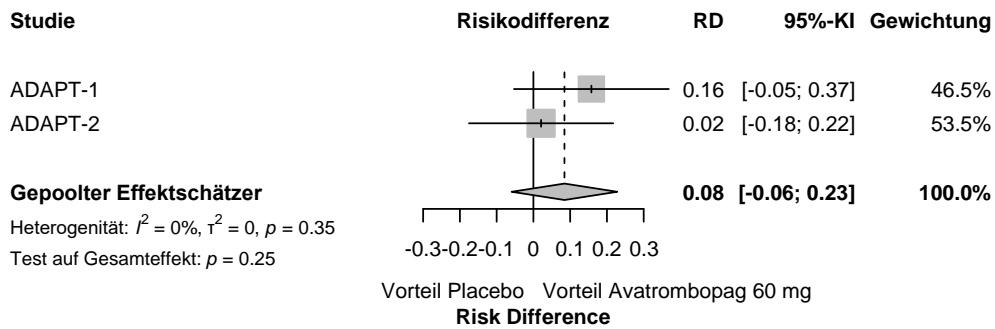
Ethnie: weiß



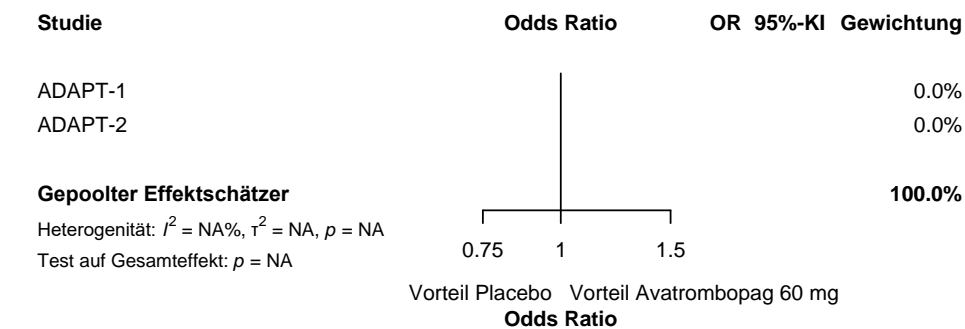
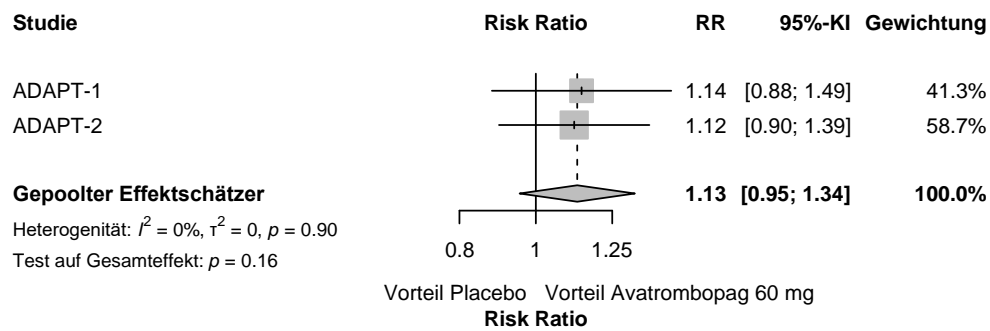
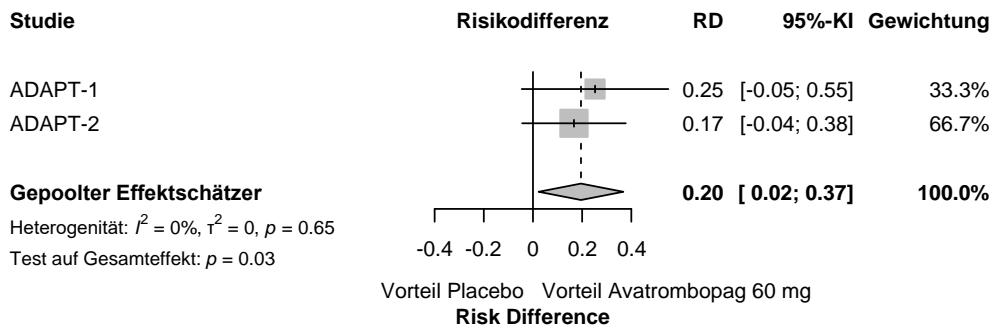
Region: Ostasien



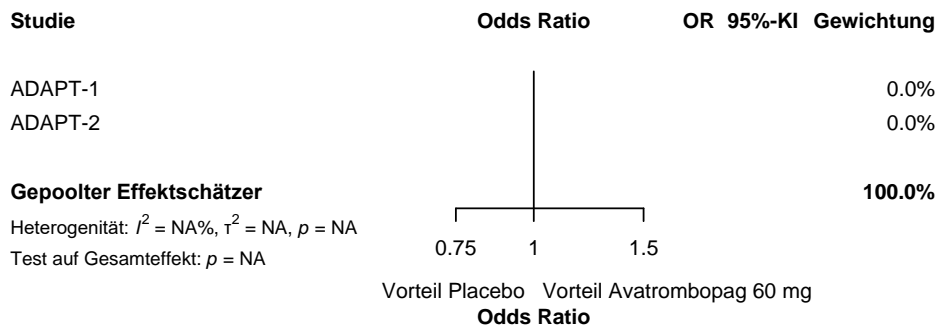
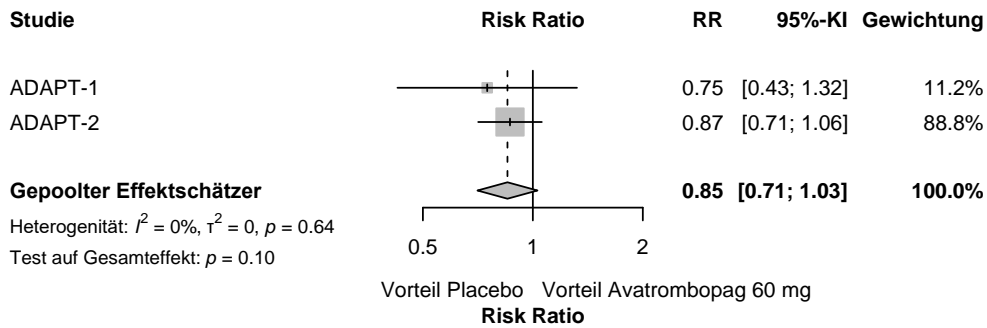
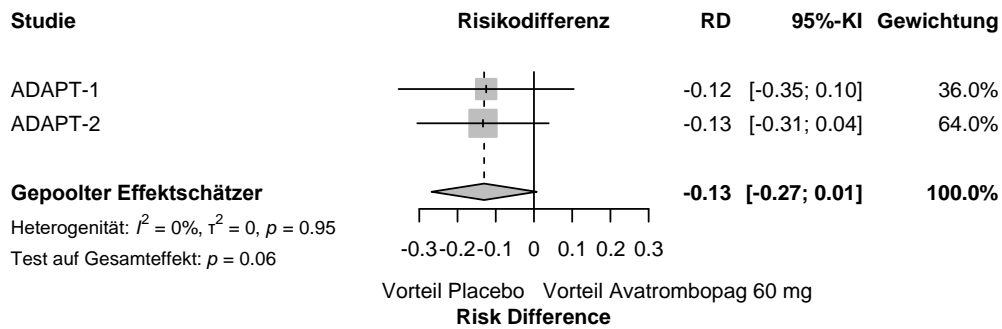
Region: Europa



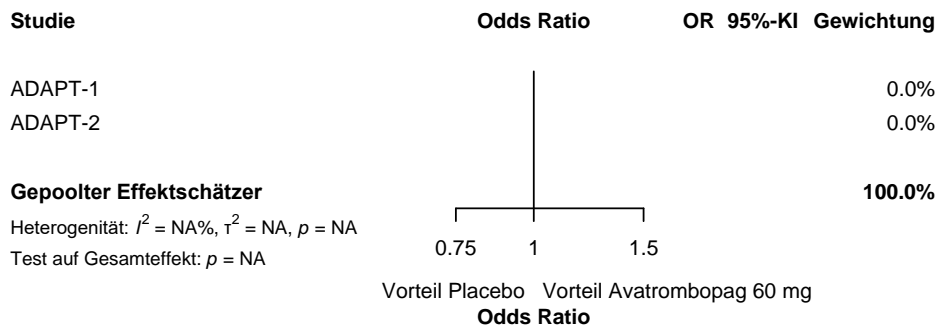
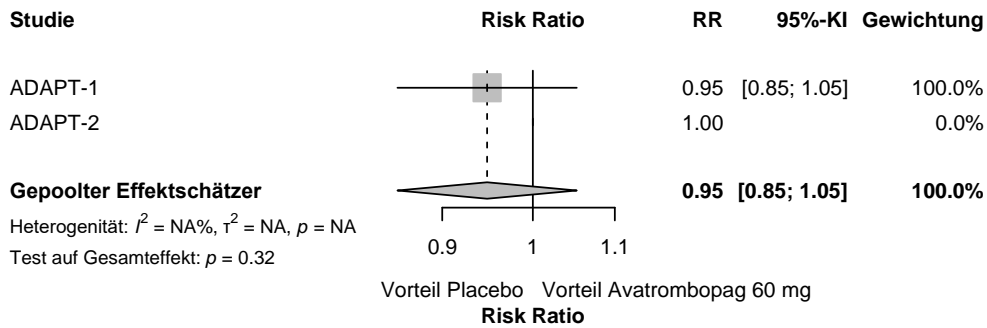
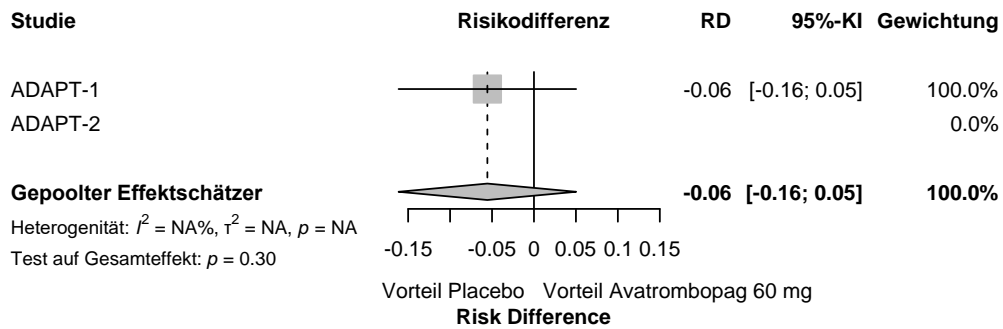
Region: Nordamerika



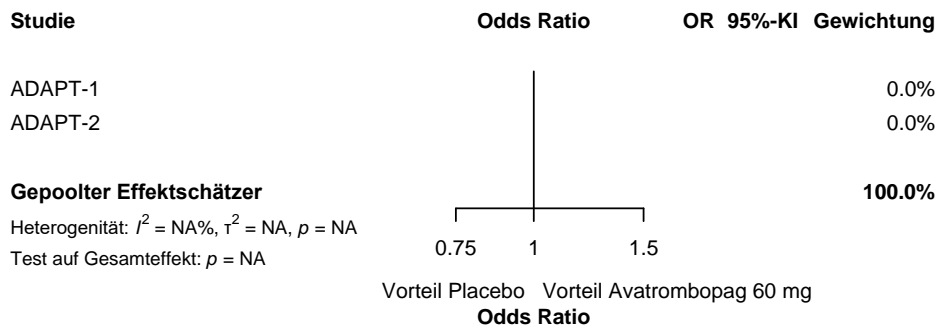
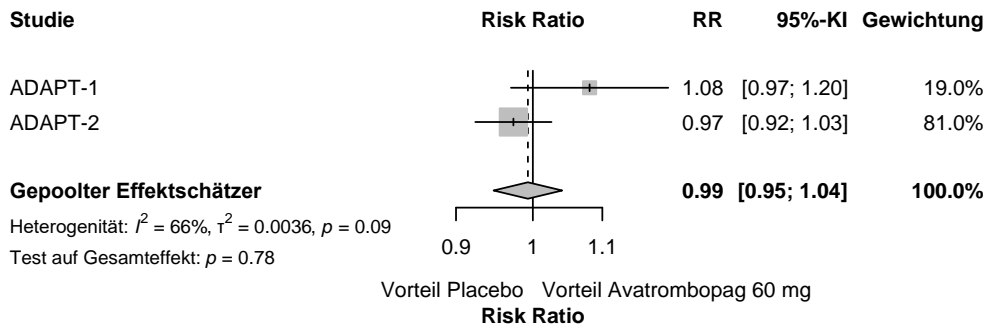
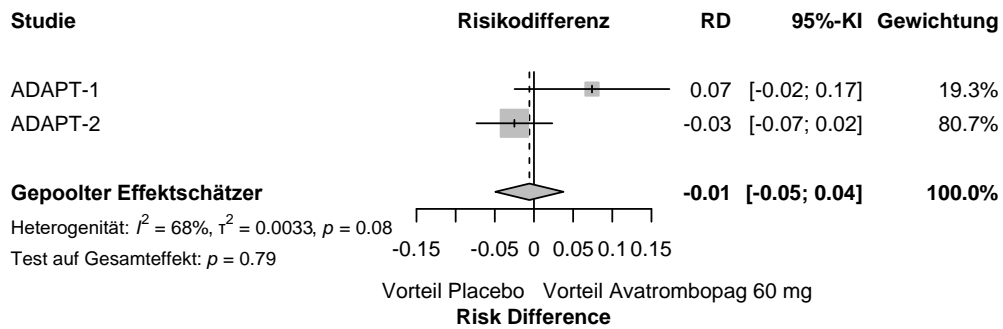
Region: Rest der Welt



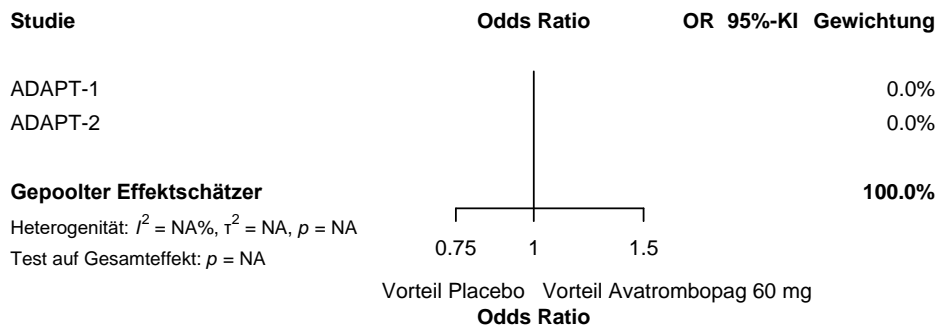
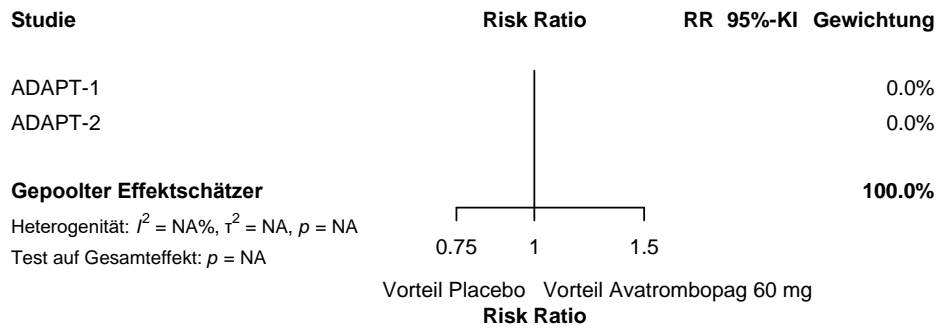
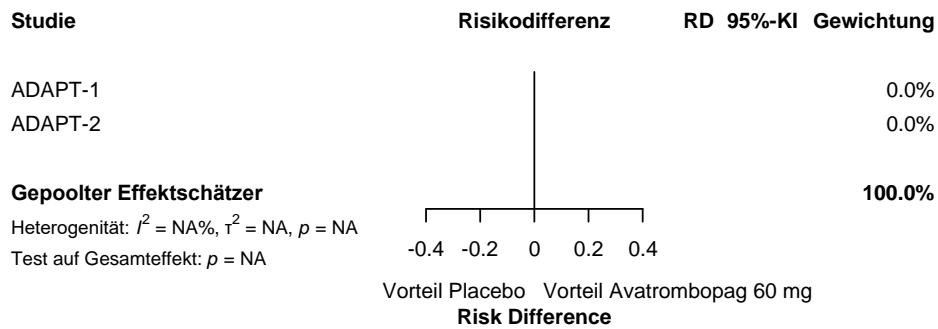
Blutungsrisiko: hoch



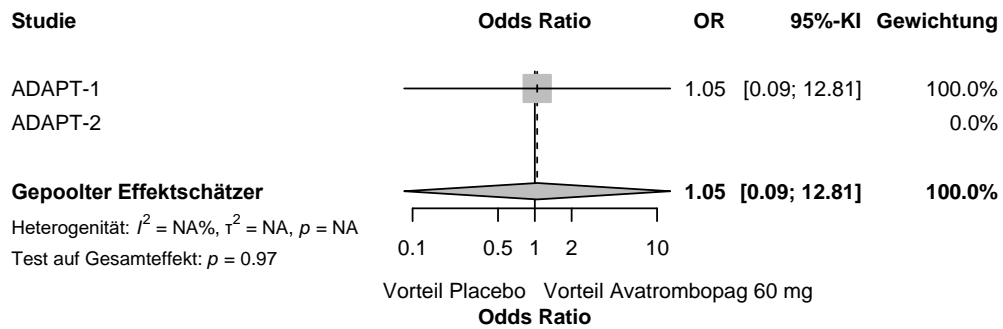
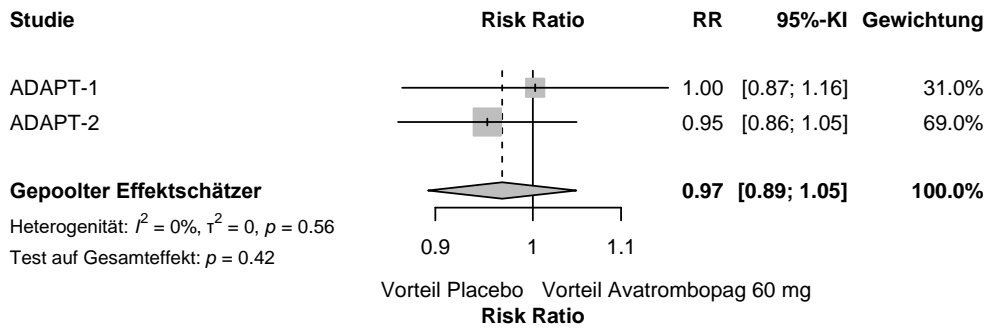
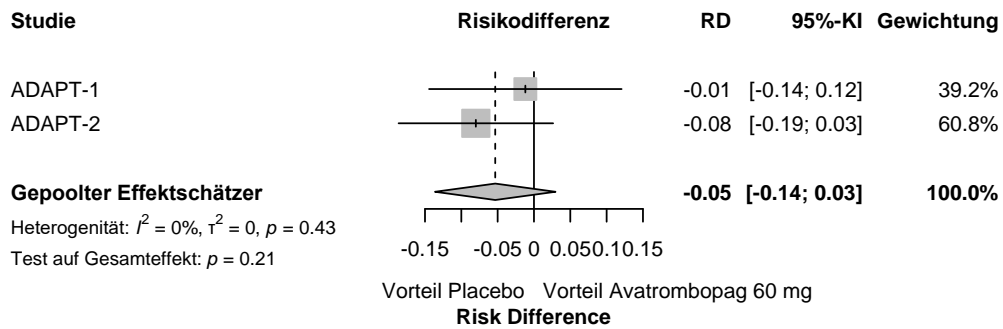
Blutungsrisiko: niedrig



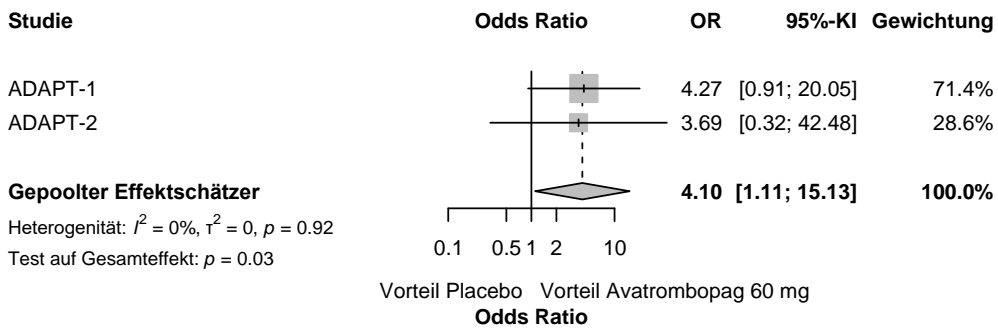
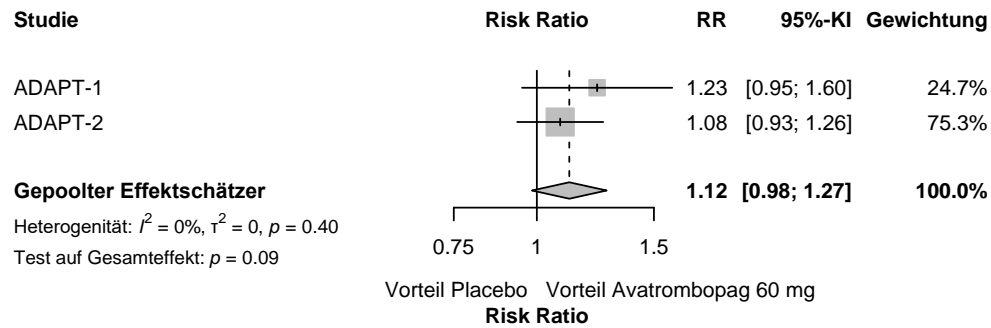
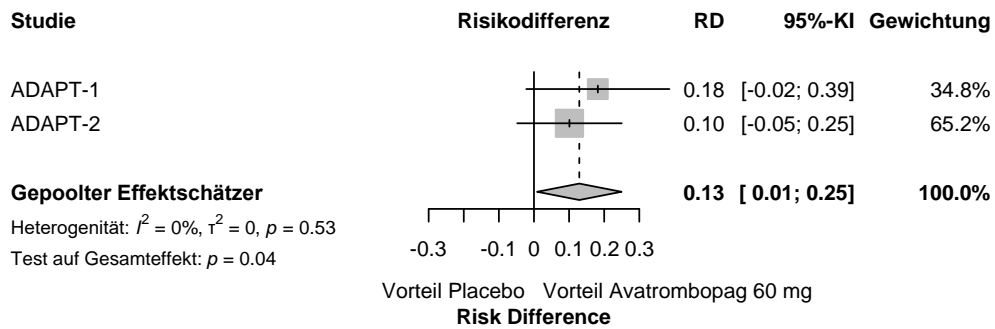
Blutungsrisiko: mittel



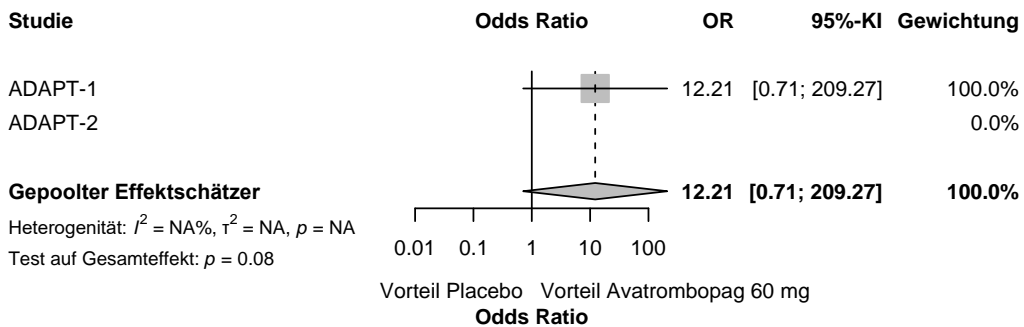
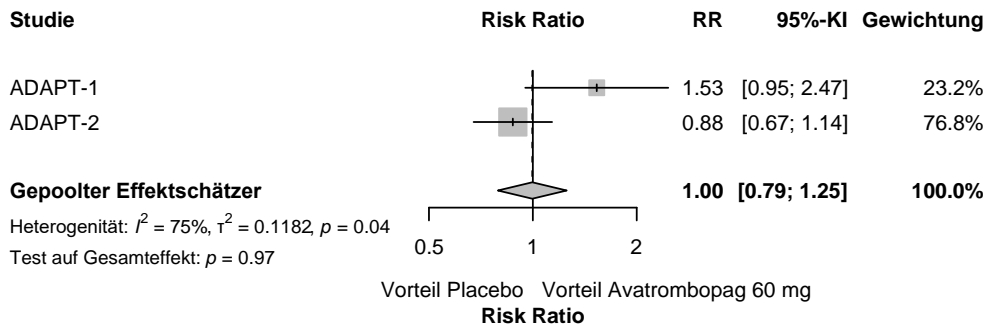
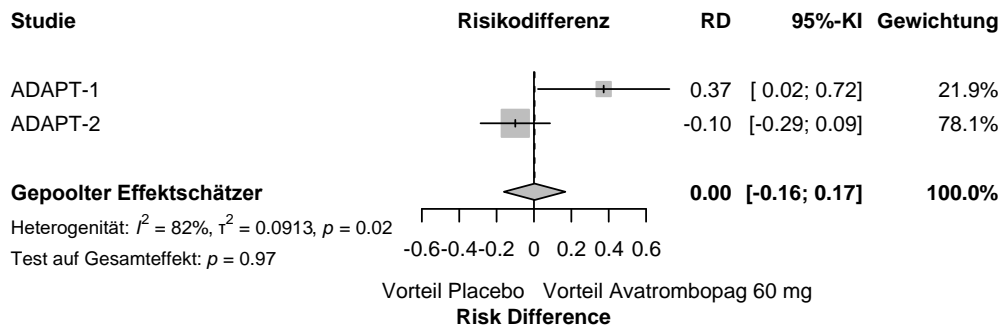
MELD-Score: < 10



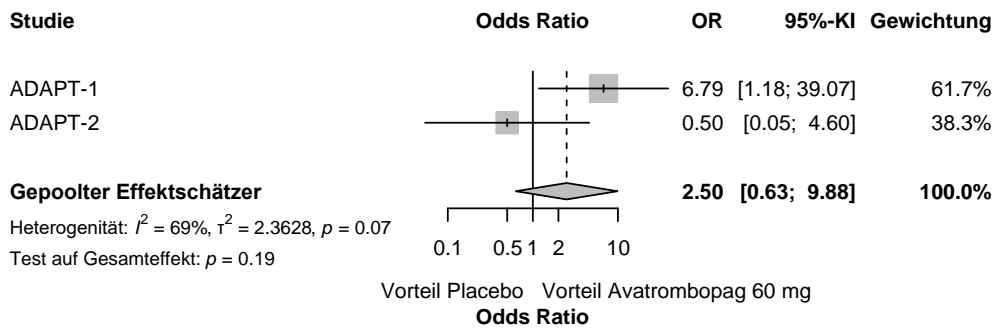
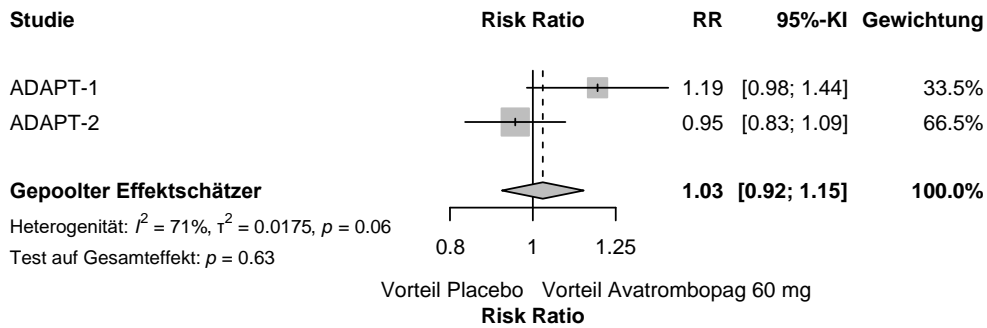
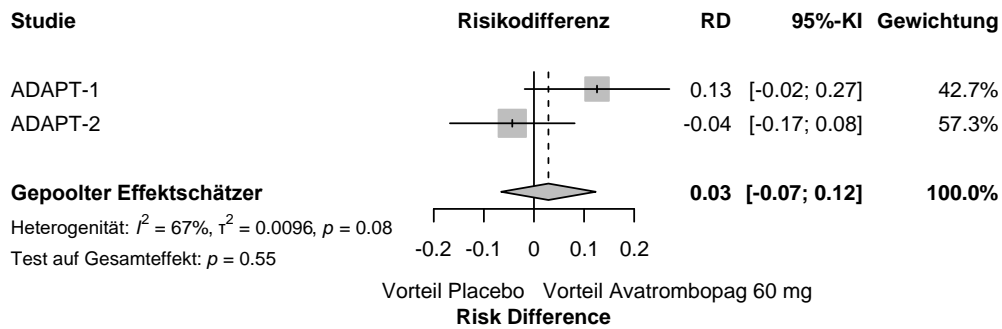
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



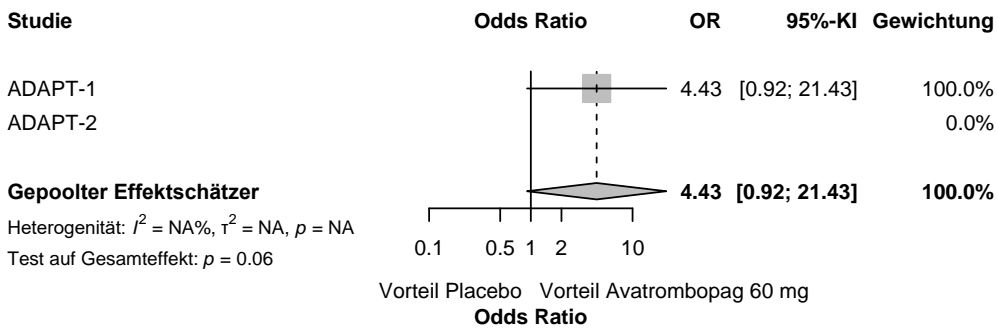
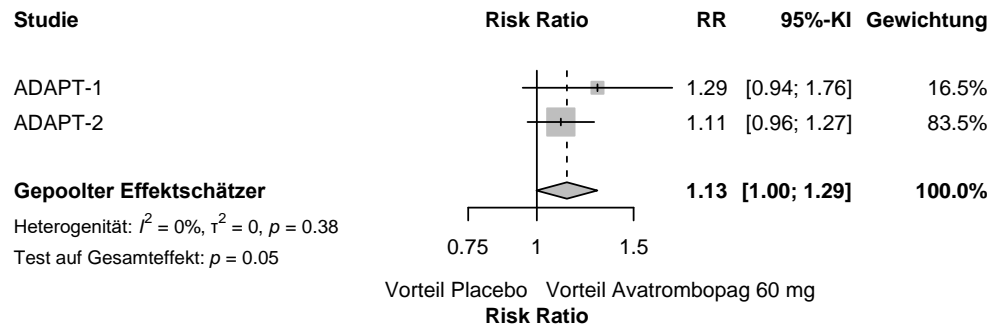
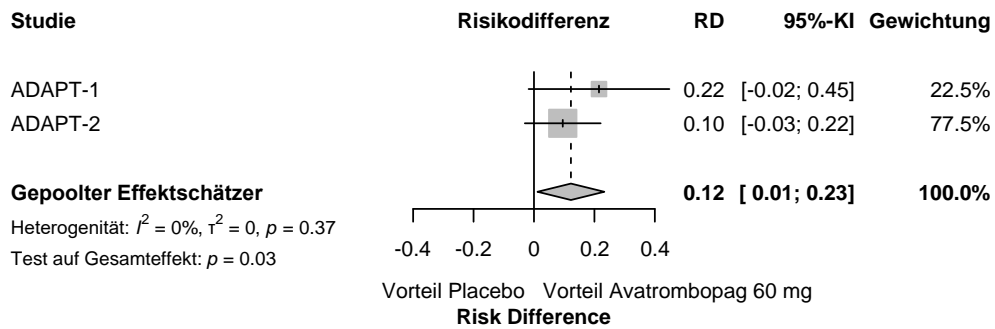
MELD-Score: > 14



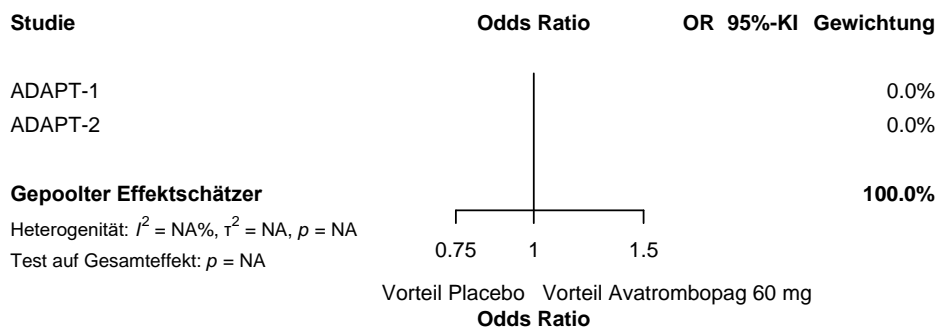
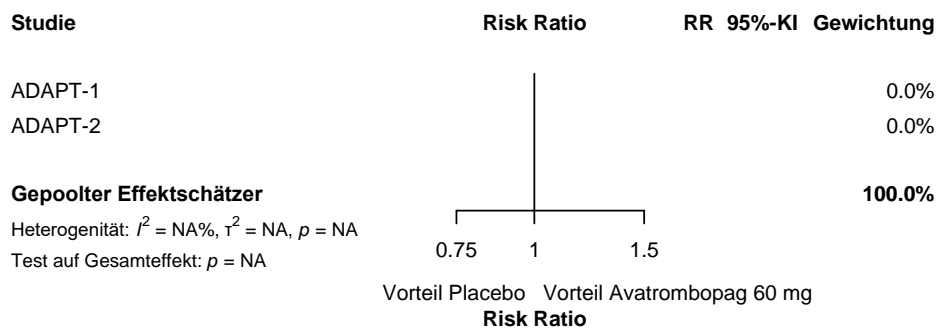
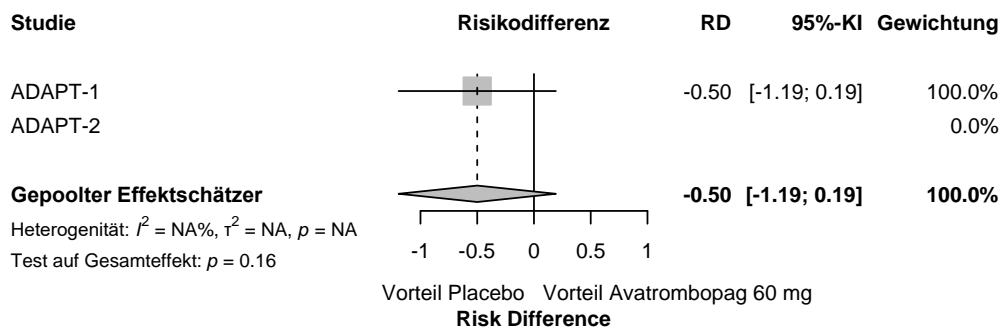
CTP-Stadium: A



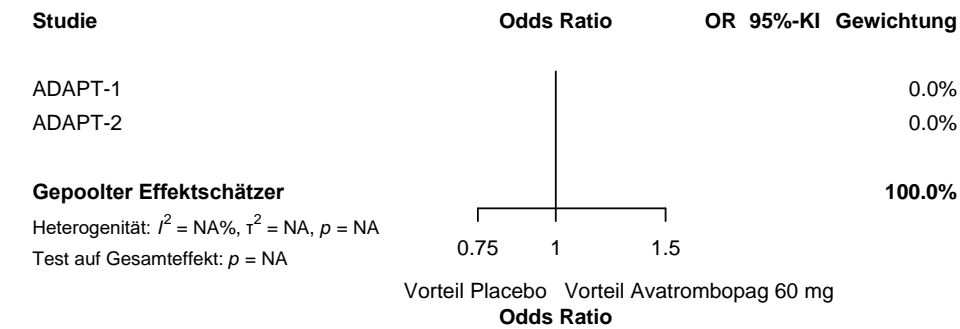
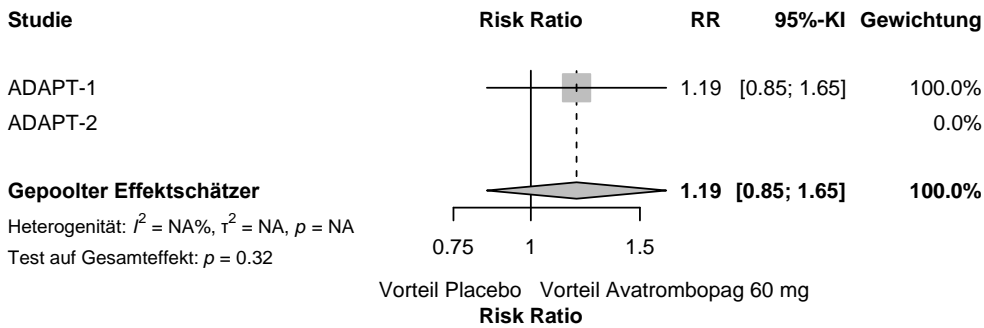
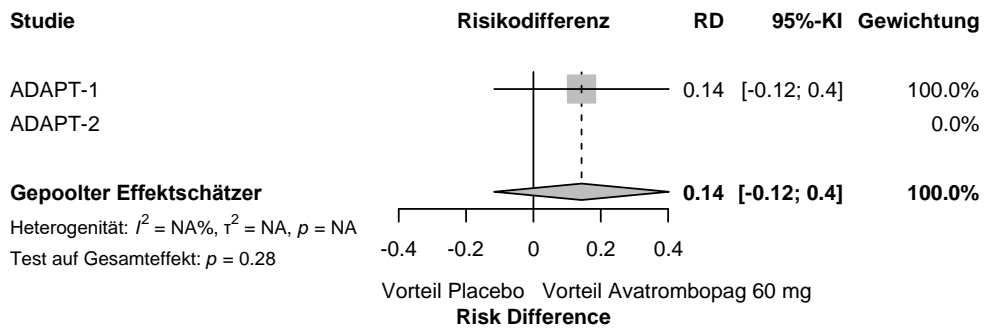
CTP-Stadium: B



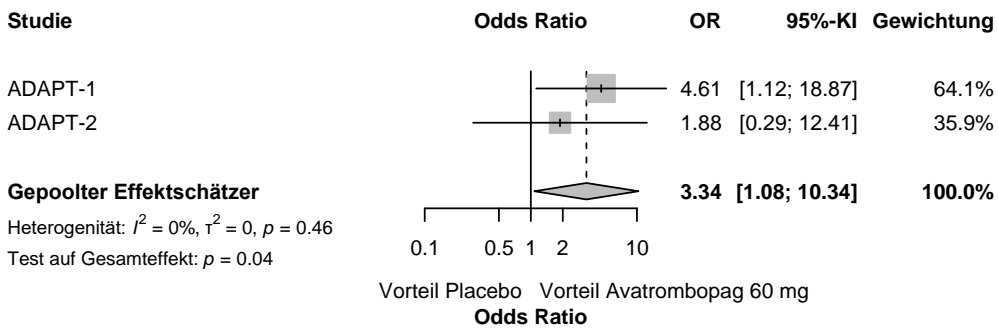
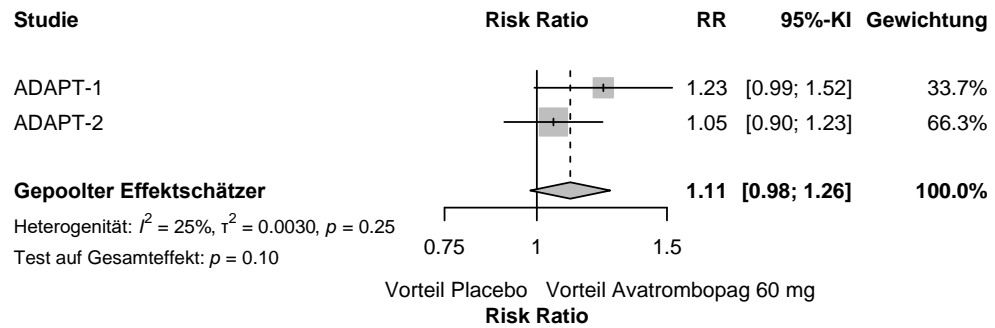
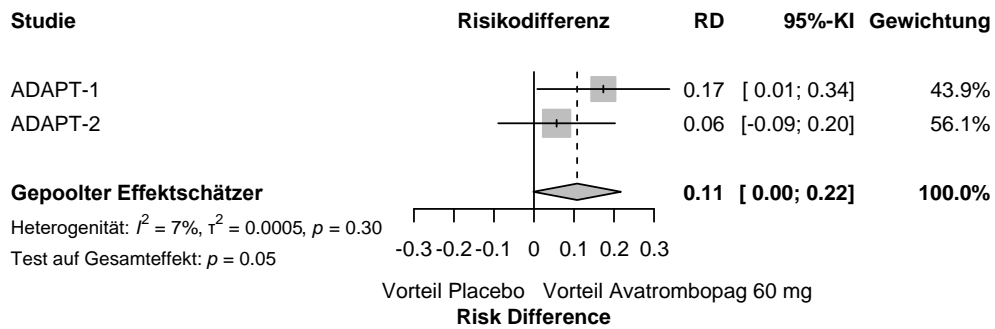
CTP-Stadium: C



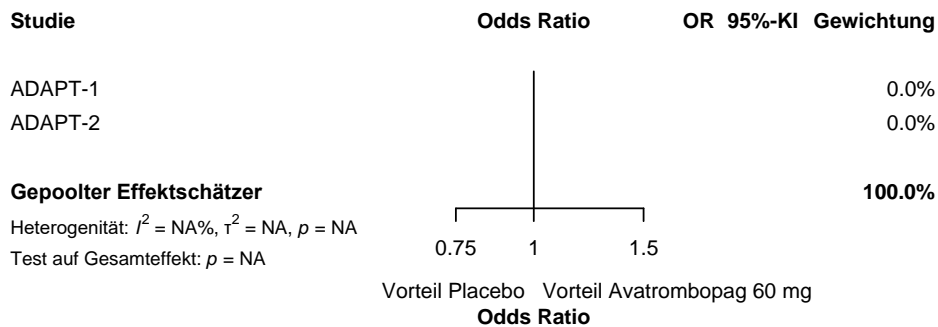
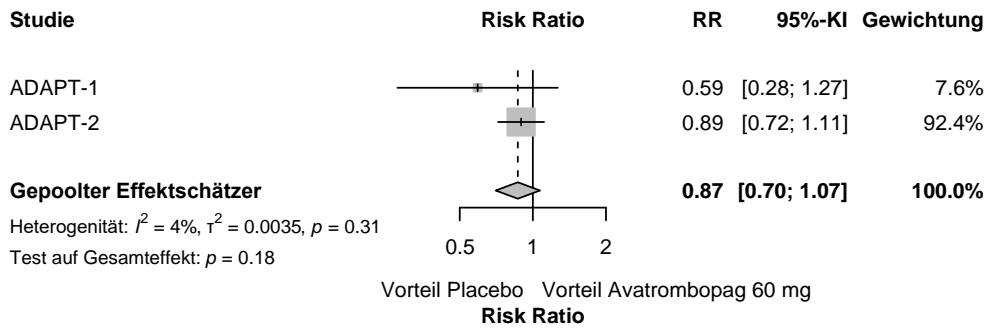
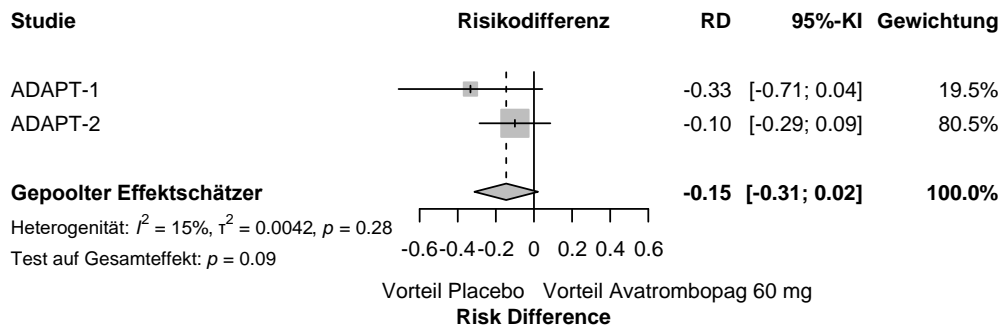
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



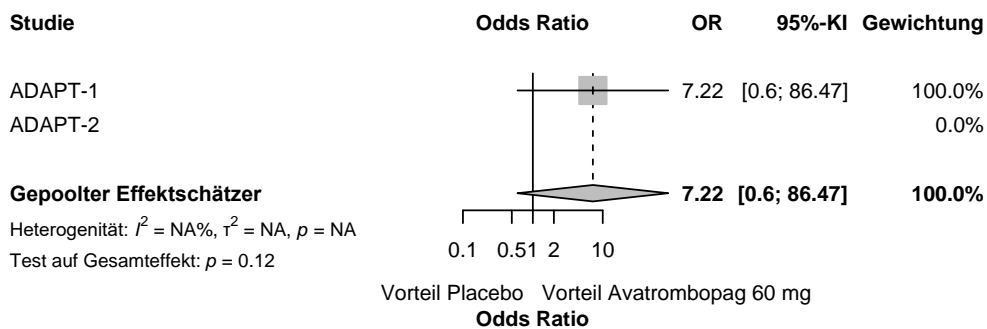
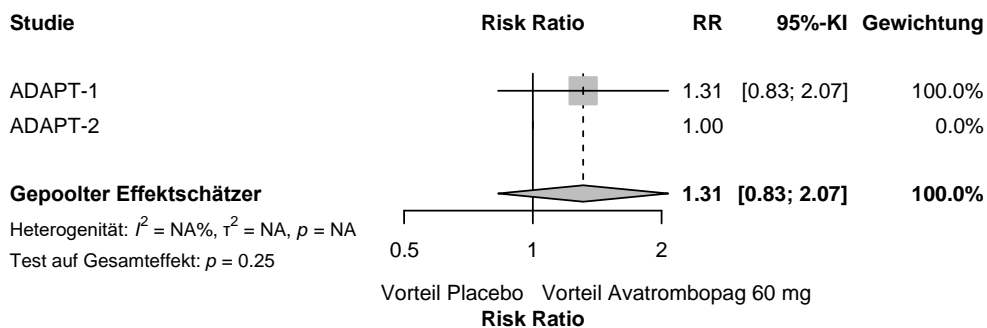
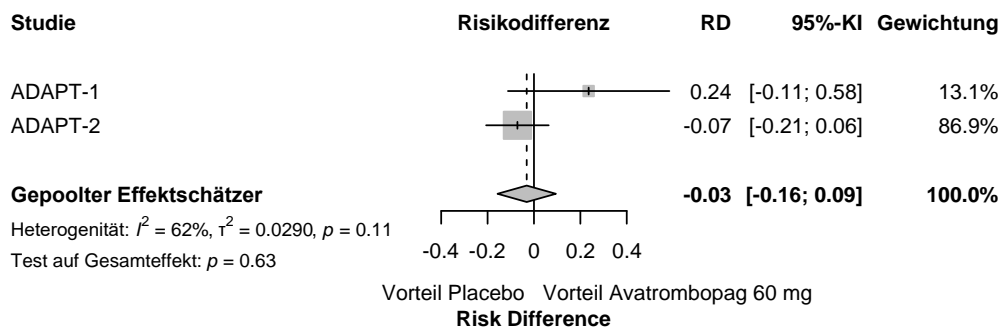
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



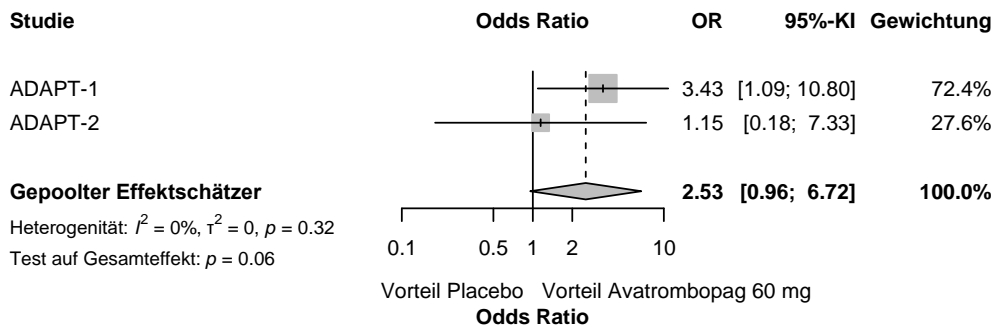
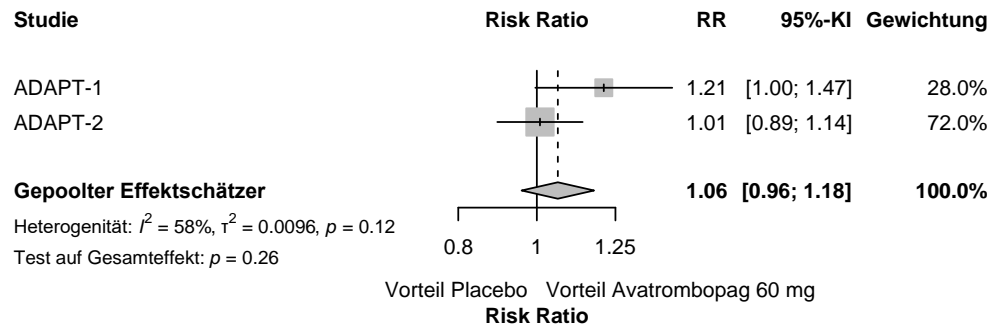
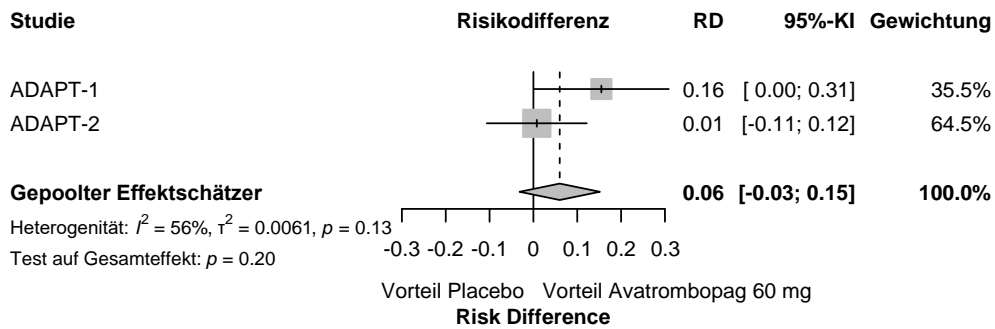
Krankheitsursache: NASH



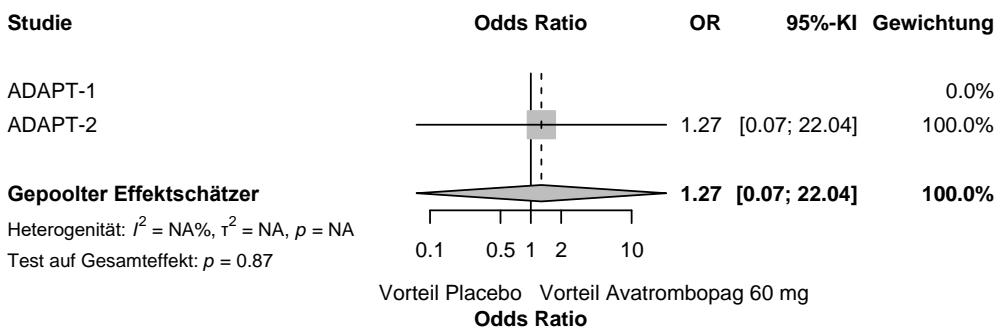
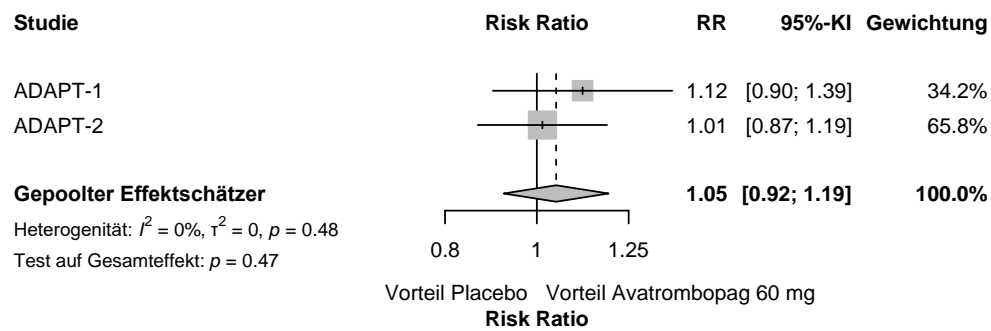
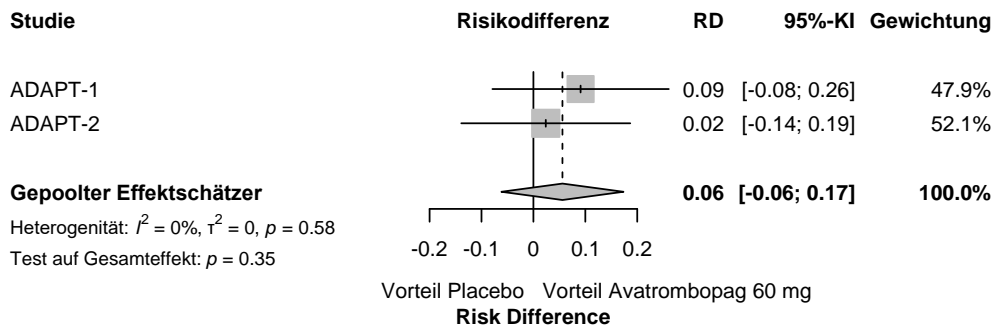
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein



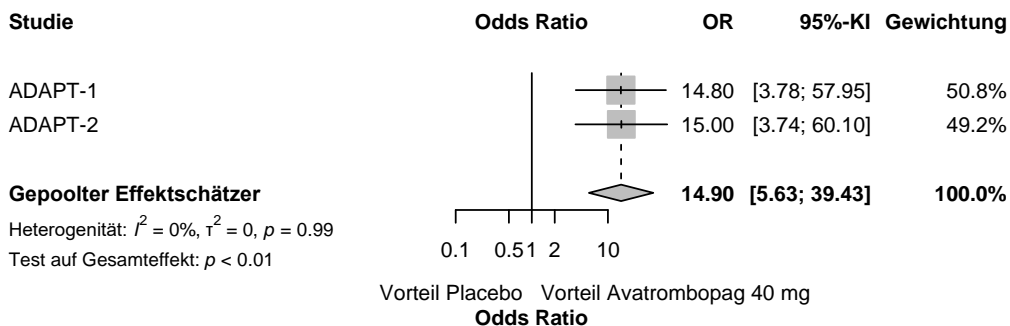
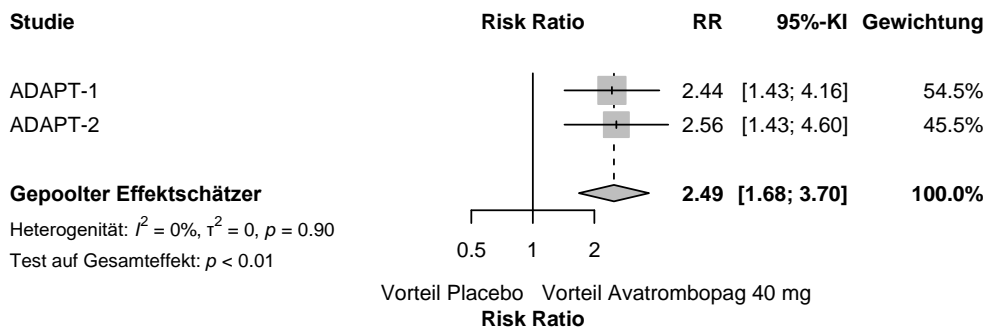
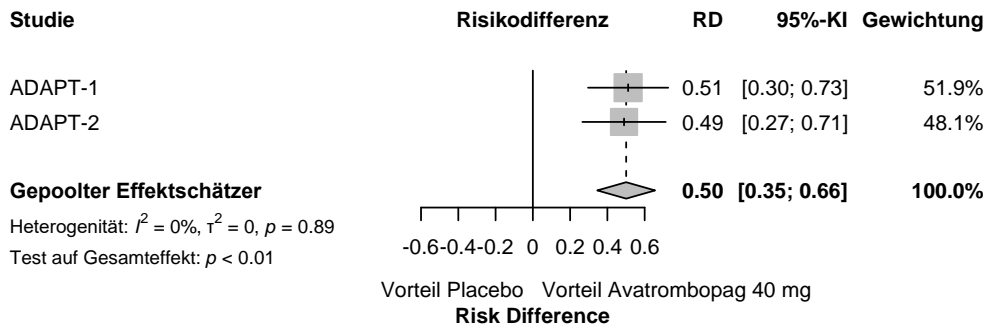
HCC-Status: ja



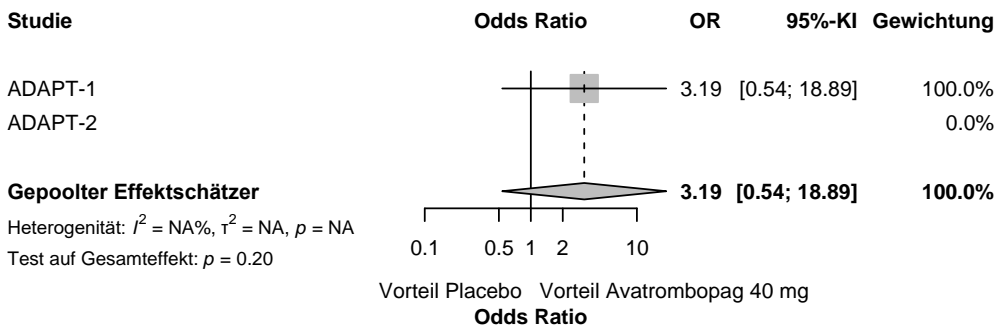
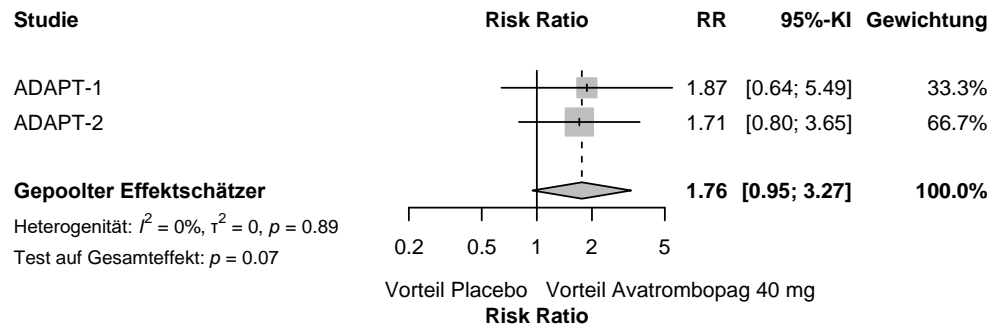
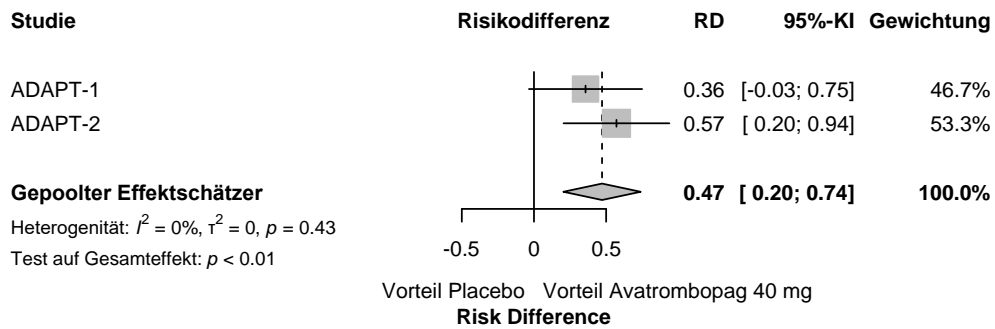
4.10.2 Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

4.10.2.1 Anteil der Studienteilnehmer, die weder eine Thrombozytentransfusion noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten

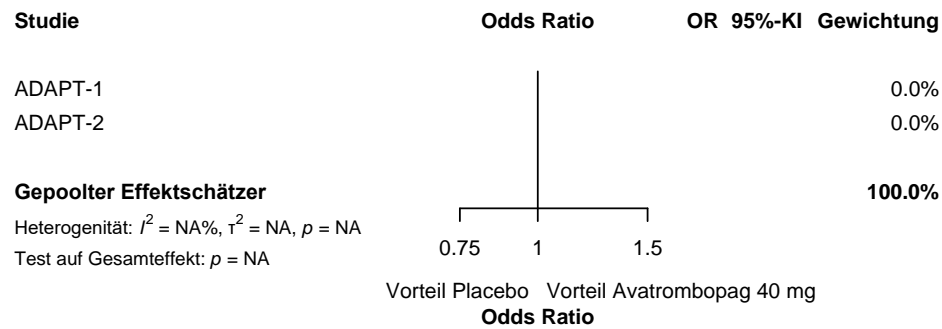
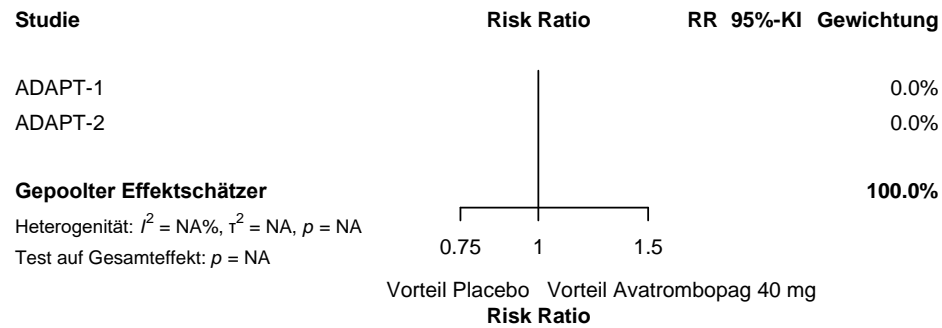
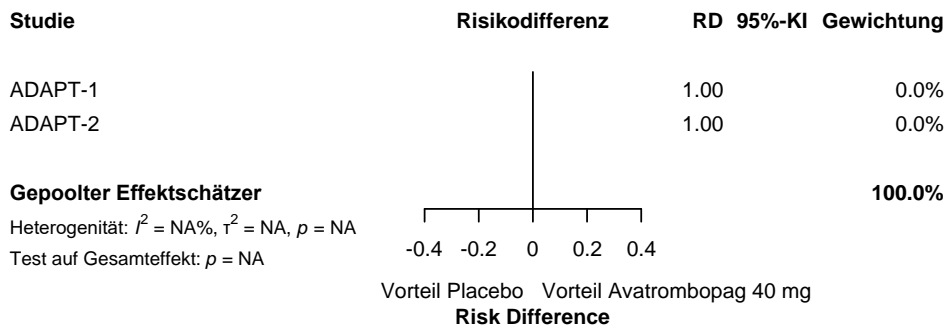
Alter: < 65 Jahre



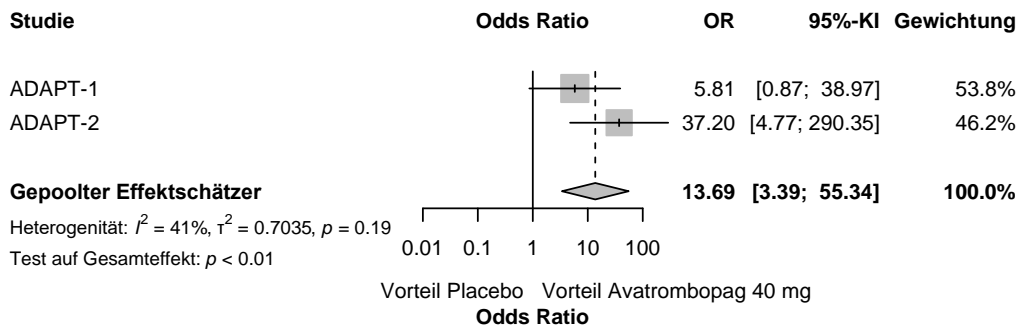
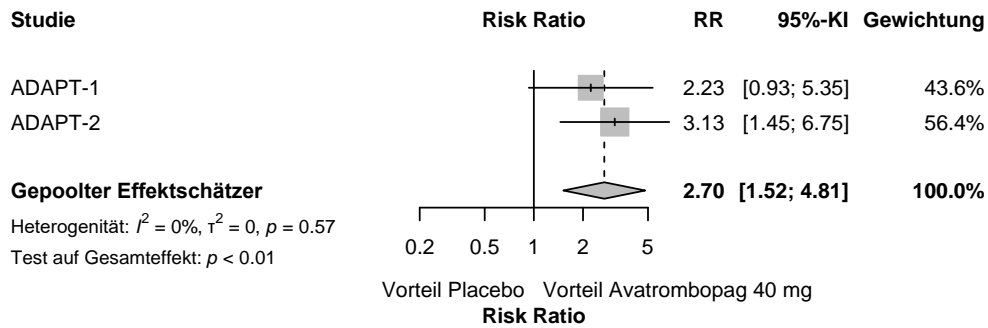
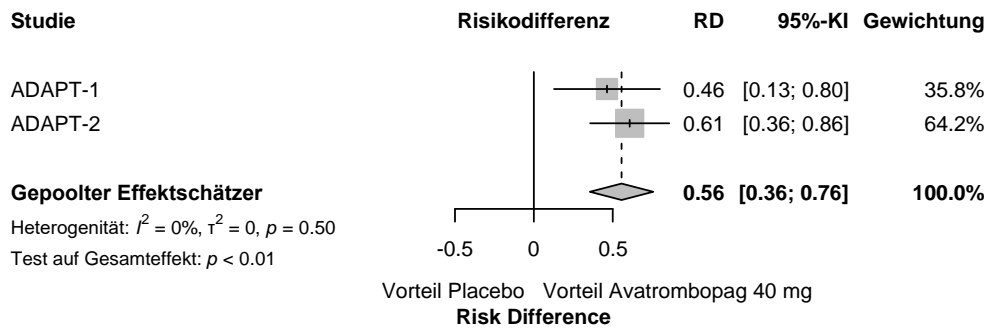
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



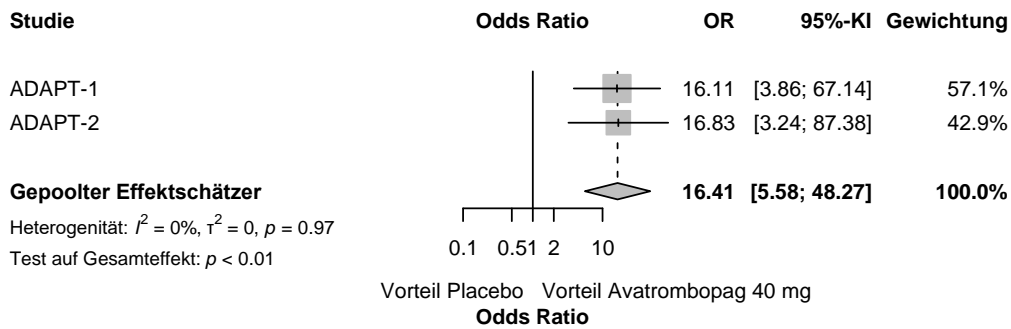
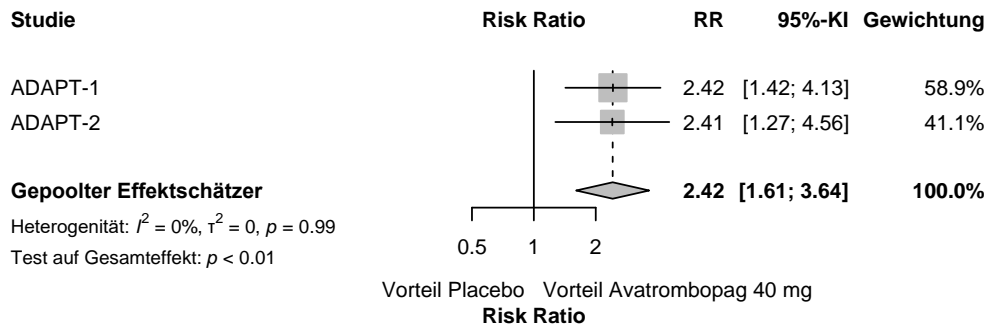
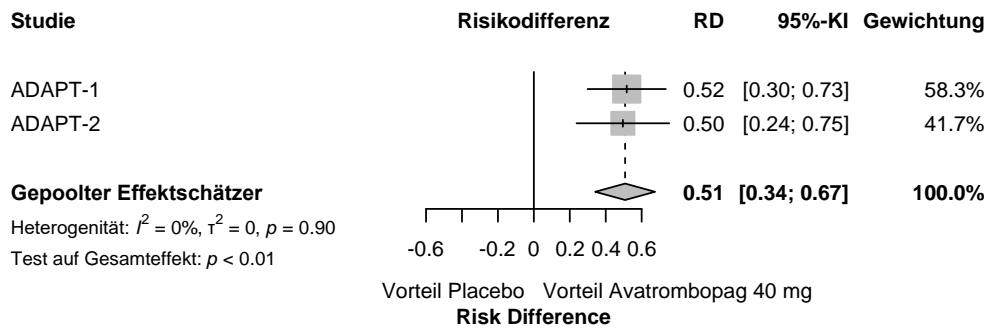
Alter: ≥ 75 Jahre



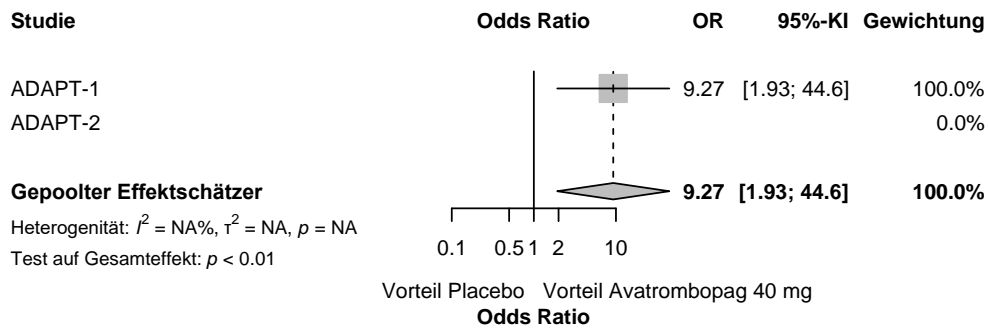
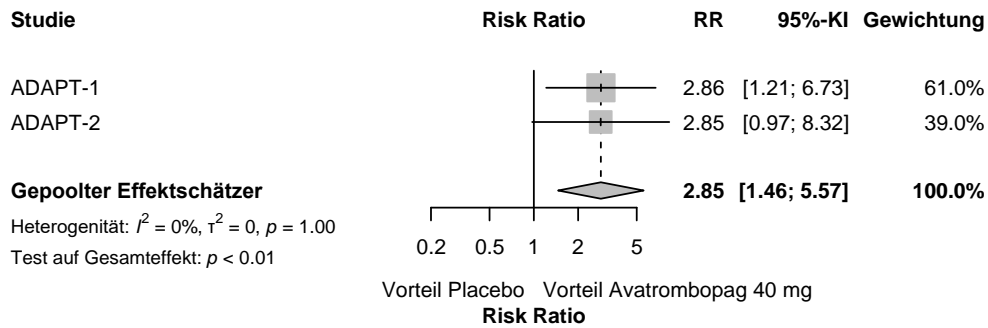
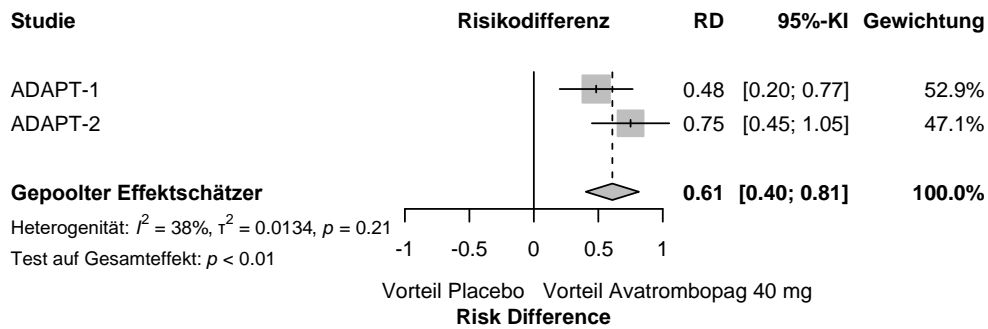
Geschlecht: weiblich



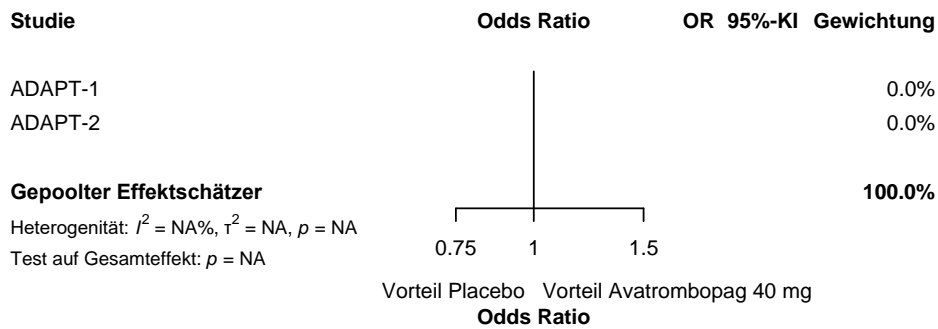
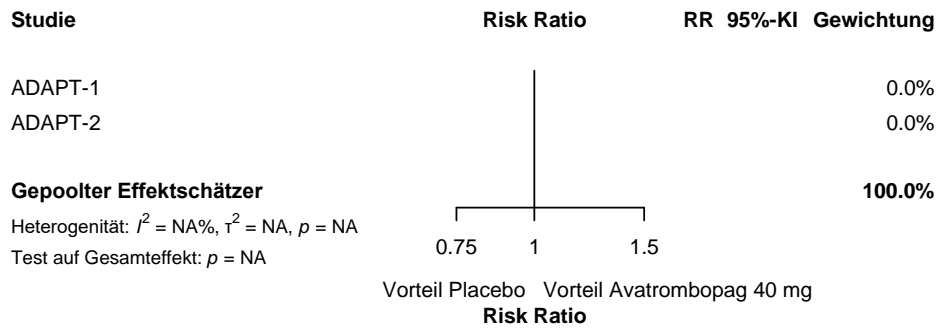
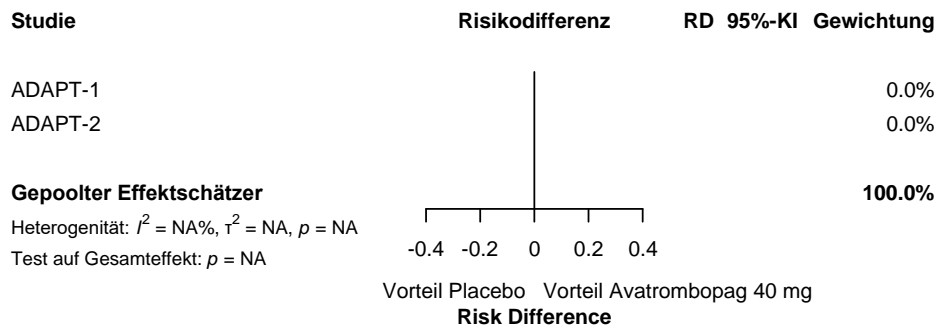
Geschlecht: männlich



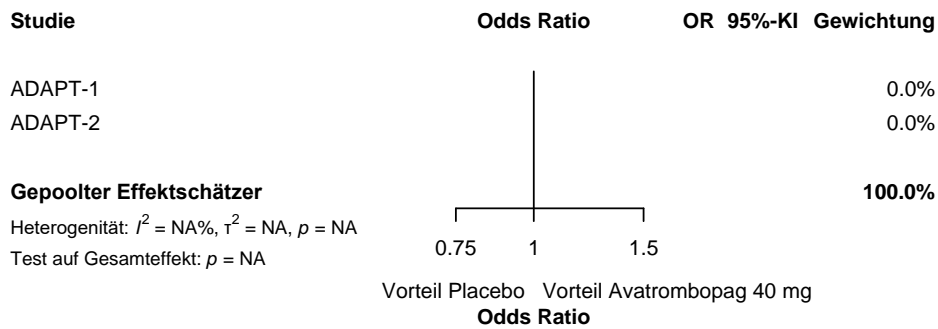
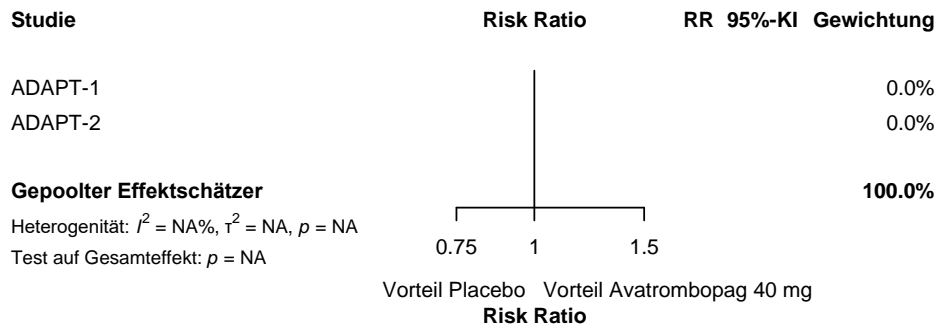
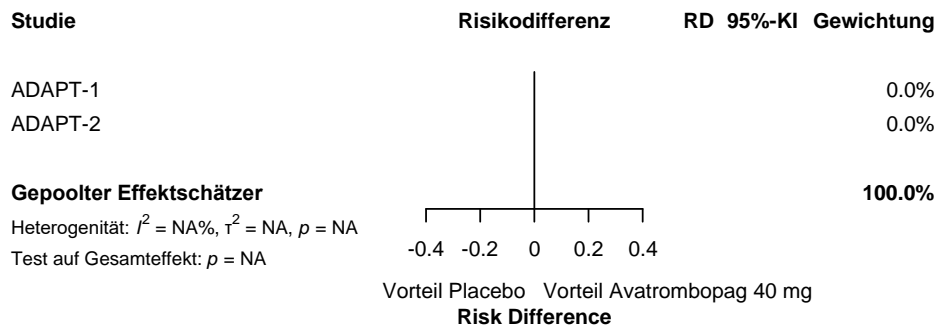
Ethnie: asiatisch



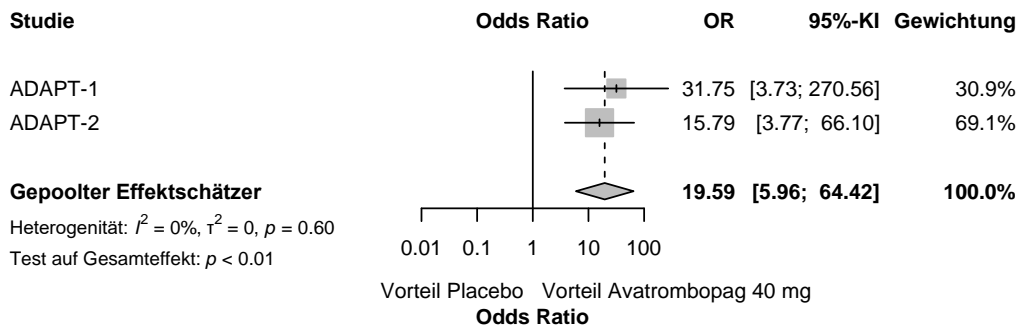
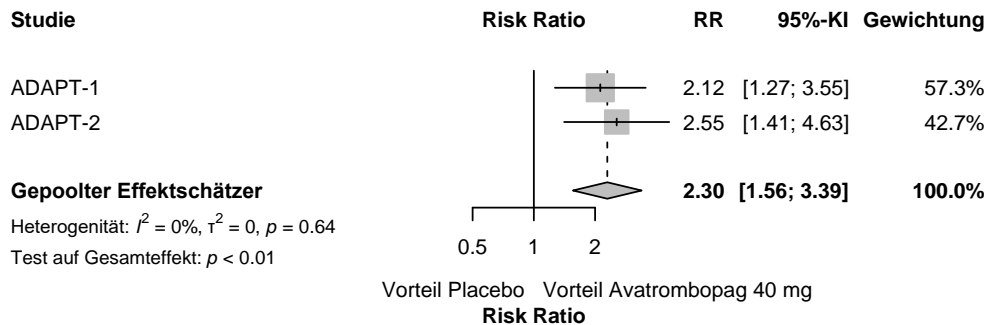
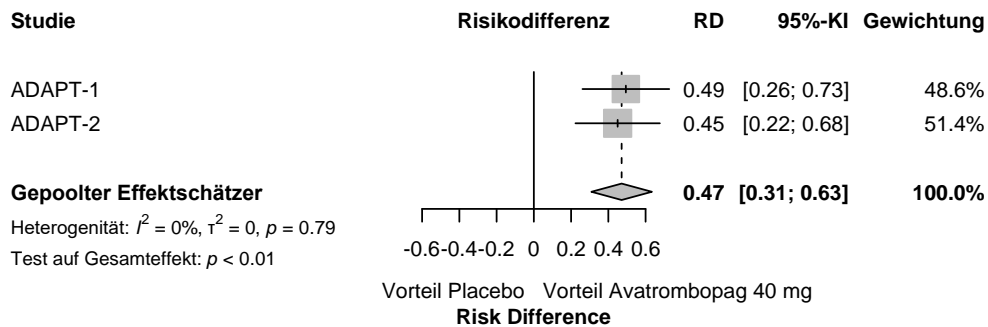
Ethnie: schwarz



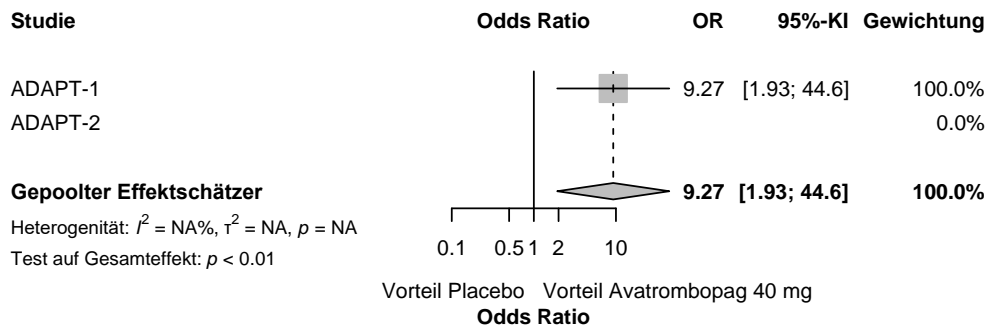
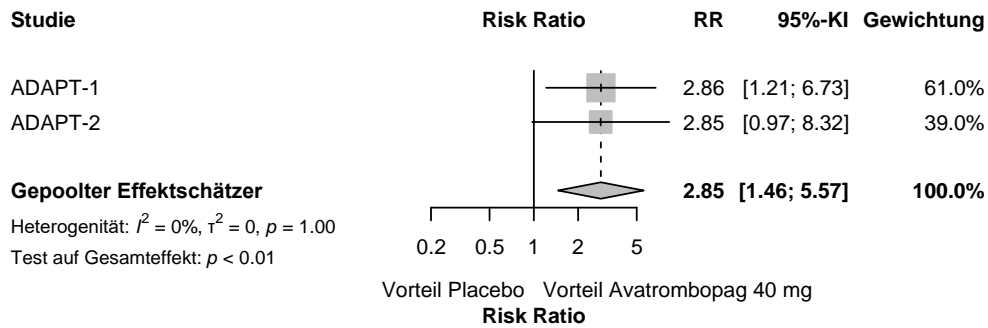
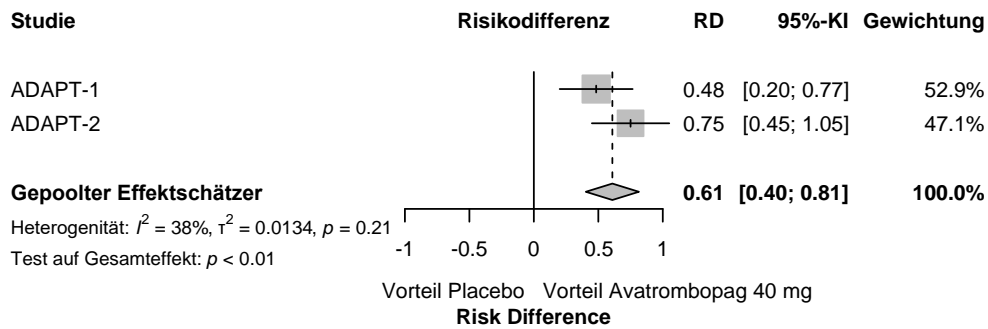
Ethnie: andere



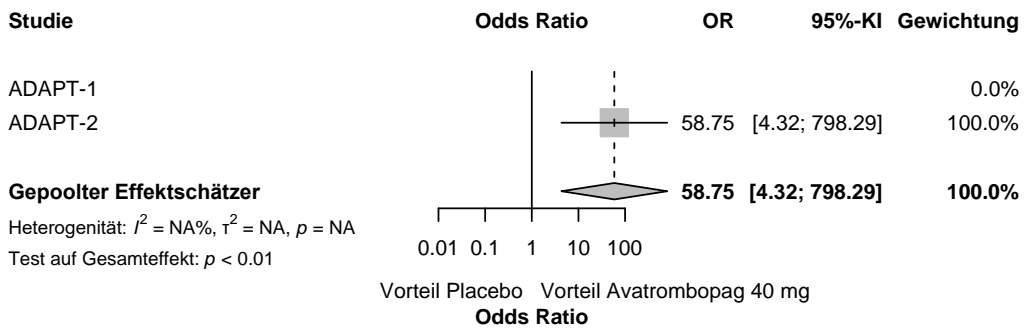
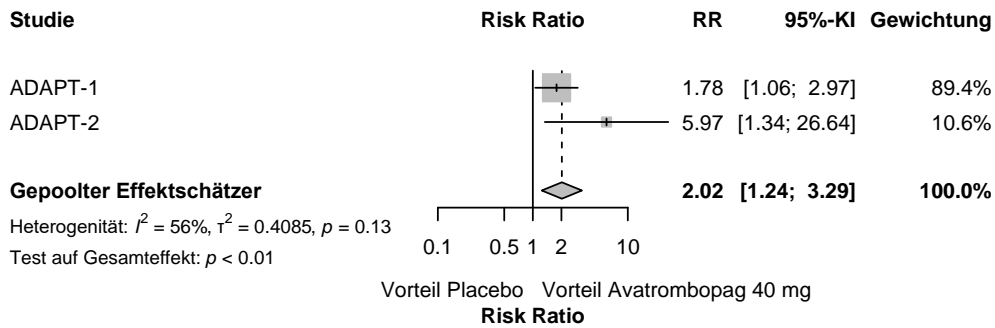
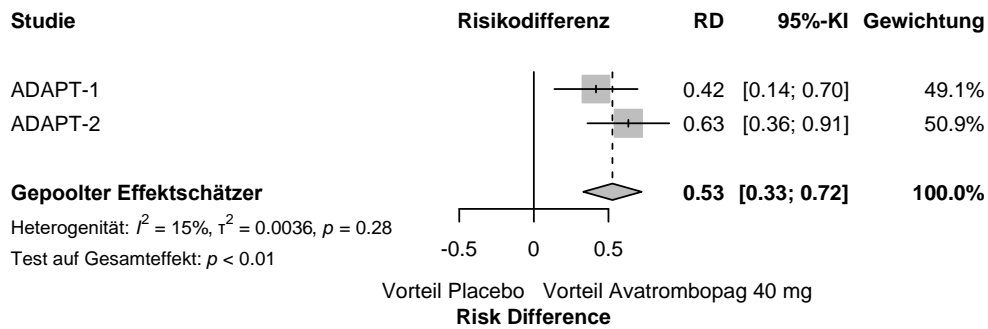
Ethnie: weiß



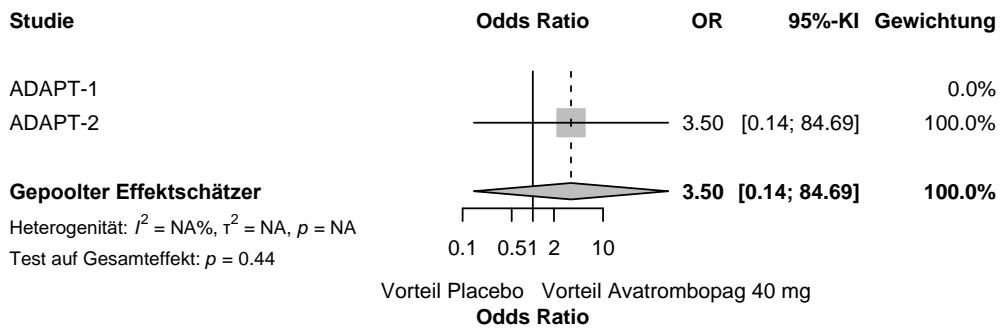
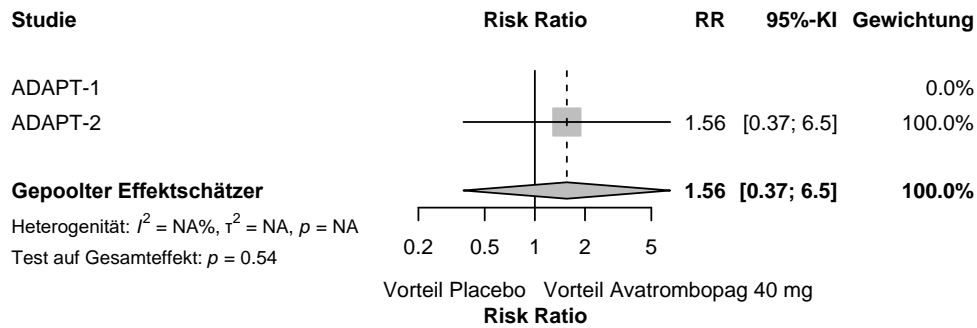
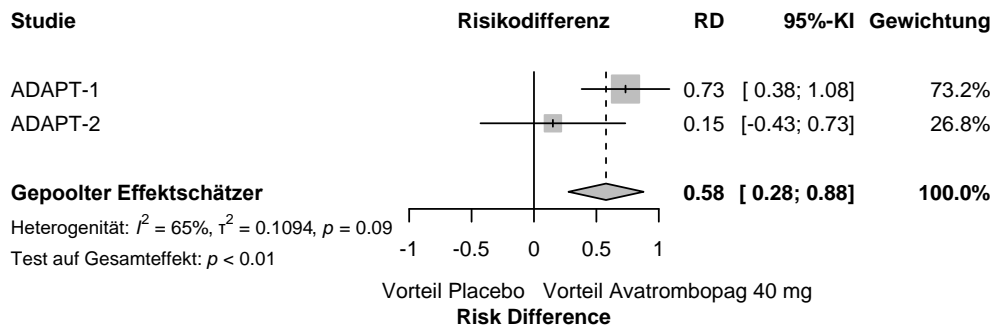
Region: Ostasien



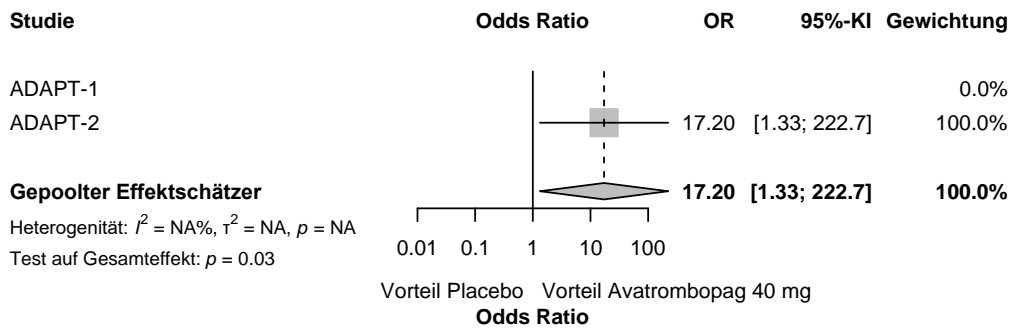
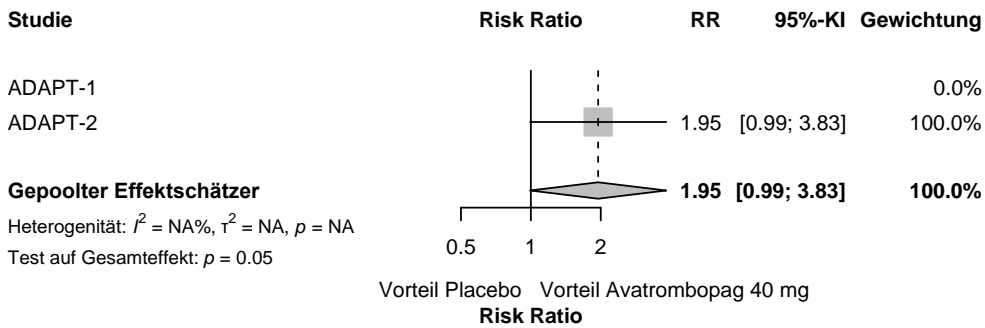
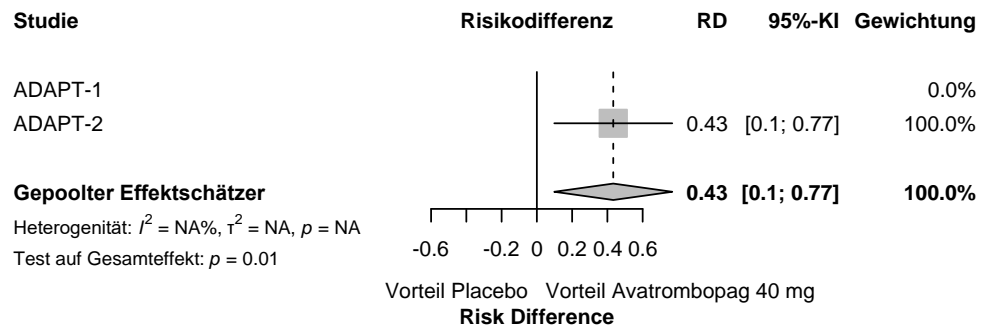
Region: Europa



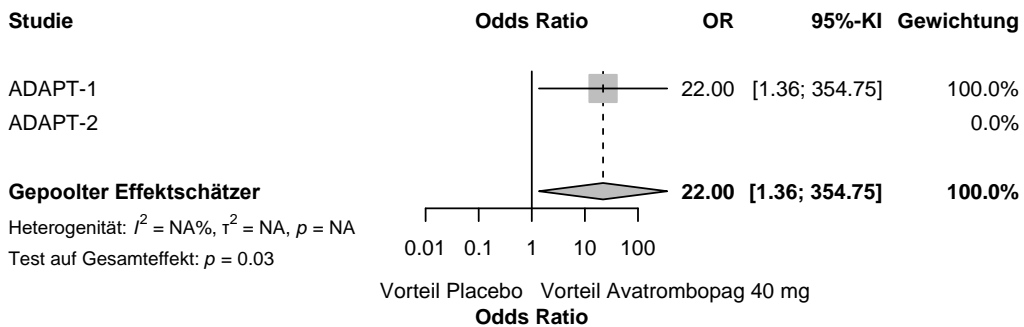
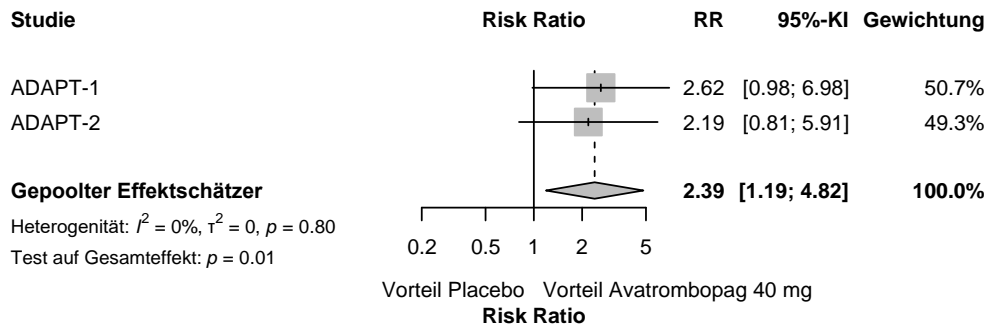
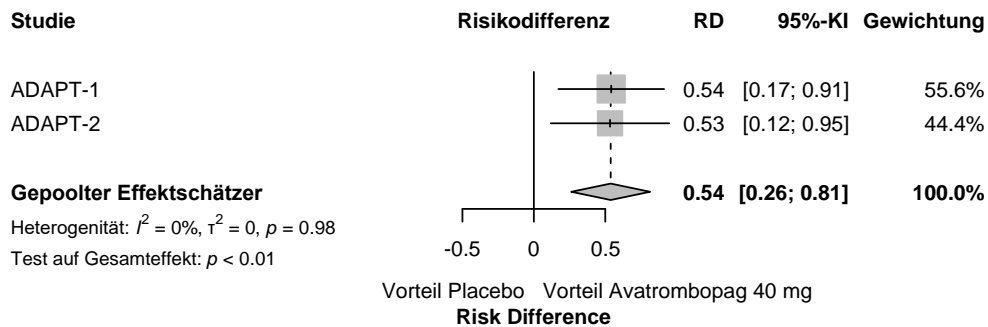
Region: Nordamerika



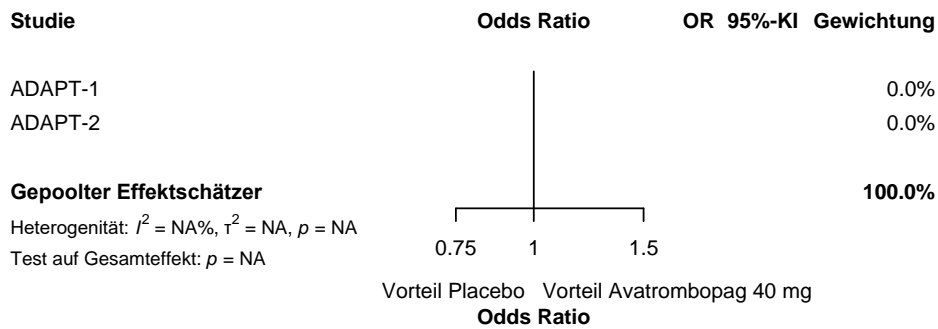
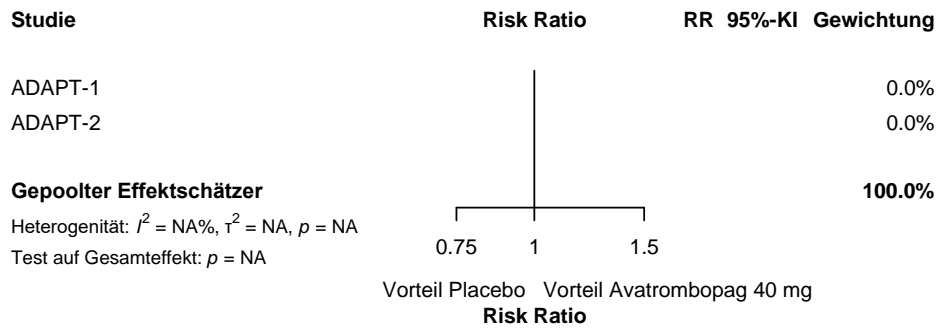
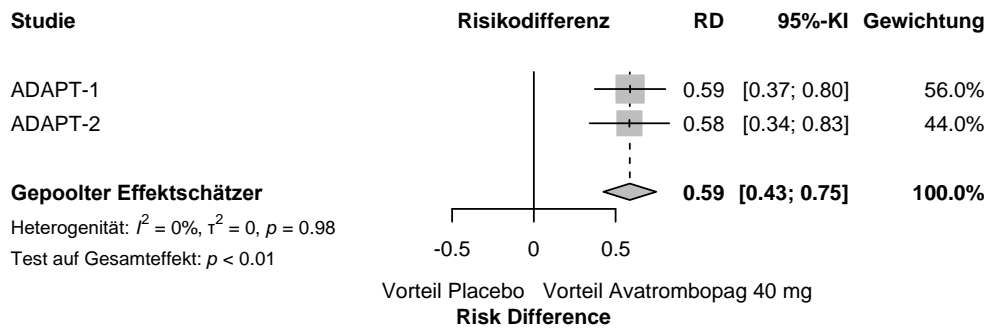
Region: Rest der Welt



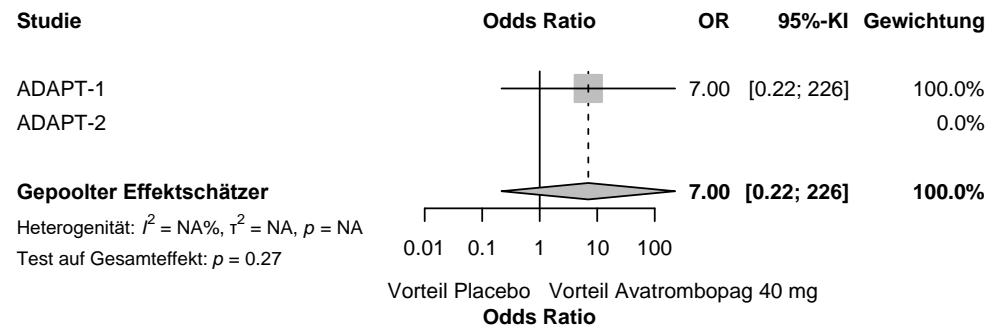
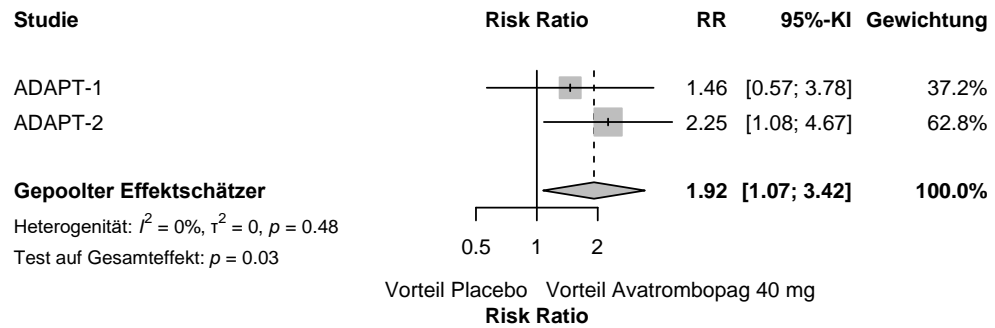
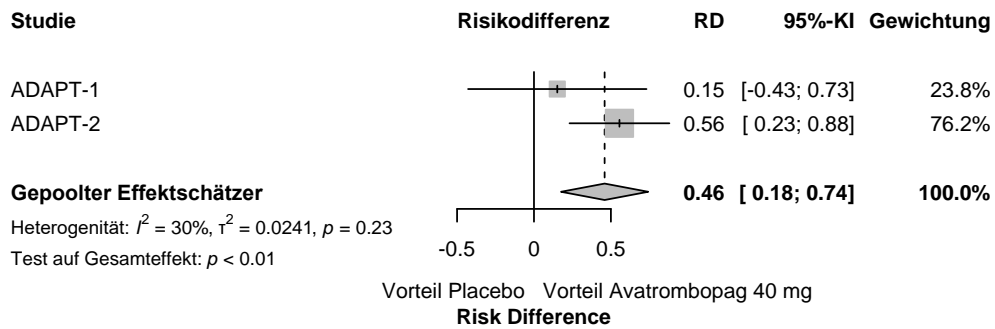
Blutungsrisiko: hoch



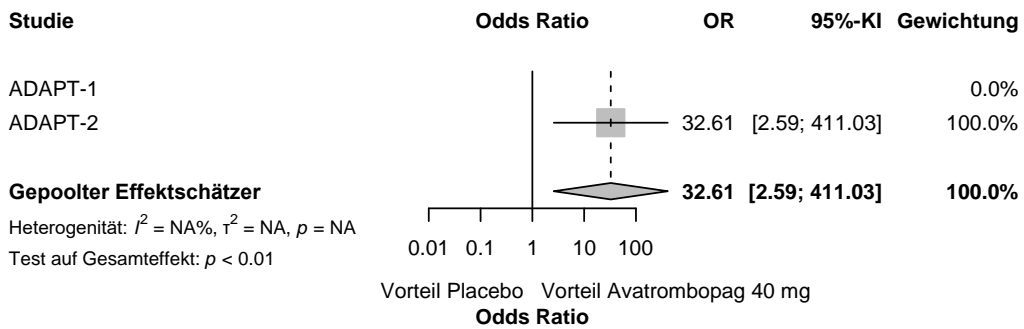
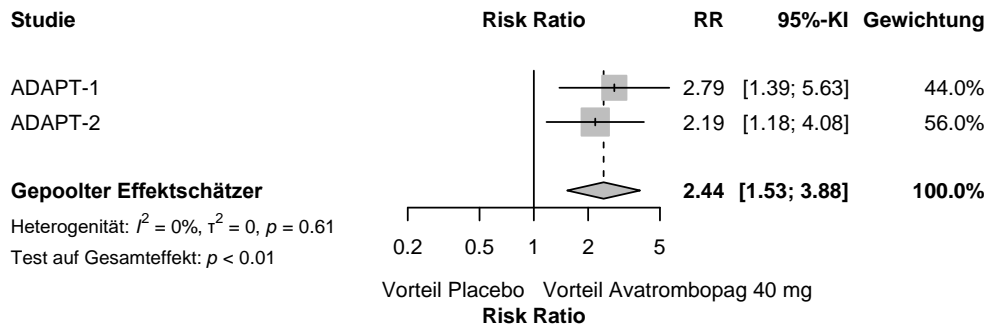
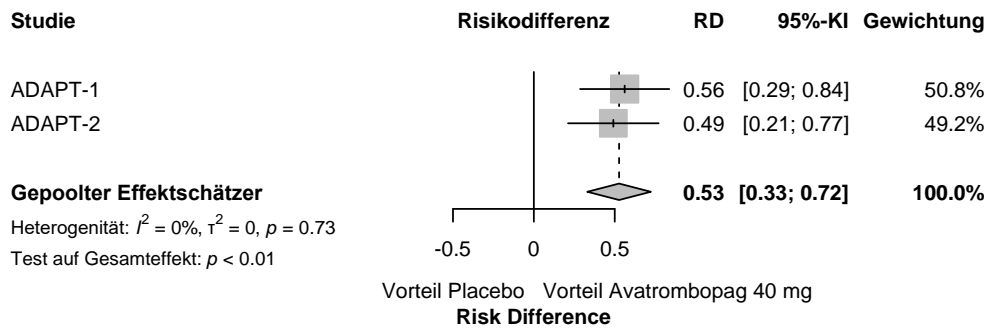
Blutungsrisiko: niedrig



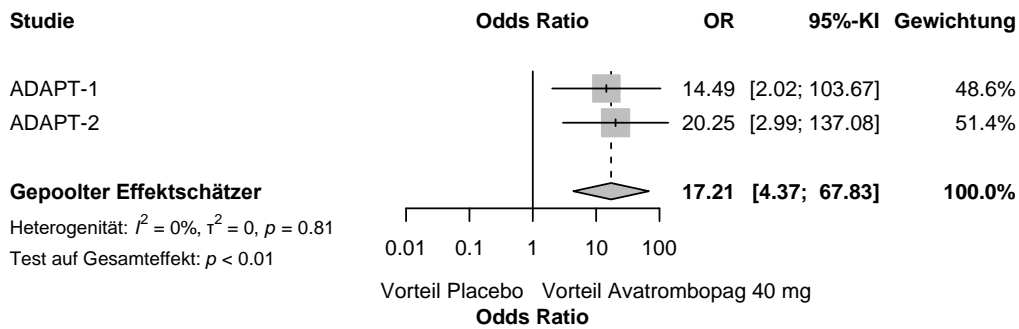
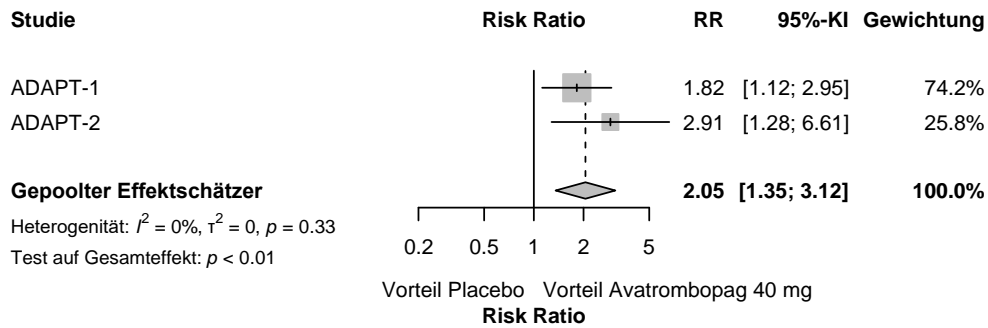
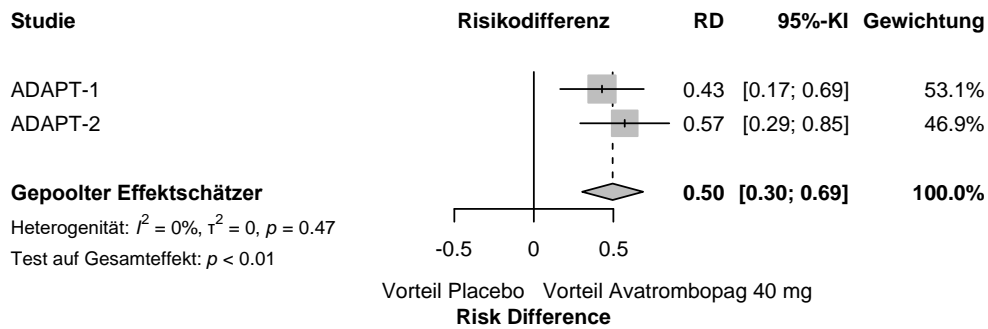
Blutungsrisiko: mittel



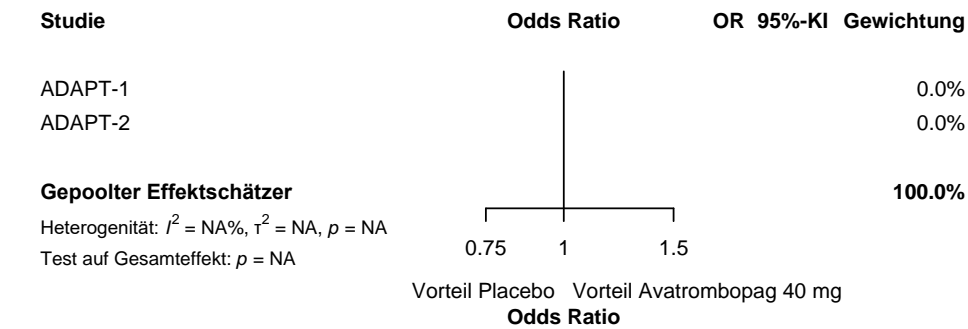
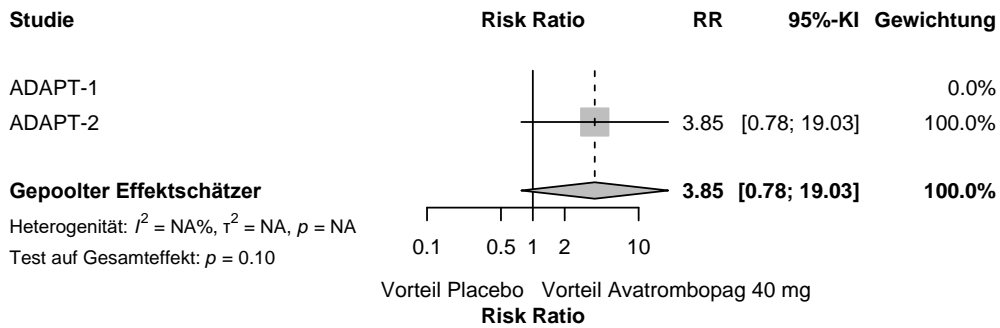
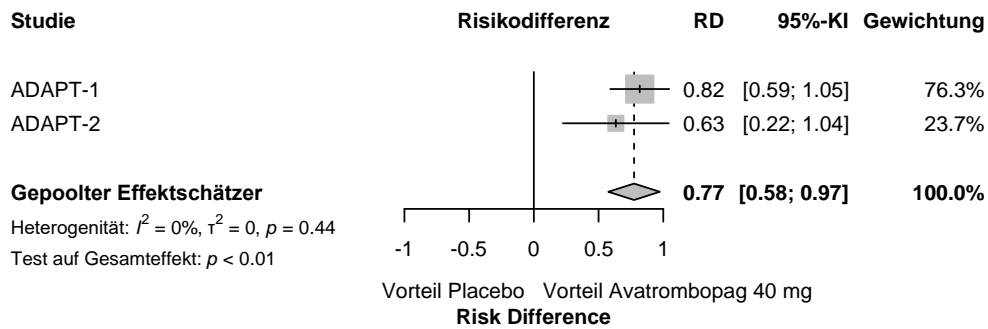
MELD-Score: < 10



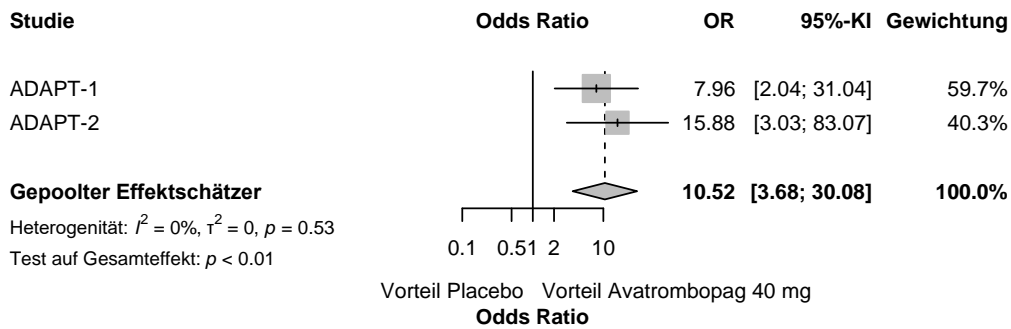
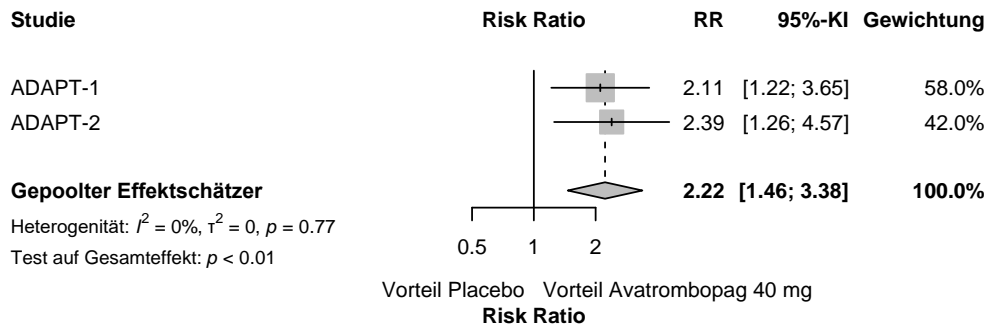
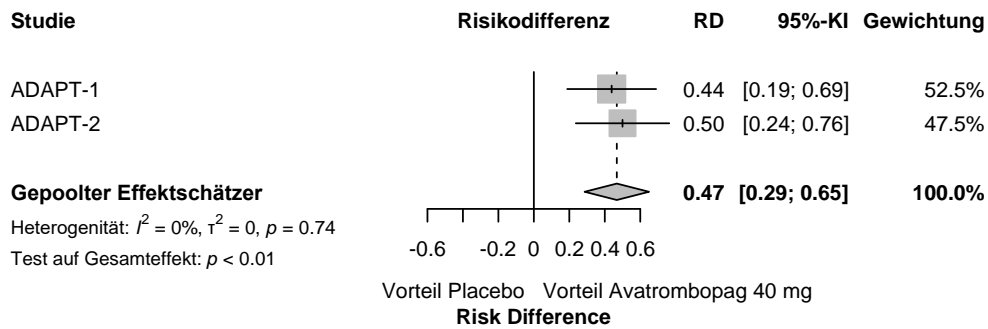
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



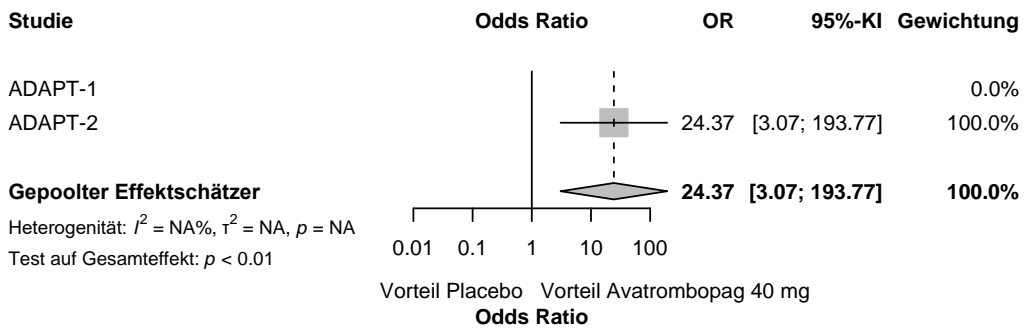
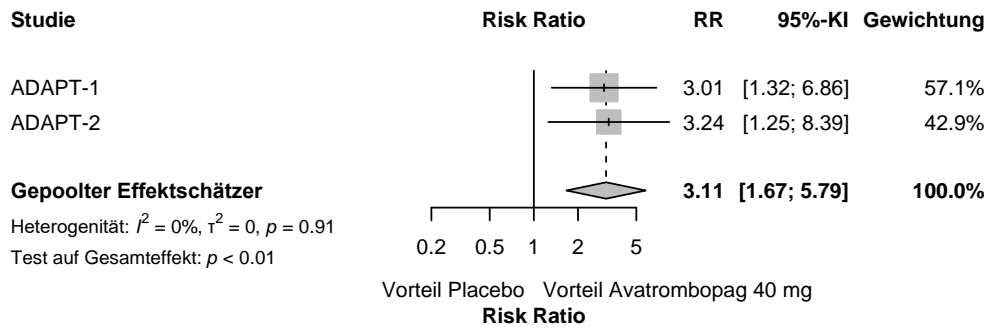
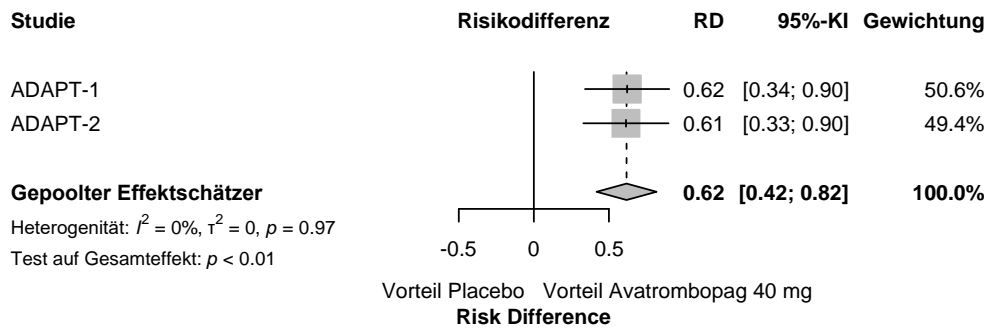
MELD-Score: > 14



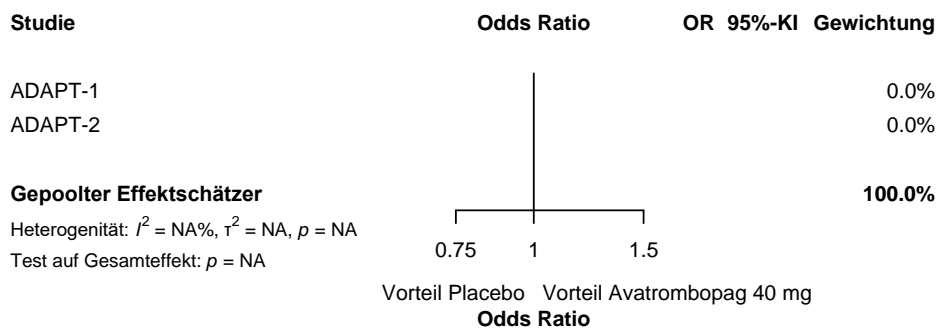
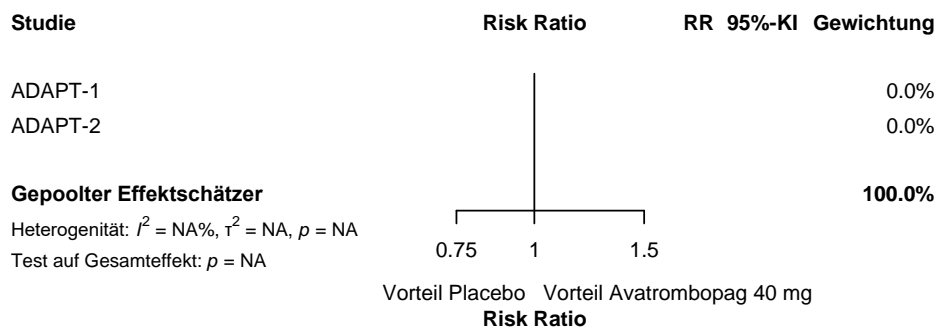
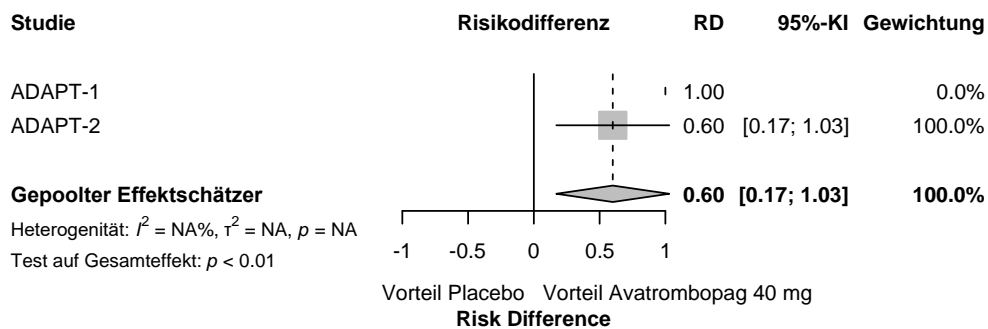
CTP-Stadium: A



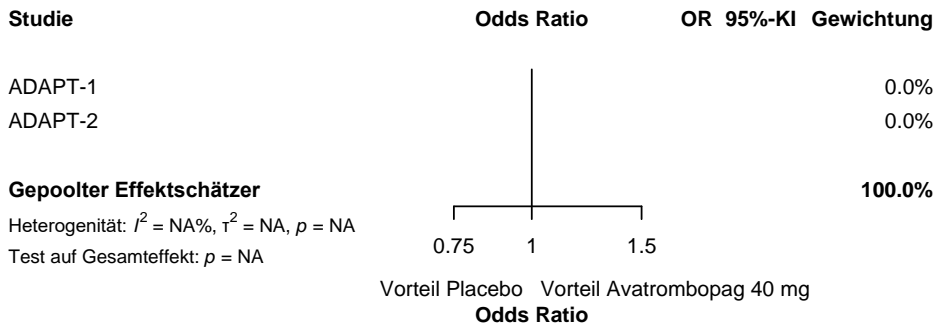
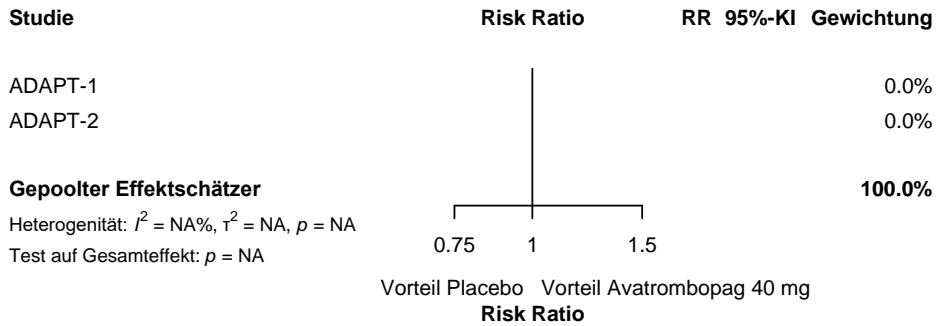
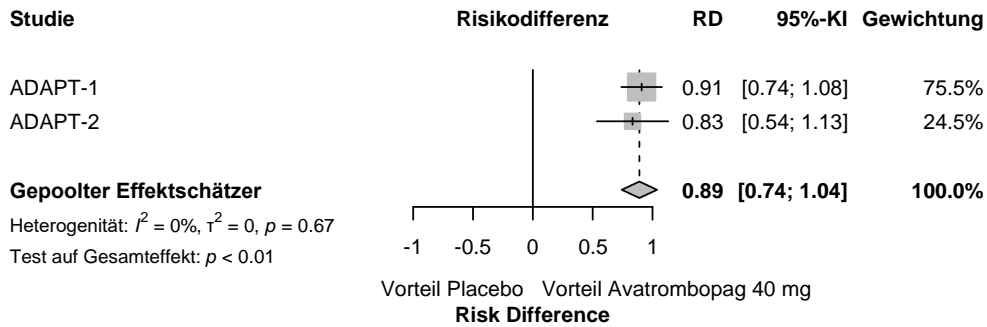
CTP-Stadium: B



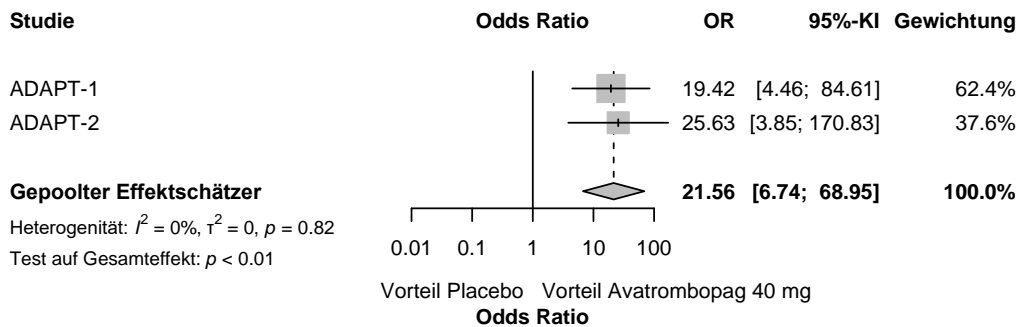
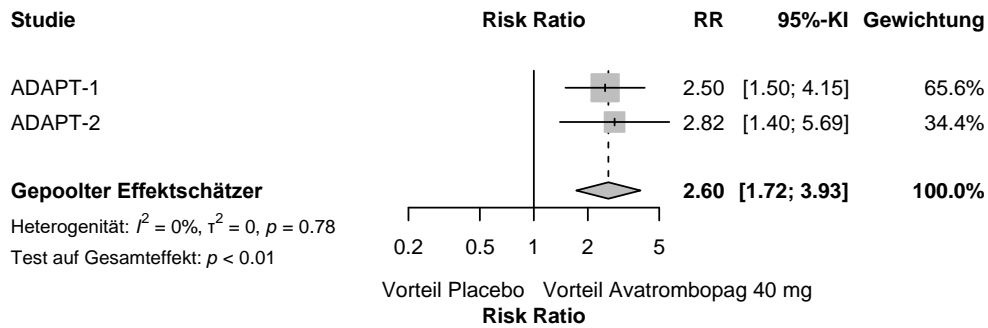
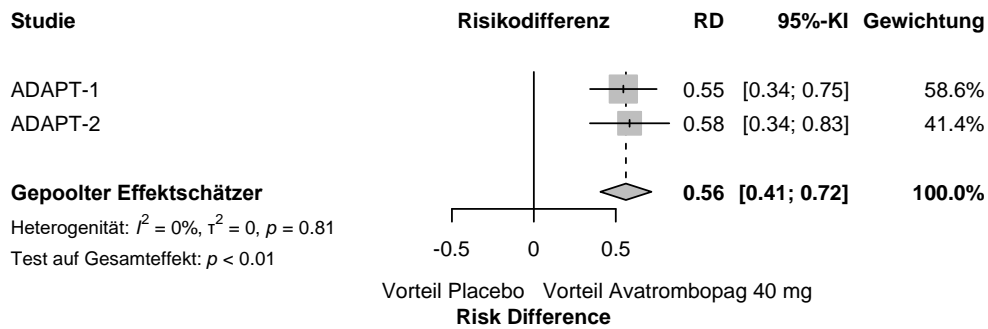
CTP-Stadium: C



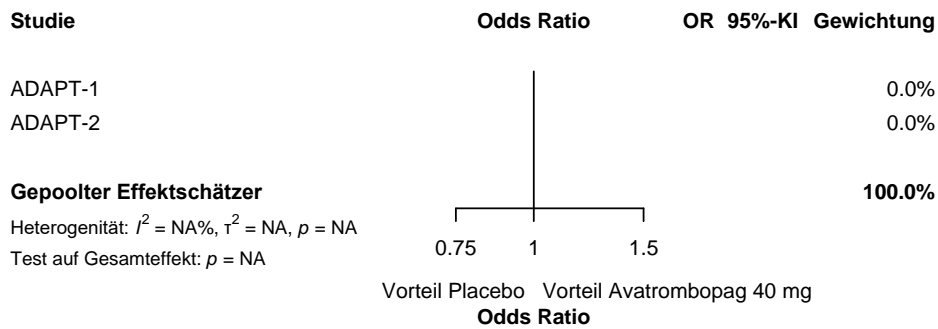
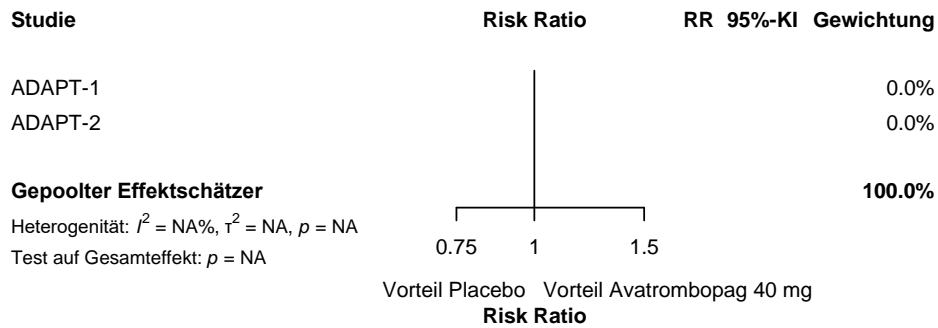
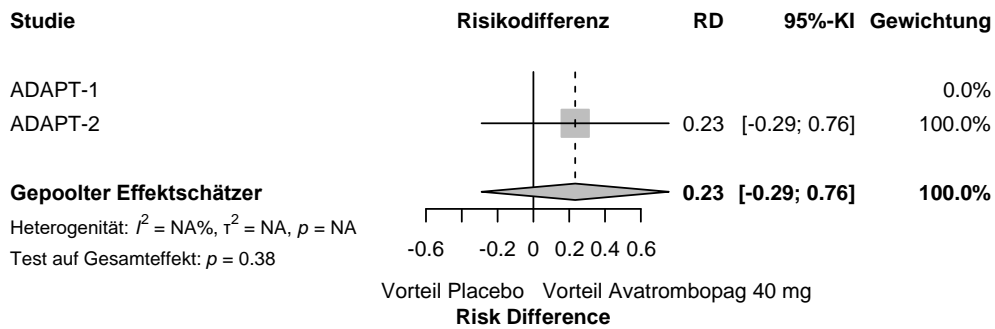
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



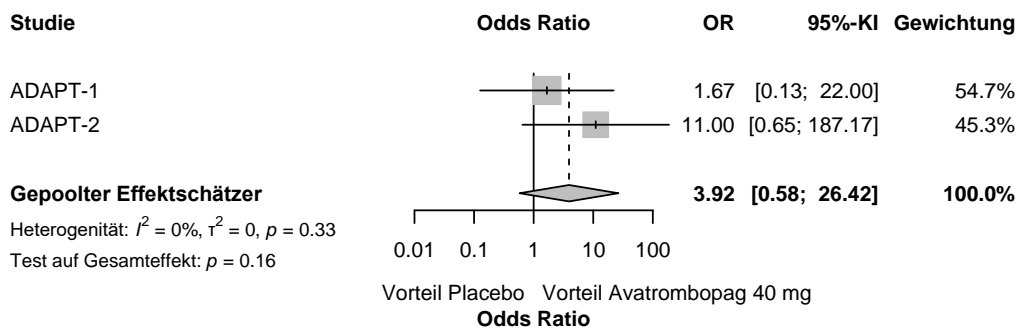
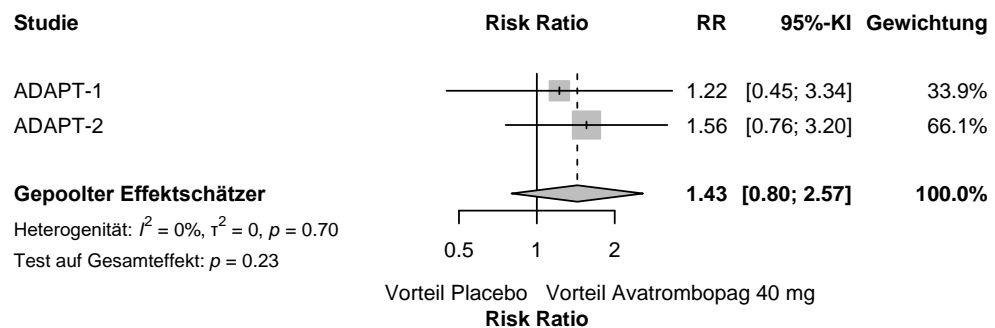
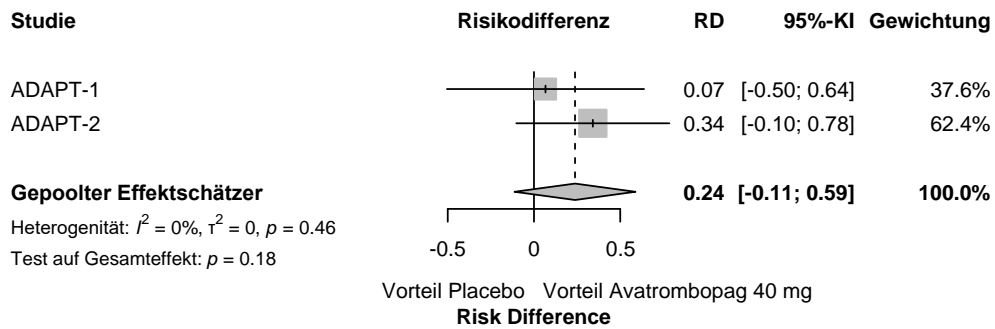
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



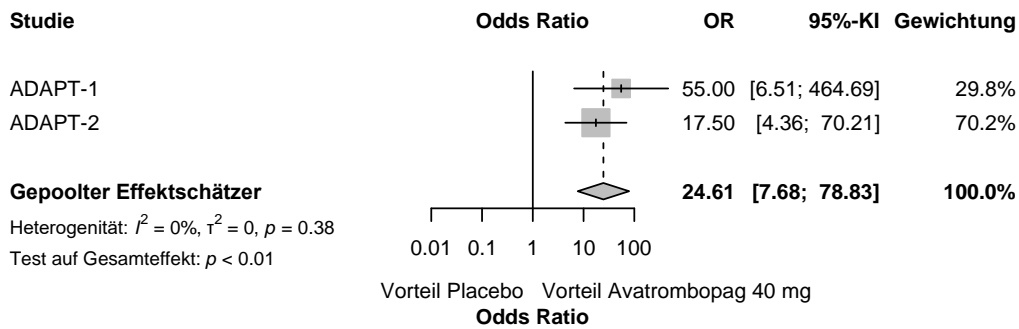
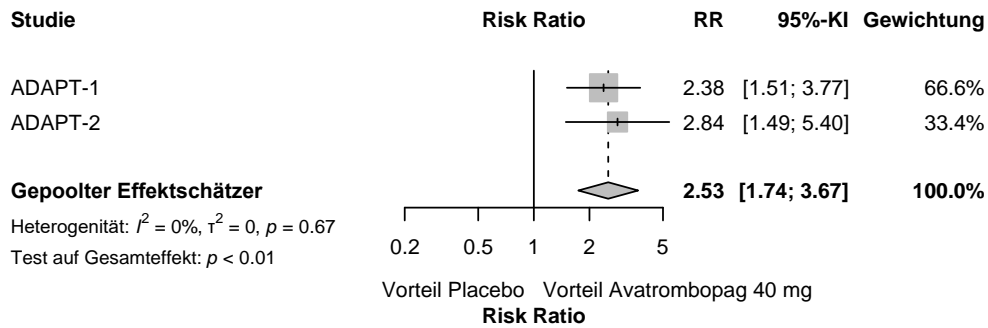
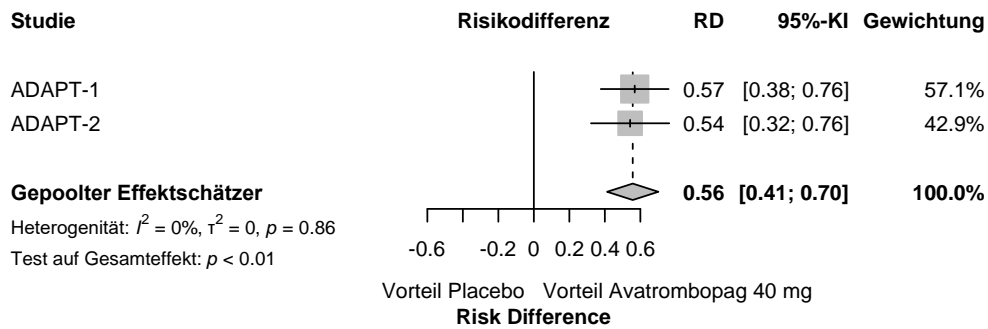
Krankheitsursache: NASH



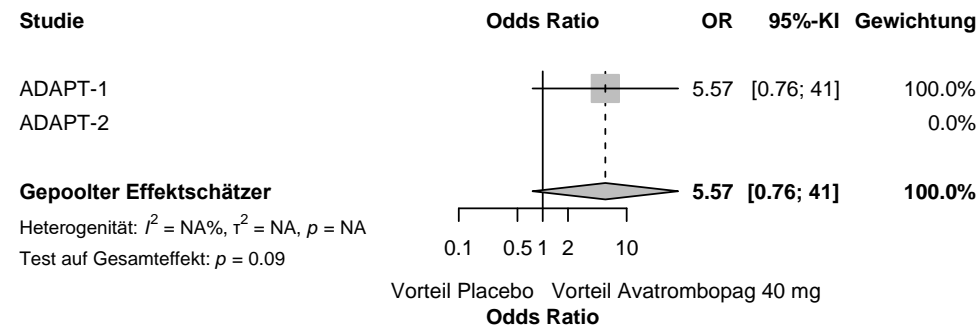
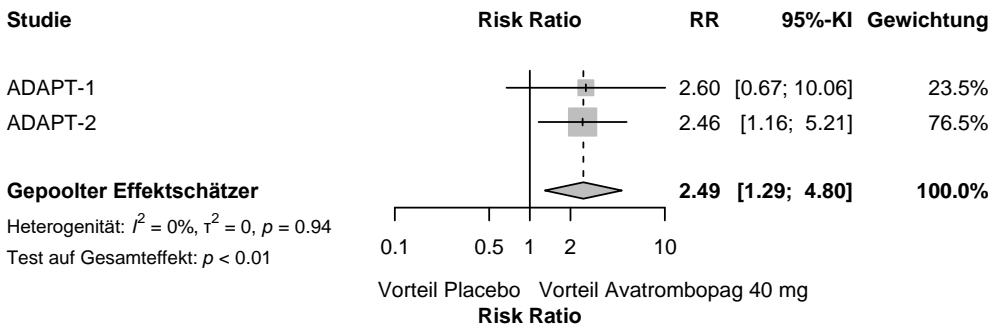
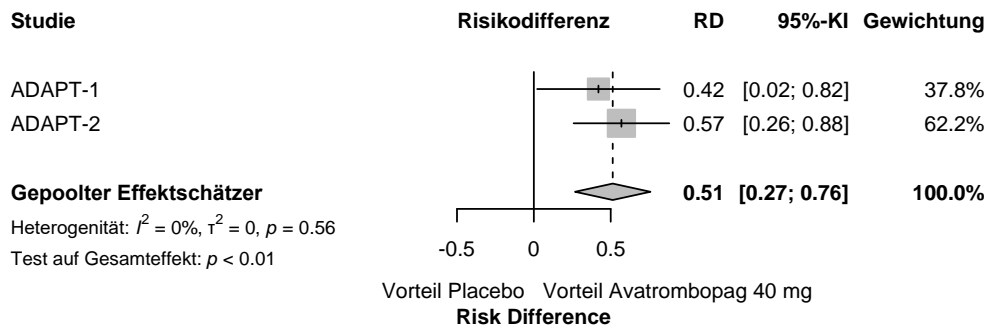
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein

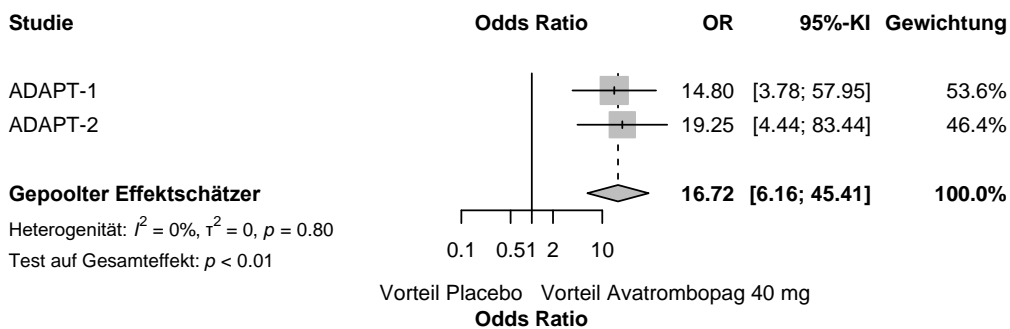
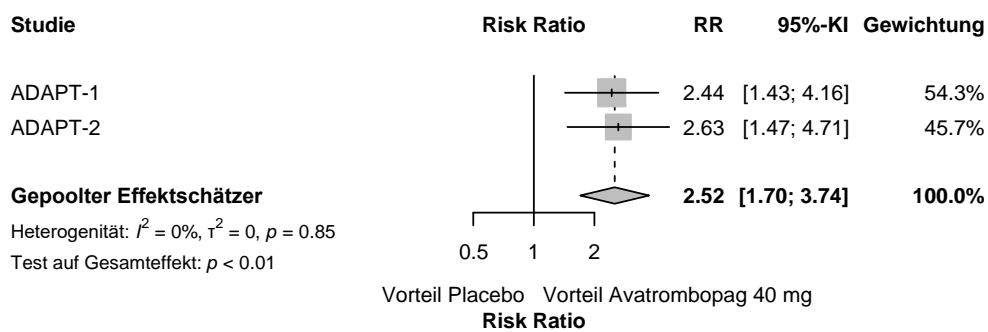
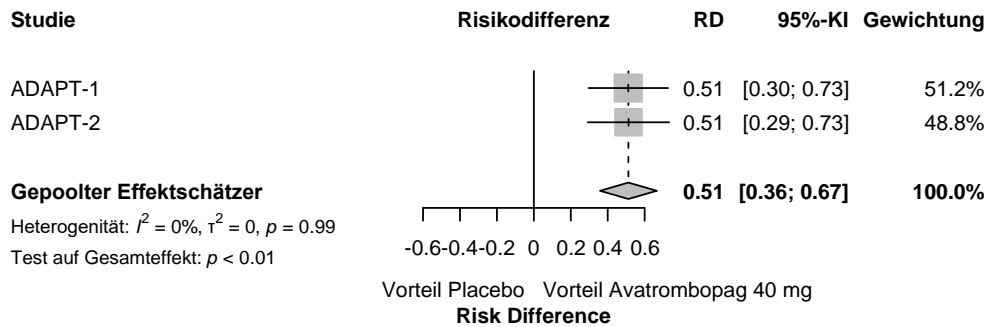


HCC-Status: ja

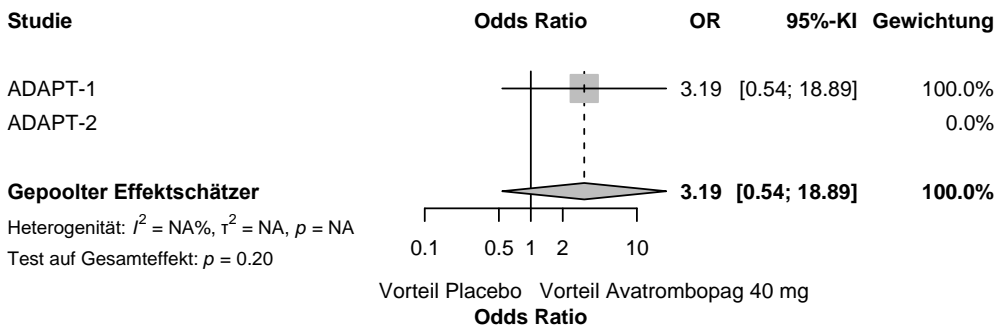
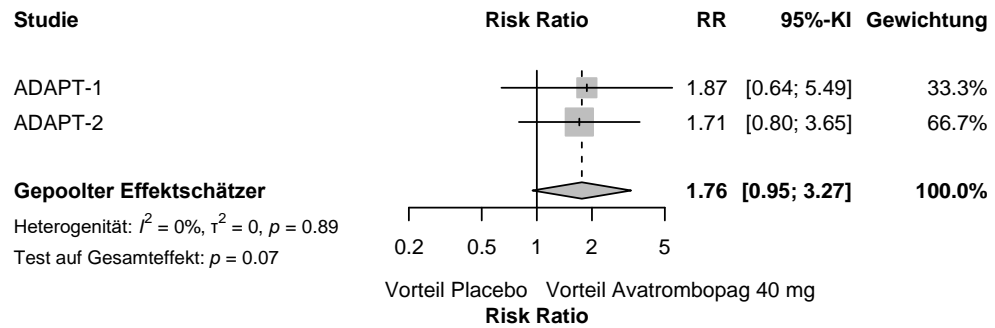
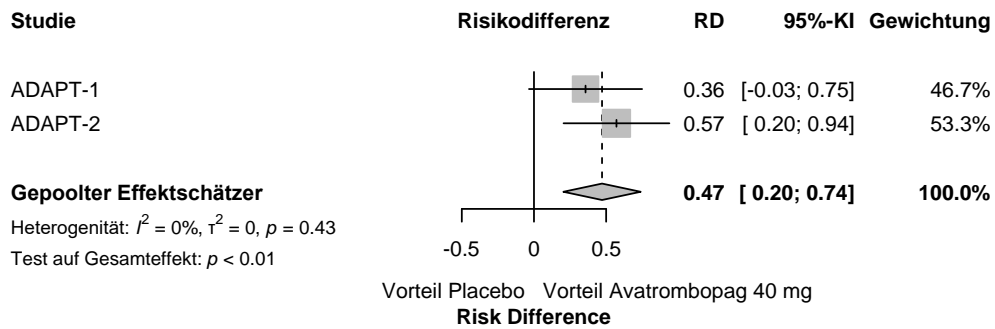


4.10.2.2 Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten

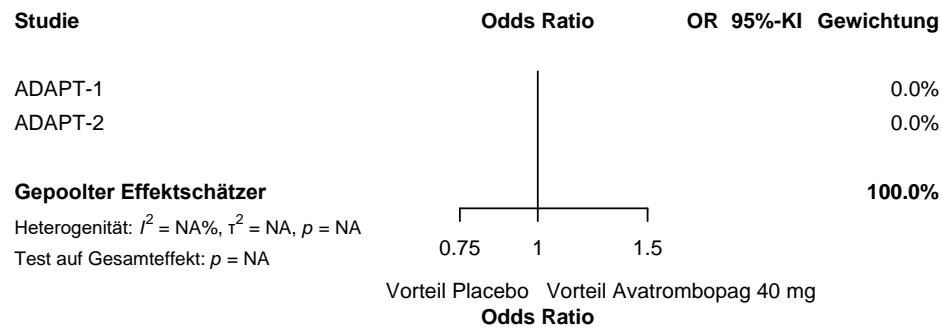
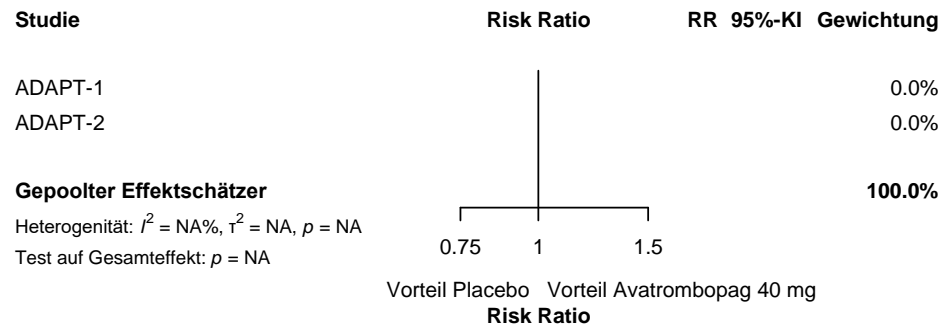
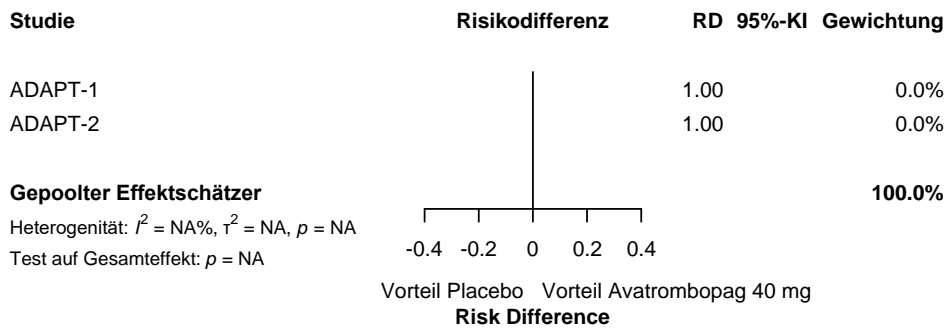
Alter: < 65 Jahre



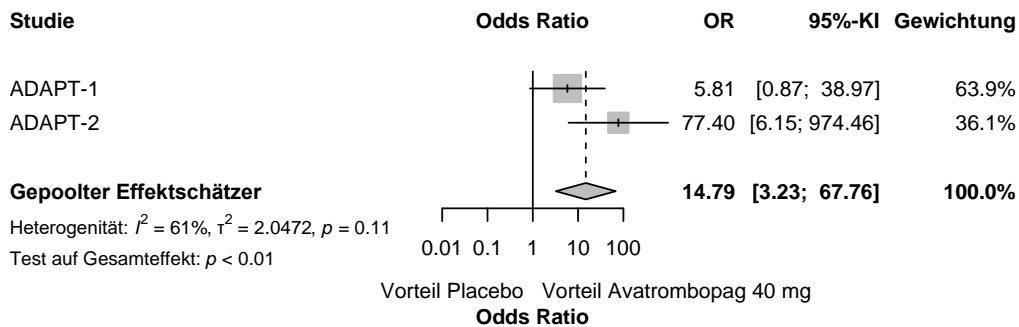
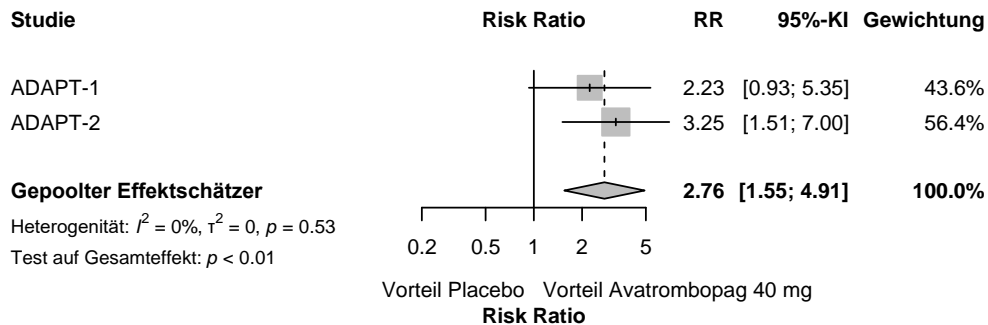
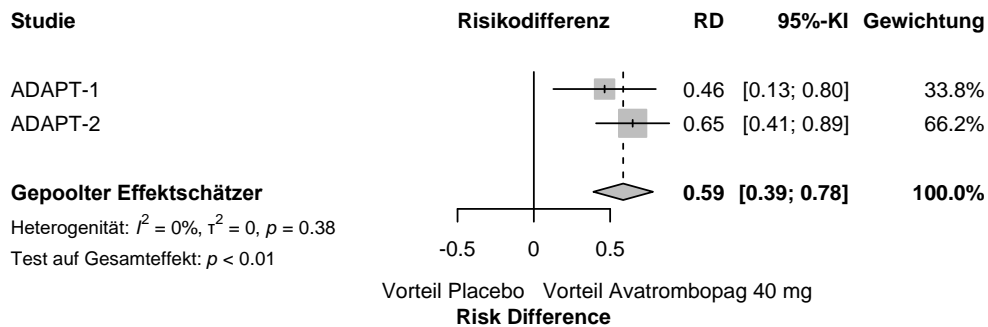
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



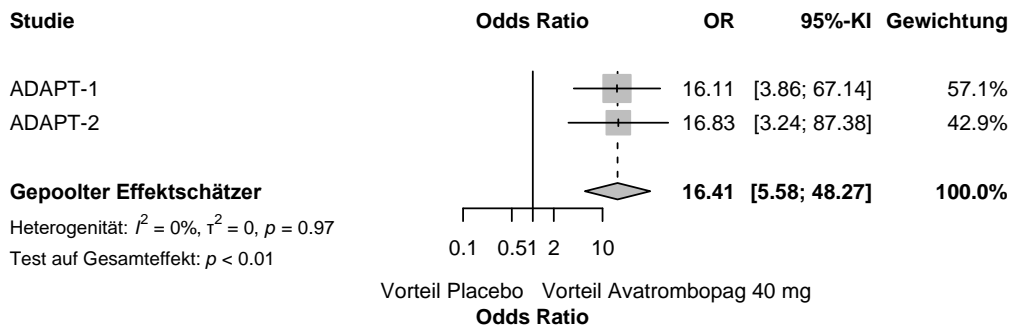
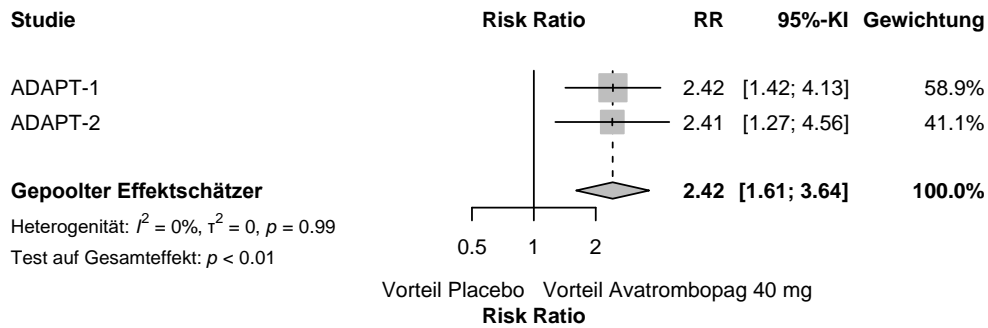
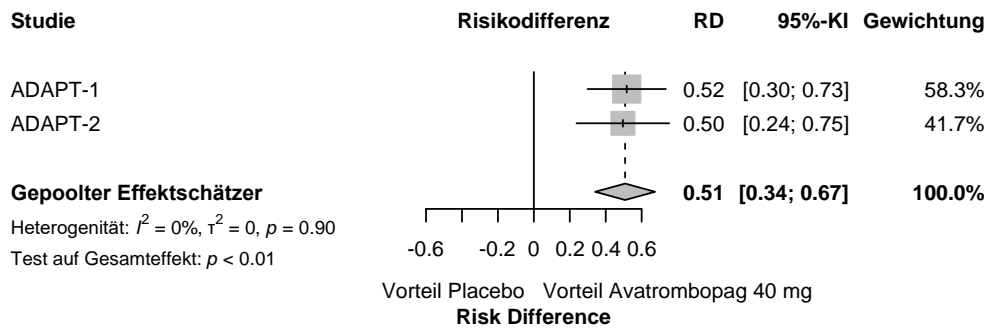
Alter: ≥ 75 Jahre



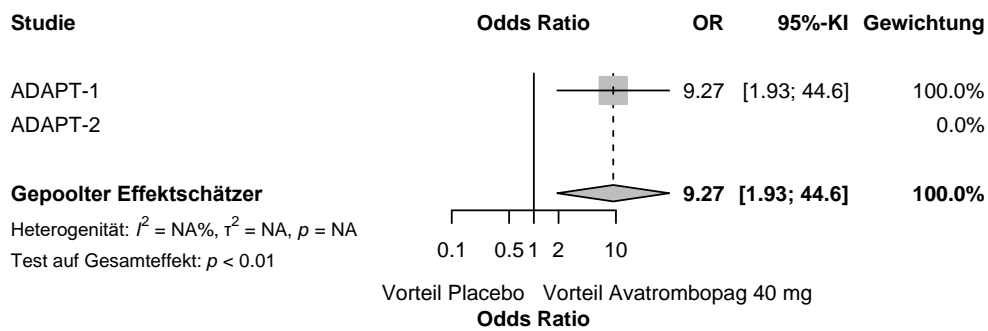
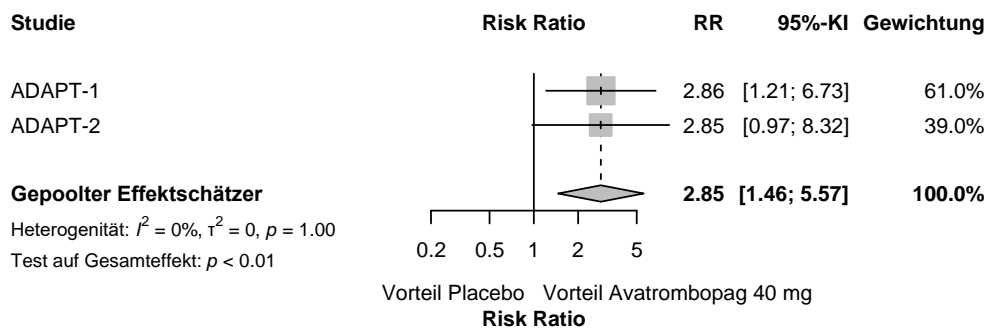
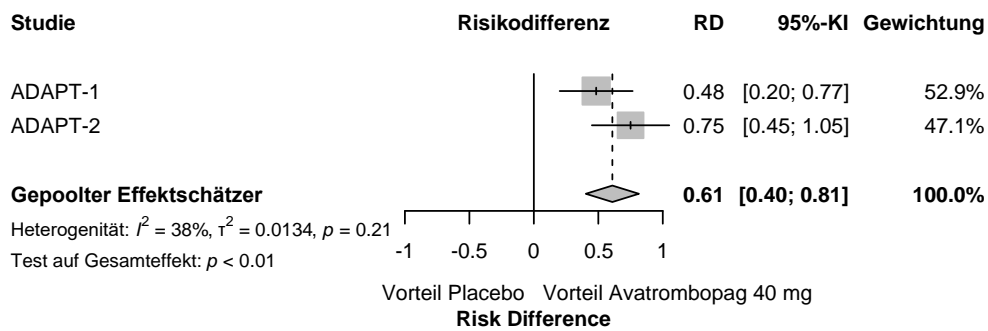
Geschlecht: weiblich



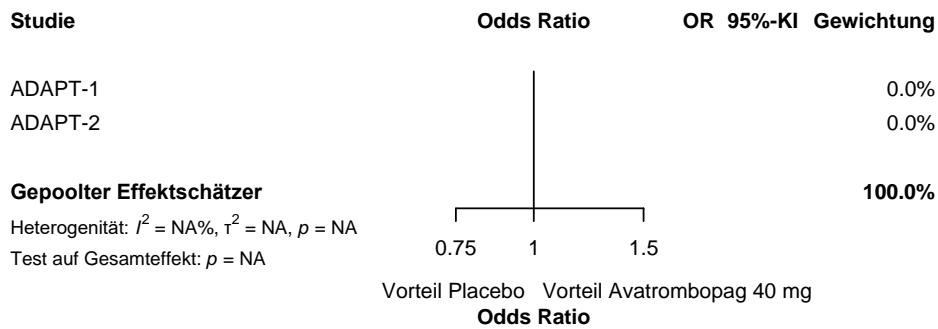
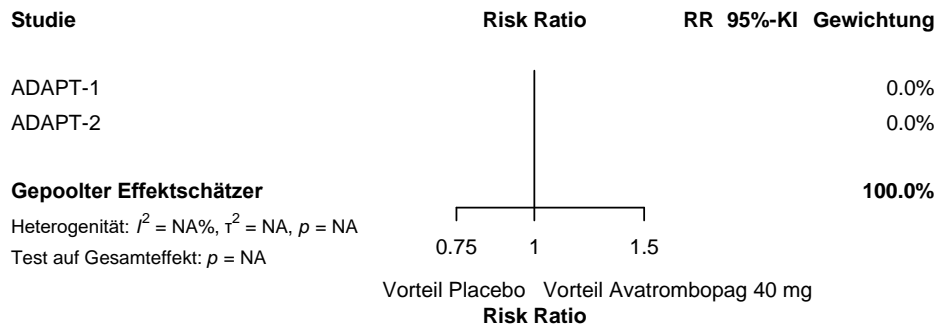
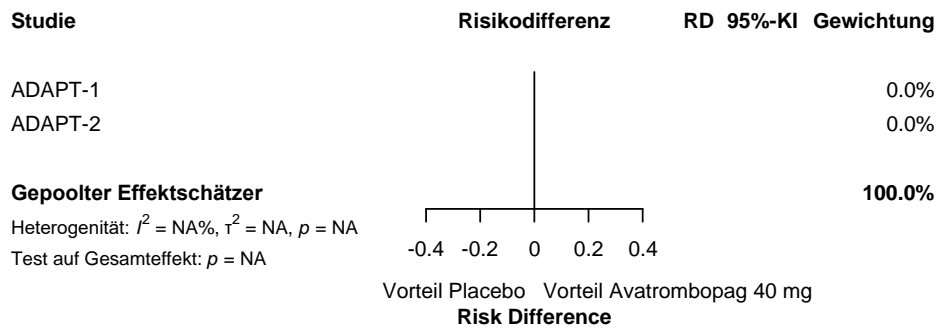
Geschlecht: männlich



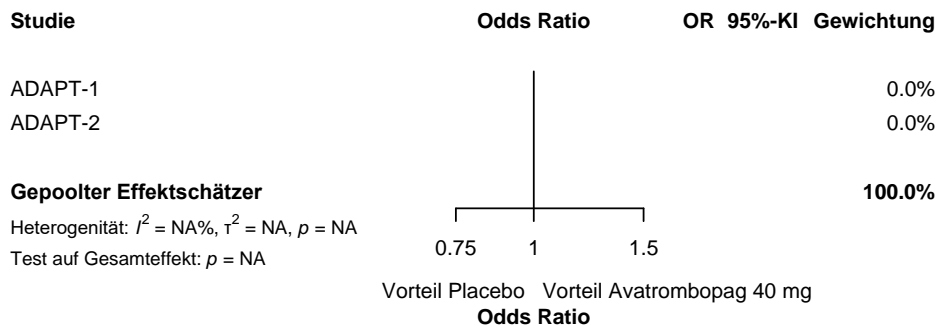
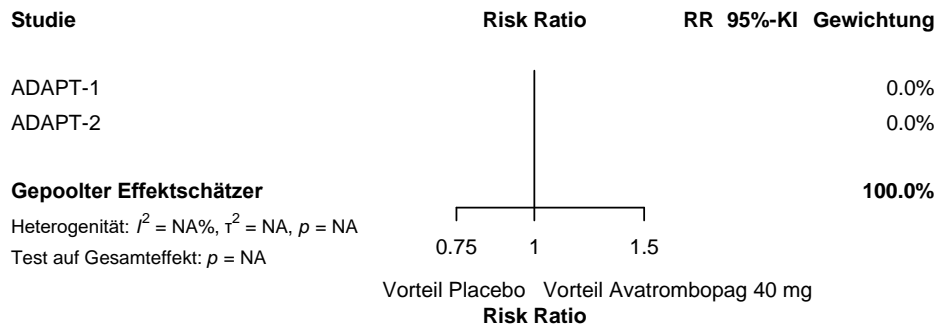
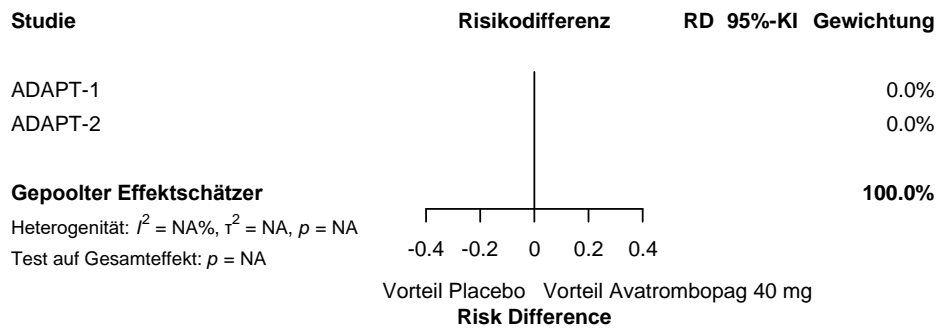
Ethnie: asiatisch



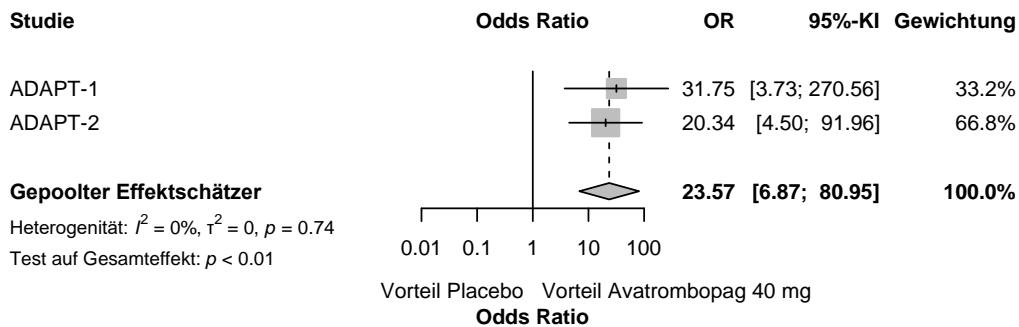
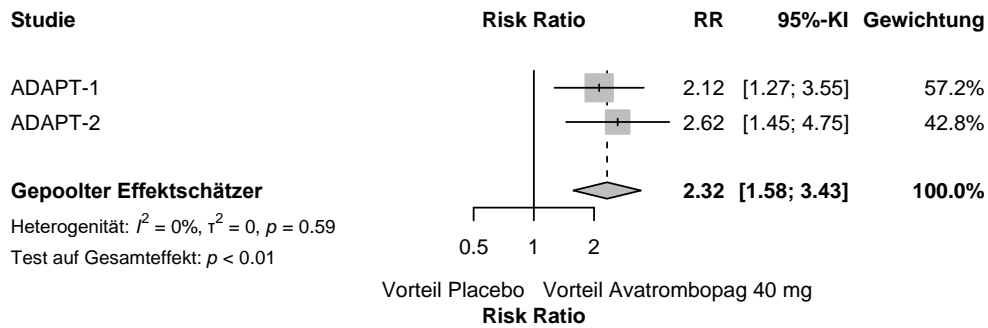
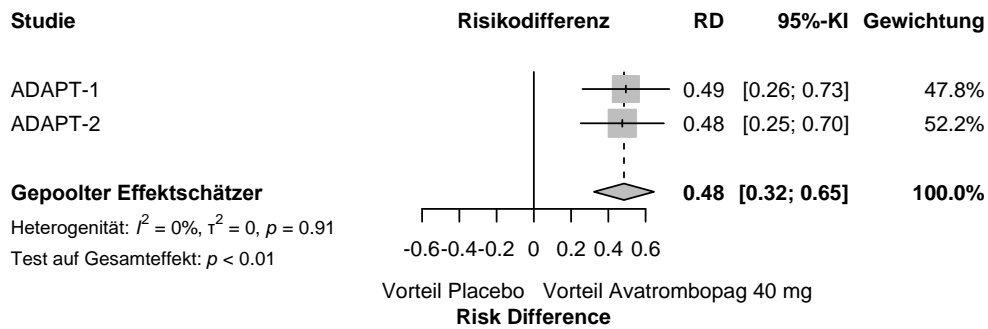
Ethnie: schwarz



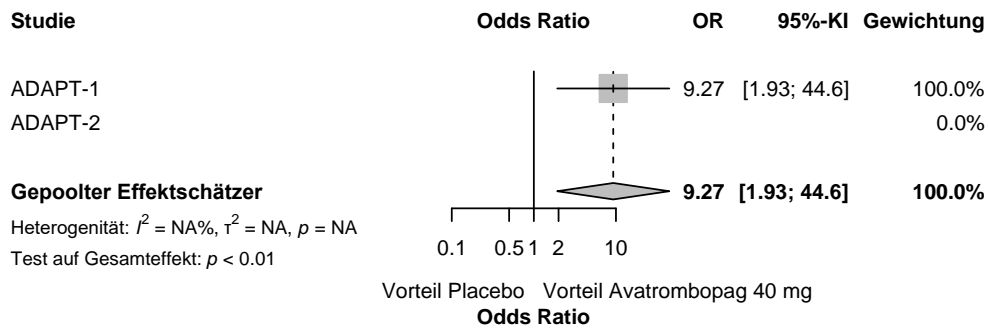
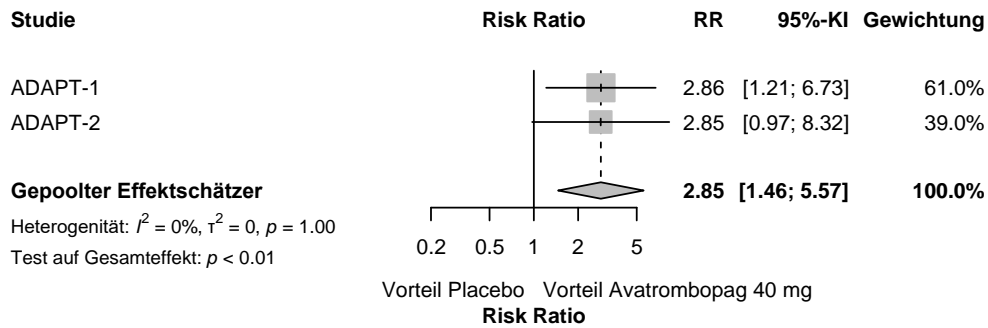
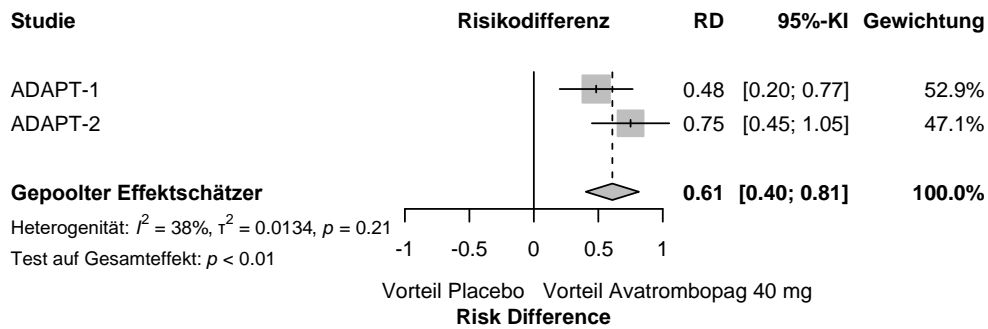
Ethnie: andere



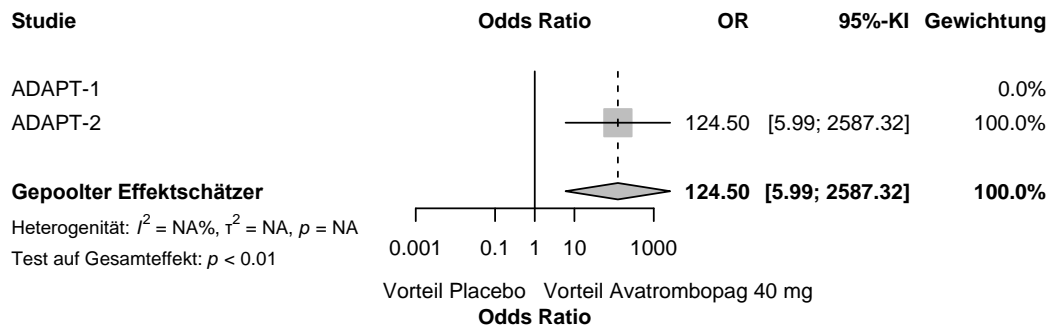
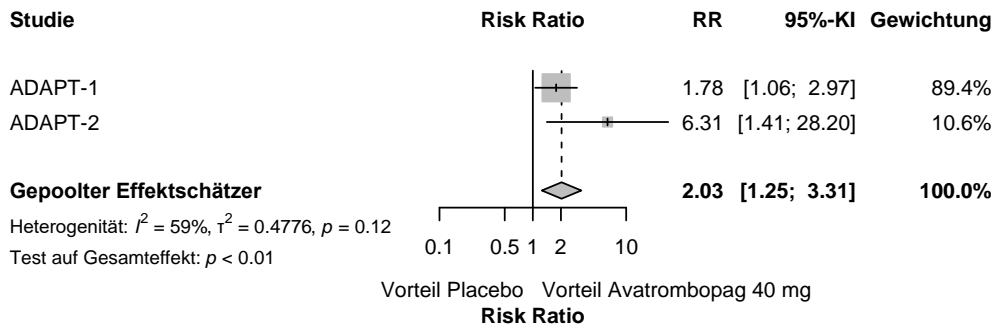
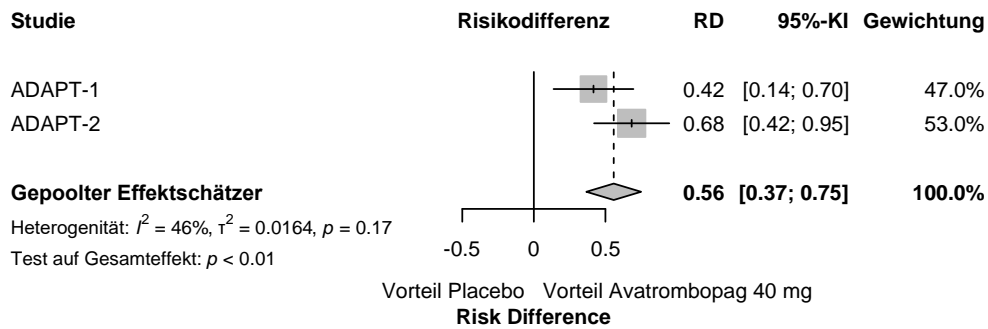
Ethnie: weiß



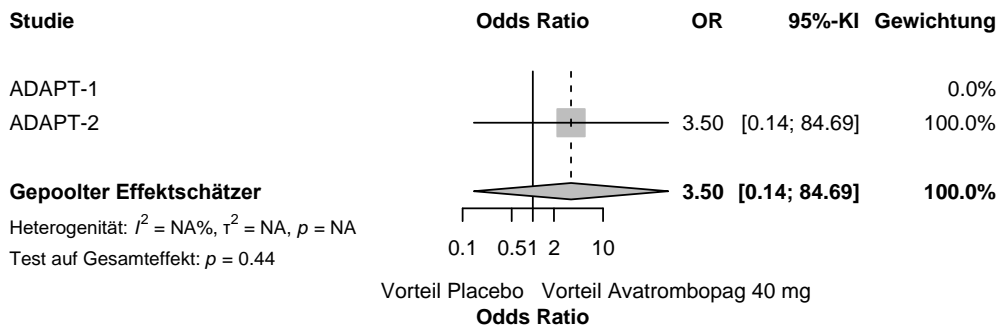
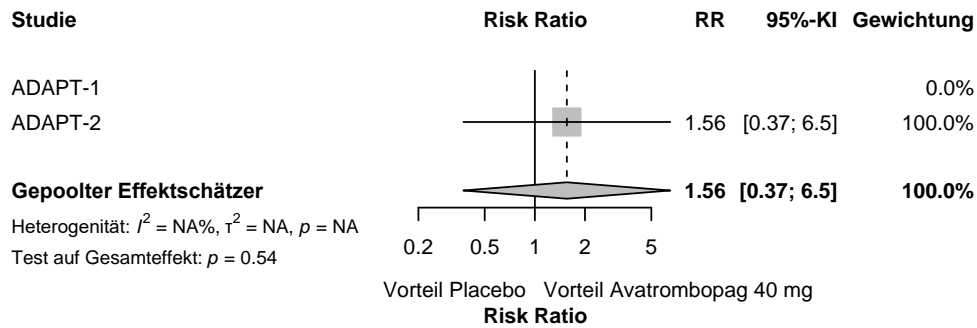
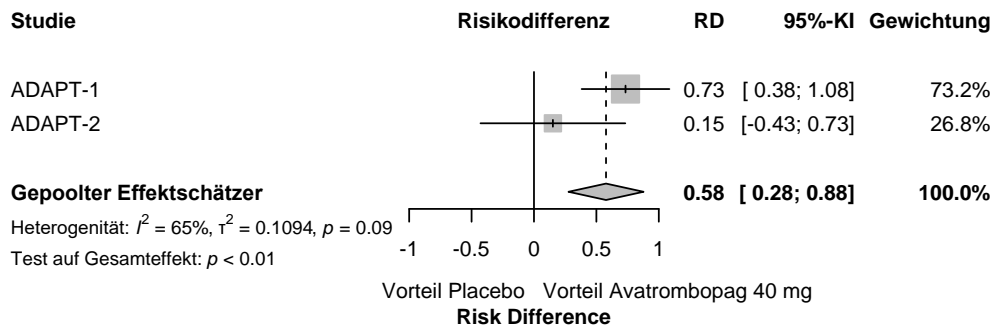
Region: Ostasien



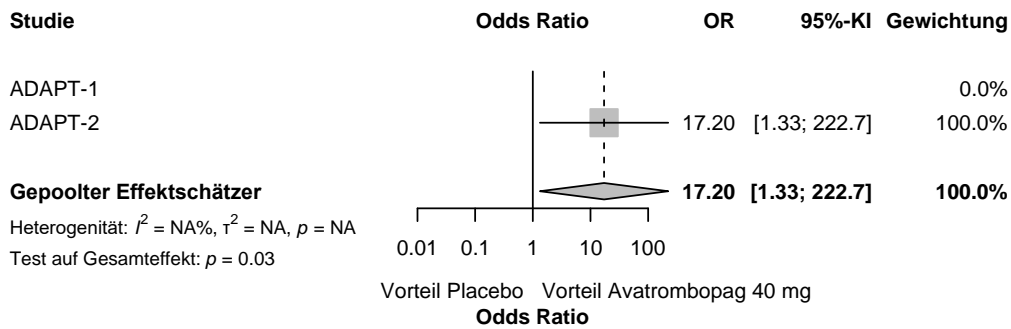
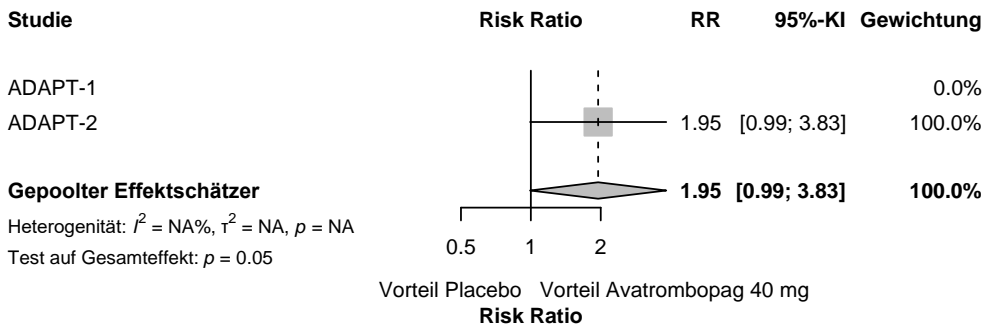
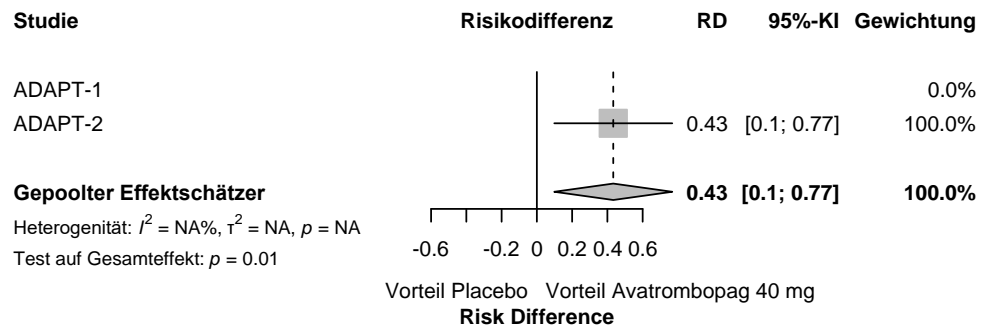
Region: Europa



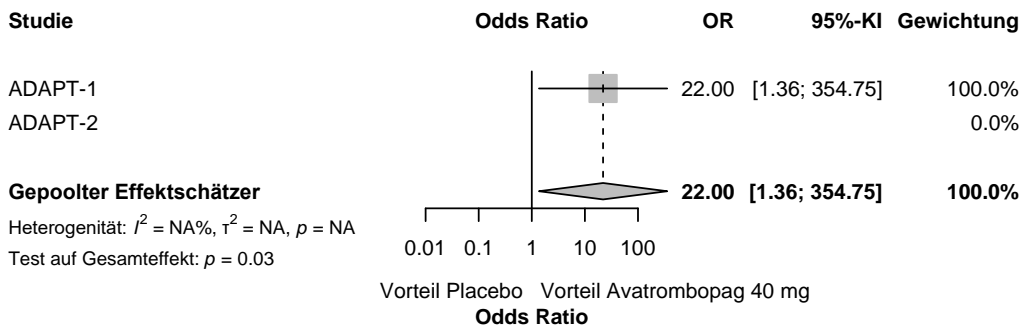
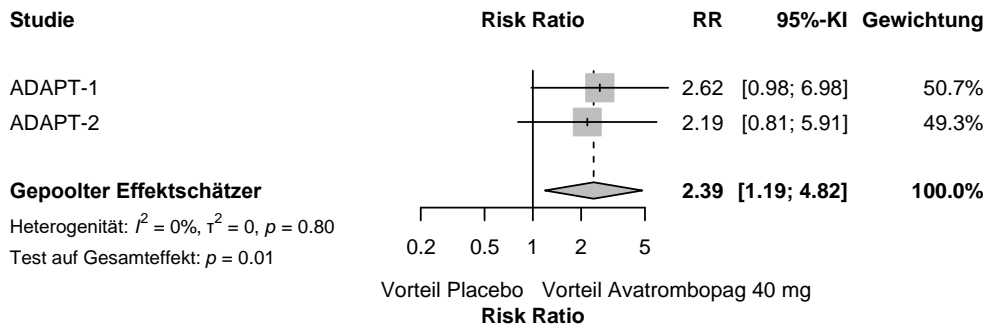
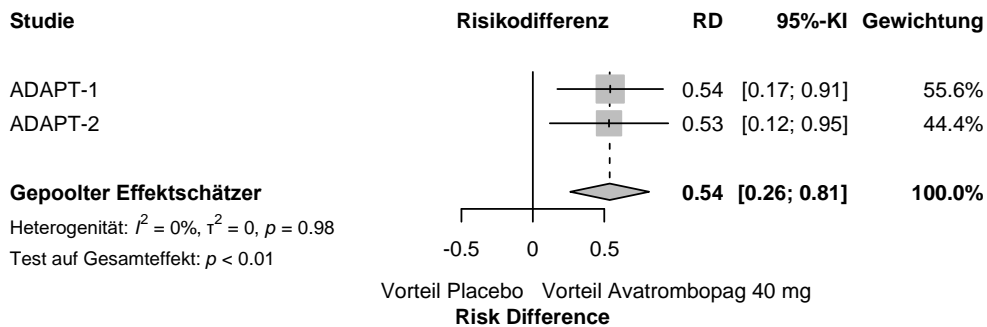
Region: Nordamerika



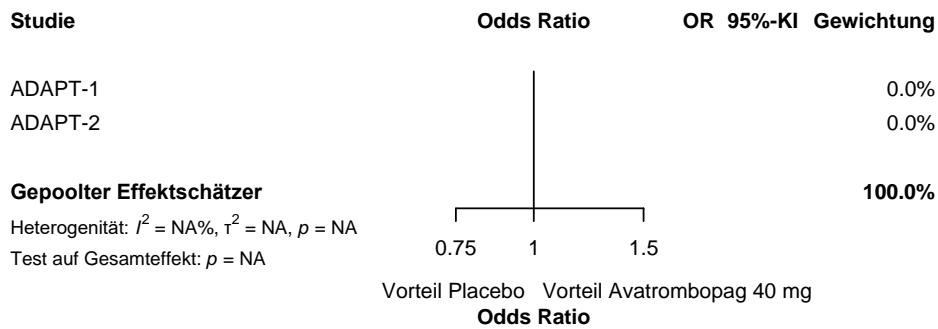
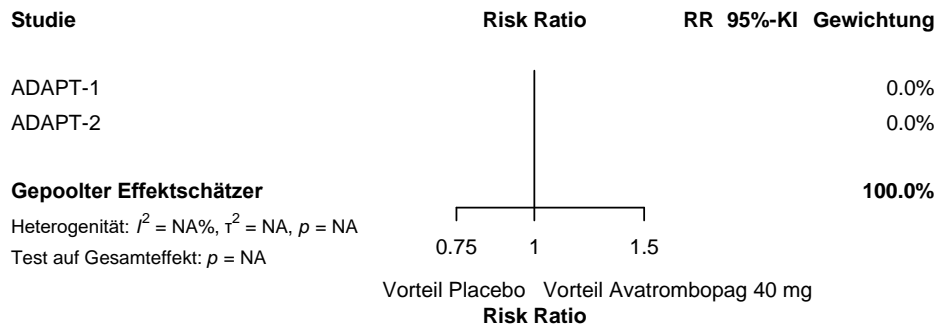
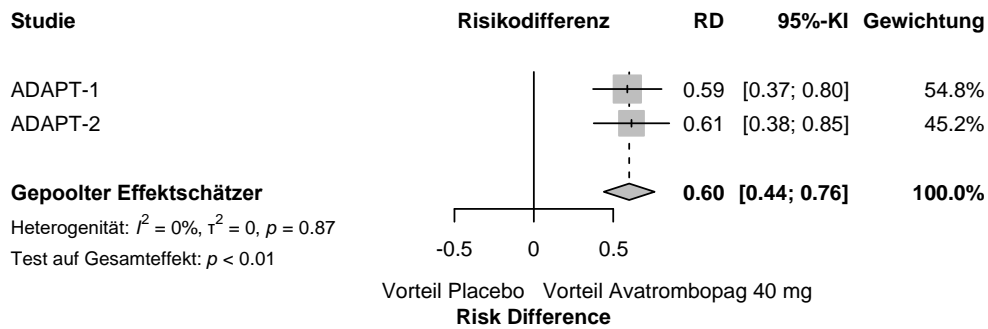
Region: Rest der Welt



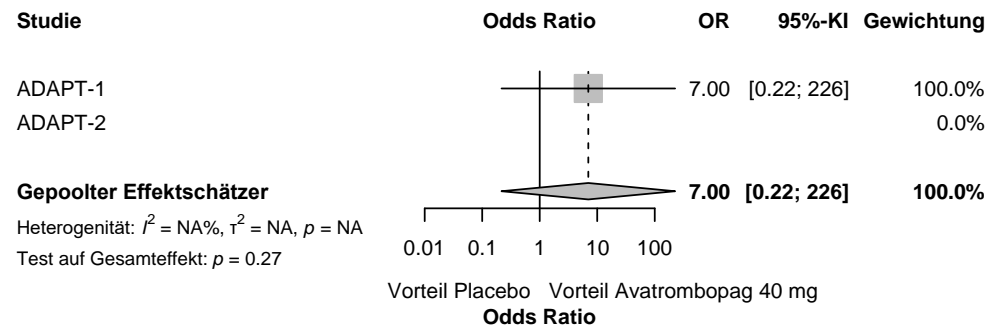
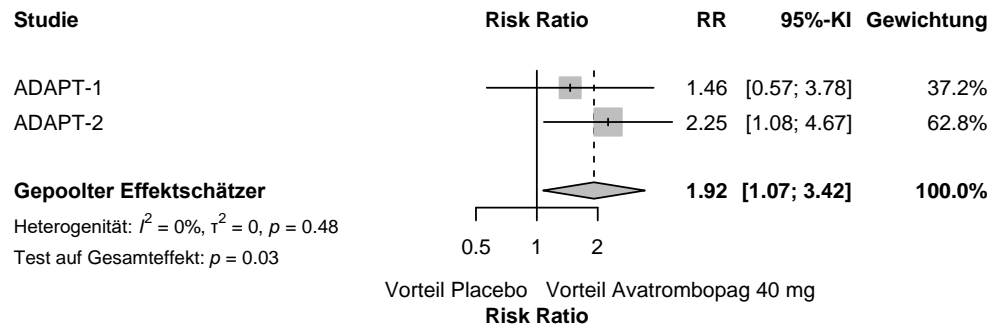
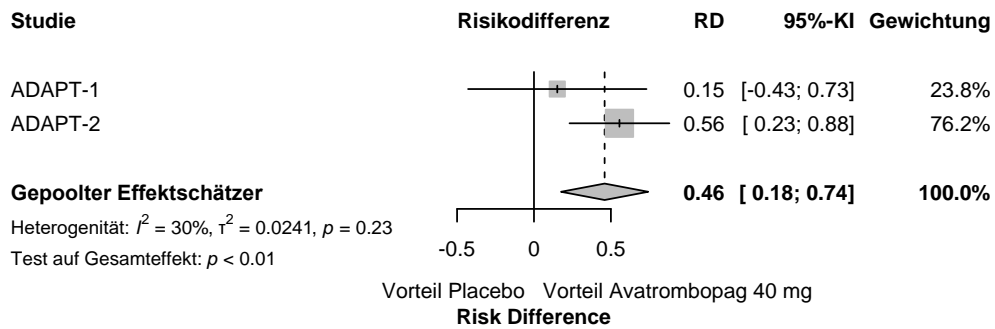
Blutungsrisiko: hoch



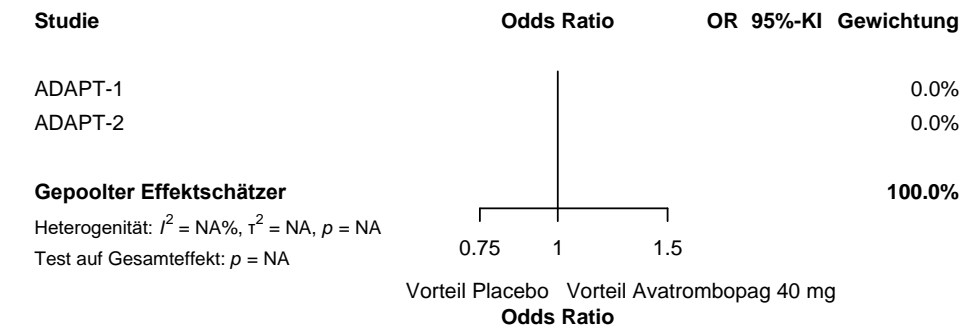
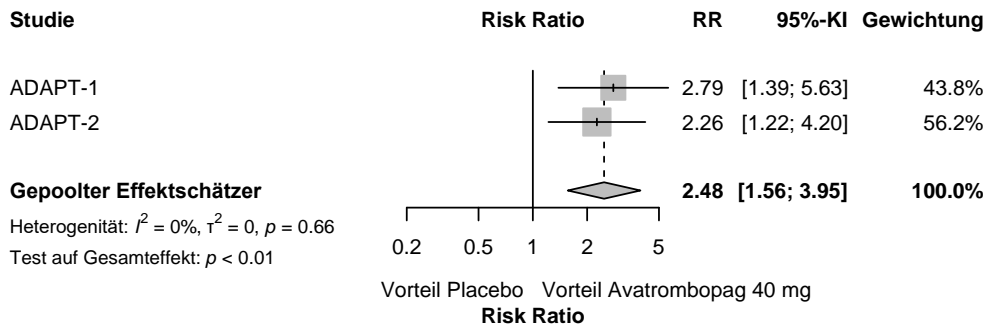
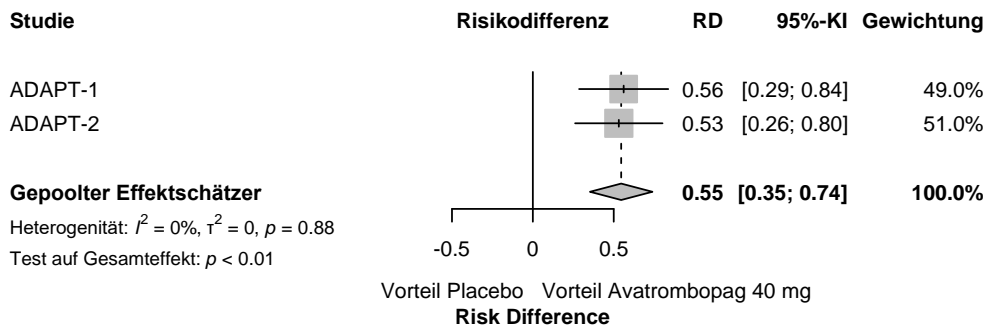
Blutungsrisiko: niedrig



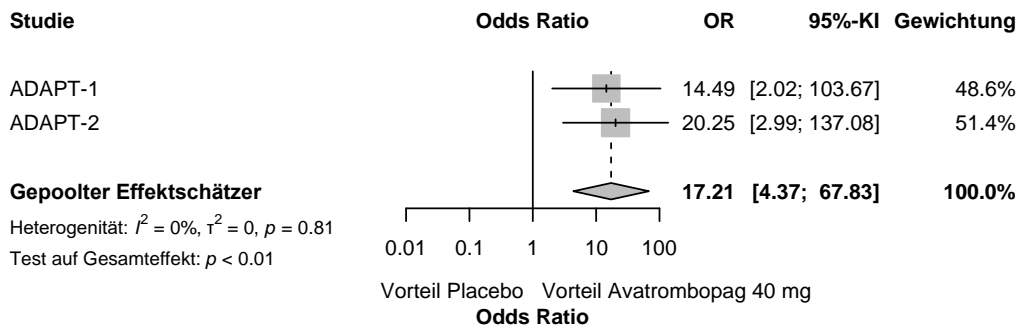
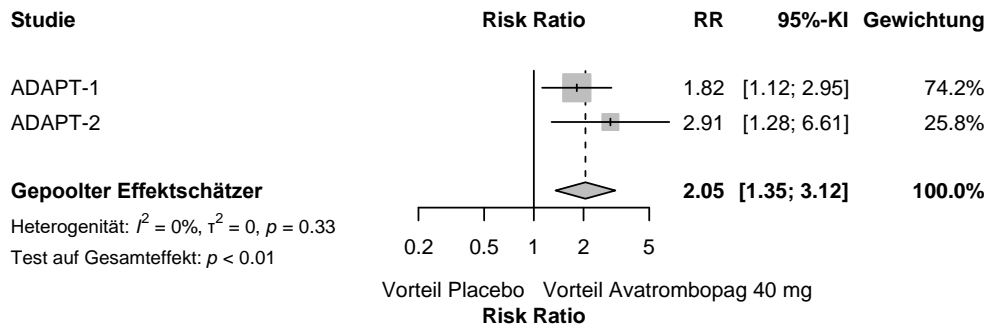
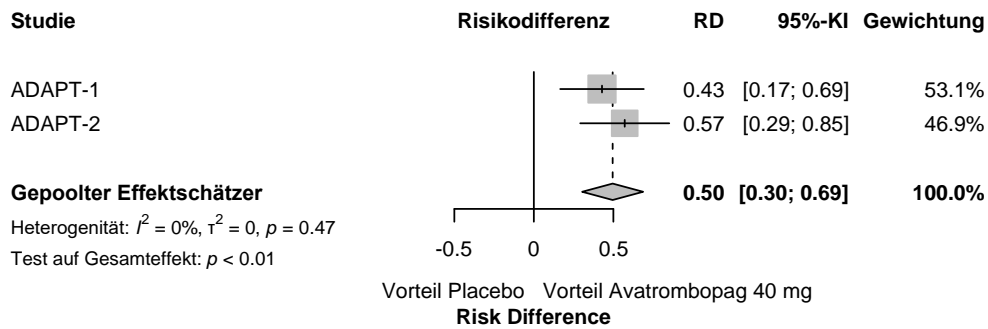
Blutungsrisiko: mittel



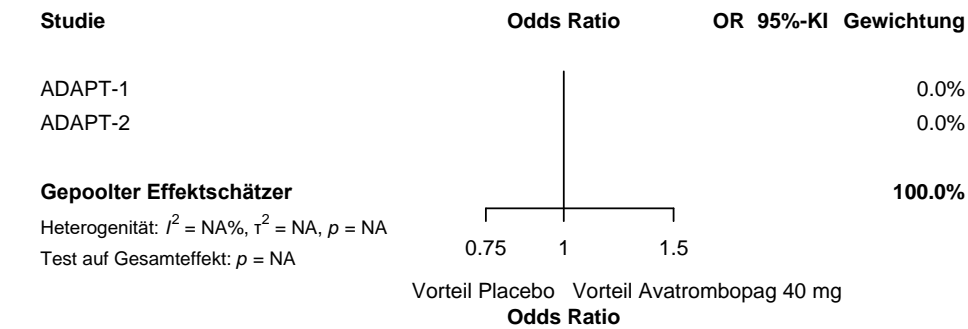
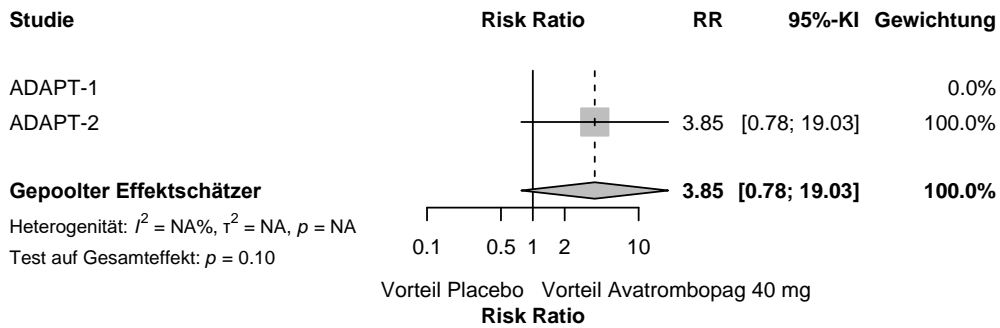
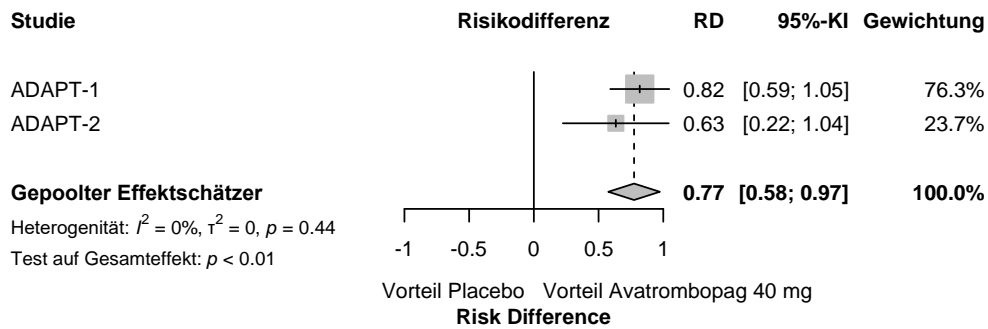
MELD-Score: < 10



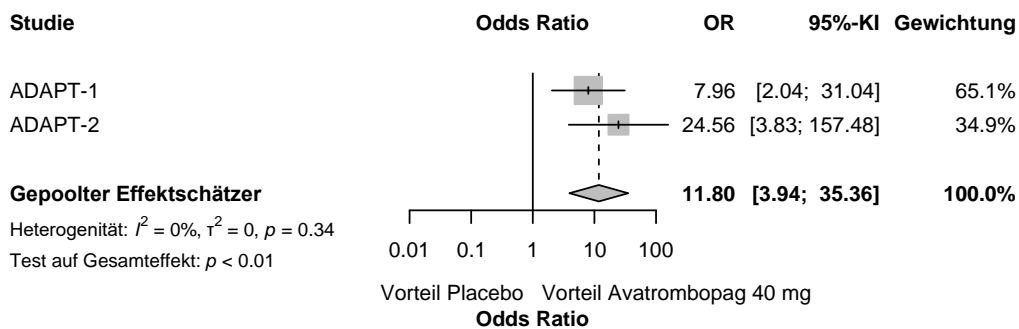
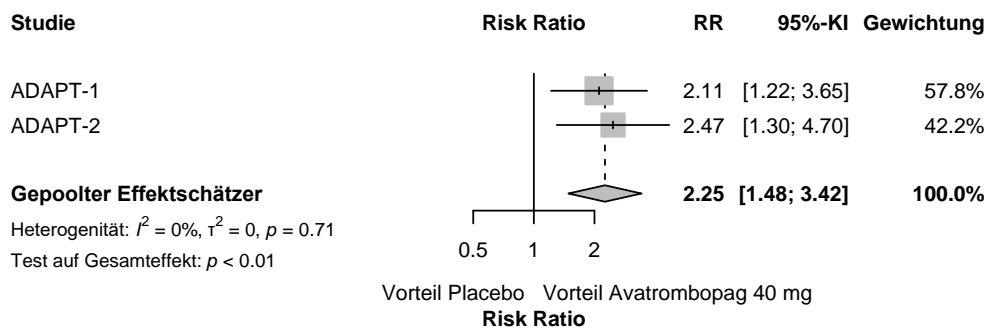
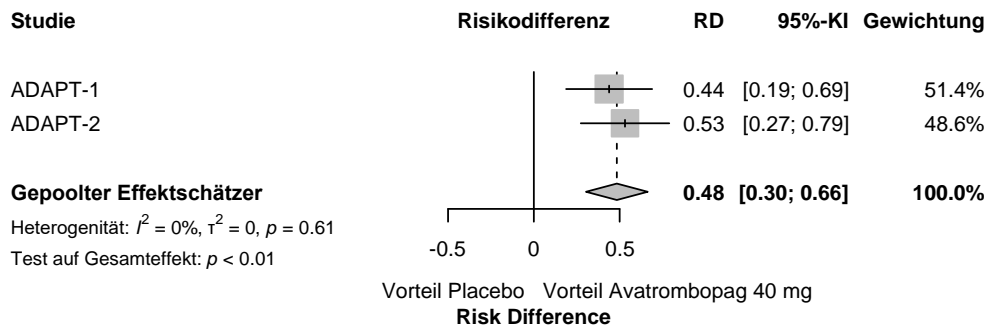
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



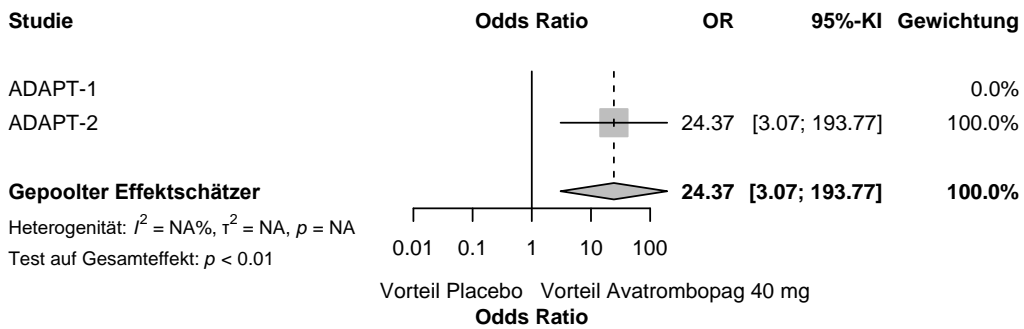
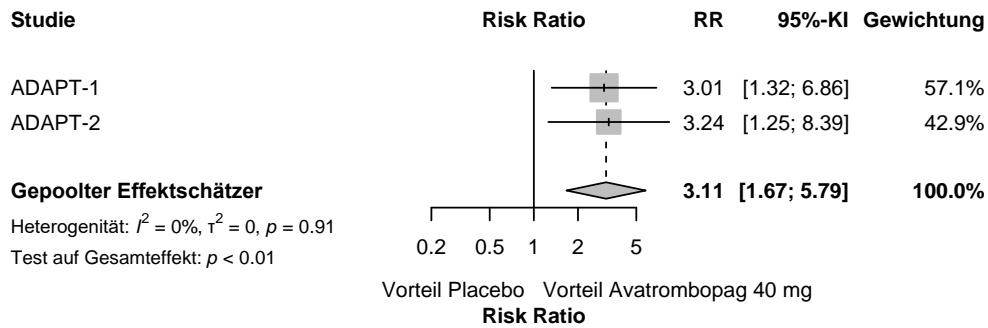
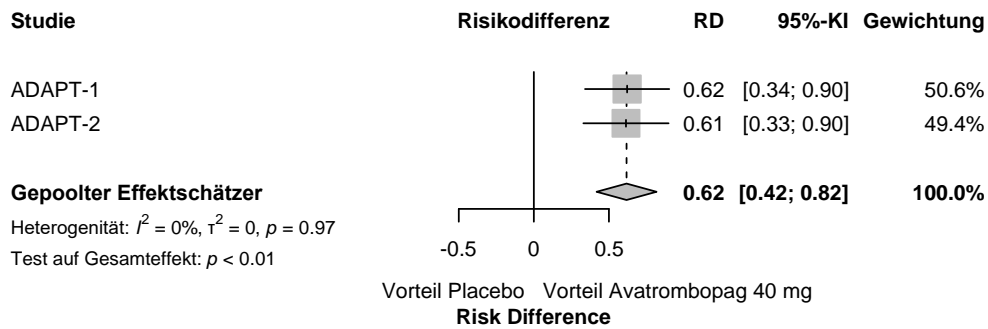
MELD-Score: > 14



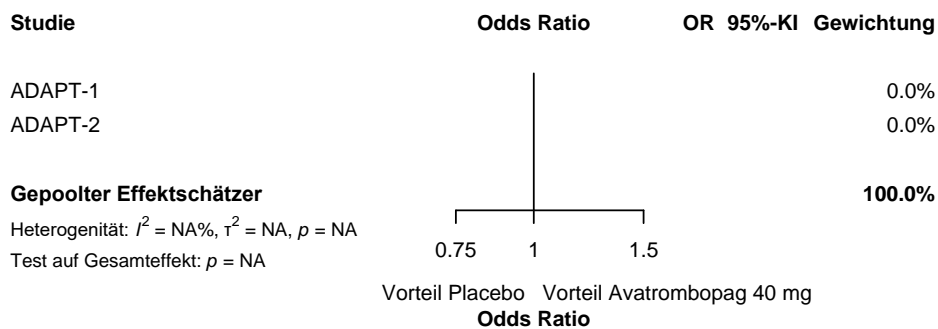
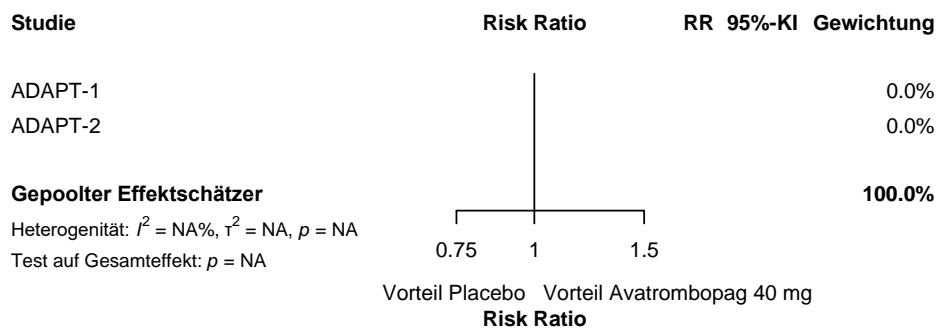
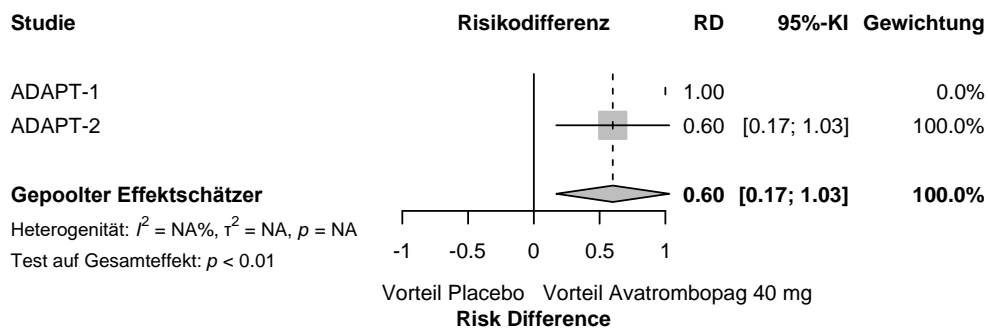
CTP-Stadium: A



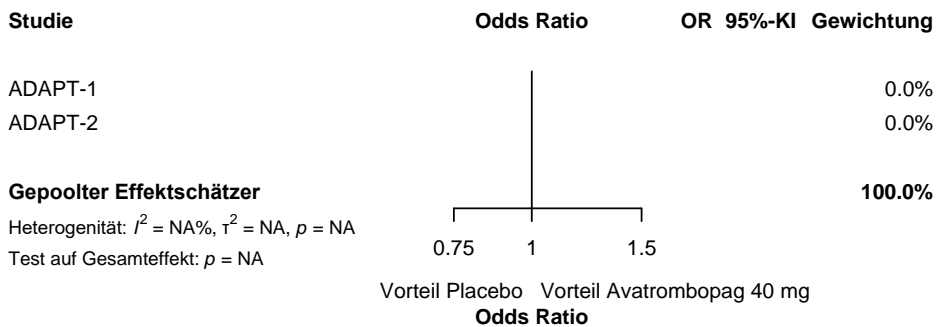
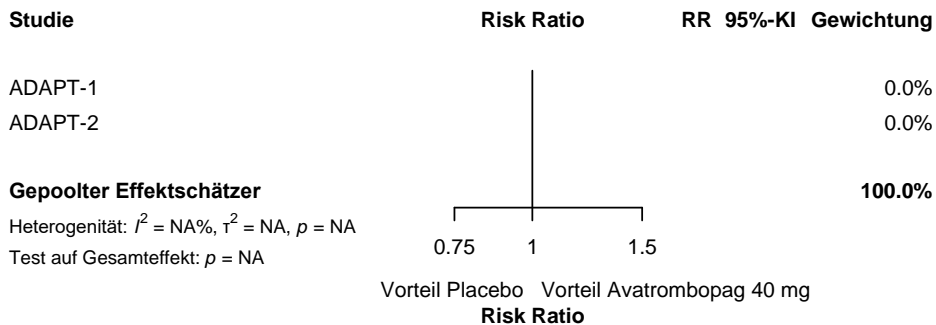
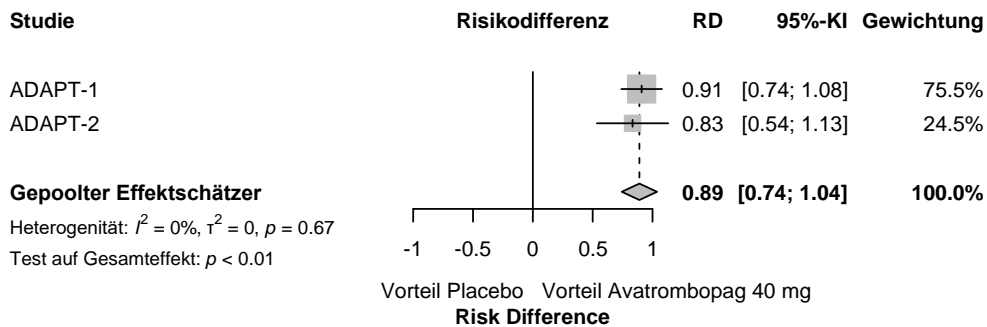
CTP-Stadium: B



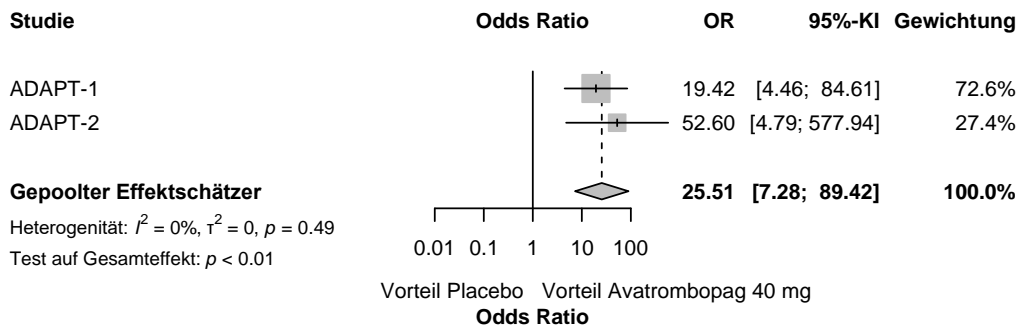
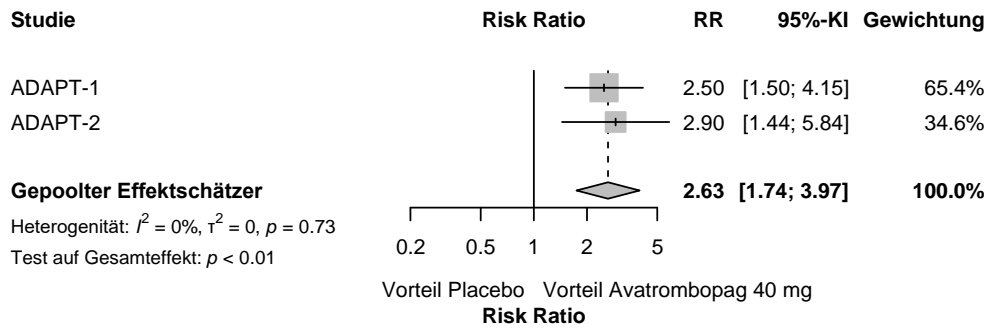
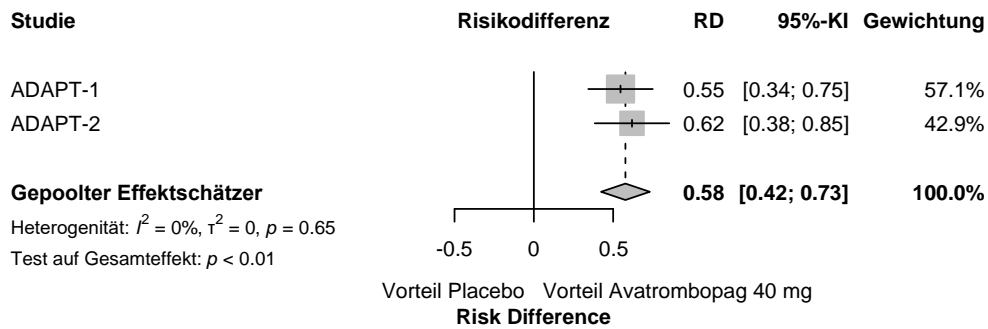
CTP-Stadium: C



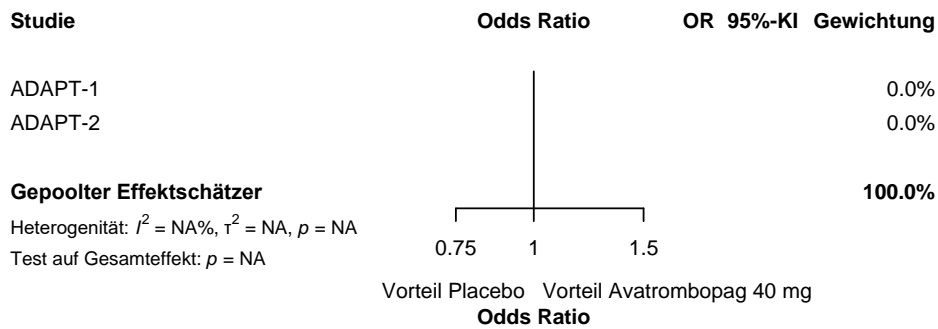
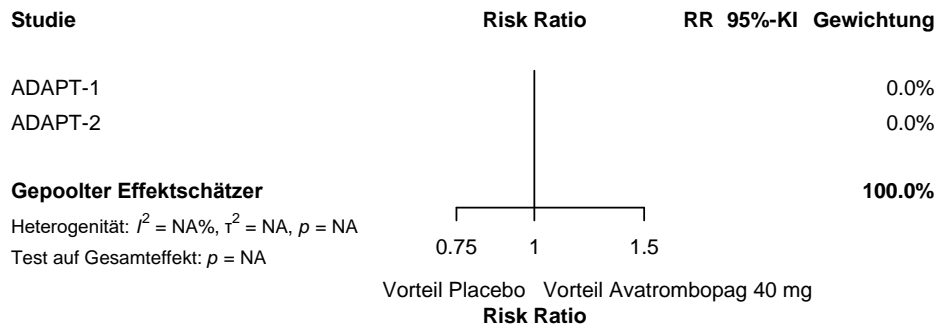
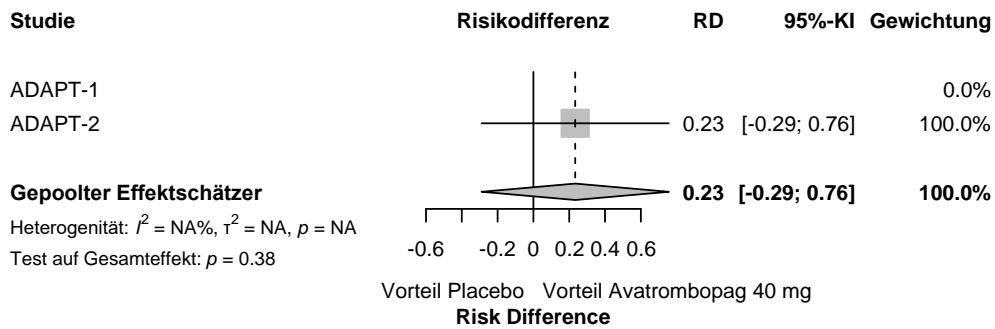
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



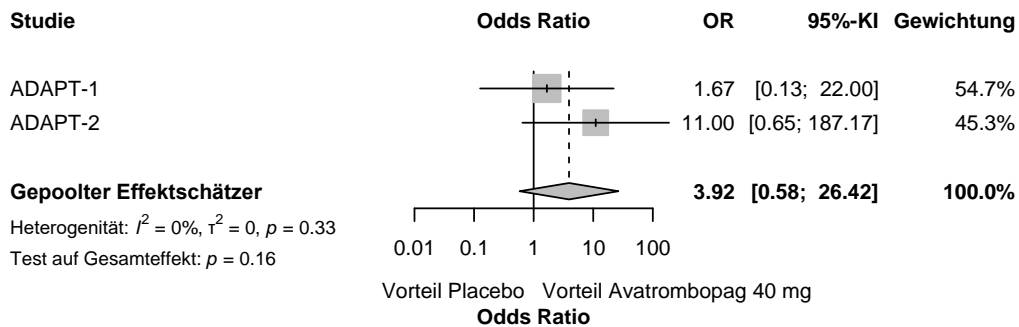
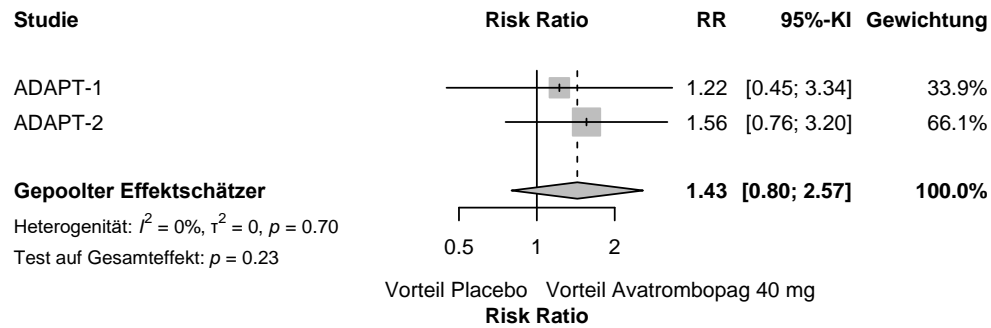
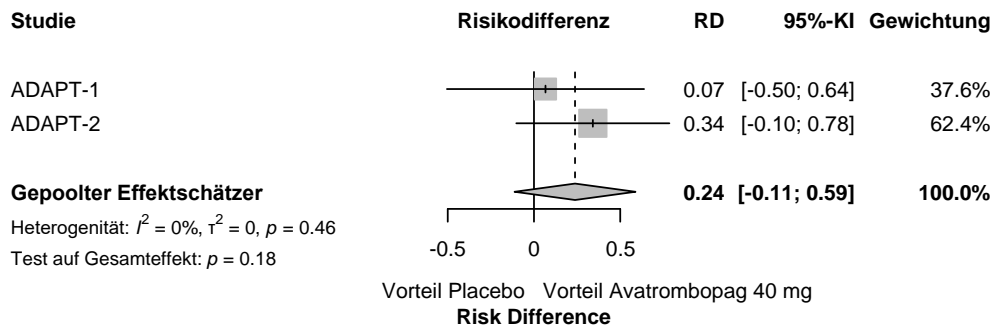
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



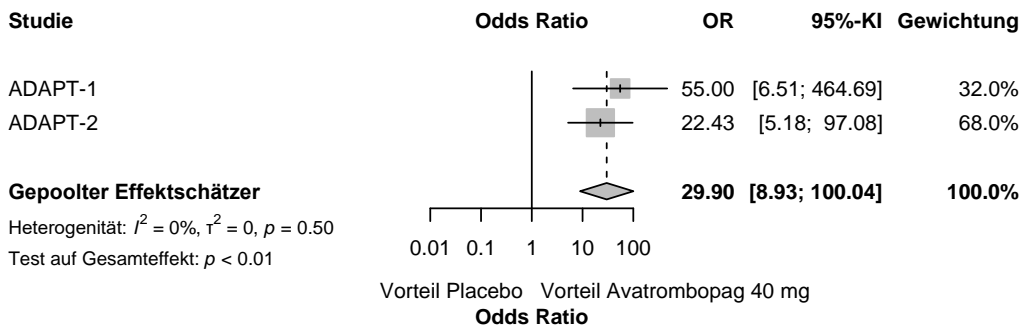
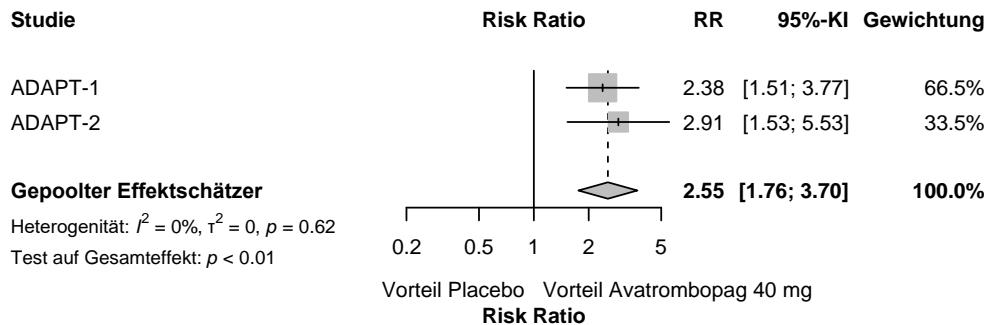
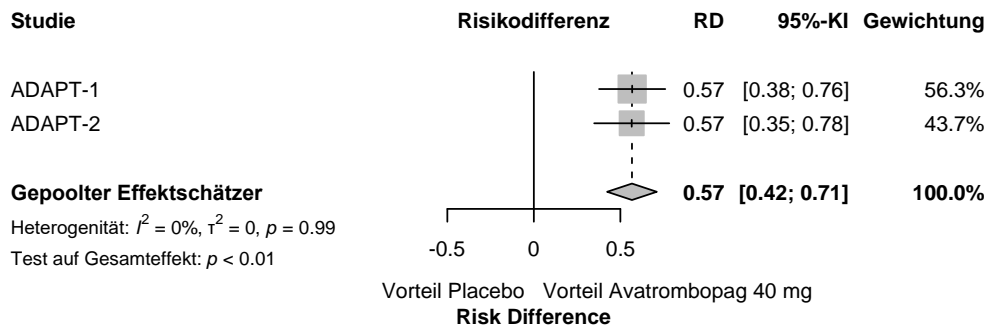
Krankheitsursache: NASH



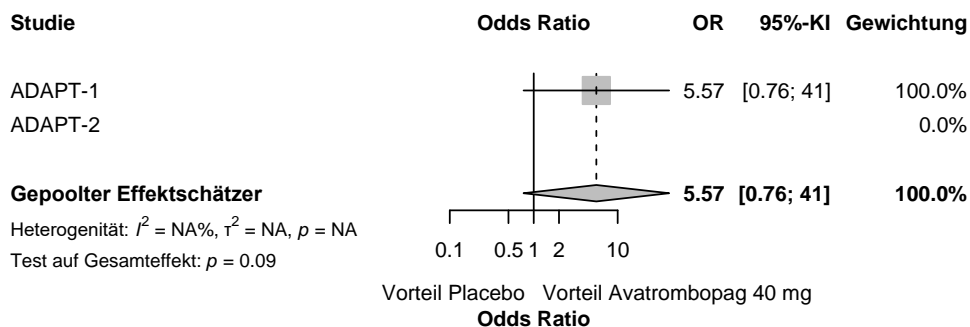
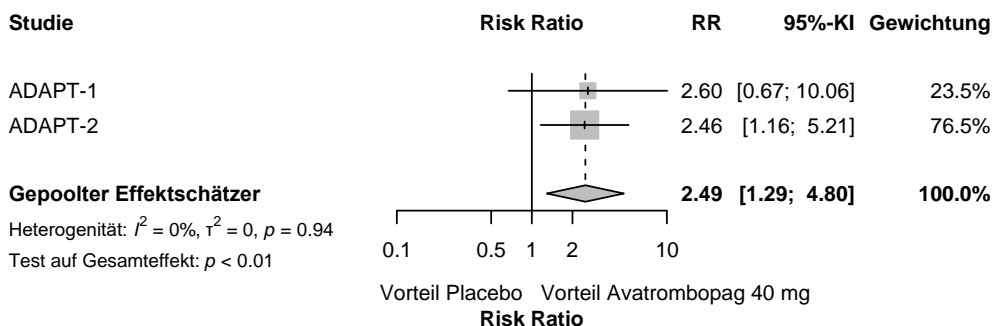
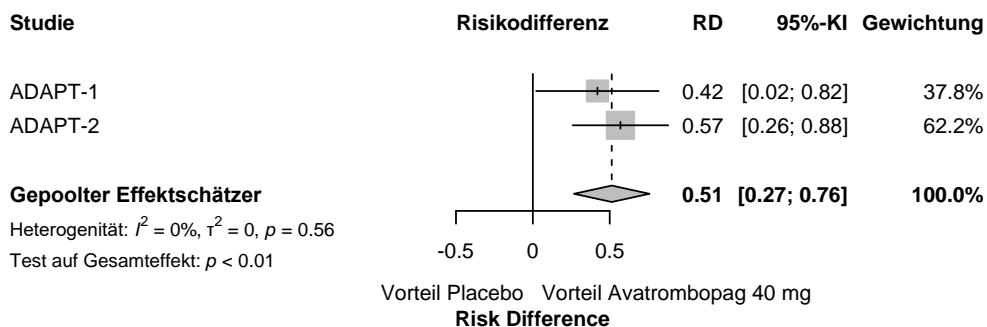
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein

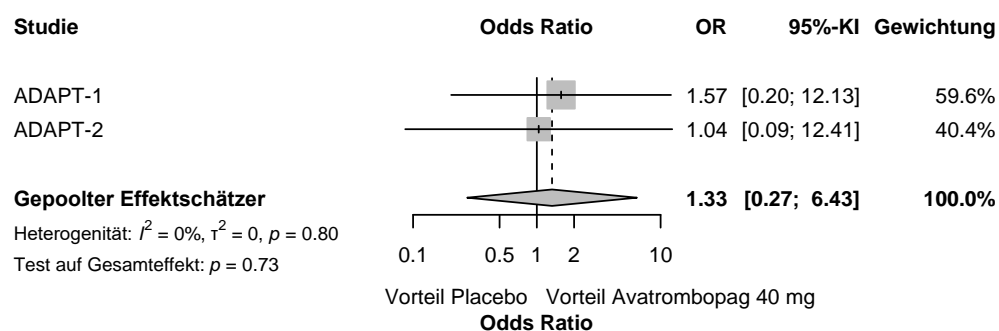
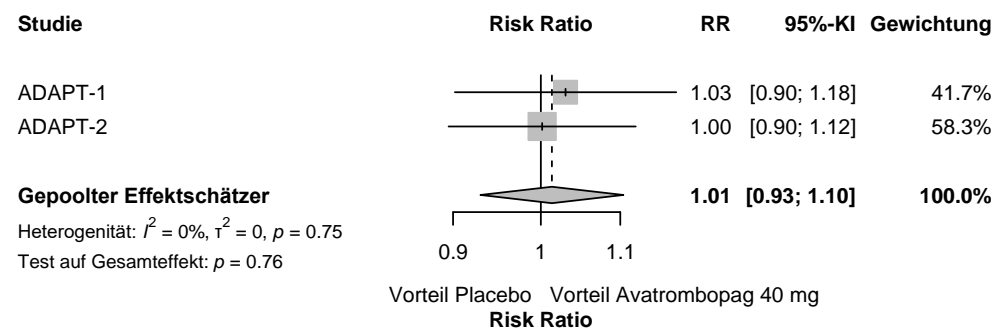
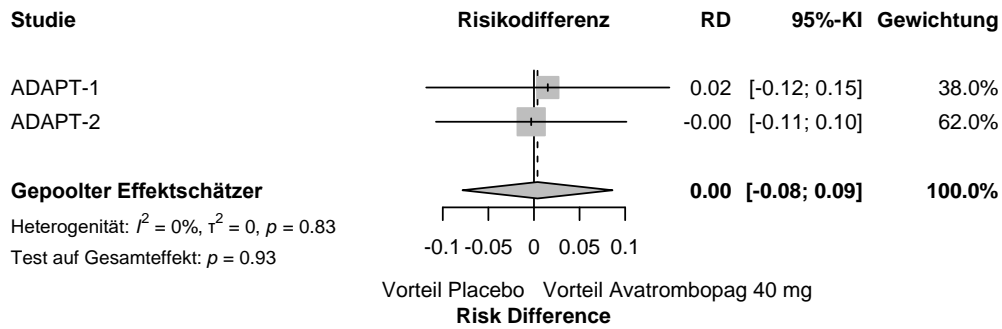


HCC-Status: ja

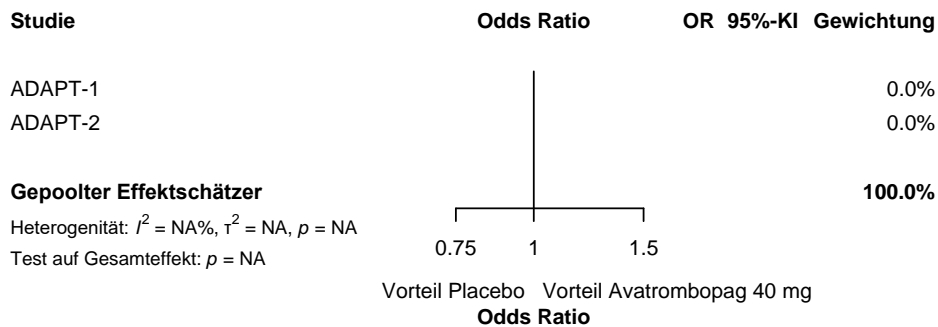
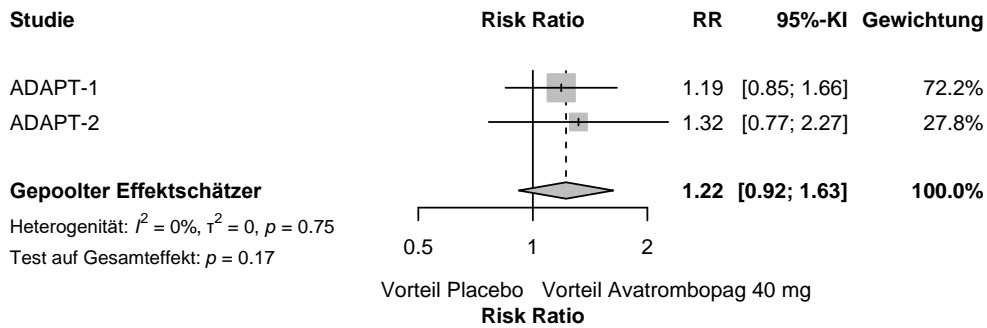
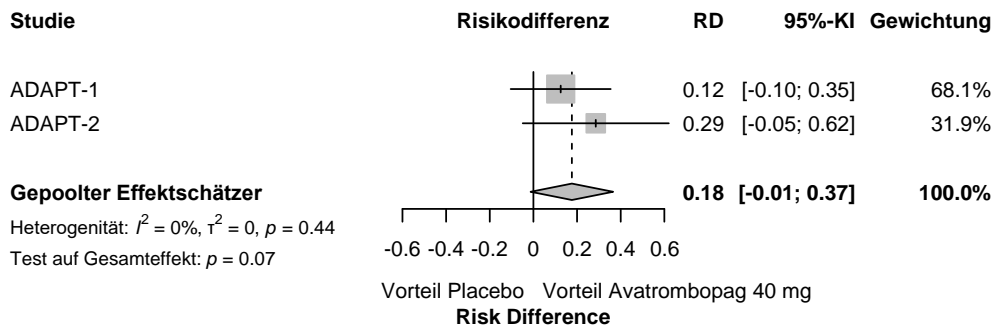


4.10.2.3 Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten

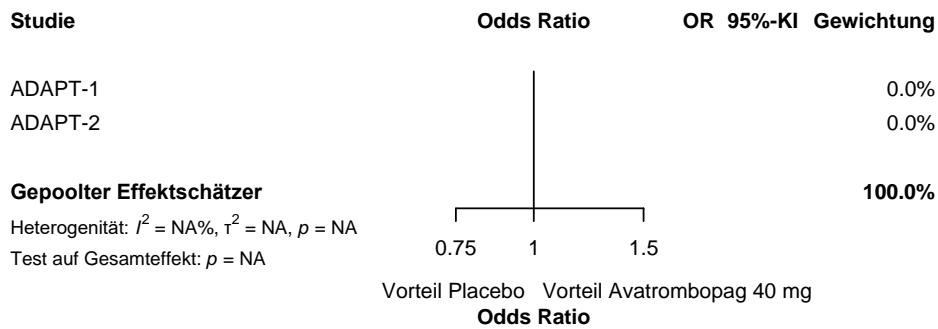
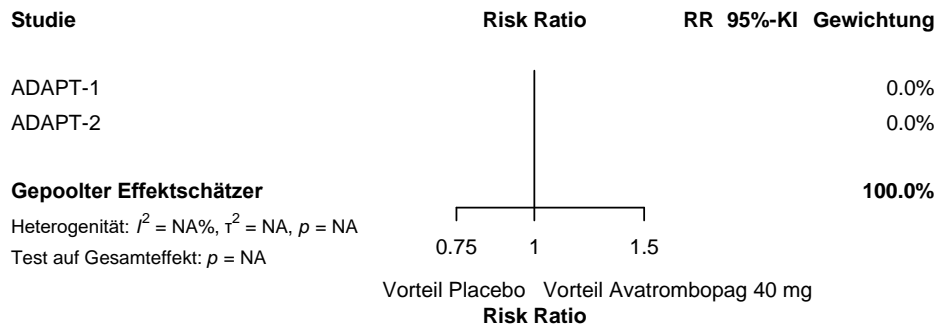
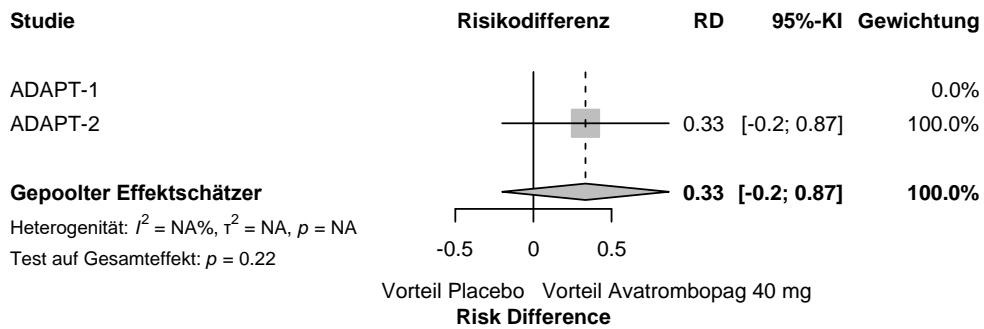
Alter: < 65 Jahre



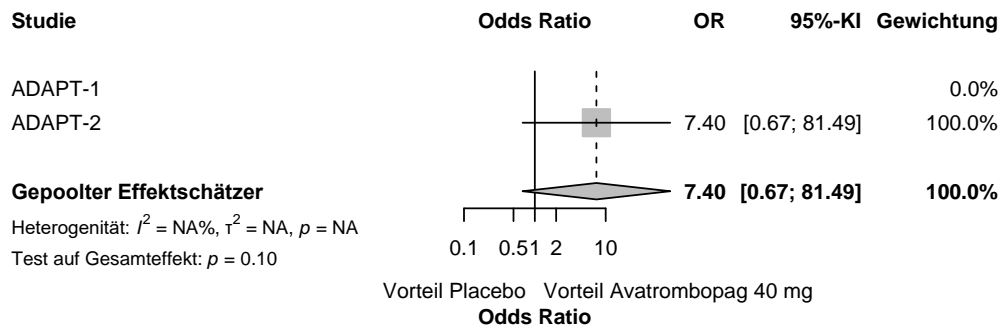
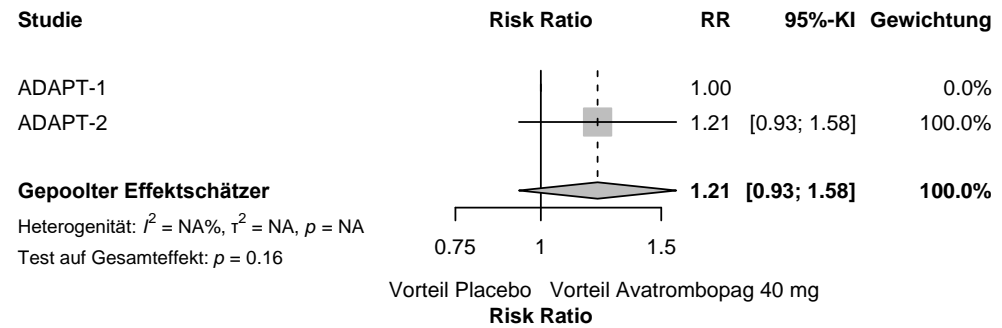
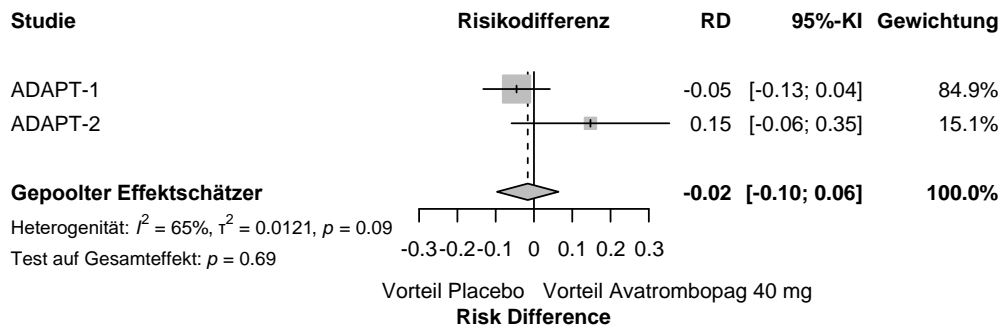
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



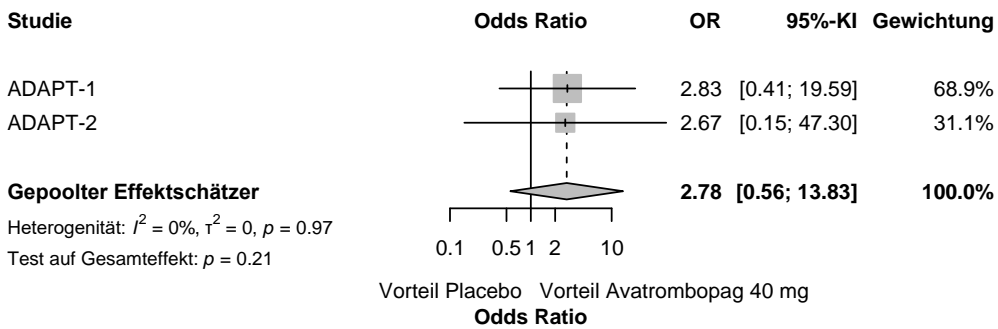
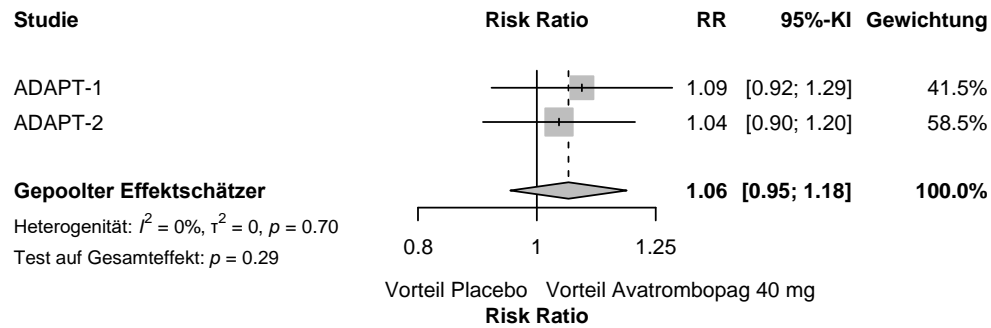
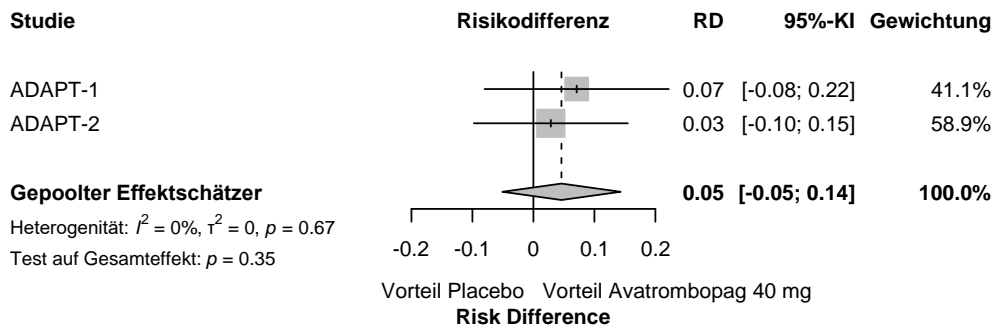
Alter: ≥ 75 Jahre



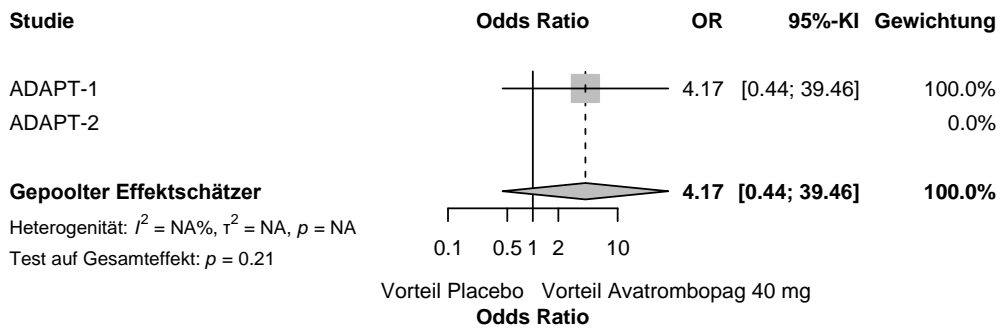
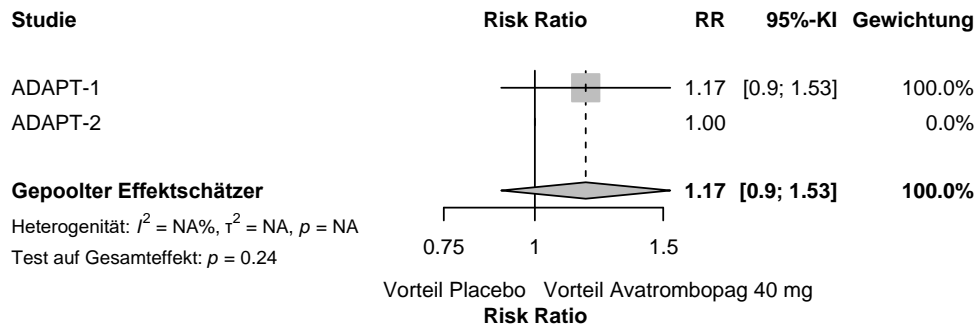
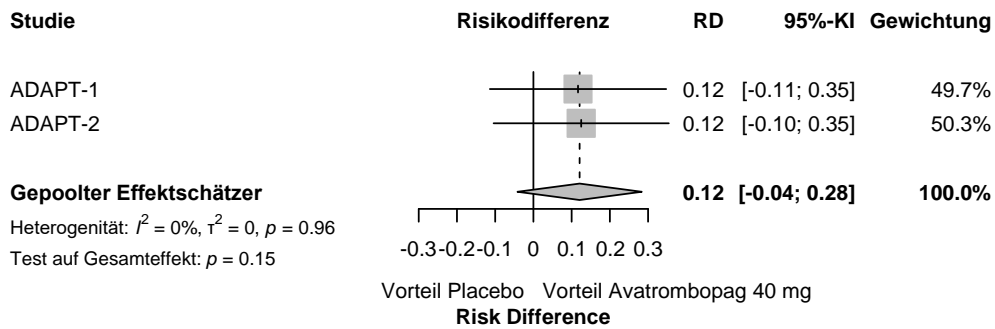
Geschlecht: weiblich



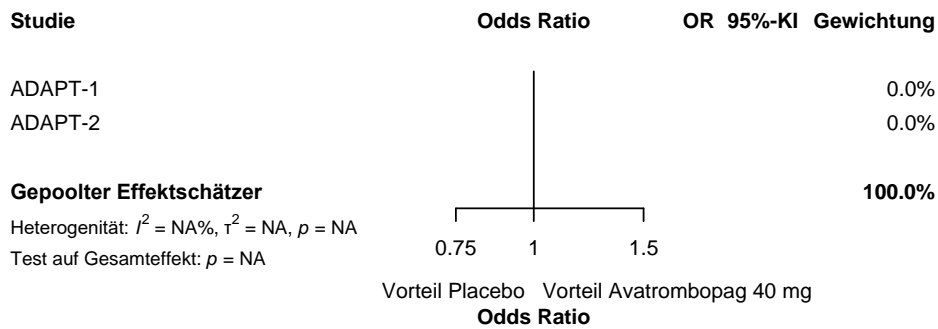
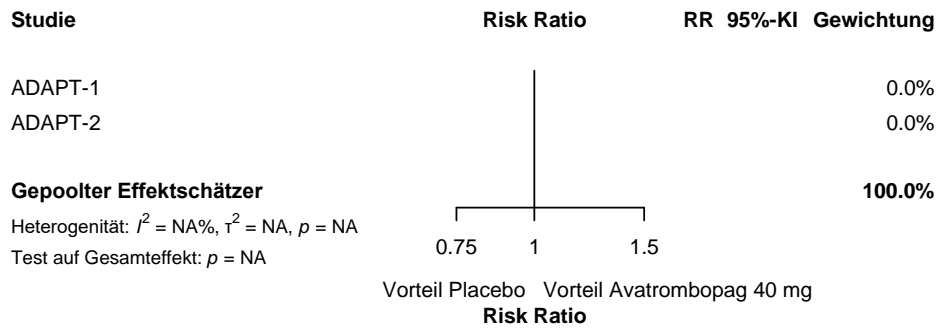
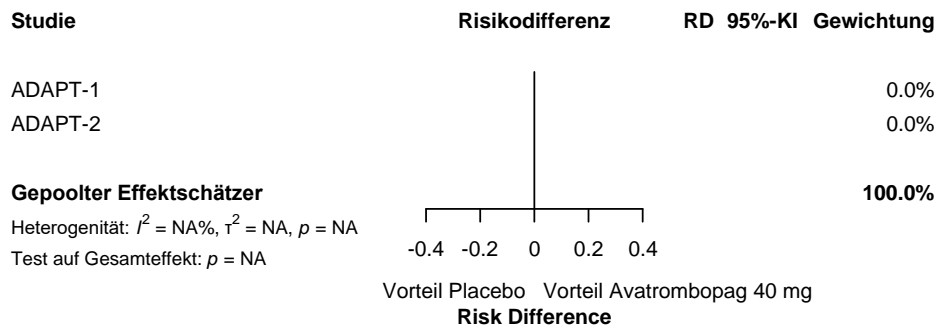
Geschlecht: männlich



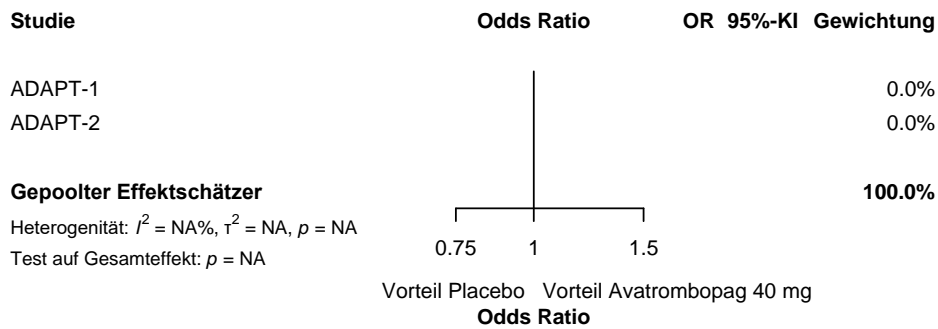
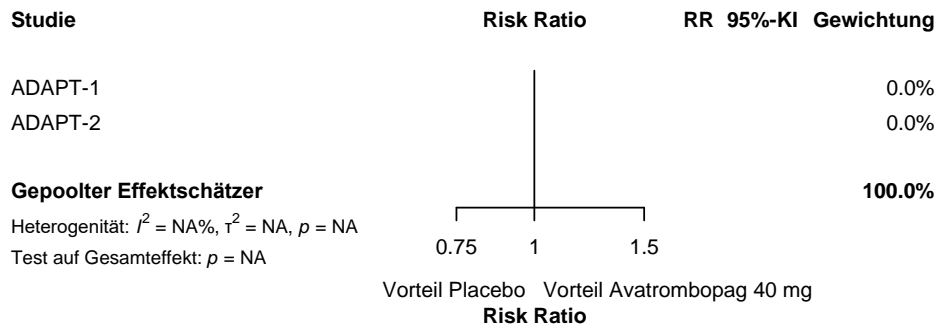
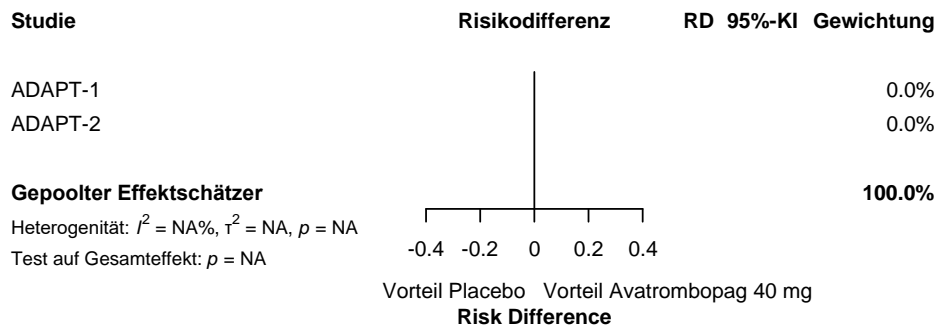
Ethnie: asiatisch



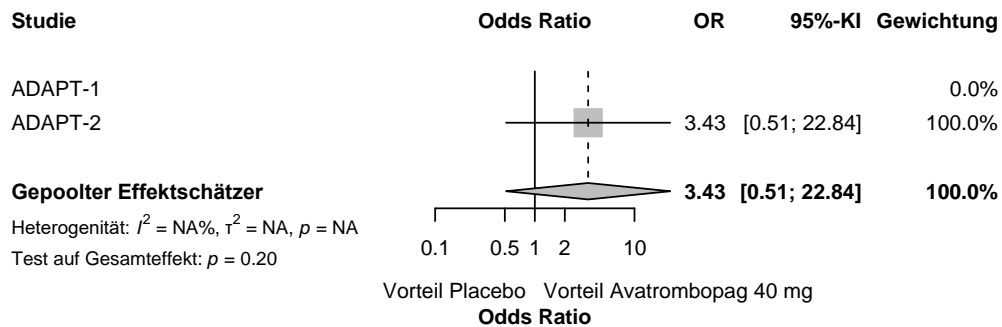
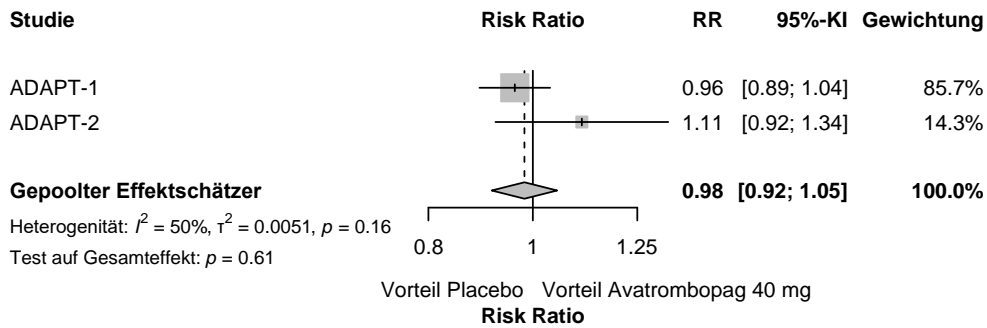
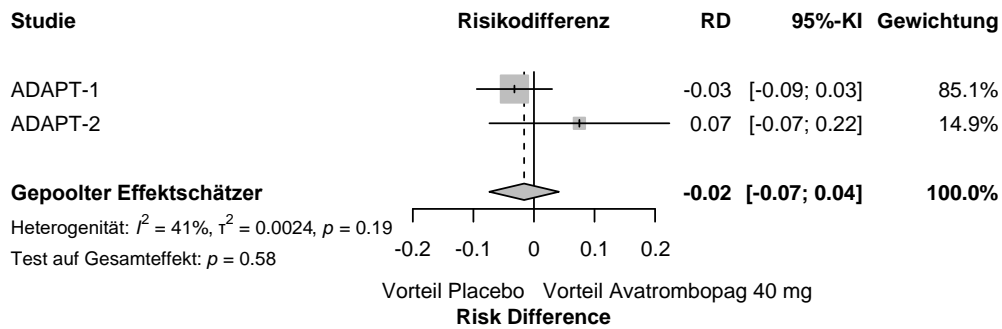
Ethnie: schwarz



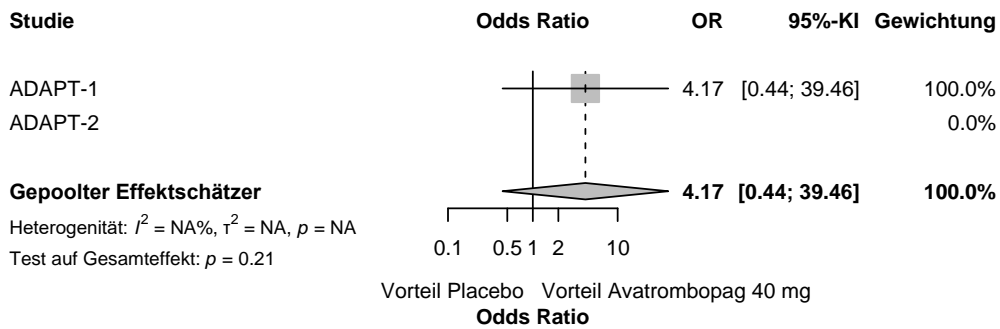
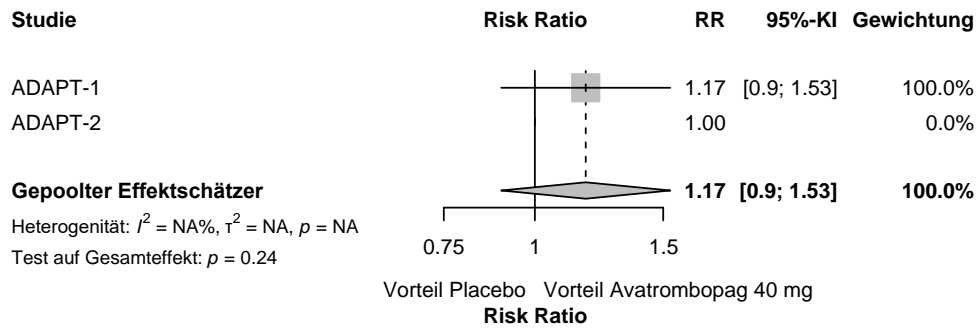
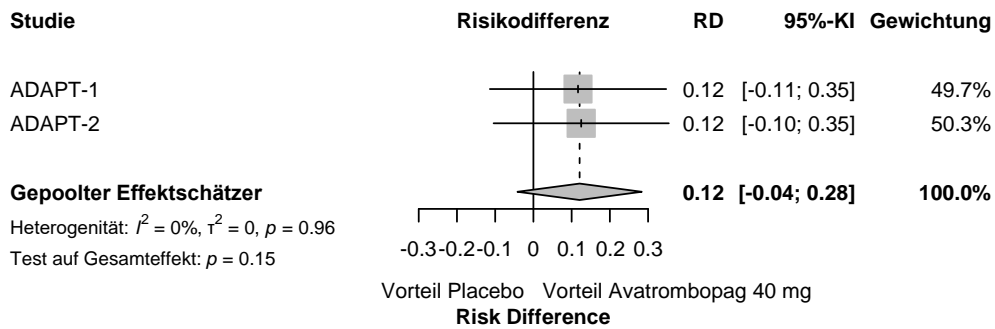
Ethnie: andere



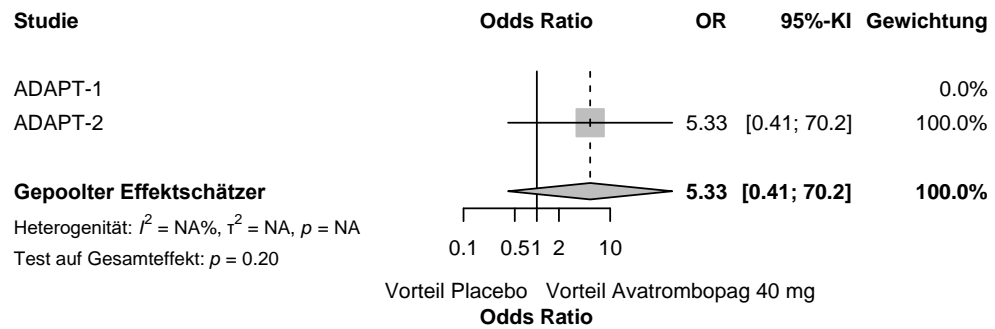
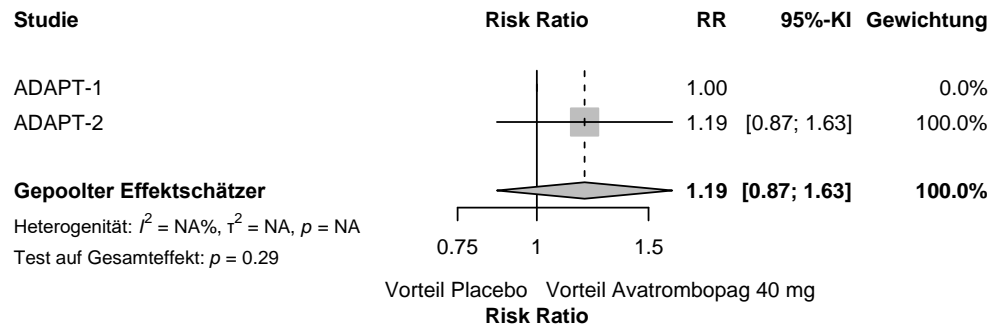
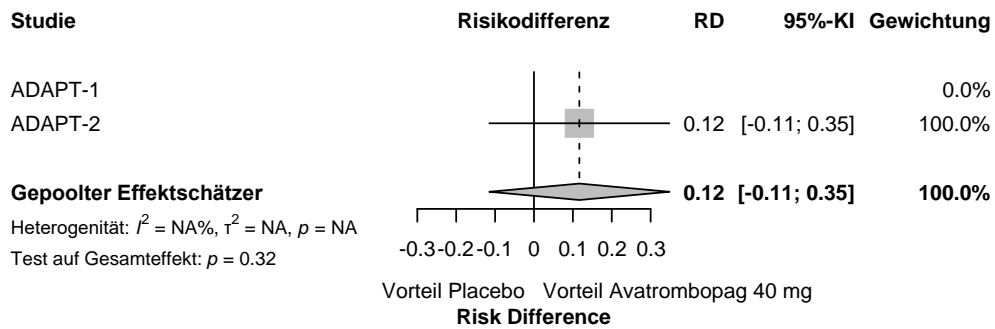
Ethnie: weiß



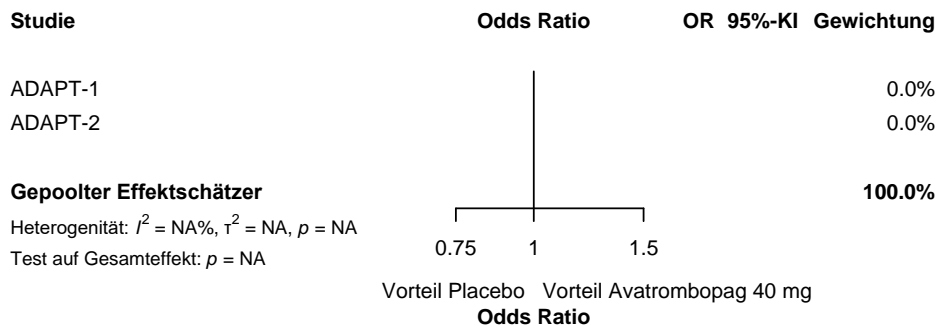
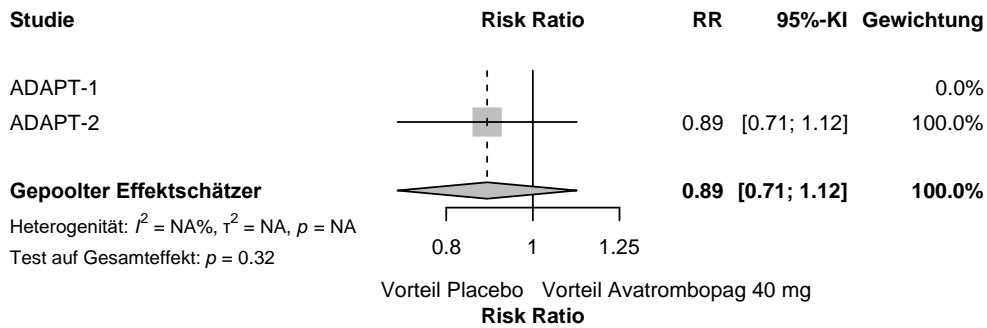
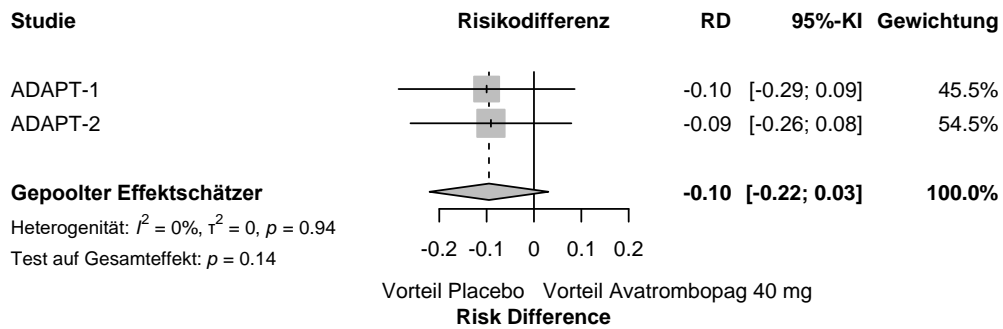
Region: Ostasien



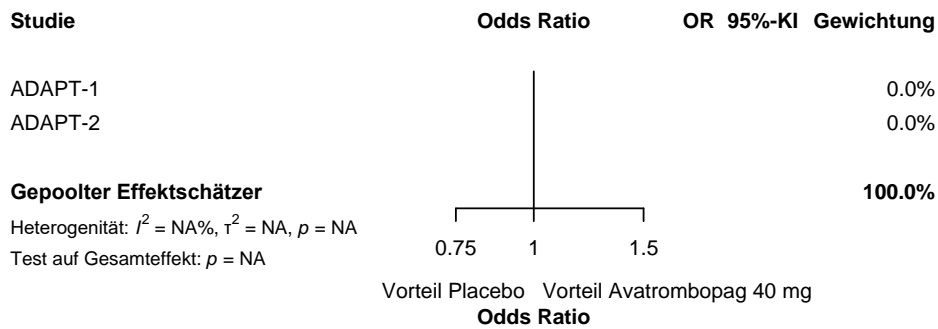
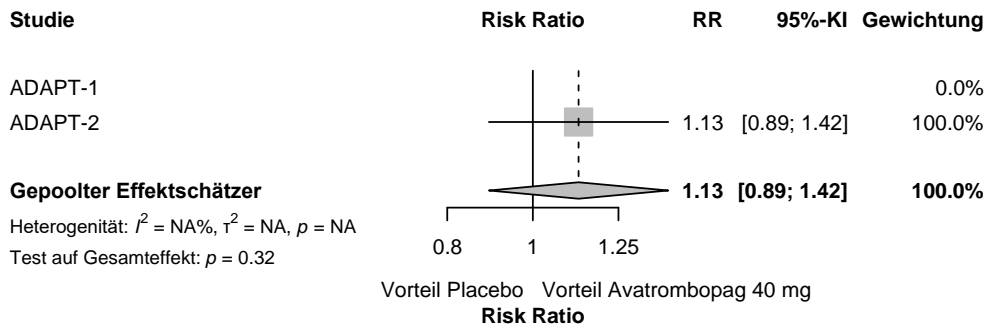
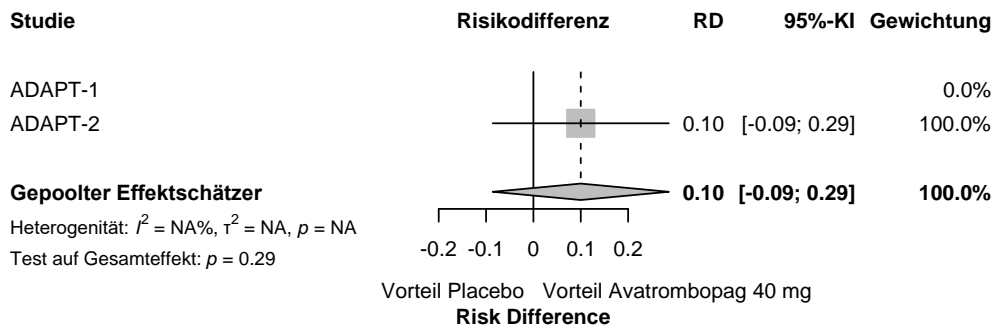
Region: Europa



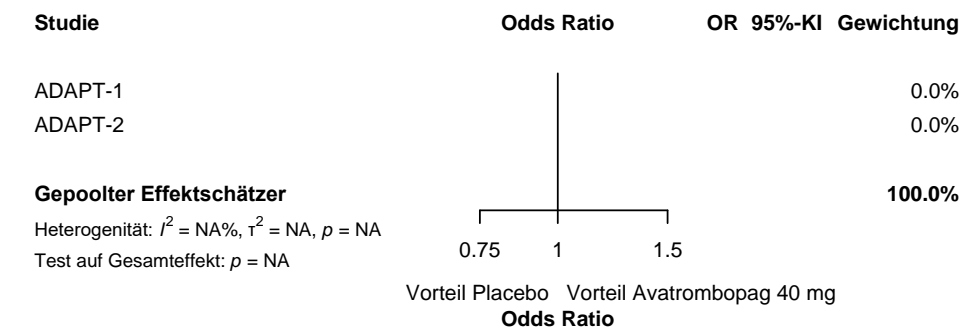
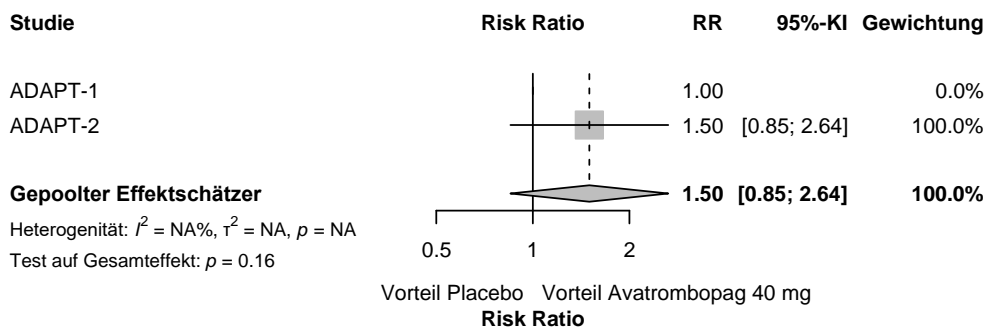
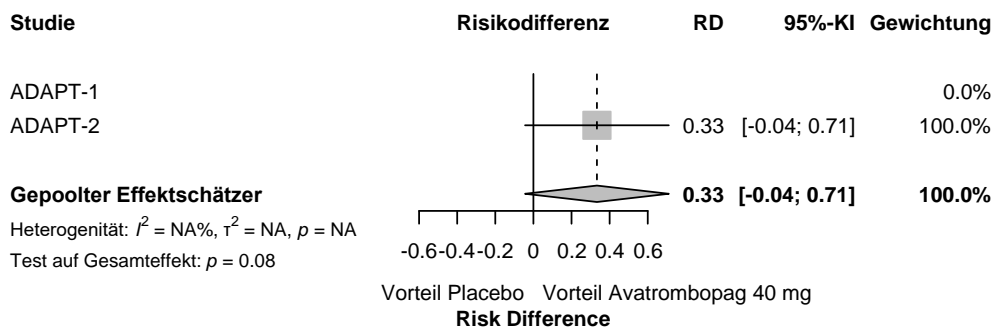
Region: Nordamerika



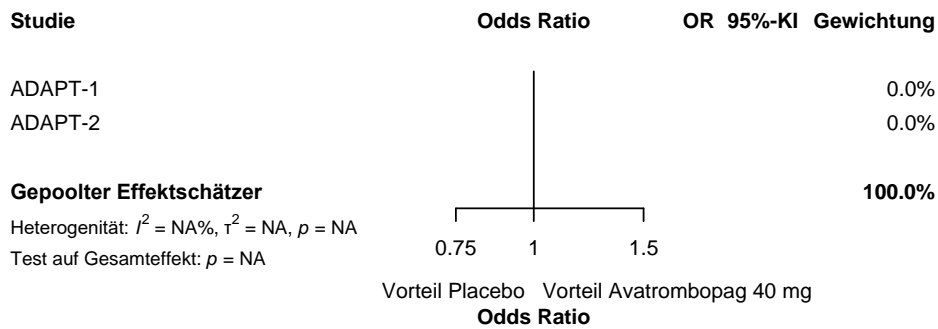
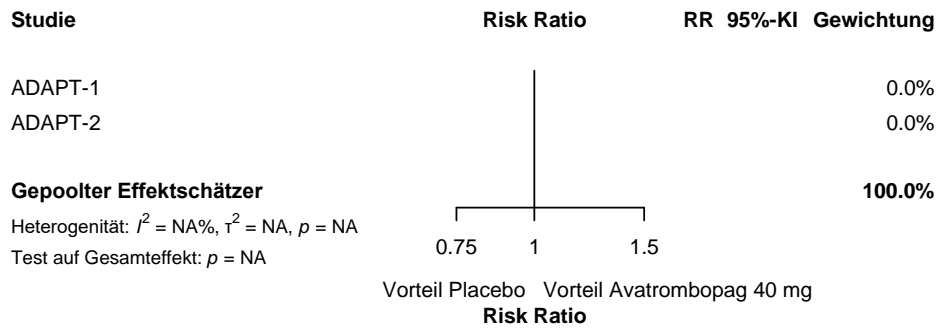
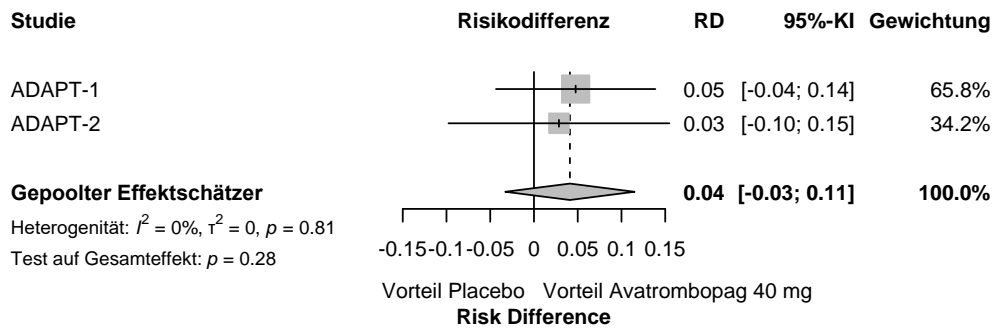
Region: Rest der Welt



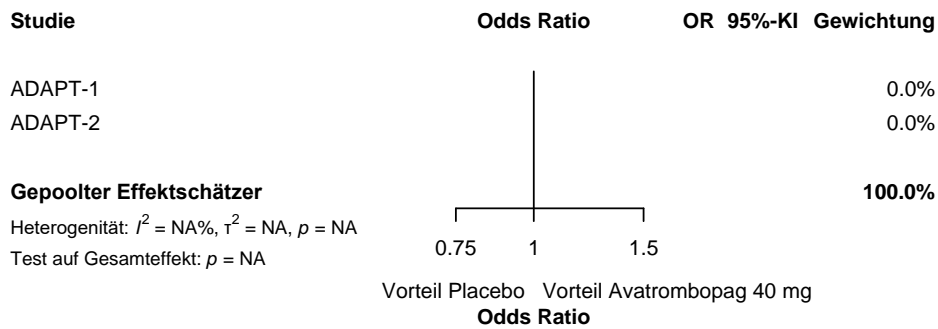
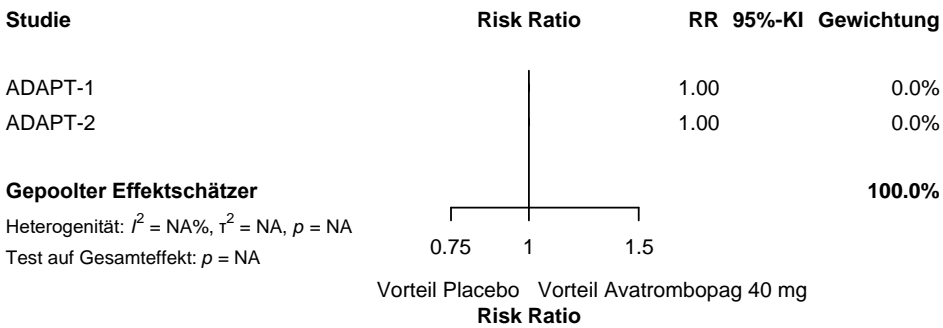
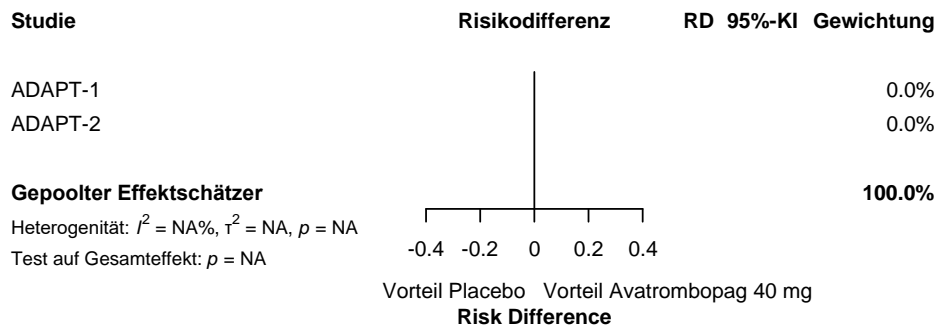
Blutungsrisiko: hoch



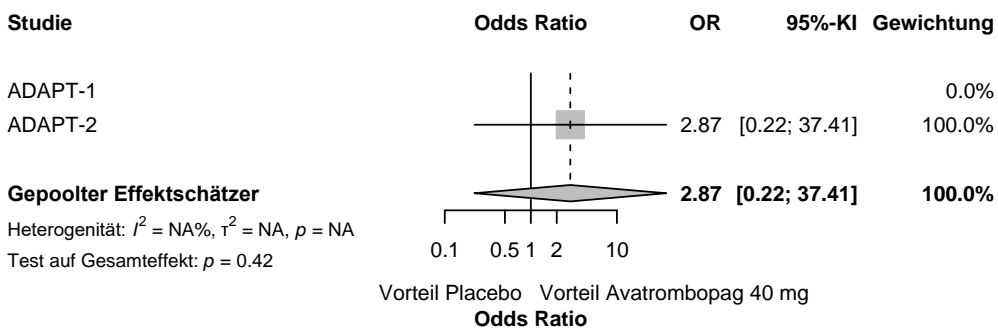
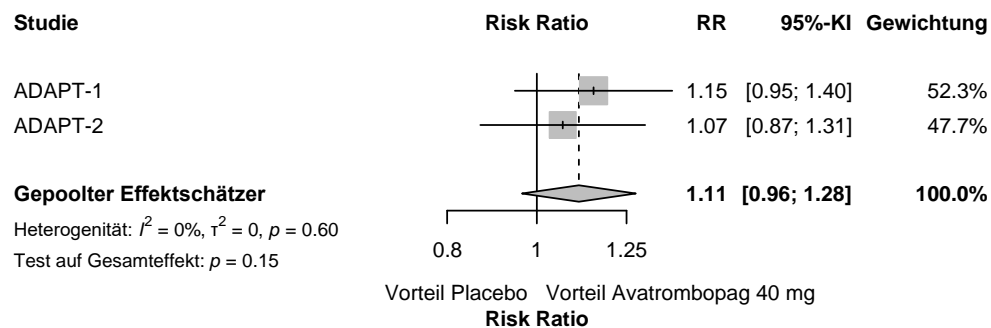
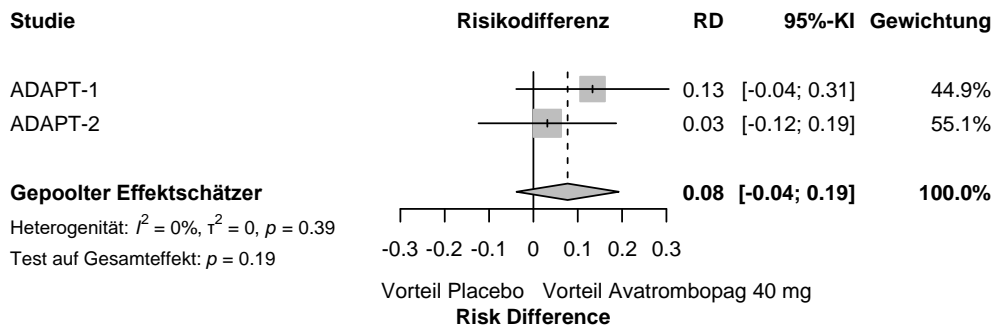
Blutungsrisiko: niedrig



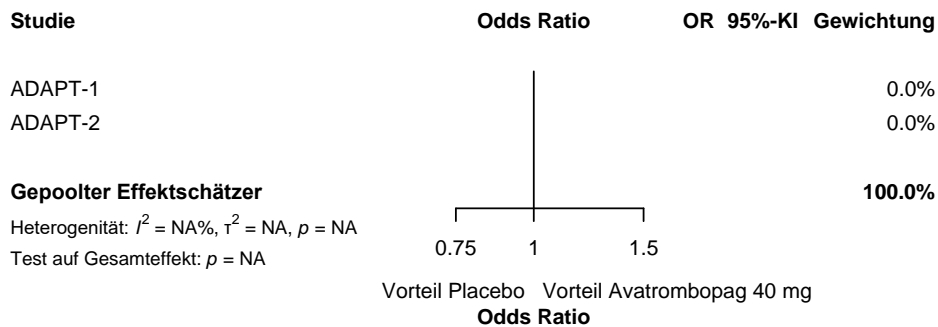
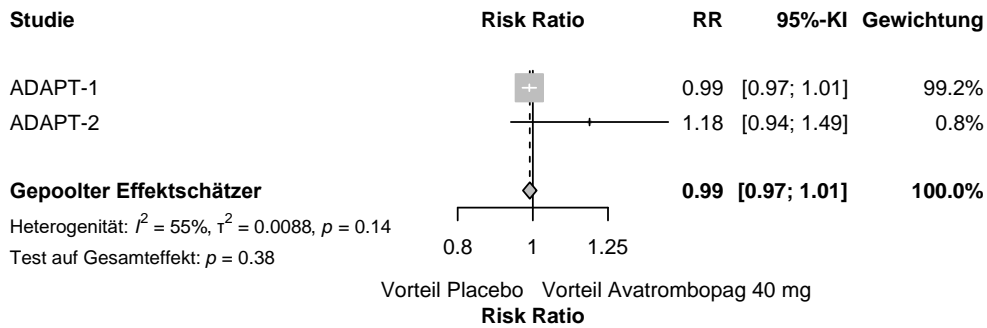
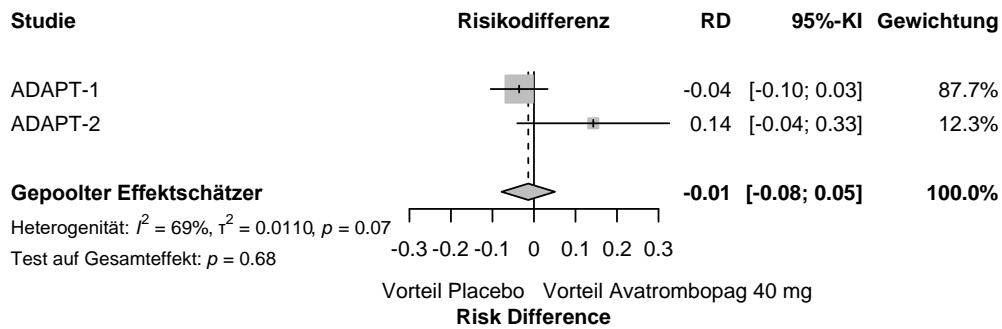
Blutungsrisiko: mittel



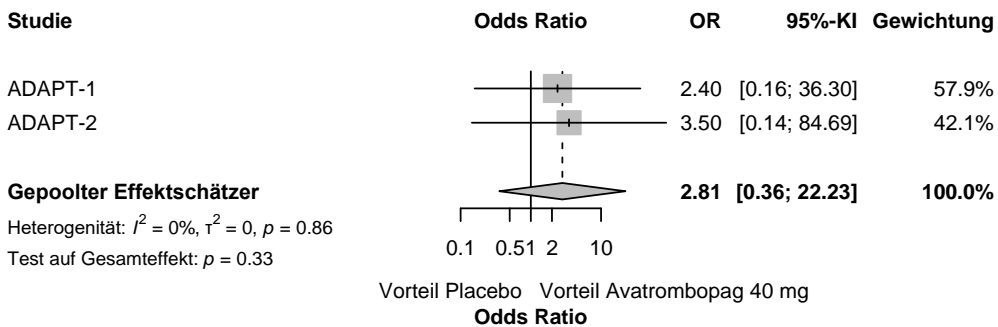
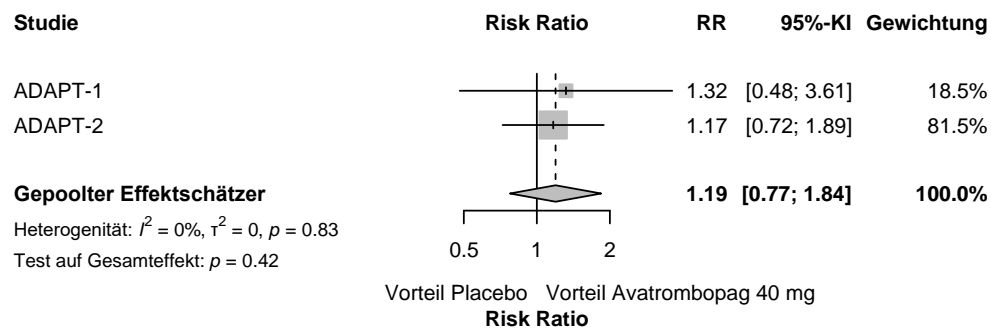
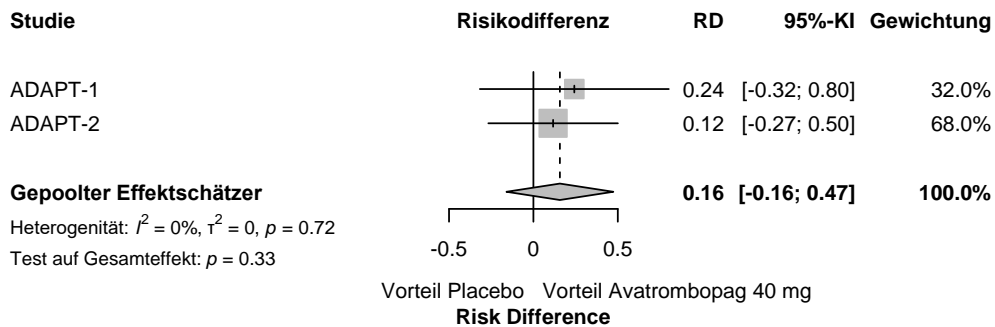
MELD-Score: < 10



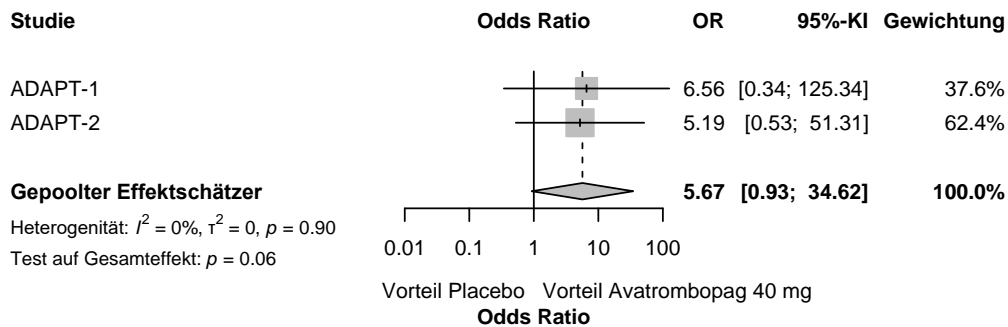
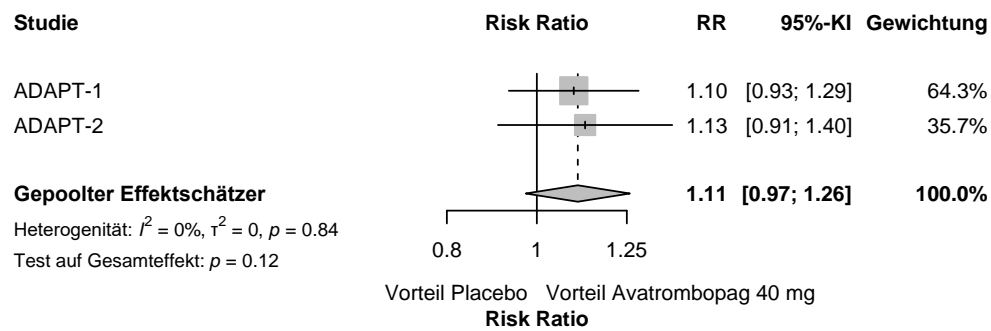
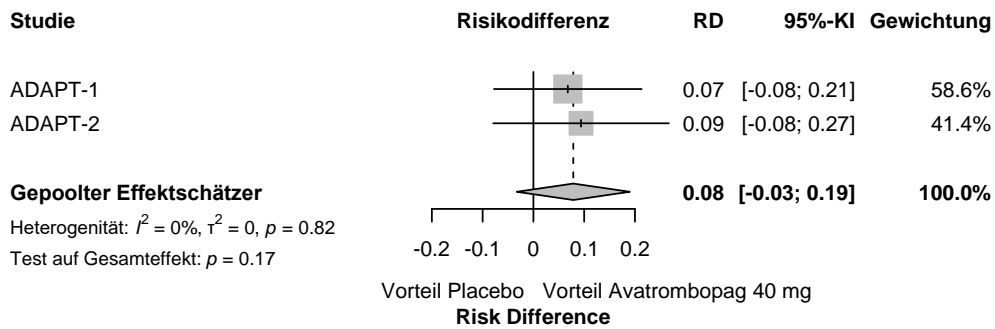
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



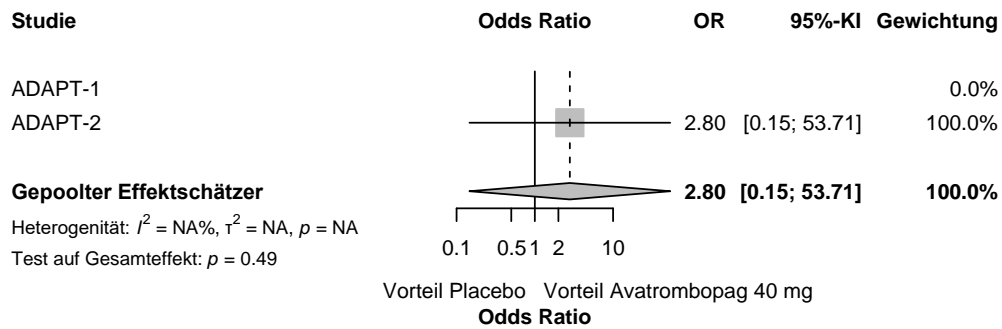
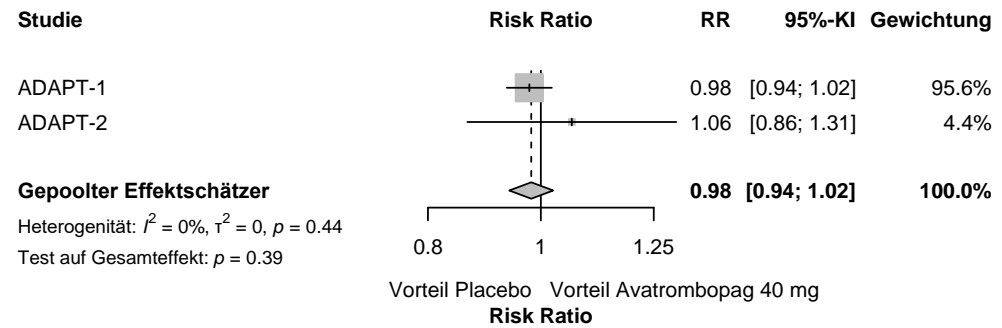
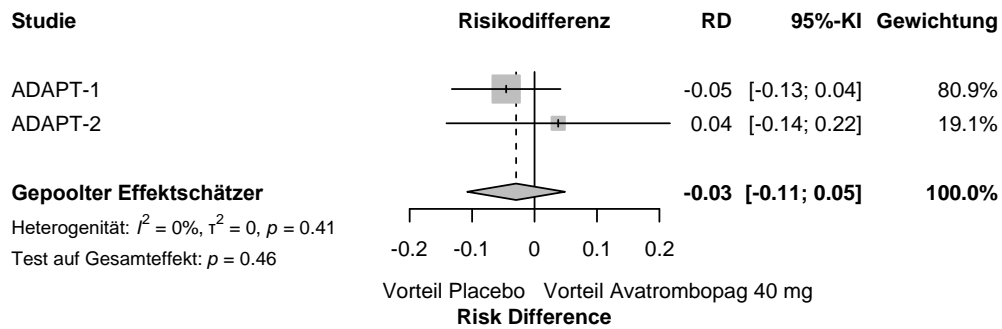
MELD-Score: > 14



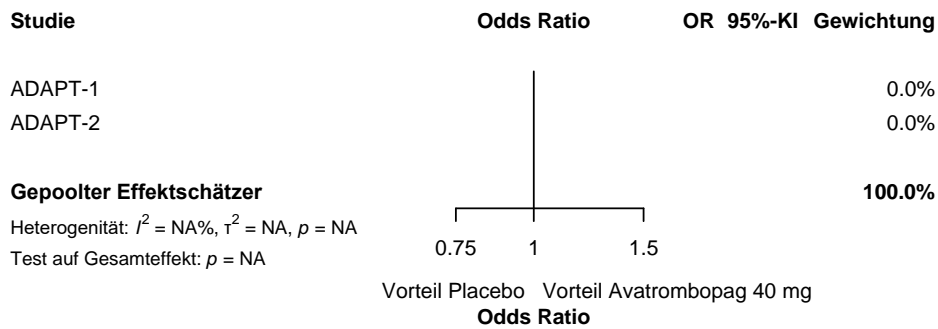
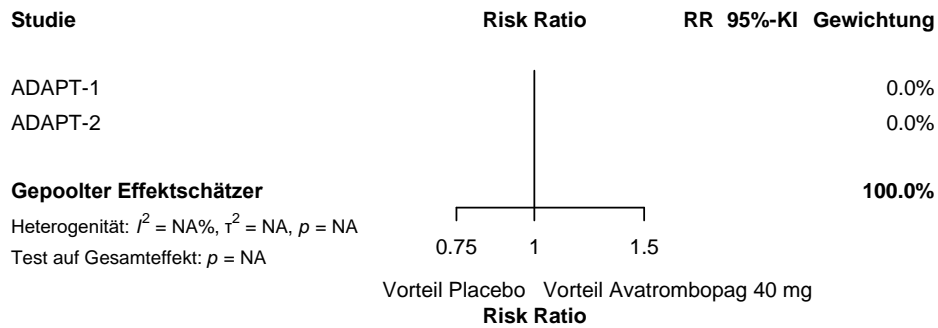
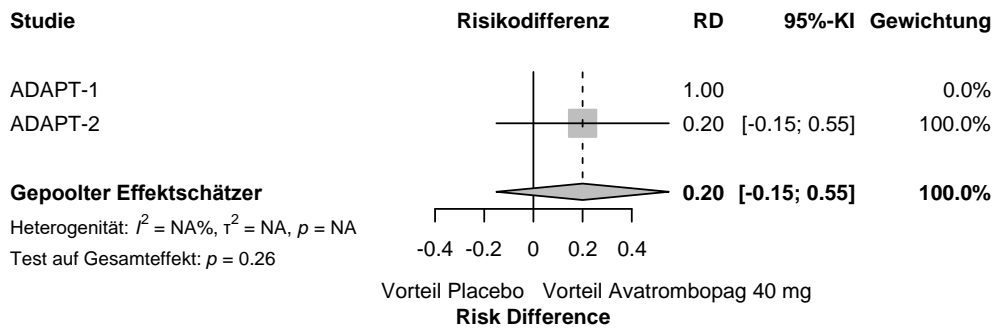
CTP-Stadium: A



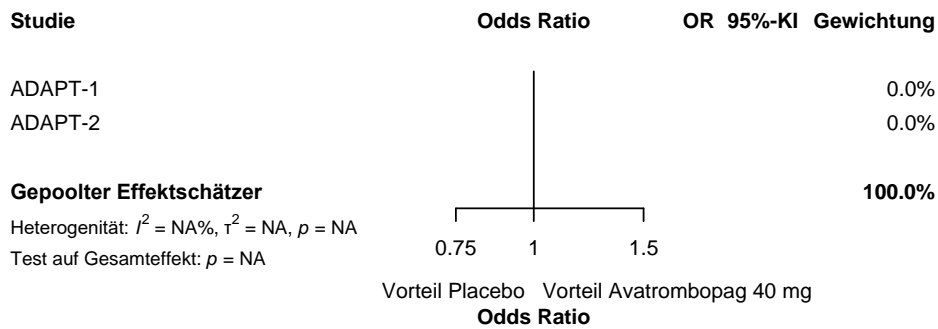
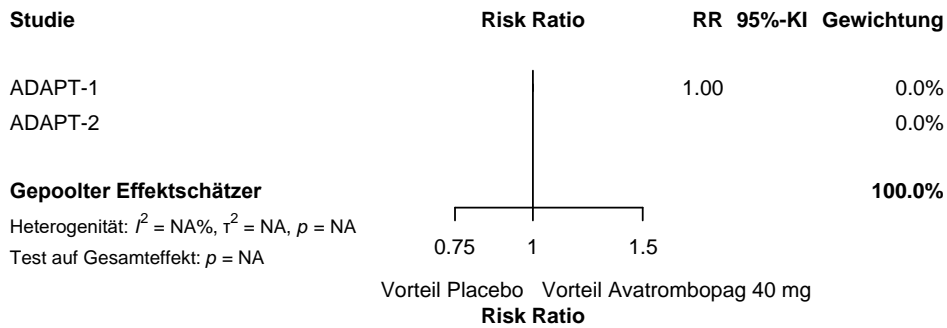
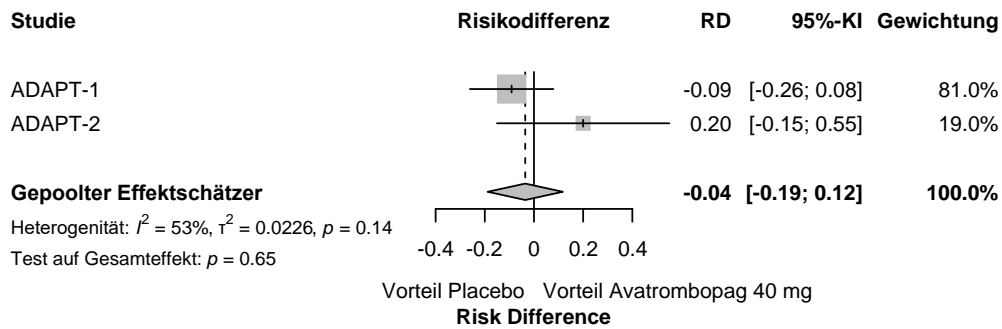
CTP-Stadium: B



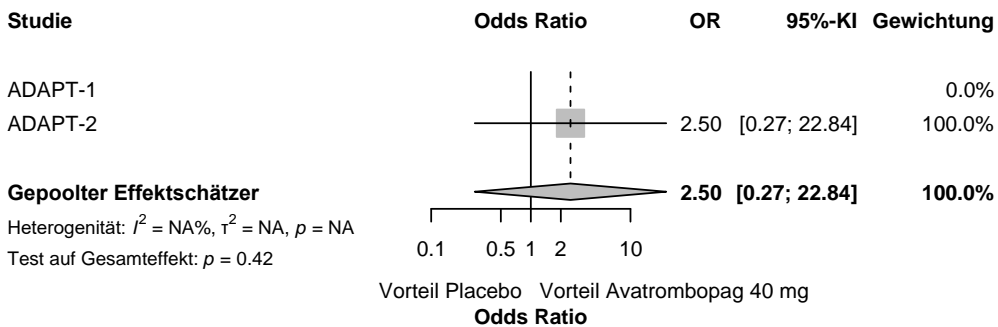
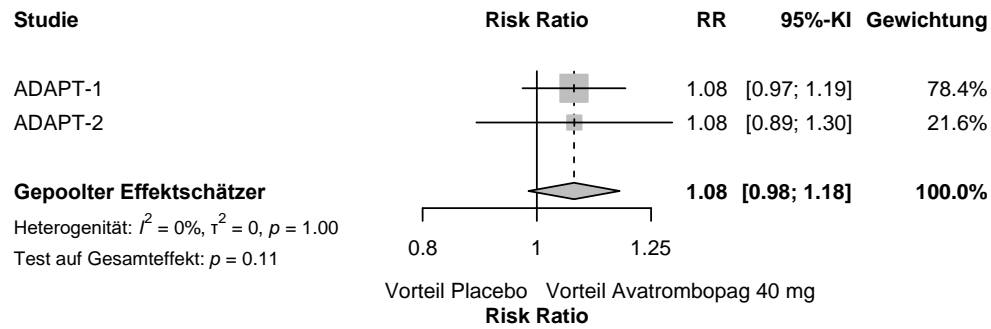
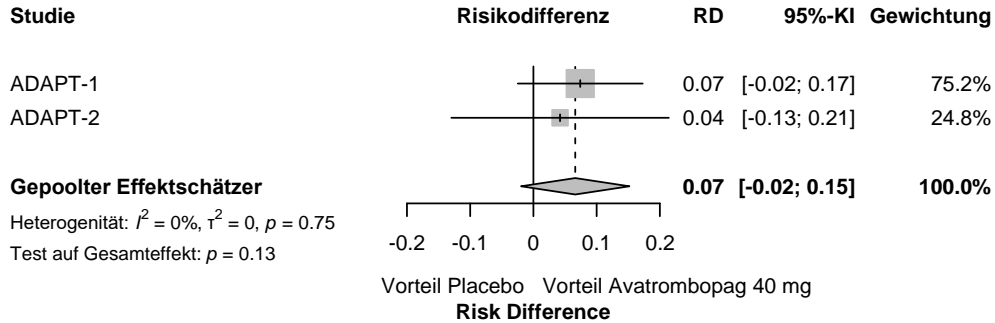
CTP-Stadium: C



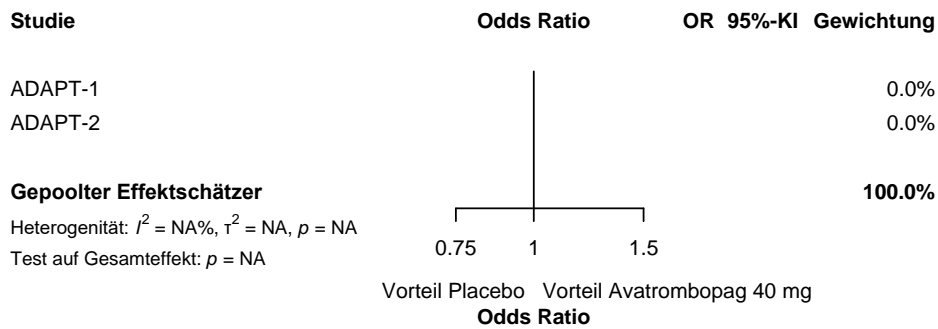
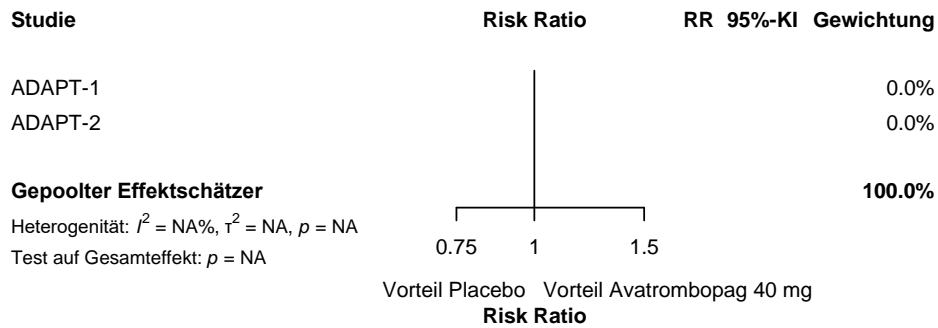
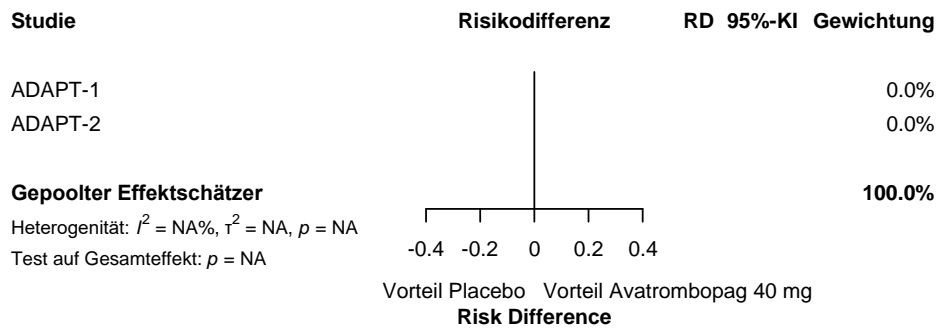
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



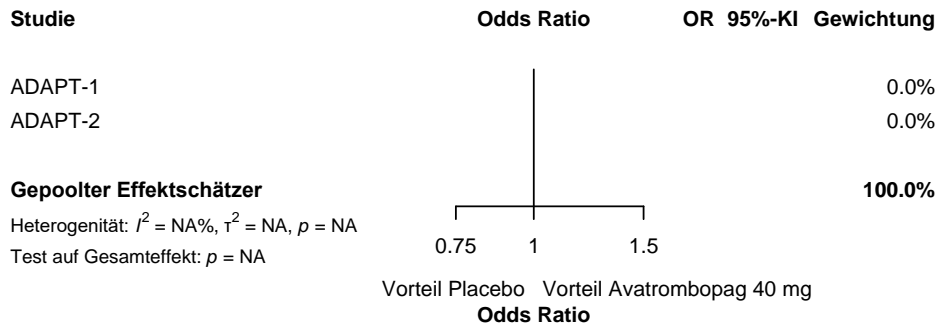
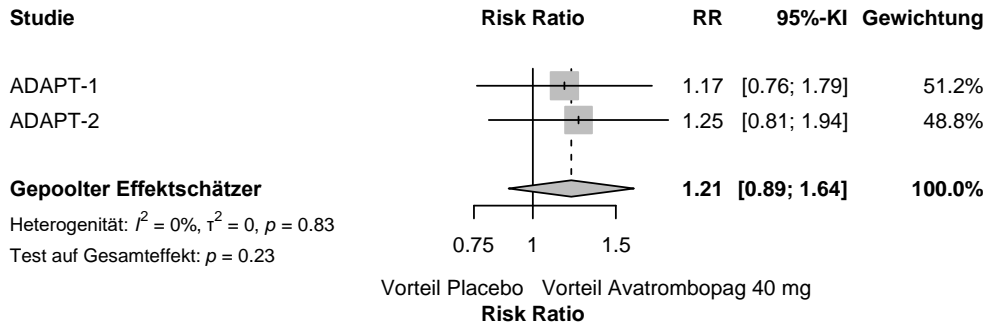
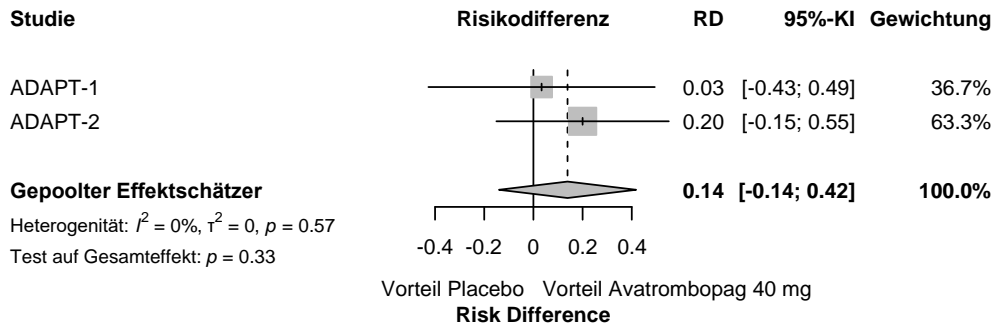
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



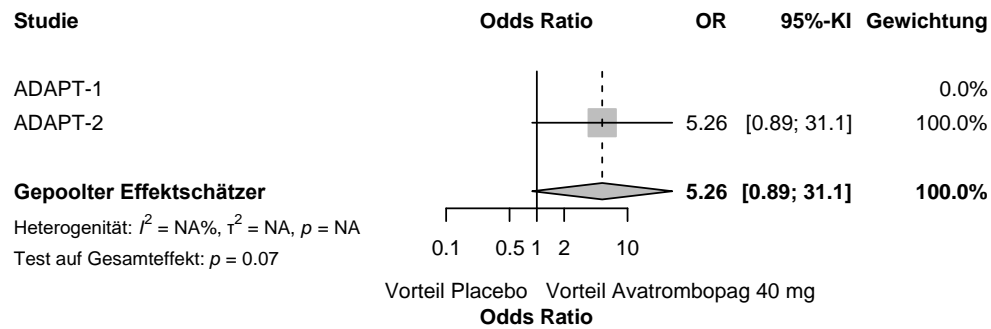
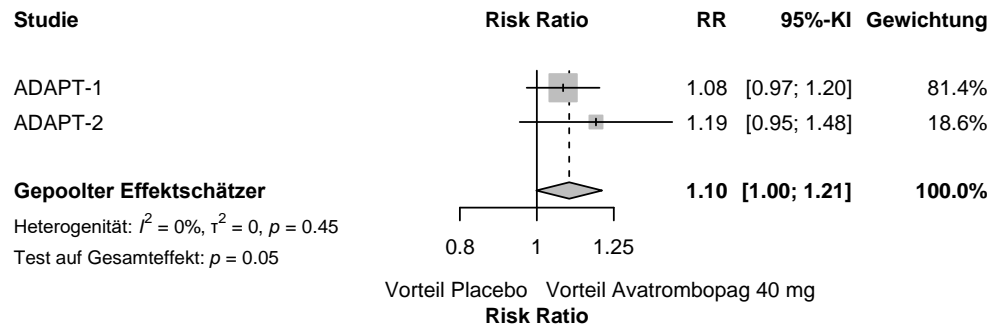
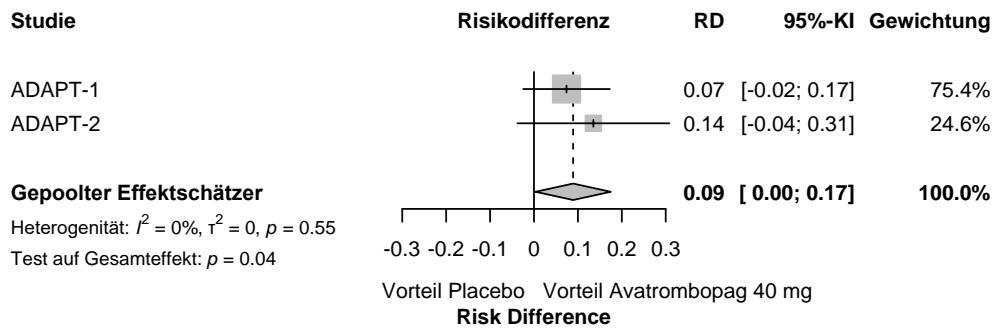
Krankheitsursache: NASH



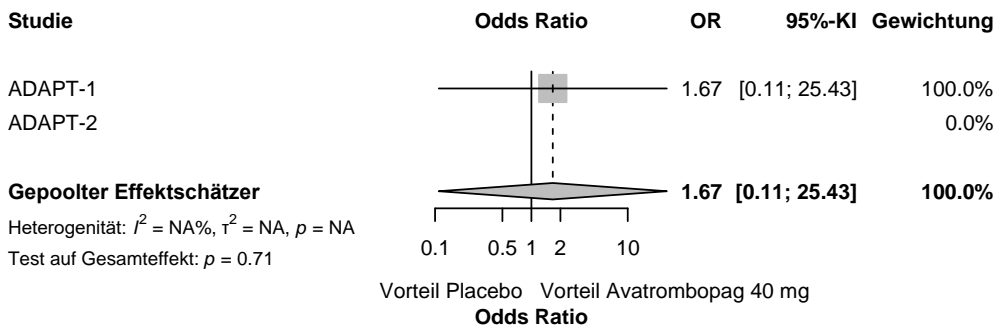
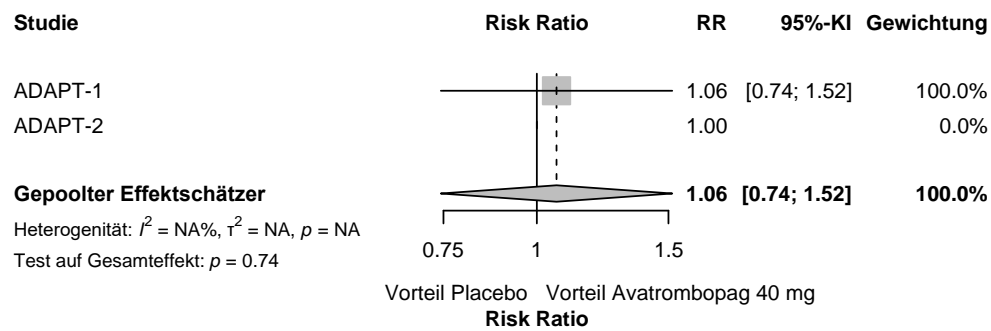
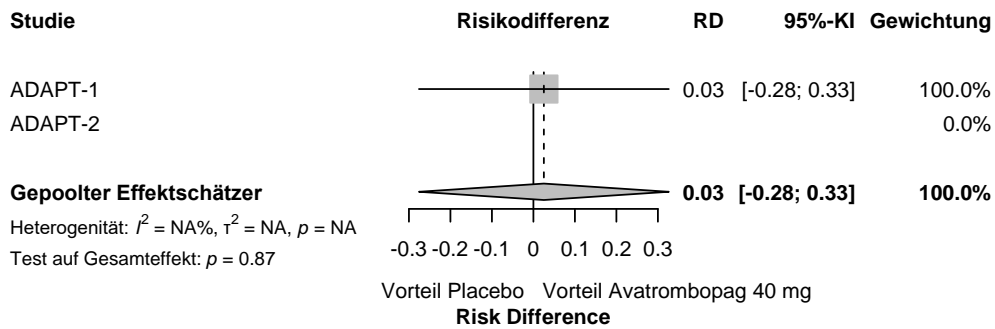
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein



HCC-Status: ja

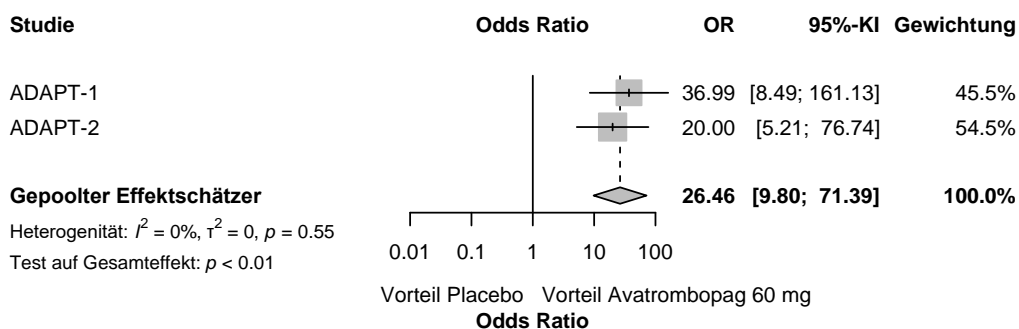
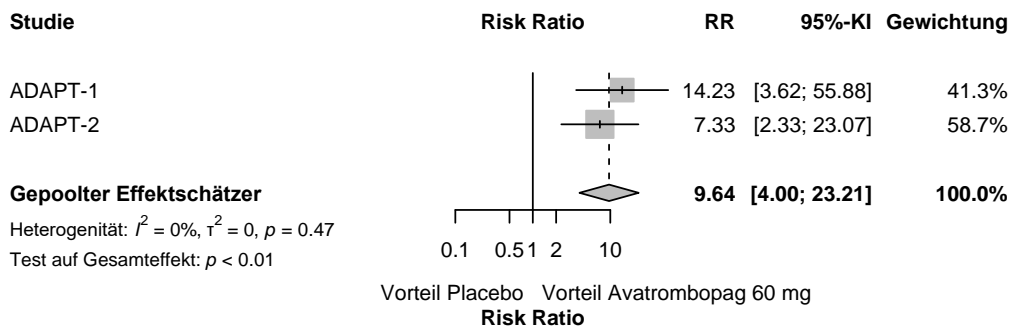
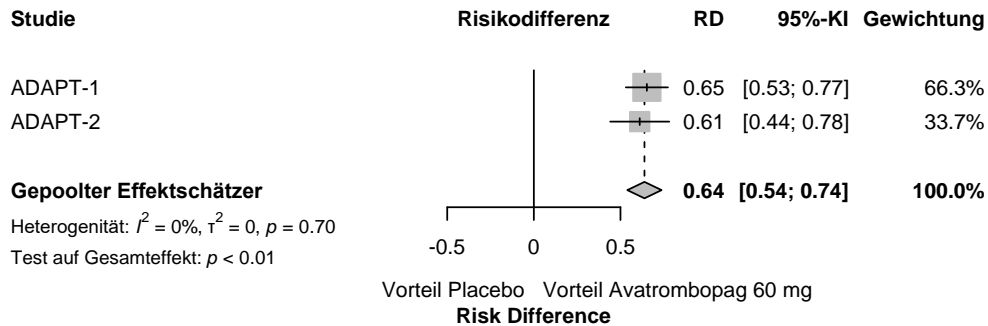


4.11 Subgruppen – Änderung der Thrombozytenwerte

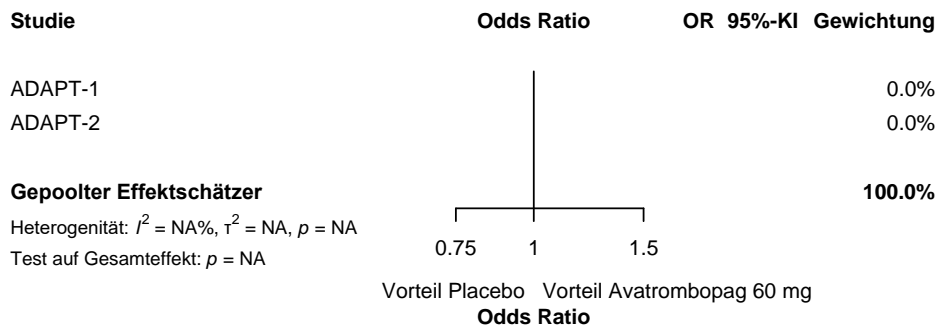
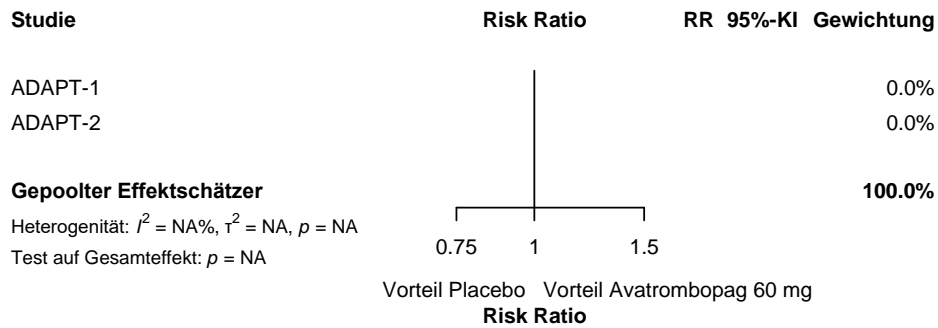
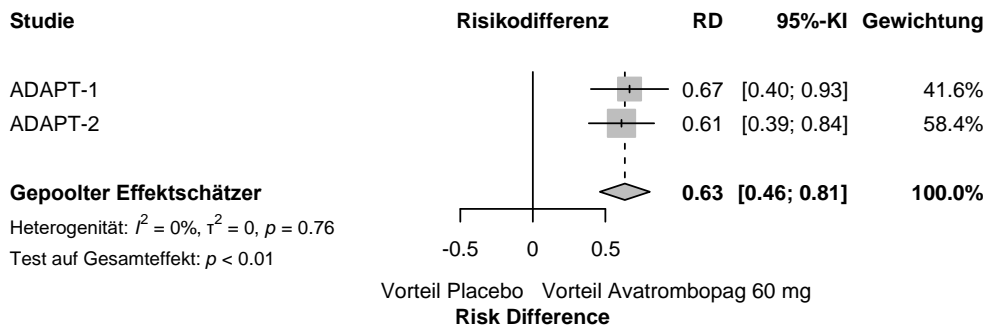
4.11.1 Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

4.11.1.1 Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten

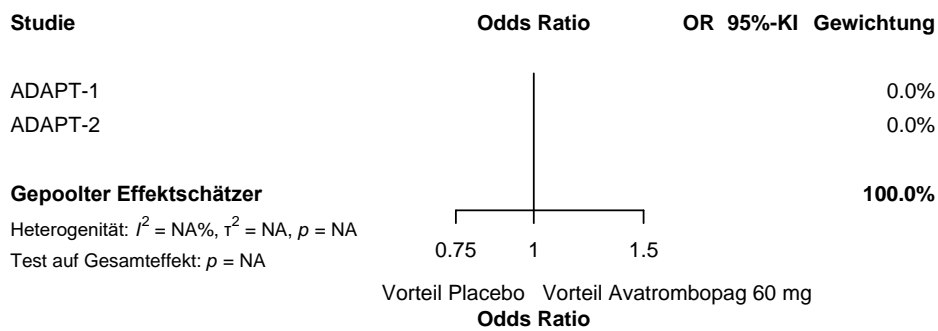
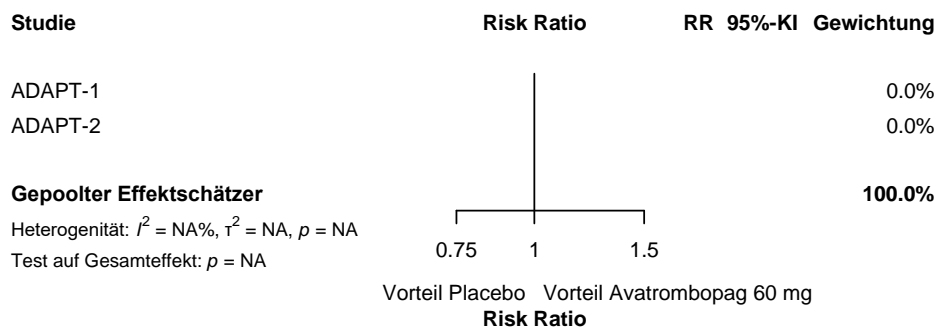
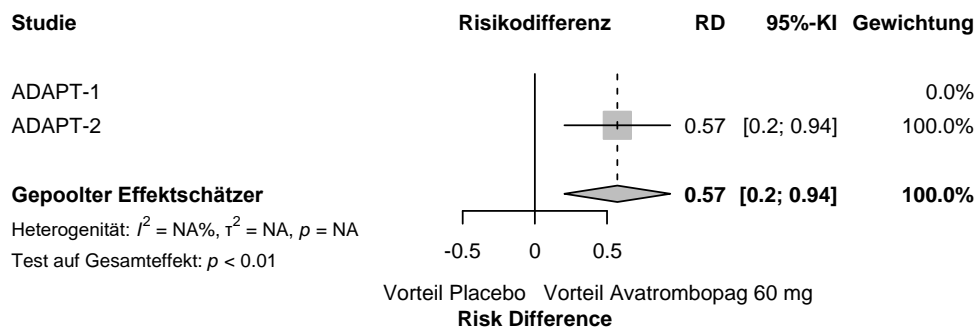
Alter: < 65 Jahre



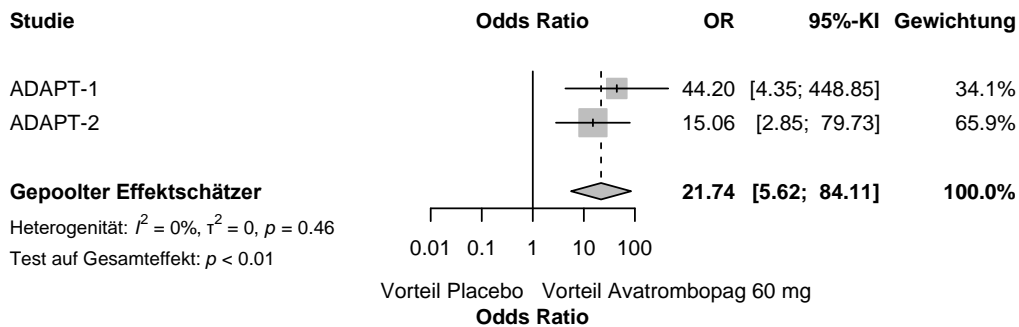
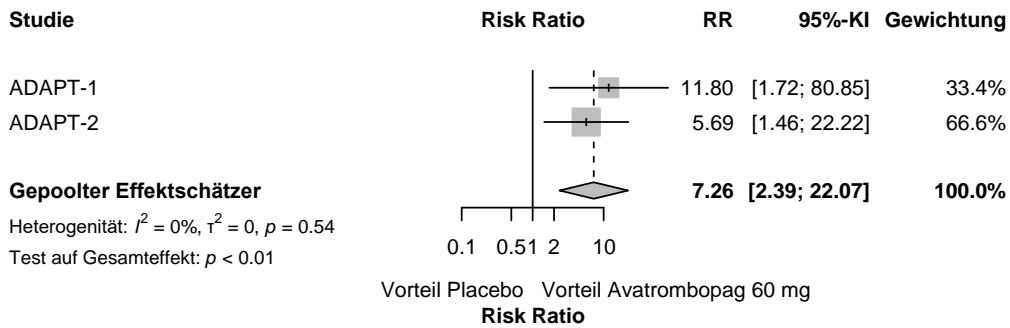
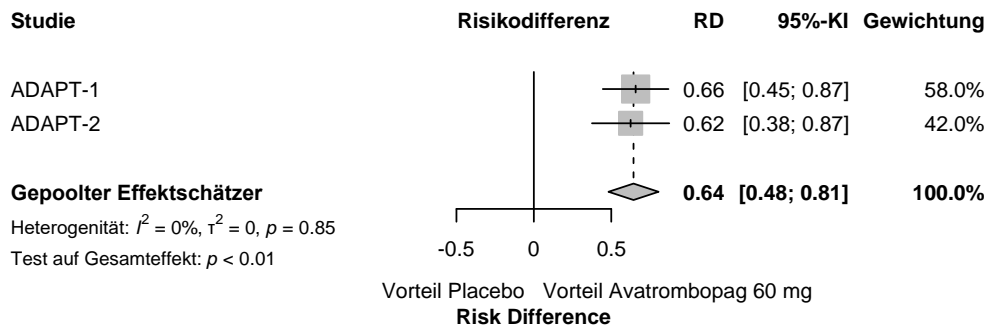
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



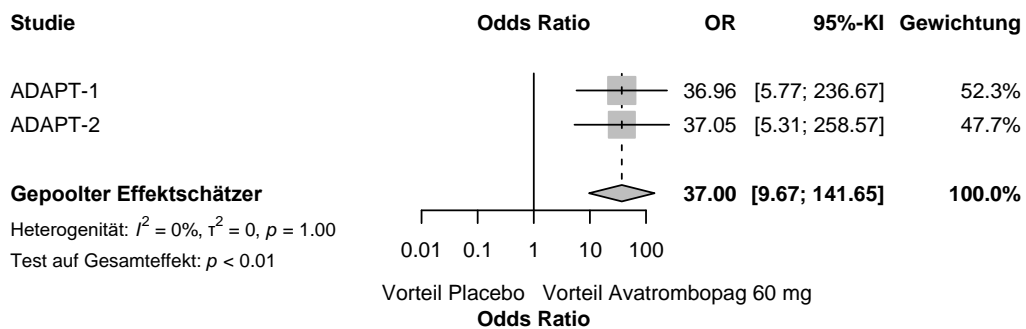
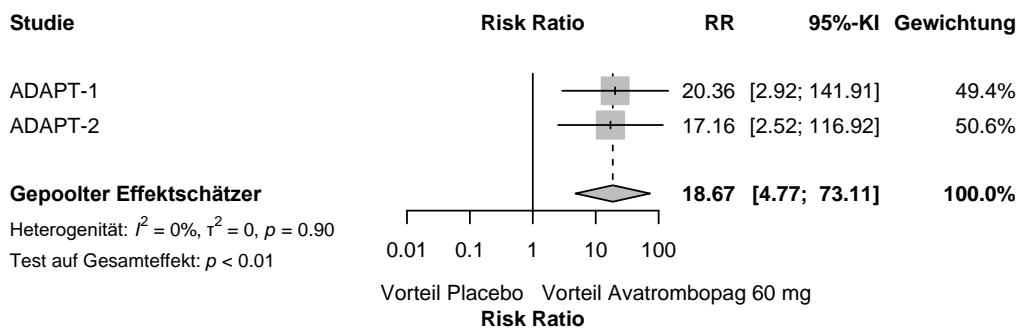
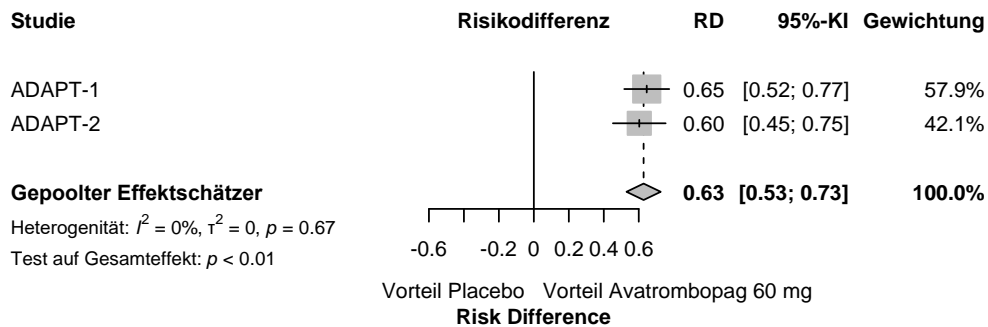
Alter: ≥ 75 Jahre



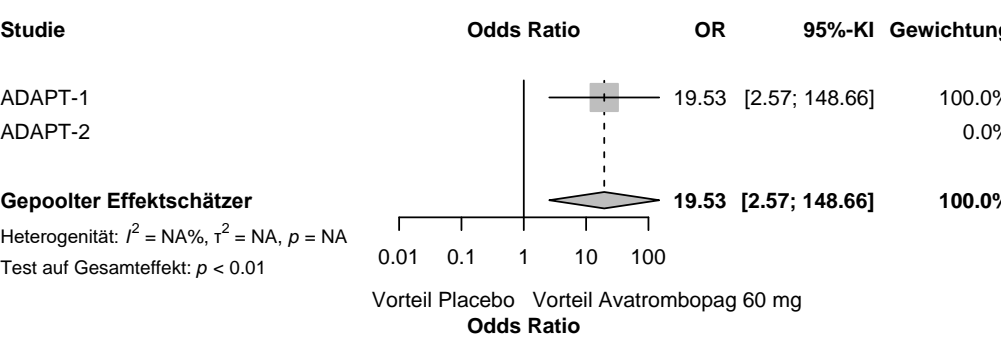
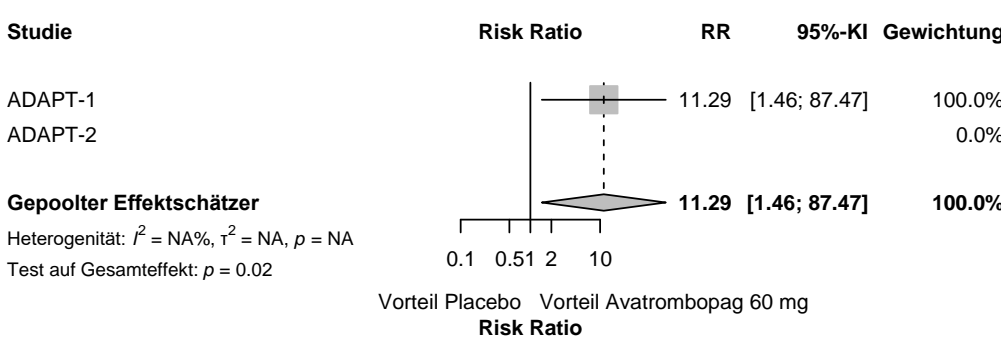
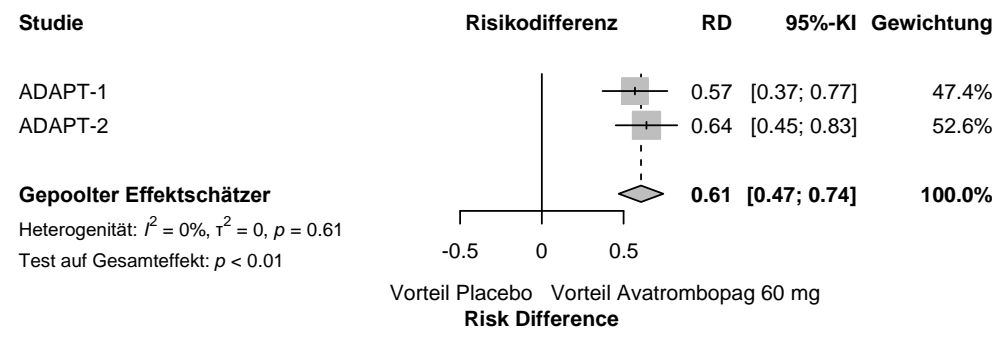
Geschlecht: weiblich



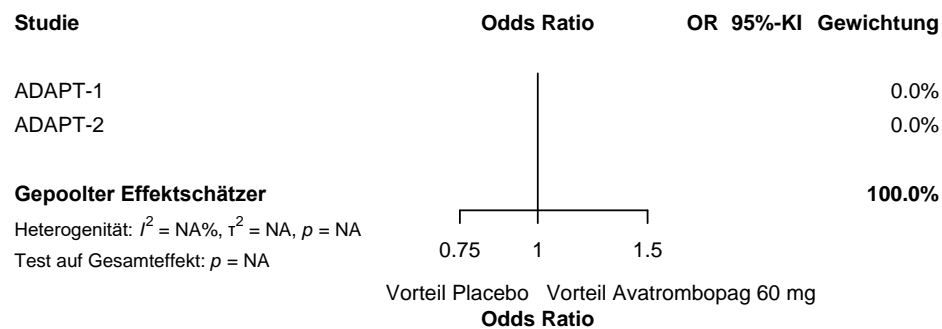
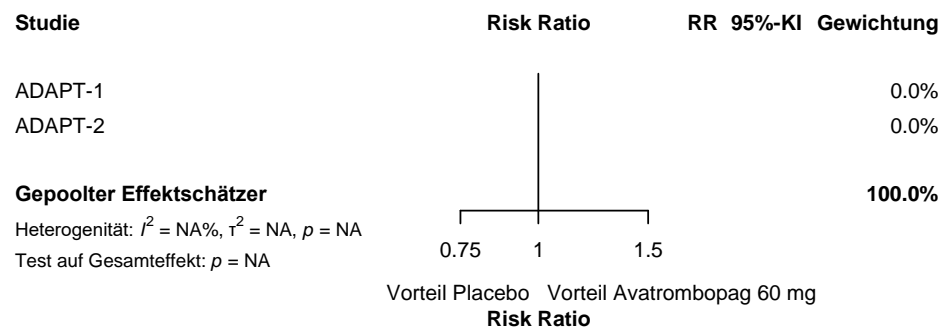
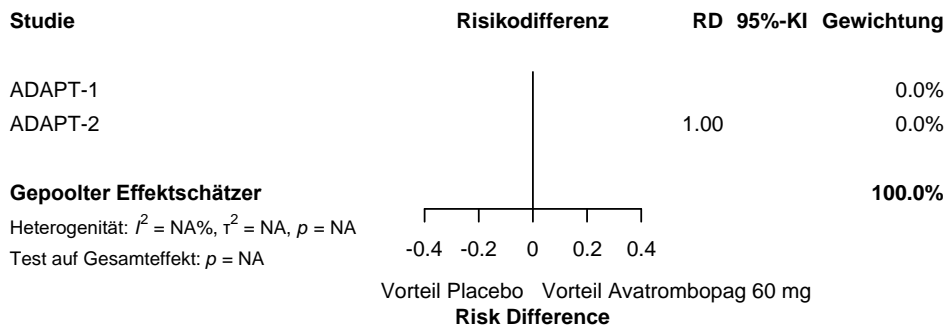
Geschlecht: männlich



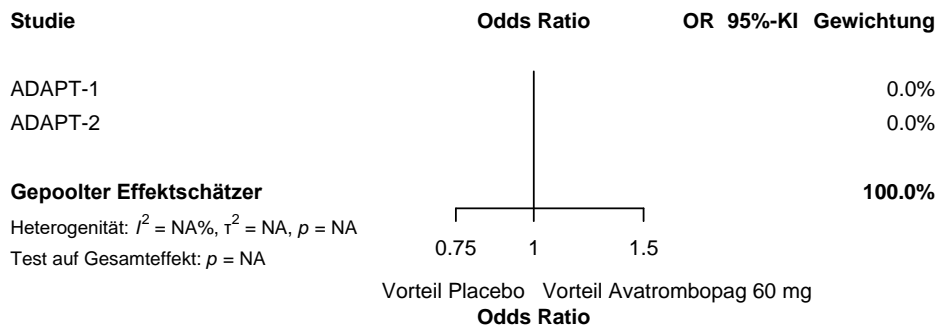
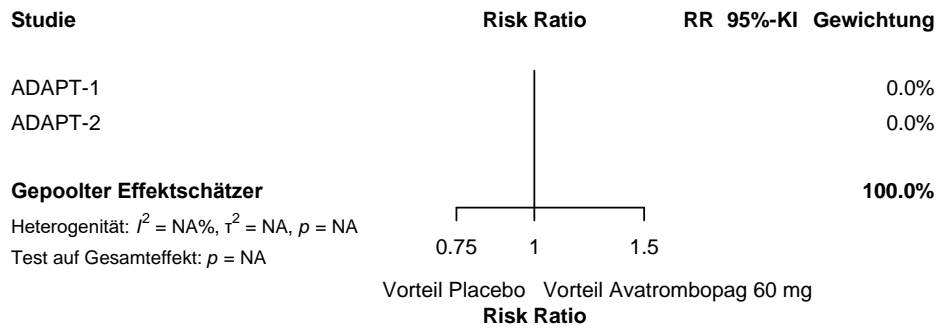
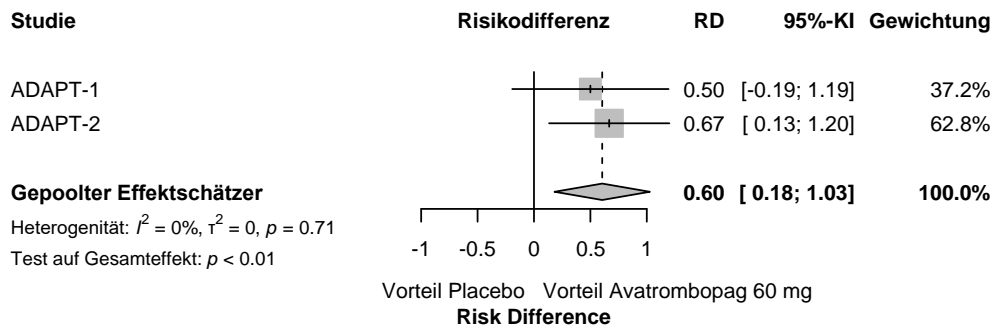
Ethnie: asiatisch



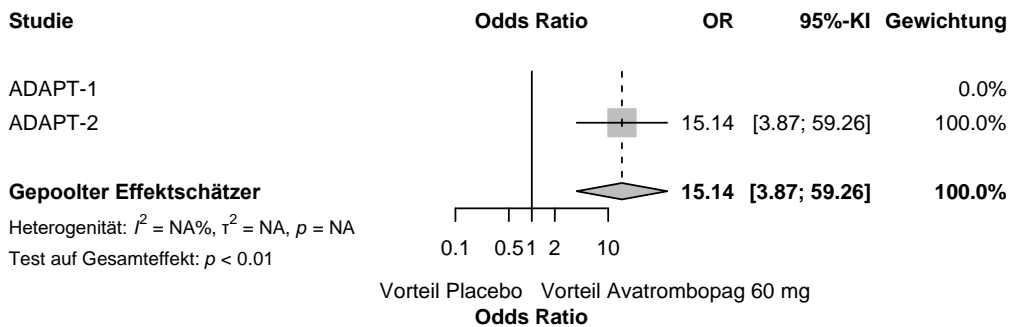
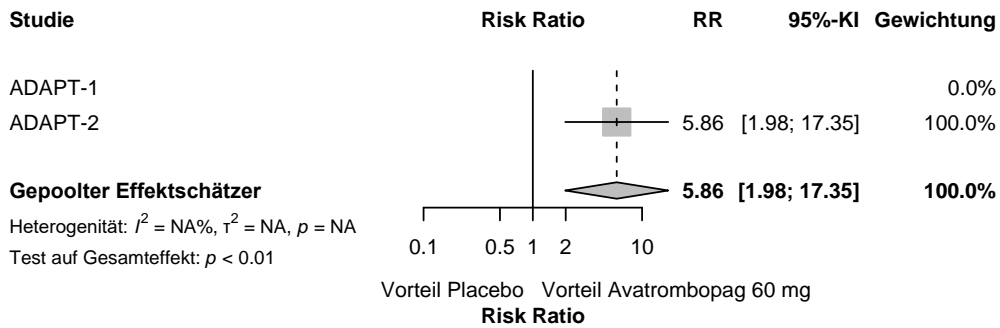
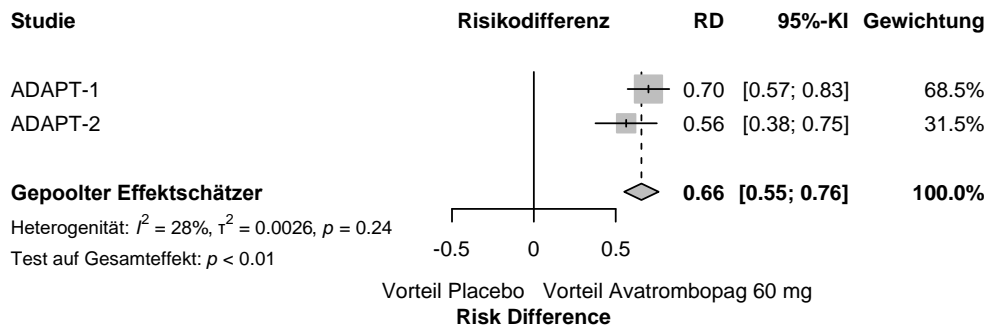
Ethnie: schwarz



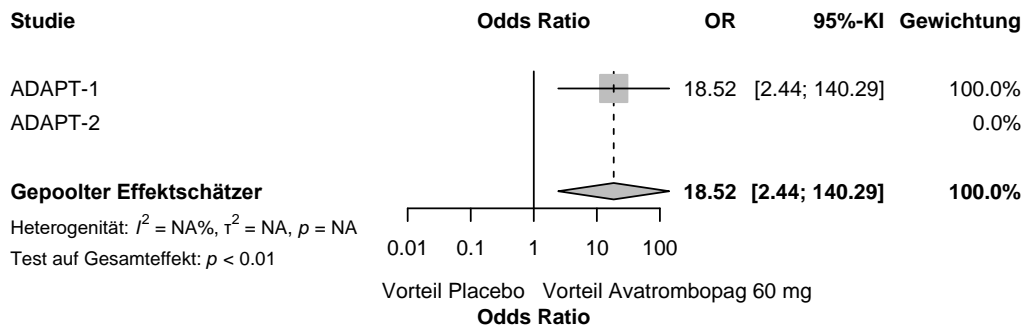
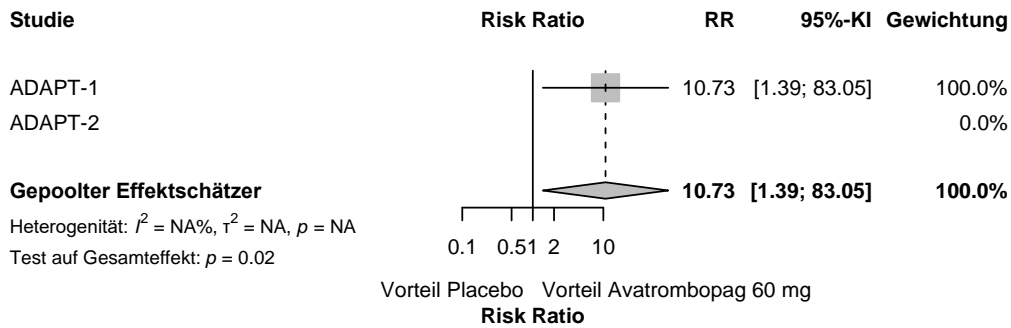
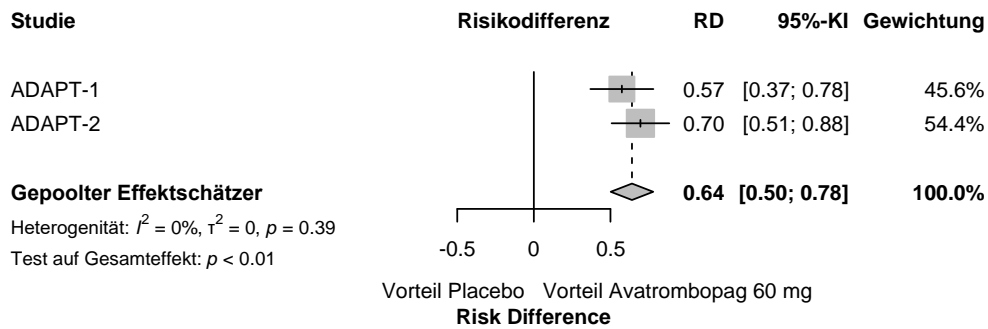
Ethnie: andere



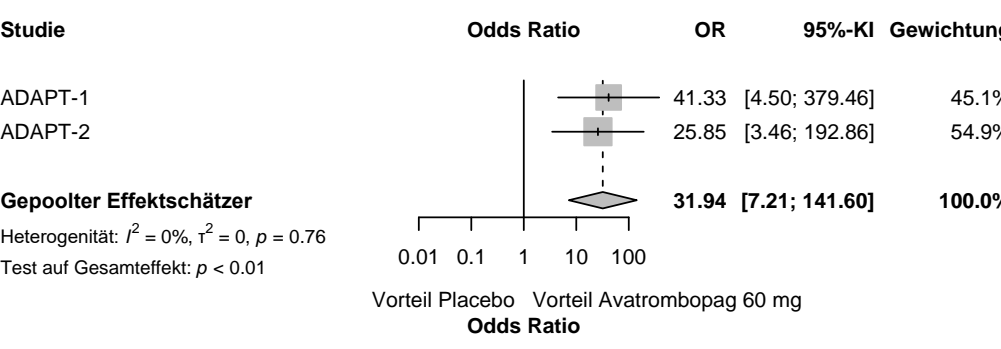
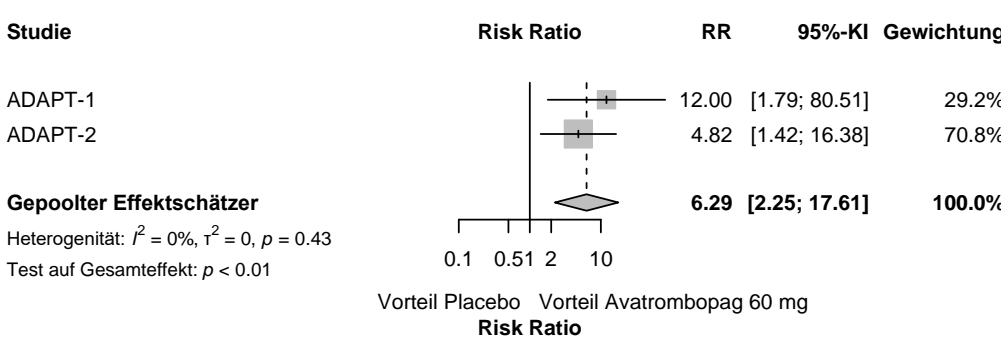
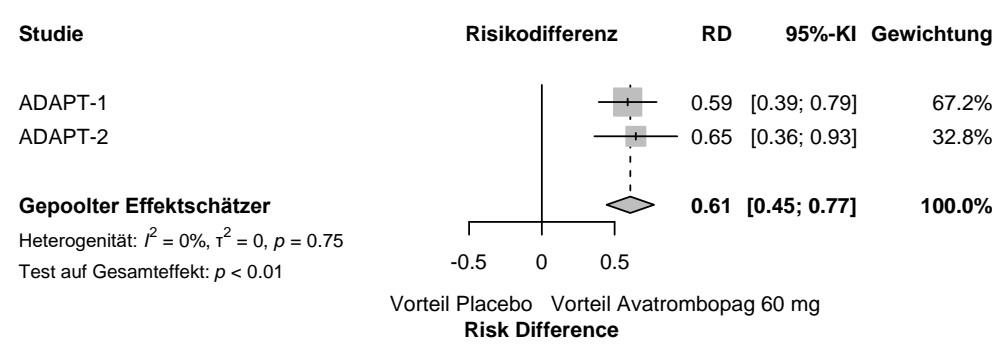
Ethnie: weiß



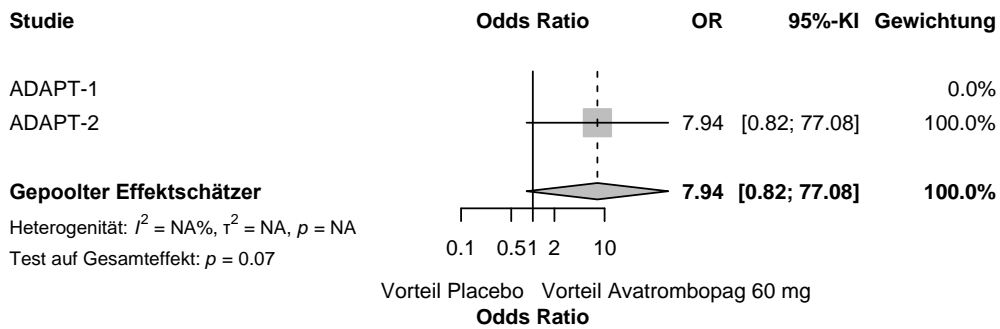
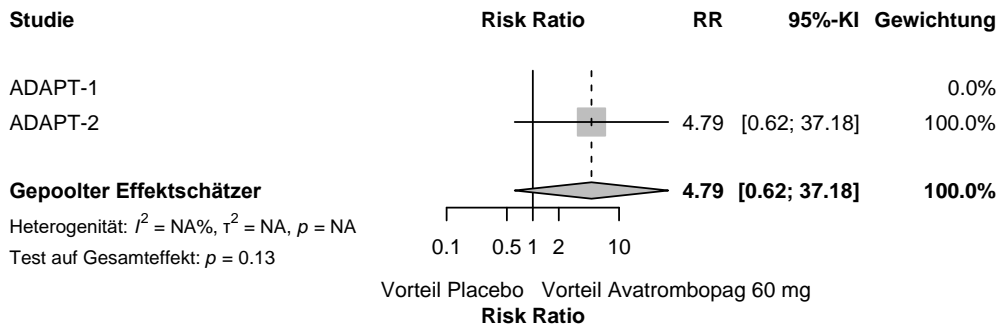
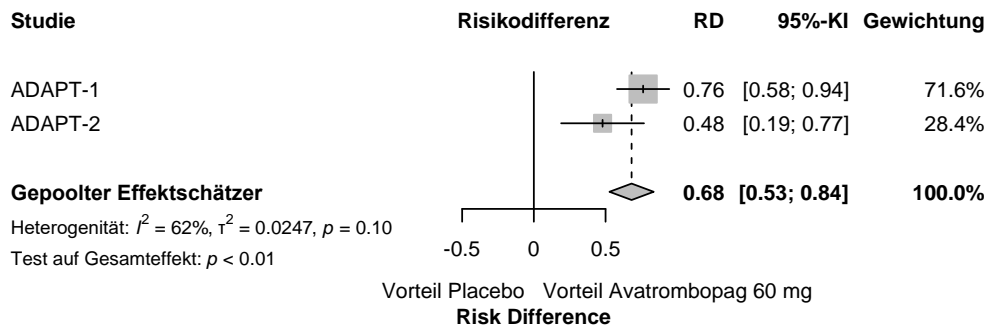
Region: Ostasien



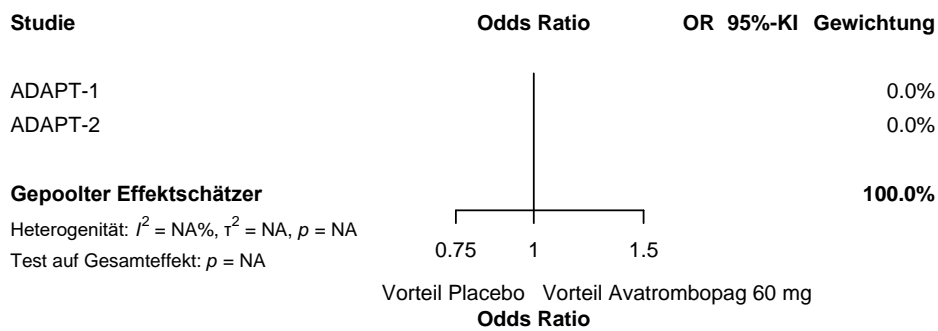
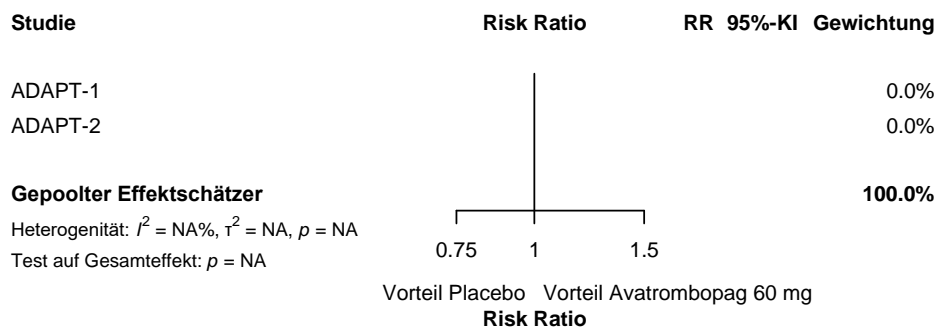
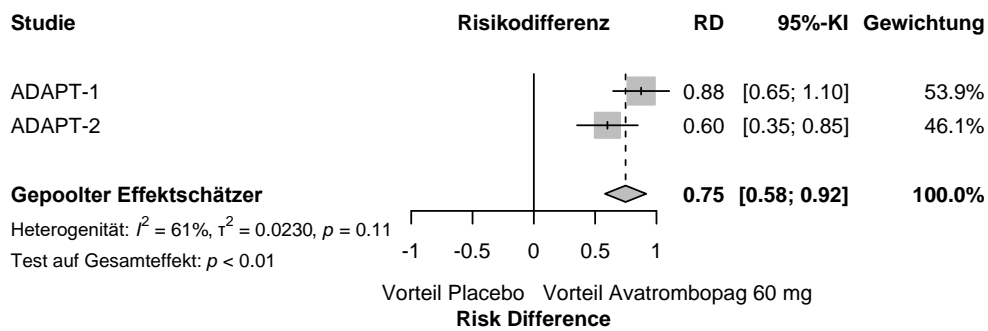
Region: Europa



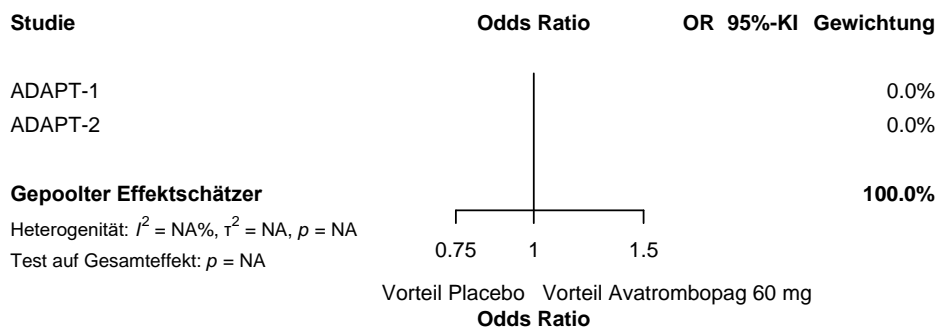
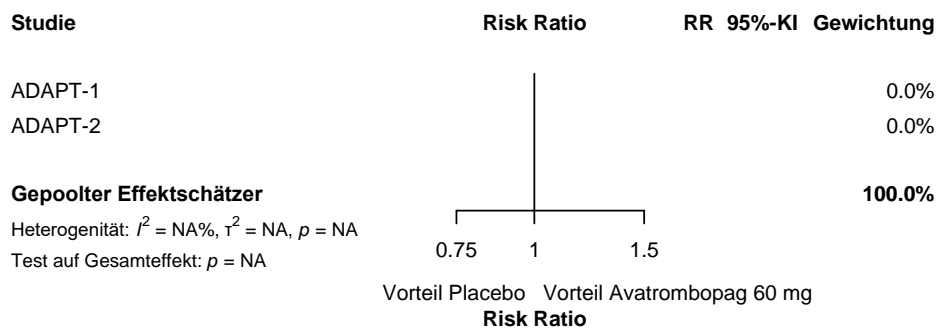
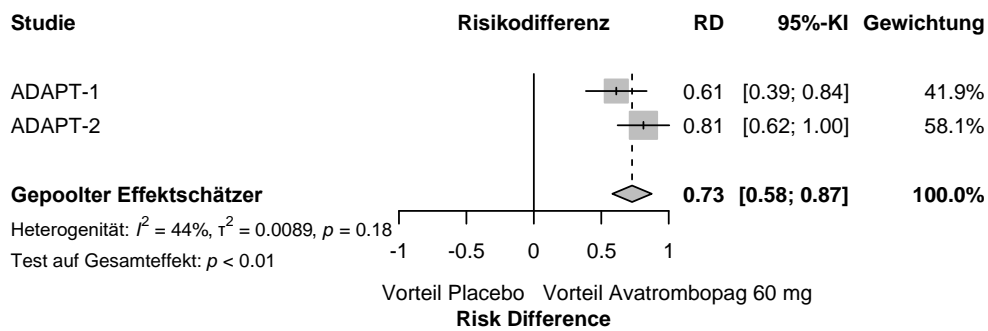
Region: Nordamerika



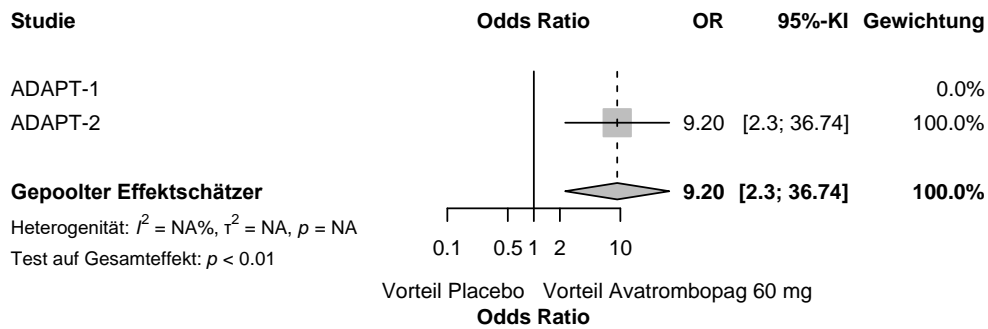
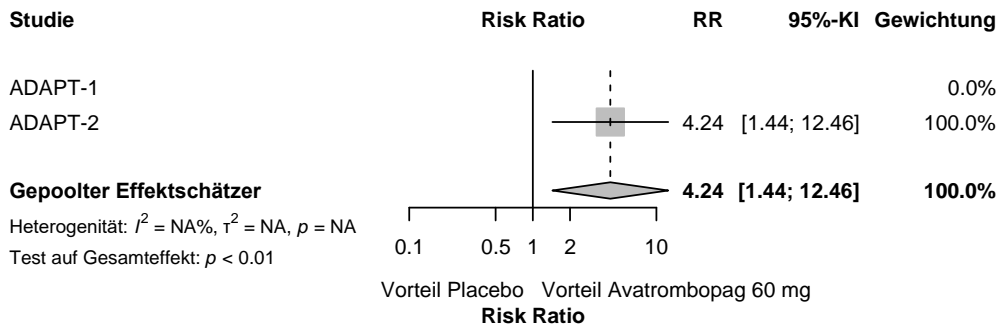
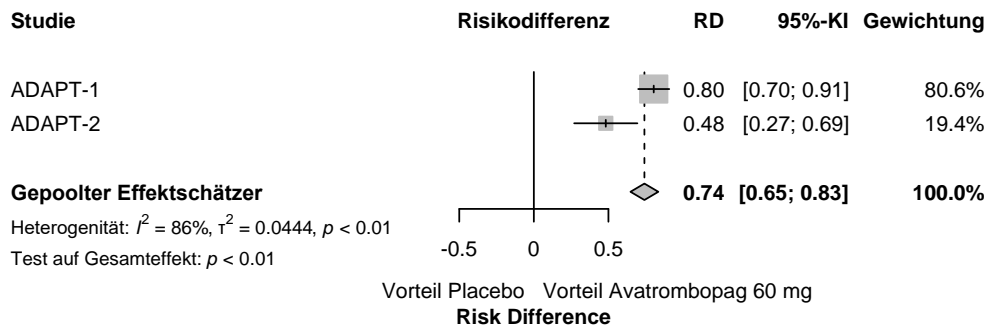
Region: Rest der Welt



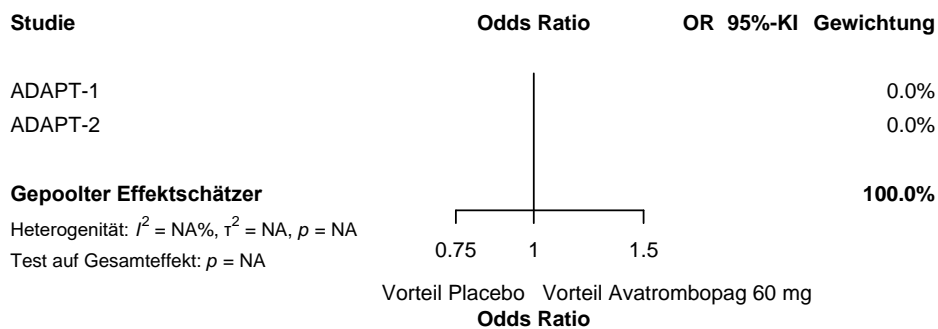
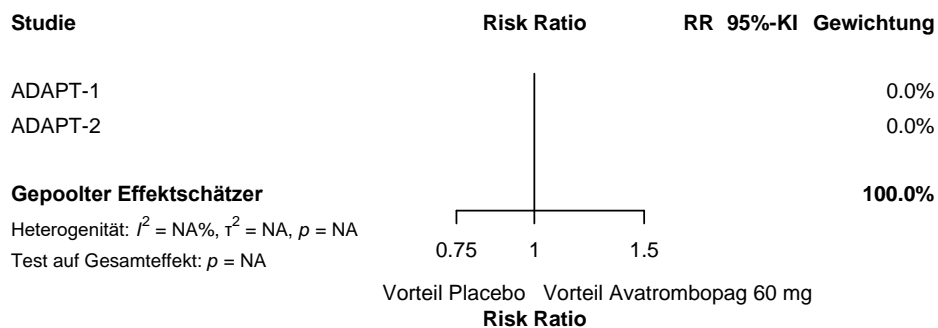
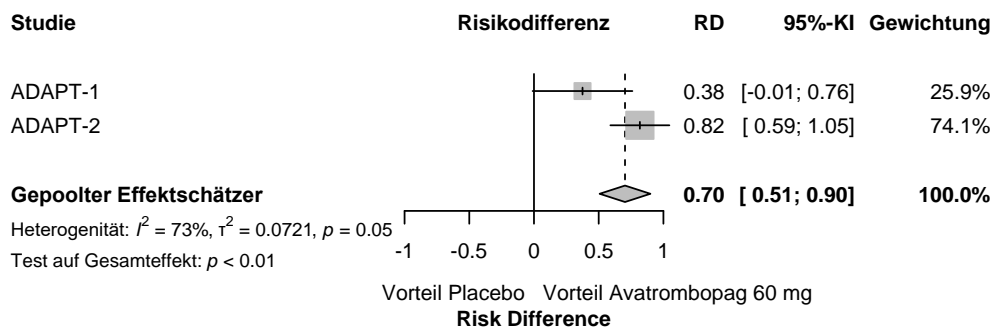
Blutungsrisiko: hoch



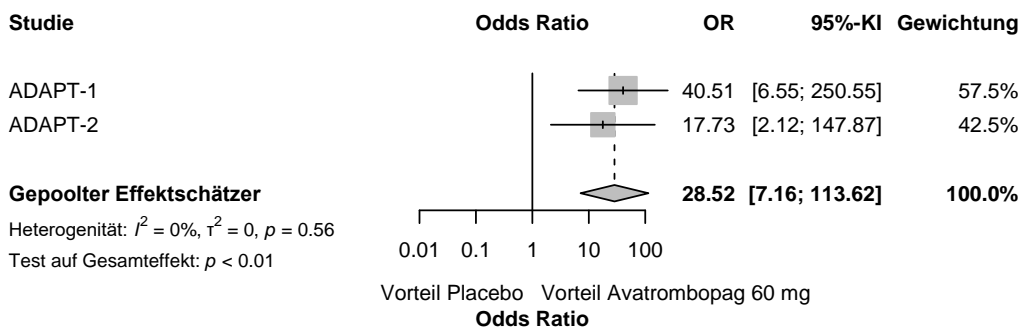
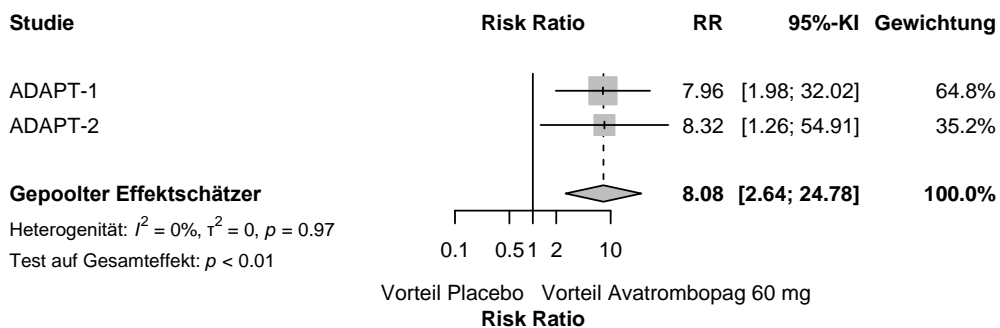
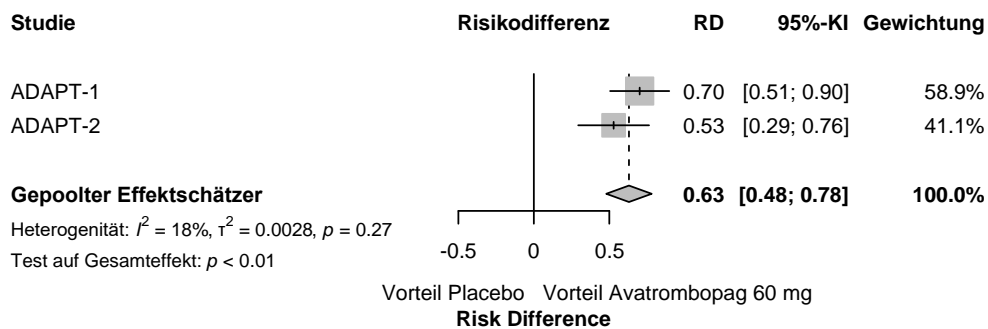
Blutungsrisiko: niedrig



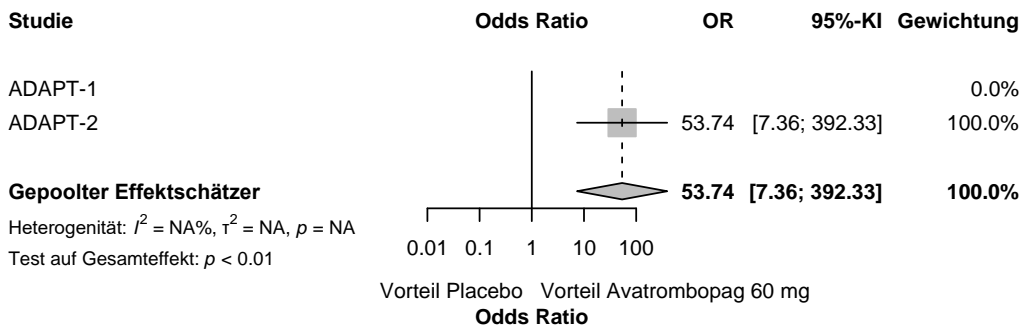
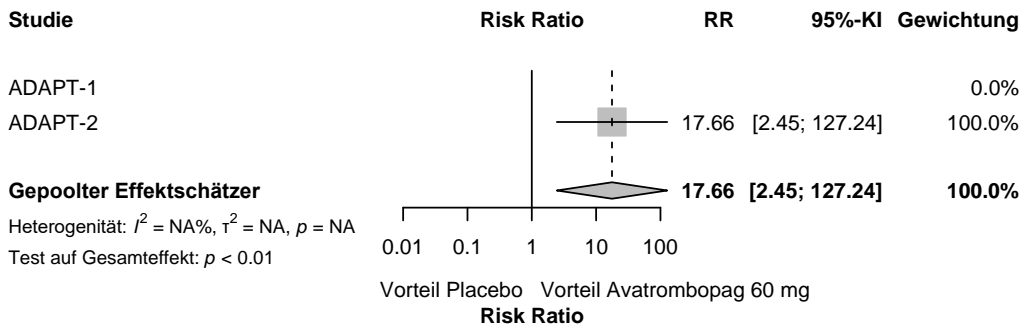
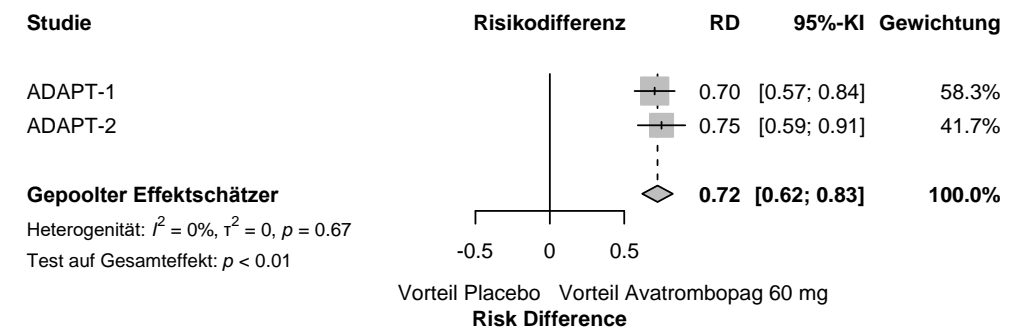
Blutungsrisiko: mittel



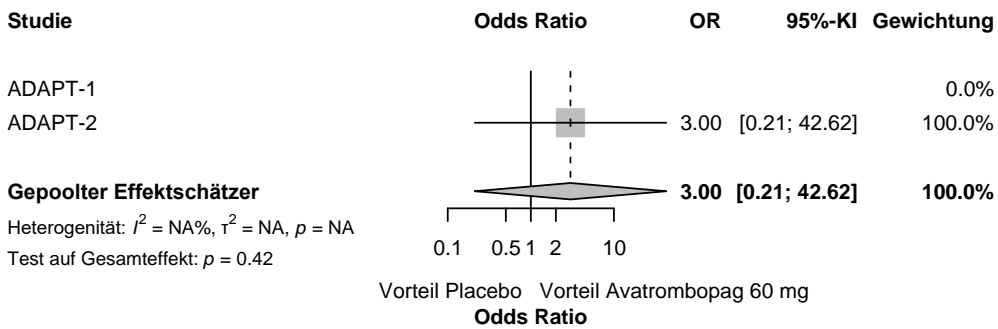
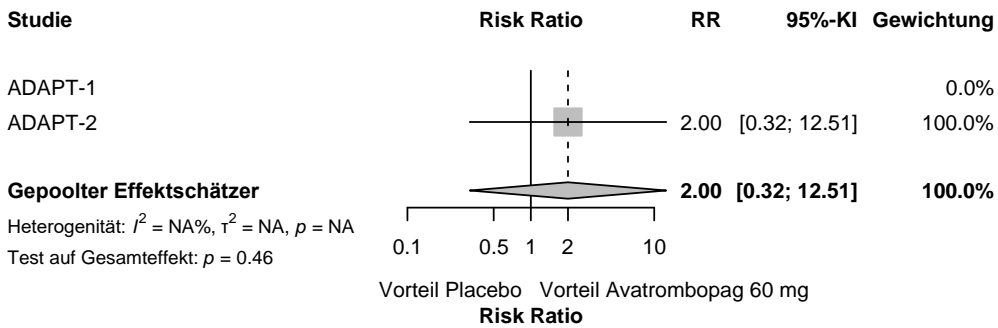
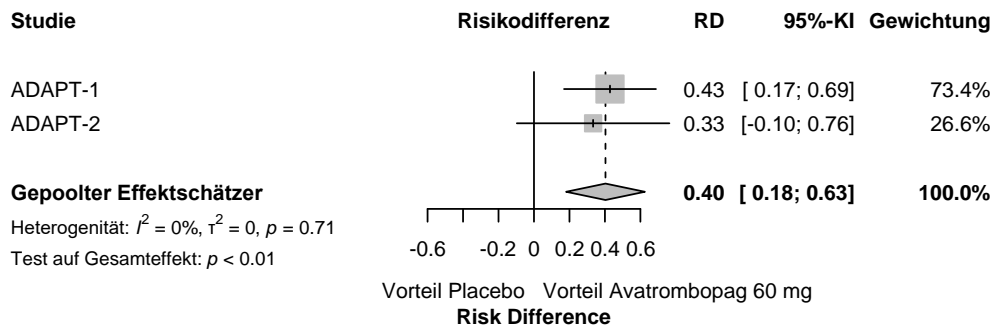
MELD-Score: < 10



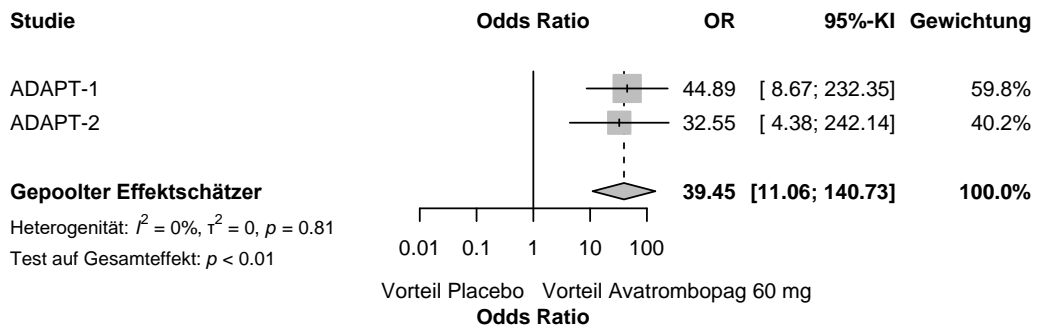
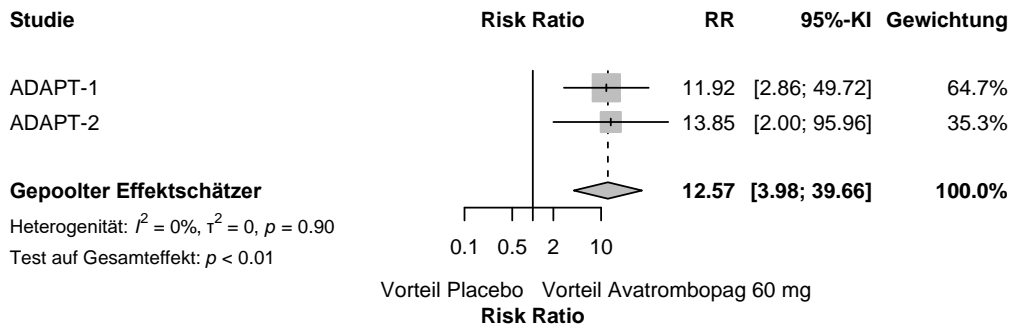
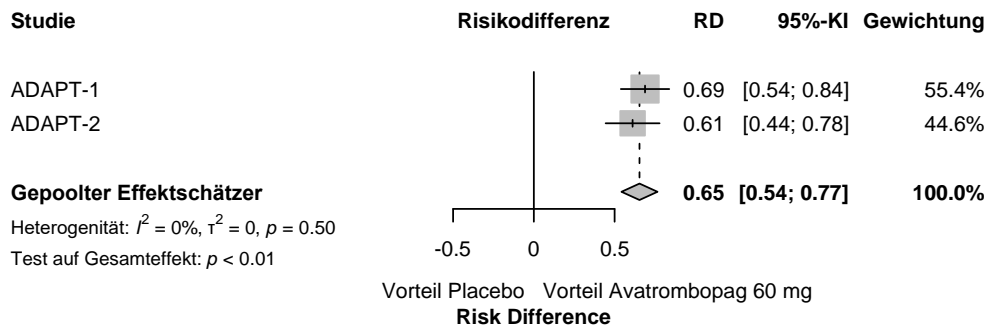
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



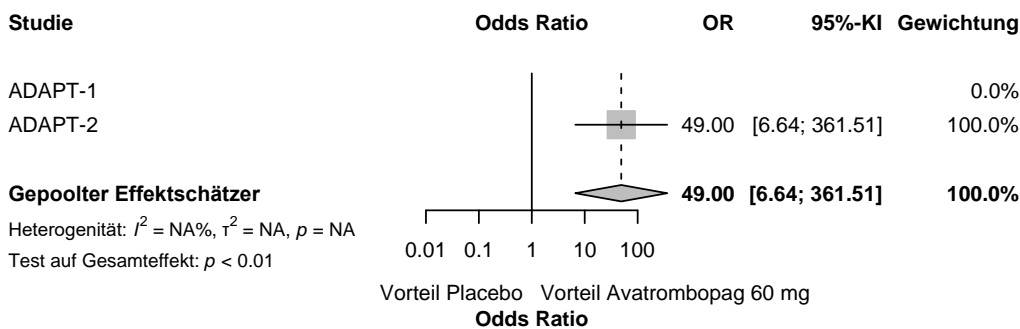
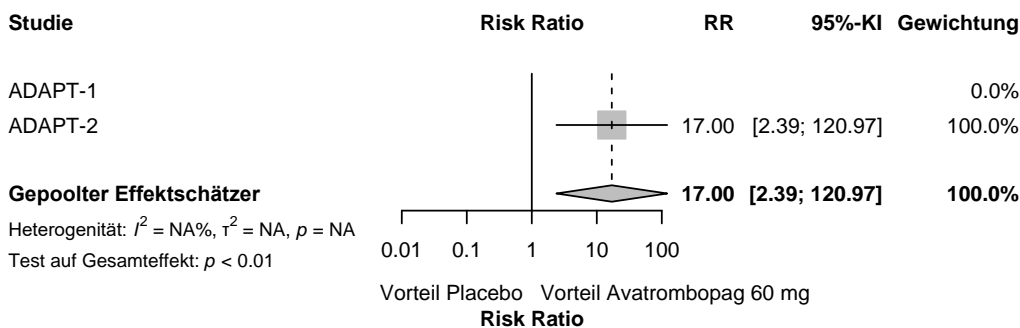
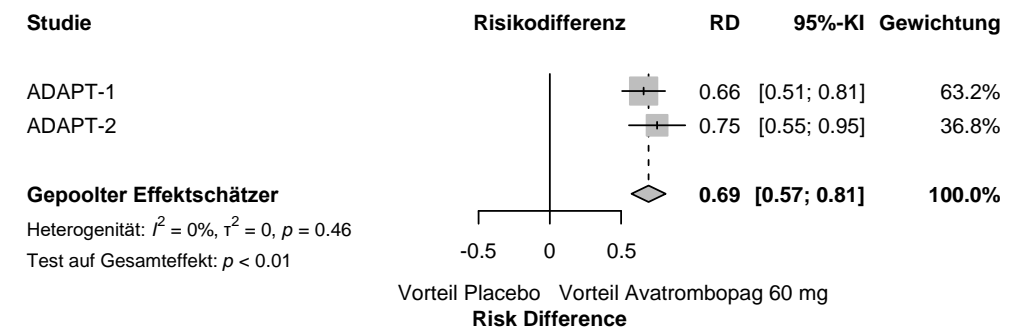
MELD-Score: > 14



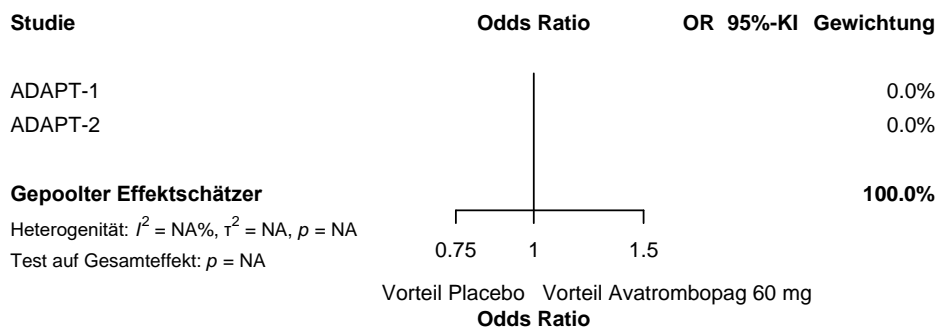
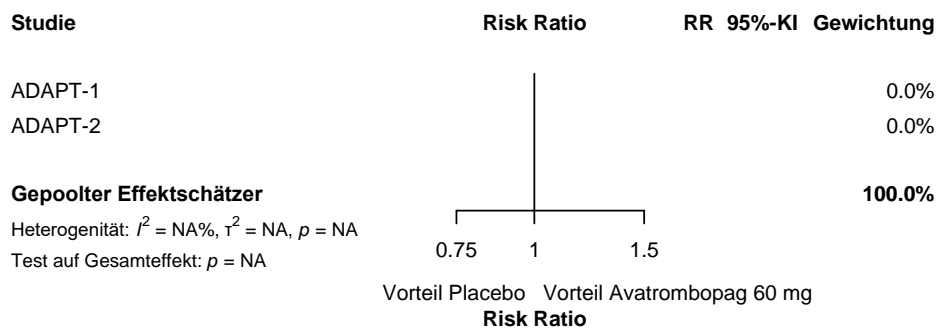
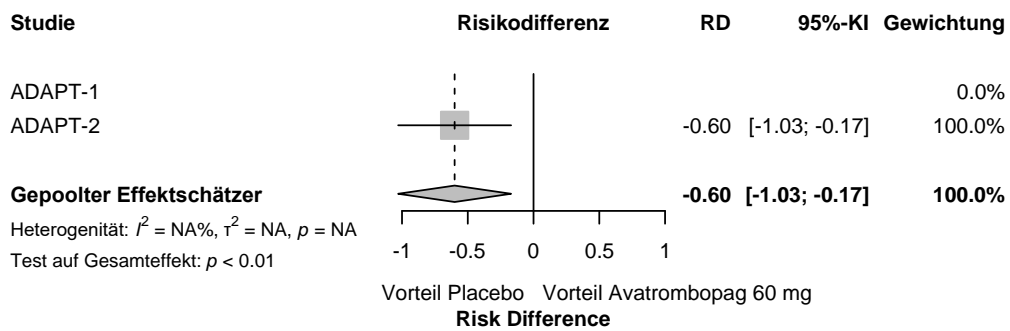
CTP-Stadium: A



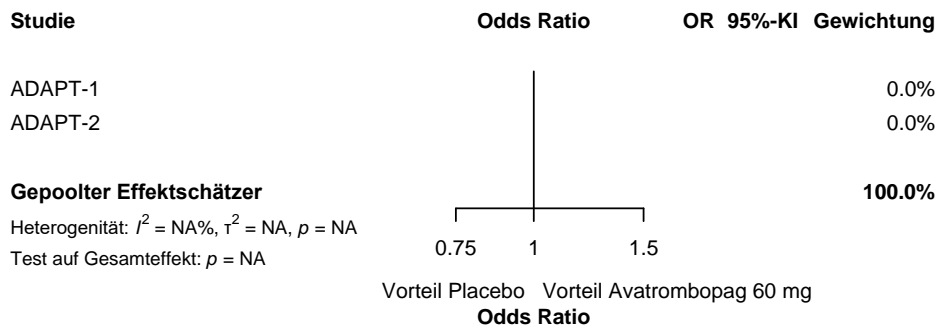
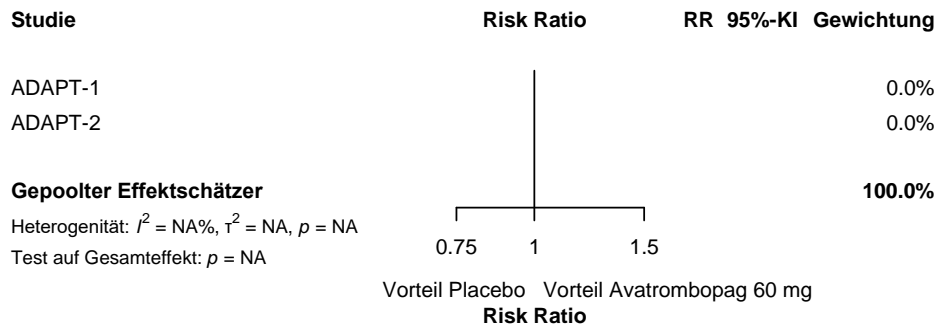
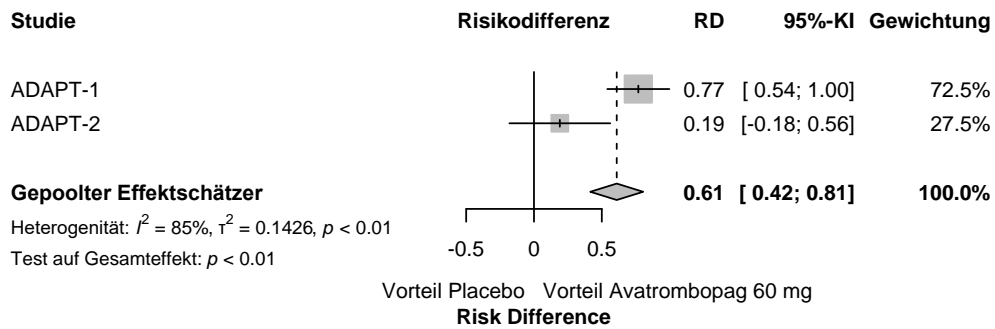
CTP-Stadium: B



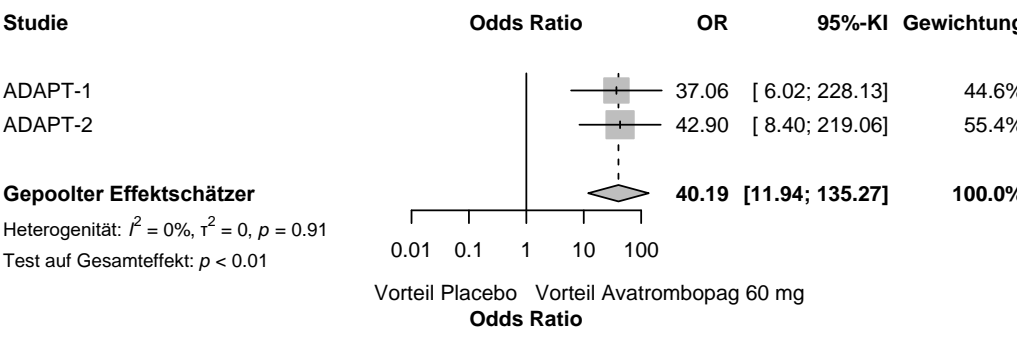
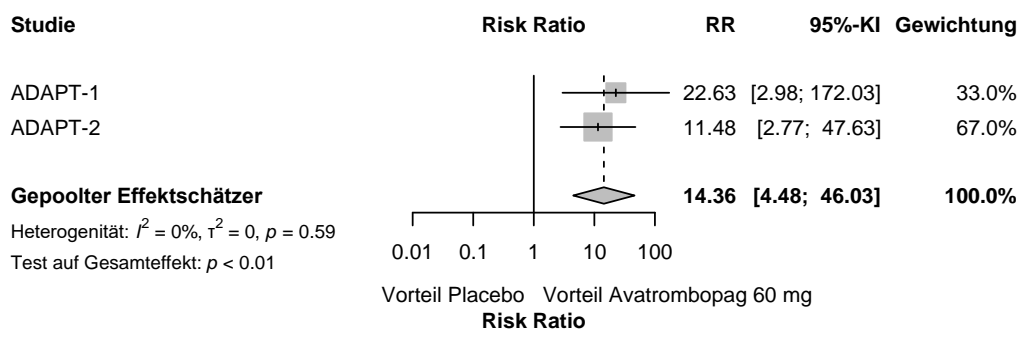
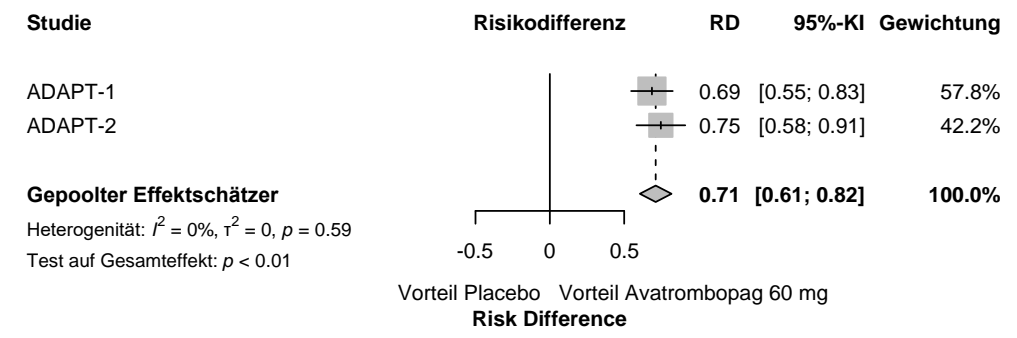
CTP-Stadium: C



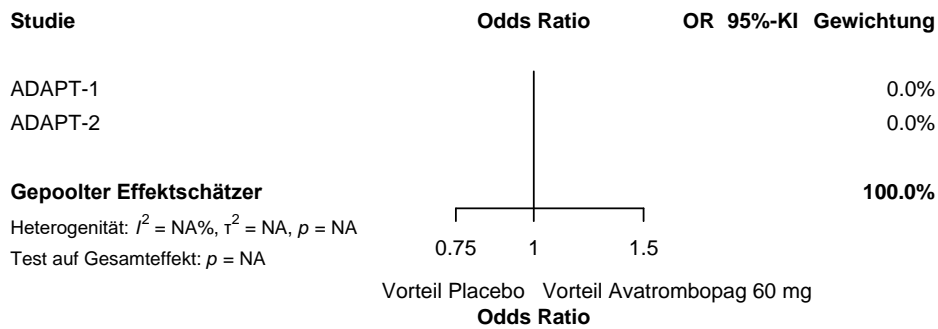
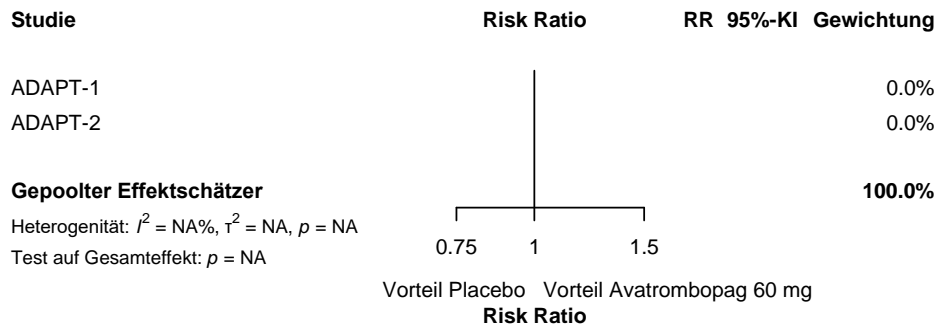
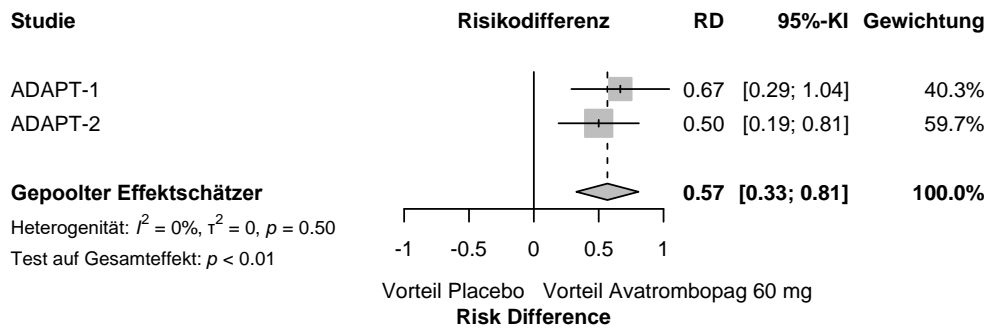
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



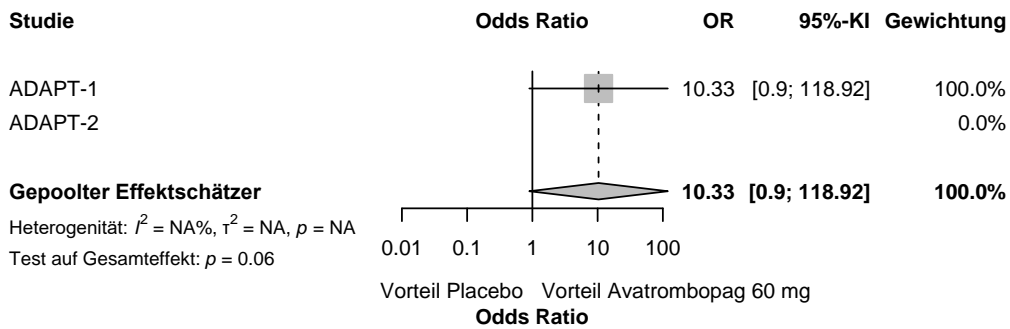
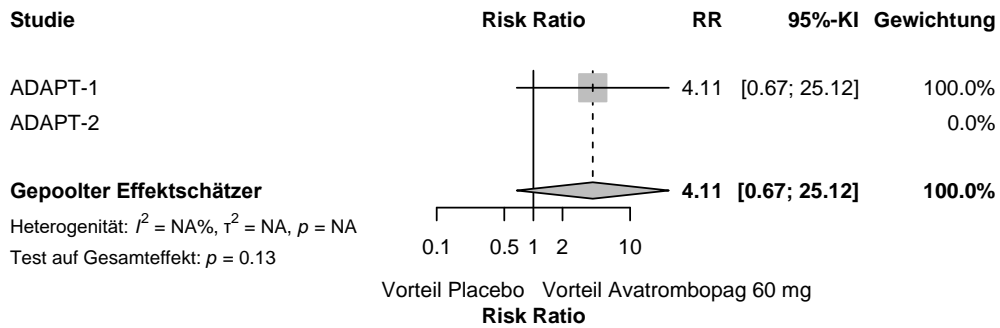
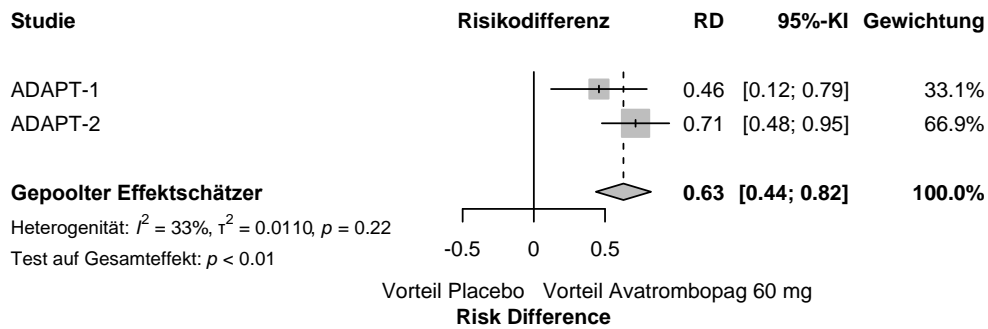
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



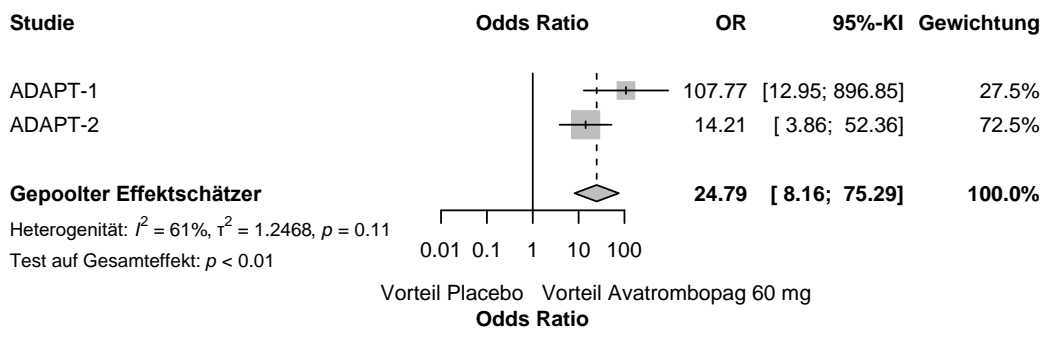
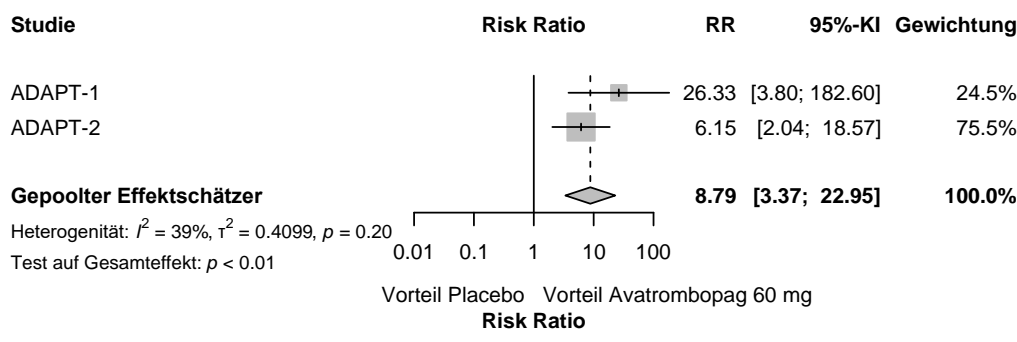
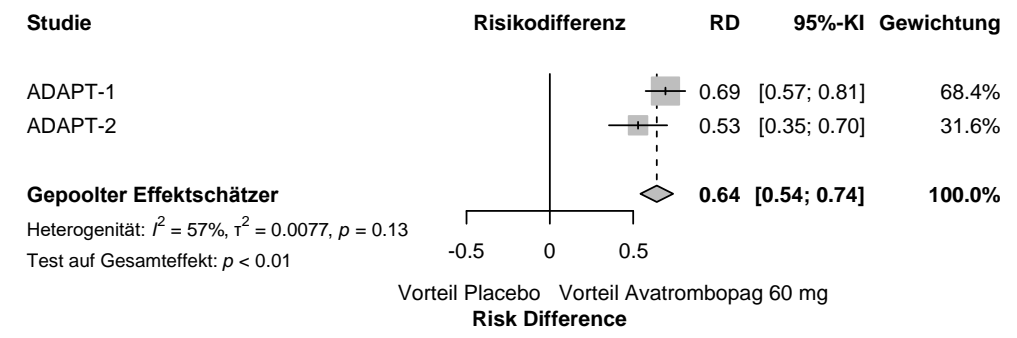
Krankheitsursache: NASH



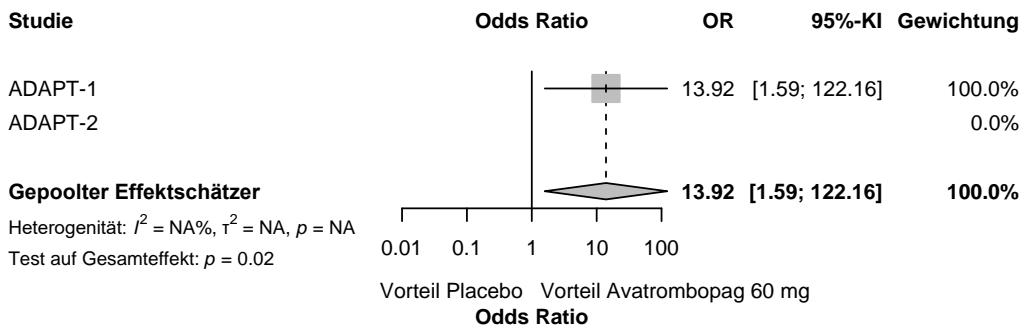
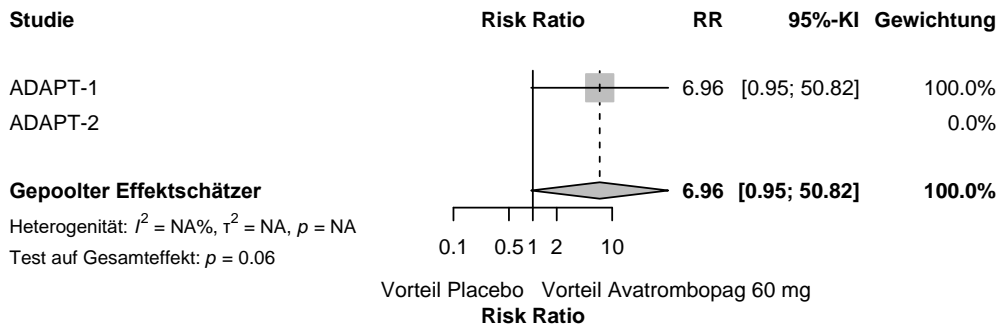
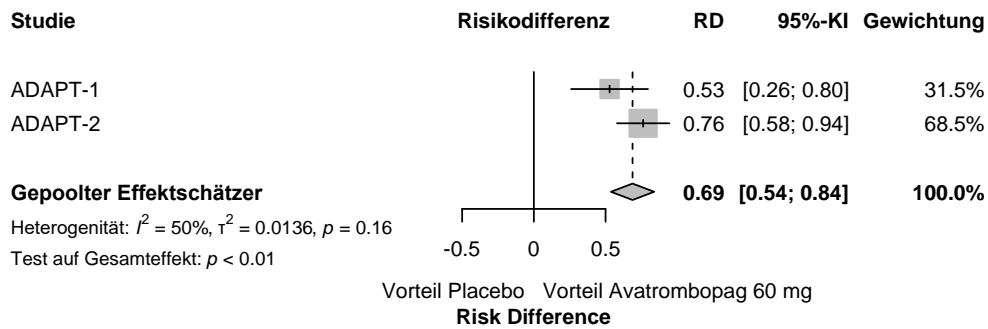
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein



HCC-Status: ja



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

4.11.1.2 Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs

Behandlungsgruppe	N	analysierte Werte	Subgruppe	Ausprägung	Hodges-Lehmann	SE	unteres KI	oberes KI	p-Wert	SMD	unteres KI	oberes KI																																																																																																																																																																																																																																						
Placebo	71	71	Alter	< 65 Jahre	27,50	2,31	22,95	32,00	< 0,0001	1,57	1,24	1,91																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	122	119											Placebo	17	17	Alter	≥ 65 bis < 75 Jahre	26,00	3,83	19,00	34,00	< 0,0001	1,30	0,65	1,95	60 mg Avatrombopag	30	30	Placebo	3	3	Alter	≥ 75 Jahre	17,00	33,93	-13,50	119,50	0,2605	0,71	-0,65	2,07	60 mg Avatrombopag	8	8	Placebo	32	32	Geschlecht	weiblich	33,00	4,46	24,50	42,00	< 0,0001	1,48	0,97	1,99	60 mg Avatrombopag	45	44	Placebo	59	59	Geschlecht	männlich	25,00	2,04	21,00	29,00	< 0,0001	1,56	1,20	1,91	60 mg Avatrombopag	115	113	Placebo	28	28	Ethnie	asiatisch	26,00	3,44	19,50	33,00	< 0,0001	1,52	1,01	2,03	60 mg Avatrombopag	57	56	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	33,00	21,30	21,00	104,50	0,0952	1,37	-0,42	3,16	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	6	Ethnie	andere	26,50	28,70	4,00	116,50	0,0381	1,28	-0,10	2,66	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	55	Ethnie	weiß	26,50	2,68	21,50	32,00	< 0,0001	1,45	1,07	1,82	60 mg Avatrombopag	90	89	Placebo	27	27	Region	Ostasien	27,50	3,70	20,00	34,50	< 0,0001	1,53	1,00	2,05	60 mg Avatrombopag	53	52	Placebo	30	30	Region	Europa	28,50	4,21	20,00	36,50	< 0,0001	1,29	0,79	1,79	60 mg Avatrombopag	47	46	Placebo	22	22	Region	Nordamerika	25,00	3,83	18,00	33,00	< 0,0001	1,60	1,00	2,20	60 mg Avatrombopag	37	37	Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	25,50	3,44	19,00	32,50	< 0,0001	1,65	0,85	2,46	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	30,00	4,85	19,50	38,50	< 0,0001	1,69	1,00	2,39	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	48	Blutungsrisiko	niedrig	27,00	2,55	22,00	32,00	< 0,0001	1,37	0,99	1,75	60 mg Avatrombopag	96	96	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	25,00
Placebo	17	17	Alter	≥ 65 bis < 75 Jahre	26,00	3,83	19,00	34,00	< 0,0001	1,30	0,65	1,95																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	30	30											Placebo	3	3	Alter	≥ 75 Jahre	17,00	33,93	-13,50	119,50	0,2605	0,71	-0,65	2,07	60 mg Avatrombopag	8	8	Placebo	32	32	Geschlecht	weiblich	33,00	4,46	24,50	42,00	< 0,0001	1,48	0,97	1,99	60 mg Avatrombopag	45	44	Placebo	59	59	Geschlecht	männlich	25,00	2,04	21,00	29,00	< 0,0001	1,56	1,20	1,91	60 mg Avatrombopag	115	113	Placebo	28	28	Ethnie	asiatisch	26,00	3,44	19,50	33,00	< 0,0001	1,52	1,01	2,03	60 mg Avatrombopag	57	56	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	33,00	21,30	21,00	104,50	0,0952	1,37	-0,42	3,16	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	6	Ethnie	andere	26,50	28,70	4,00	116,50	0,0381	1,28	-0,10	2,66	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	55	Ethnie	weiß	26,50	2,68	21,50	32,00	< 0,0001	1,45	1,07	1,82	60 mg Avatrombopag	90	89	Placebo	27	27	Region	Ostasien	27,50	3,70	20,00	34,50	< 0,0001	1,53	1,00	2,05	60 mg Avatrombopag	53	52	Placebo	30	30	Region	Europa	28,50	4,21	20,00	36,50	< 0,0001	1,29	0,79	1,79	60 mg Avatrombopag	47	46	Placebo	22	22	Region	Nordamerika	25,00	3,83	18,00	33,00	< 0,0001	1,60	1,00	2,20	60 mg Avatrombopag	37	37	Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	25,50	3,44	19,00	32,50	< 0,0001	1,65	0,85	2,46	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	30,00	4,85	19,50	38,50	< 0,0001	1,69	1,00	2,39	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	48	Blutungsrisiko	niedrig	27,00	2,55	22,00	32,00	< 0,0001	1,37	0,99	1,75	60 mg Avatrombopag	96	96	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	25,00	5,36	16,00	37,00	< 0,0001	1,87	1,11	2,64	60 mg Avatrombopag	21	21						
Placebo	3	3	Alter	≥ 75 Jahre	17,00	33,93	-13,50	119,50	0,2605	0,71	-0,65	2,07																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	8	8											Placebo	32	32	Geschlecht	weiblich	33,00	4,46	24,50	42,00	< 0,0001	1,48	0,97	1,99	60 mg Avatrombopag	45	44	Placebo	59	59	Geschlecht	männlich	25,00	2,04	21,00	29,00	< 0,0001	1,56	1,20	1,91	60 mg Avatrombopag	115	113	Placebo	28	28	Ethnie	asiatisch	26,00	3,44	19,50	33,00	< 0,0001	1,52	1,01	2,03	60 mg Avatrombopag	57	56	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	33,00	21,30	21,00	104,50	0,0952	1,37	-0,42	3,16	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	6	Ethnie	andere	26,50	28,70	4,00	116,50	0,0381	1,28	-0,10	2,66	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	55	Ethnie	weiß	26,50	2,68	21,50	32,00	< 0,0001	1,45	1,07	1,82	60 mg Avatrombopag	90	89	Placebo	27	27	Region	Ostasien	27,50	3,70	20,00	34,50	< 0,0001	1,53	1,00	2,05	60 mg Avatrombopag	53	52	Placebo	30	30	Region	Europa	28,50	4,21	20,00	36,50	< 0,0001	1,29	0,79	1,79	60 mg Avatrombopag	47	46	Placebo	22	22	Region	Nordamerika	25,00	3,83	18,00	33,00	< 0,0001	1,60	1,00	2,20	60 mg Avatrombopag	37	37	Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	25,50	3,44	19,00	32,50	< 0,0001	1,65	0,85	2,46	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	30,00	4,85	19,50	38,50	< 0,0001	1,69	1,00	2,39	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	48	Blutungsrisiko	niedrig	27,00	2,55	22,00	32,00	< 0,0001	1,37	0,99	1,75	60 mg Avatrombopag	96	96	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	25,00	5,36	16,00	37,00	< 0,0001	1,87	1,11	2,64	60 mg Avatrombopag	21	21																						
Placebo	32	32	Geschlecht	weiblich	33,00	4,46	24,50	42,00	< 0,0001	1,48	0,97	1,99																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	45	44											Placebo	59	59	Geschlecht	männlich	25,00	2,04	21,00	29,00	< 0,0001	1,56	1,20	1,91	60 mg Avatrombopag	115	113	Placebo	28	28	Ethnie	asiatisch	26,00	3,44	19,50	33,00	< 0,0001	1,52	1,01	2,03	60 mg Avatrombopag	57	56	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	33,00	21,30	21,00	104,50	0,0952	1,37	-0,42	3,16	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	6	Ethnie	andere	26,50	28,70	4,00	116,50	0,0381	1,28	-0,10	2,66	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	55	Ethnie	weiß	26,50	2,68	21,50	32,00	< 0,0001	1,45	1,07	1,82	60 mg Avatrombopag	90	89	Placebo	27	27	Region	Ostasien	27,50	3,70	20,00	34,50	< 0,0001	1,53	1,00	2,05	60 mg Avatrombopag	53	52	Placebo	30	30	Region	Europa	28,50	4,21	20,00	36,50	< 0,0001	1,29	0,79	1,79	60 mg Avatrombopag	47	46	Placebo	22	22	Region	Nordamerika	25,00	3,83	18,00	33,00	< 0,0001	1,60	1,00	2,20	60 mg Avatrombopag	37	37	Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	25,50	3,44	19,00	32,50	< 0,0001	1,65	0,85	2,46	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	30,00	4,85	19,50	38,50	< 0,0001	1,69	1,00	2,39	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	48	Blutungsrisiko	niedrig	27,00	2,55	22,00	32,00	< 0,0001	1,37	0,99	1,75	60 mg Avatrombopag	96	96	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	25,00	5,36	16,00	37,00	< 0,0001	1,87	1,11	2,64	60 mg Avatrombopag	21	21																																						
Placebo	59	59	Geschlecht	männlich	25,00	2,04	21,00	29,00	< 0,0001	1,56	1,20	1,91																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	115	113											Placebo	28	28	Ethnie	asiatisch	26,00	3,44	19,50	33,00	< 0,0001	1,52	1,01	2,03	60 mg Avatrombopag	57	56	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	33,00	21,30	21,00	104,50	0,0952	1,37	-0,42	3,16	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	6	Ethnie	andere	26,50	28,70	4,00	116,50	0,0381	1,28	-0,10	2,66	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	55	Ethnie	weiß	26,50	2,68	21,50	32,00	< 0,0001	1,45	1,07	1,82	60 mg Avatrombopag	90	89	Placebo	27	27	Region	Ostasien	27,50	3,70	20,00	34,50	< 0,0001	1,53	1,00	2,05	60 mg Avatrombopag	53	52	Placebo	30	30	Region	Europa	28,50	4,21	20,00	36,50	< 0,0001	1,29	0,79	1,79	60 mg Avatrombopag	47	46	Placebo	22	22	Region	Nordamerika	25,00	3,83	18,00	33,00	< 0,0001	1,60	1,00	2,20	60 mg Avatrombopag	37	37	Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	25,50	3,44	19,00	32,50	< 0,0001	1,65	0,85	2,46	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	30,00	4,85	19,50	38,50	< 0,0001	1,69	1,00	2,39	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	48	Blutungsrisiko	niedrig	27,00	2,55	22,00	32,00	< 0,0001	1,37	0,99	1,75	60 mg Avatrombopag	96	96	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	25,00	5,36	16,00	37,00	< 0,0001	1,87	1,11	2,64	60 mg Avatrombopag	21	21																																																						
Placebo	28	28	Ethnie	asiatisch	26,00	3,44	19,50	33,00	< 0,0001	1,52	1,01	2,03																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	57	56											Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	33,00	21,30	21,00	104,50	0,0952	1,37	-0,42	3,16	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	6	Ethnie	andere	26,50	28,70	4,00	116,50	0,0381	1,28	-0,10	2,66	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	55	Ethnie	weiß	26,50	2,68	21,50	32,00	< 0,0001	1,45	1,07	1,82	60 mg Avatrombopag	90	89	Placebo	27	27	Region	Ostasien	27,50	3,70	20,00	34,50	< 0,0001	1,53	1,00	2,05	60 mg Avatrombopag	53	52	Placebo	30	30	Region	Europa	28,50	4,21	20,00	36,50	< 0,0001	1,29	0,79	1,79	60 mg Avatrombopag	47	46	Placebo	22	22	Region	Nordamerika	25,00	3,83	18,00	33,00	< 0,0001	1,60	1,00	2,20	60 mg Avatrombopag	37	37	Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	25,50	3,44	19,00	32,50	< 0,0001	1,65	0,85	2,46	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	30,00	4,85	19,50	38,50	< 0,0001	1,69	1,00	2,39	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	48	Blutungsrisiko	niedrig	27,00	2,55	22,00	32,00	< 0,0001	1,37	0,99	1,75	60 mg Avatrombopag	96	96	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	25,00	5,36	16,00	37,00	< 0,0001	1,87	1,11	2,64	60 mg Avatrombopag	21	21																																																																						
Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	33,00	21,30	21,00	104,50	0,0952	1,37	-0,42	3,16																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	5	5											Placebo	6	6	Ethnie	andere	26,50	28,70	4,00	116,50	0,0381	1,28	-0,10	2,66	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	55	Ethnie	weiß	26,50	2,68	21,50	32,00	< 0,0001	1,45	1,07	1,82	60 mg Avatrombopag	90	89	Placebo	27	27	Region	Ostasien	27,50	3,70	20,00	34,50	< 0,0001	1,53	1,00	2,05	60 mg Avatrombopag	53	52	Placebo	30	30	Region	Europa	28,50	4,21	20,00	36,50	< 0,0001	1,29	0,79	1,79	60 mg Avatrombopag	47	46	Placebo	22	22	Region	Nordamerika	25,00	3,83	18,00	33,00	< 0,0001	1,60	1,00	2,20	60 mg Avatrombopag	37	37	Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	25,50	3,44	19,00	32,50	< 0,0001	1,65	0,85	2,46	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	30,00	4,85	19,50	38,50	< 0,0001	1,69	1,00	2,39	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	48	Blutungsrisiko	niedrig	27,00	2,55	22,00	32,00	< 0,0001	1,37	0,99	1,75	60 mg Avatrombopag	96	96	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	25,00	5,36	16,00	37,00	< 0,0001	1,87	1,11	2,64	60 mg Avatrombopag	21	21																																																																																						
Placebo	6	6	Ethnie	andere	26,50	28,70	4,00	116,50	0,0381	1,28	-0,10	2,66																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	4	4											Placebo	55	55	Ethnie	weiß	26,50	2,68	21,50	32,00	< 0,0001	1,45	1,07	1,82	60 mg Avatrombopag	90	89	Placebo	27	27	Region	Ostasien	27,50	3,70	20,00	34,50	< 0,0001	1,53	1,00	2,05	60 mg Avatrombopag	53	52	Placebo	30	30	Region	Europa	28,50	4,21	20,00	36,50	< 0,0001	1,29	0,79	1,79	60 mg Avatrombopag	47	46	Placebo	22	22	Region	Nordamerika	25,00	3,83	18,00	33,00	< 0,0001	1,60	1,00	2,20	60 mg Avatrombopag	37	37	Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	25,50	3,44	19,00	32,50	< 0,0001	1,65	0,85	2,46	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	30,00	4,85	19,50	38,50	< 0,0001	1,69	1,00	2,39	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	48	Blutungsrisiko	niedrig	27,00	2,55	22,00	32,00	< 0,0001	1,37	0,99	1,75	60 mg Avatrombopag	96	96	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	25,00	5,36	16,00	37,00	< 0,0001	1,87	1,11	2,64	60 mg Avatrombopag	21	21																																																																																																						
Placebo	55	55	Ethnie	weiß	26,50	2,68	21,50	32,00	< 0,0001	1,45	1,07	1,82																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	90	89											Placebo	27	27	Region	Ostasien	27,50	3,70	20,00	34,50	< 0,0001	1,53	1,00	2,05	60 mg Avatrombopag	53	52	Placebo	30	30	Region	Europa	28,50	4,21	20,00	36,50	< 0,0001	1,29	0,79	1,79	60 mg Avatrombopag	47	46	Placebo	22	22	Region	Nordamerika	25,00	3,83	18,00	33,00	< 0,0001	1,60	1,00	2,20	60 mg Avatrombopag	37	37	Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	25,50	3,44	19,00	32,50	< 0,0001	1,65	0,85	2,46	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	30,00	4,85	19,50	38,50	< 0,0001	1,69	1,00	2,39	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	48	Blutungsrisiko	niedrig	27,00	2,55	22,00	32,00	< 0,0001	1,37	0,99	1,75	60 mg Avatrombopag	96	96	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	25,00	5,36	16,00	37,00	< 0,0001	1,87	1,11	2,64	60 mg Avatrombopag	21	21																																																																																																																						
Placebo	27	27	Region	Ostasien	27,50	3,70	20,00	34,50	< 0,0001	1,53	1,00	2,05																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	53	52											Placebo	30	30	Region	Europa	28,50	4,21	20,00	36,50	< 0,0001	1,29	0,79	1,79	60 mg Avatrombopag	47	46	Placebo	22	22	Region	Nordamerika	25,00	3,83	18,00	33,00	< 0,0001	1,60	1,00	2,20	60 mg Avatrombopag	37	37	Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	25,50	3,44	19,00	32,50	< 0,0001	1,65	0,85	2,46	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	30,00	4,85	19,50	38,50	< 0,0001	1,69	1,00	2,39	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	48	Blutungsrisiko	niedrig	27,00	2,55	22,00	32,00	< 0,0001	1,37	0,99	1,75	60 mg Avatrombopag	96	96	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	25,00	5,36	16,00	37,00	< 0,0001	1,87	1,11	2,64	60 mg Avatrombopag	21	21																																																																																																																																						
Placebo	30	30	Region	Europa	28,50	4,21	20,00	36,50	< 0,0001	1,29	0,79	1,79																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	47	46											Placebo	22	22	Region	Nordamerika	25,00	3,83	18,00	33,00	< 0,0001	1,60	1,00	2,20	60 mg Avatrombopag	37	37	Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	25,50	3,44	19,00	32,50	< 0,0001	1,65	0,85	2,46	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	30,00	4,85	19,50	38,50	< 0,0001	1,69	1,00	2,39	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	48	Blutungsrisiko	niedrig	27,00	2,55	22,00	32,00	< 0,0001	1,37	0,99	1,75	60 mg Avatrombopag	96	96	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	25,00	5,36	16,00	37,00	< 0,0001	1,87	1,11	2,64	60 mg Avatrombopag	21	21																																																																																																																																																						
Placebo	22	22	Region	Nordamerika	25,00	3,83	18,00	33,00	< 0,0001	1,60	1,00	2,20																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	37	37											Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	25,50	3,44	19,00	32,50	< 0,0001	1,65	0,85	2,46	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	30,00	4,85	19,50	38,50	< 0,0001	1,69	1,00	2,39	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	48	Blutungsrisiko	niedrig	27,00	2,55	22,00	32,00	< 0,0001	1,37	0,99	1,75	60 mg Avatrombopag	96	96	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	25,00	5,36	16,00	37,00	< 0,0001	1,87	1,11	2,64	60 mg Avatrombopag	21	21																																																																																																																																																																						
Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	25,50	3,44	19,00	32,50	< 0,0001	1,65	0,85	2,46																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	23	22											Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	30,00	4,85	19,50	38,50	< 0,0001	1,69	1,00	2,39	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	48	Blutungsrisiko	niedrig	27,00	2,55	22,00	32,00	< 0,0001	1,37	0,99	1,75	60 mg Avatrombopag	96	96	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	25,00	5,36	16,00	37,00	< 0,0001	1,87	1,11	2,64	60 mg Avatrombopag	21	21																																																																																																																																																																																						
Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	30,00	4,85	19,50	38,50	< 0,0001	1,69	1,00	2,39																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	34	34											Placebo	48	48	Blutungsrisiko	niedrig	27,00	2,55	22,00	32,00	< 0,0001	1,37	0,99	1,75	60 mg Avatrombopag	96	96	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	25,00	5,36	16,00	37,00	< 0,0001	1,87	1,11	2,64	60 mg Avatrombopag	21	21																																																																																																																																																																																																						
Placebo	48	48	Blutungsrisiko	niedrig	27,00	2,55	22,00	32,00	< 0,0001	1,37	0,99	1,75																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	96	96											Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	25,00	5,36	16,00	37,00	< 0,0001	1,87	1,11	2,64	60 mg Avatrombopag	21	21																																																																																																																																																																																																																						
Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	25,00	5,36	16,00	37,00	< 0,0001	1,87	1,11	2,64																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	21	21																																																																																																																																																																																																																																																

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

Behandlungsgruppe	N	analysierte Werte	Subgruppe	Ausprägung	Hodges-Lehmann	SE	unteres KI	oberes KI	p-Wert	SMD	unteres KI	oberes KI
Placebo	33	33	MELD-Score	< 10	27,00	3,06	20,50	32,50	< 0,0001	1,37	0,89	1,84
60 mg Avatrombopag	56	56										
Placebo	43	43	MELD-Score	≥ 10 bis ≤ 14	28,50	2,96	23,00	34,60	< 0,0001	1,63	1,21	2,06
60 mg Avatrombopag	78	78										
Placebo	15	15	MELD-Score	> 14	17,50	6,00	7,50	31,00	< 0,0001	1,13	0,43	1,84
60 mg Avatrombopag	24	22										
Placebo	51	51	CTP-Stadium	A	28,50	2,17	24,50	33,00	< 0,0001	1,52	1,14	1,91
60 mg Avatrombopag	93	92										
Placebo	38	38	CTP-Stadium	B	25,50	3,70	18,50	33,00	< 0,0001	1,45	0,99	1,91
60 mg Avatrombopag	58	58										
Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	1,25	12,50	-19,50	29,50	0,8571	0,10	-1,50	1,70
60 mg Avatrombopag	7	6										
Placebo	14	14	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	22,73	6,25	11,50	36,00	0,0001	1,17	0,47	1,88
60 mg Avatrombopag	25	25										
Placebo	56	56	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	28,50	2,55	24,00	34,00	< 0,0001	1,65	1,26	2,04
60 mg Avatrombopag	84	83										
Placebo	9	9	Krankheitsursache	NASH	23,50	4,85	15,00	34,00	0,0042	1,12	0,24	2,01
60 mg Avatrombopag	16	15										
Placebo	12	12	Krankheitsursache	andere	24,00	5,38	13,00	34,10	< 0,0001	1,31	0,60	2,02
60 mg Avatrombopag	34	34										
Placebo	66	66	HCC-Status	nein	26,00	2,42	21,50	31,00	< 0,0001	1,36	1,02	1,69
60 mg Avatrombopag	117	115										
Placebo	25	25	HCC-Status	ja	28,50	3,44	21,50	35,00	< 0,0001	1,80	1,22	2,38
60 mg Avatrombopag	42	42										

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

4.11.1.3 Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite

Visite 3

Behandlungsgruppe	N	analysierte Werte	Subgruppe	Ausprägung	Hodges-Lehmann	SE	unteres KI	oberes KI	p-Wert	SMD	unteres KI	oberes KI																																																																																																																																																																																																																																						
Placebo	71	69	Alter	< 65 Jahre	3,50	0,89	1,50	5,00	0,0003	0,43	0,13	0,73																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	122	114											Placebo	17	17	Alter	≥ 65 bis < 75 Jahre	2,50	1,79	-0,50	6,50	0,0666	0,58	-0,03	1,19	60 mg Avatrombopag	30	29	Placebo	3	3	Alter	≥ 75 Jahre	-5,00	5,87	-11,50	11,50	0,1249	-0,49	-1,83	0,85	60 mg Avatrombopag	8	8	Placebo	32	32	Geschlecht	weiblich	4,00	1,40	1,50	7,00	0,0026	0,48	0,02	0,95	60 mg Avatrombopag	45	42	Placebo	59	57	Geschlecht	männlich	2,50	0,89	0,50	4,00	0,0173	0,38	0,06	0,70	60 mg Avatrombopag	115	109	Placebo	28	28	Ethnie	asiatisch	3,00	1,15	1,00	5,50	0,0082	0,52	0,05	0,98	60 mg Avatrombopag	57	54	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	-2,39	3,06	-7,00	5,00	0,4344	-0,48	-2,14	1,18	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	6	Ethnie	andere	3,59	5,74	-7,50	15,00	0,4542	0,53	-0,76	1,81	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	53	Ethnie	weiß	2,83	1,15	0,50	5,00	0,0083	0,37	0,03	0,72	60 mg Avatrombopag	90	85	Placebo	27	27	Region	Ostasien	3,00	1,28	1,00	6,00	0,0042	0,69	0,21	1,17	60 mg Avatrombopag	53	50	Placebo	30	30	Region	Europa	3,93	1,66	0,50	7,00	0,0317	0,36	-0,11	0,84	60 mg Avatrombopag	47	42	Placebo	22	20	Region	Nordamerika	2,00	1,40	-0,50	5,00	0,1083	0,36	-0,19	0,92	60 mg Avatrombopag	37	34	Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	0,00	2,30	-4,00	5,00	0,9712	0,29	-0,41	1,00	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	2,00	1,66	-1,00	5,50	0,2072	0,63	0,01	1,25	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	47	Blutungsrisiko	niedrig	2,00	1,15	0,00	4,50	0,0581	0,25	-0,11	0,60	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	3,00
Placebo	17	17	Alter	≥ 65 bis < 75 Jahre	2,50	1,79	-0,50	6,50	0,0666	0,58	-0,03	1,19																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	30	29											Placebo	3	3	Alter	≥ 75 Jahre	-5,00	5,87	-11,50	11,50	0,1249	-0,49	-1,83	0,85	60 mg Avatrombopag	8	8	Placebo	32	32	Geschlecht	weiblich	4,00	1,40	1,50	7,00	0,0026	0,48	0,02	0,95	60 mg Avatrombopag	45	42	Placebo	59	57	Geschlecht	männlich	2,50	0,89	0,50	4,00	0,0173	0,38	0,06	0,70	60 mg Avatrombopag	115	109	Placebo	28	28	Ethnie	asiatisch	3,00	1,15	1,00	5,50	0,0082	0,52	0,05	0,98	60 mg Avatrombopag	57	54	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	-2,39	3,06	-7,00	5,00	0,4344	-0,48	-2,14	1,18	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	6	Ethnie	andere	3,59	5,74	-7,50	15,00	0,4542	0,53	-0,76	1,81	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	53	Ethnie	weiß	2,83	1,15	0,50	5,00	0,0083	0,37	0,03	0,72	60 mg Avatrombopag	90	85	Placebo	27	27	Region	Ostasien	3,00	1,28	1,00	6,00	0,0042	0,69	0,21	1,17	60 mg Avatrombopag	53	50	Placebo	30	30	Region	Europa	3,93	1,66	0,50	7,00	0,0317	0,36	-0,11	0,84	60 mg Avatrombopag	47	42	Placebo	22	20	Region	Nordamerika	2,00	1,40	-0,50	5,00	0,1083	0,36	-0,19	0,92	60 mg Avatrombopag	37	34	Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	0,00	2,30	-4,00	5,00	0,9712	0,29	-0,41	1,00	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	2,00	1,66	-1,00	5,50	0,2072	0,63	0,01	1,25	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	47	Blutungsrisiko	niedrig	2,00	1,15	0,00	4,50	0,0581	0,25	-0,11	0,60	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	3,00	1,40	0,50	6,00	0,0269	0,81	0,14	1,48	60 mg Avatrombopag	21	20						
Placebo	3	3	Alter	≥ 75 Jahre	-5,00	5,87	-11,50	11,50	0,1249	-0,49	-1,83	0,85																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	8	8											Placebo	32	32	Geschlecht	weiblich	4,00	1,40	1,50	7,00	0,0026	0,48	0,02	0,95	60 mg Avatrombopag	45	42	Placebo	59	57	Geschlecht	männlich	2,50	0,89	0,50	4,00	0,0173	0,38	0,06	0,70	60 mg Avatrombopag	115	109	Placebo	28	28	Ethnie	asiatisch	3,00	1,15	1,00	5,50	0,0082	0,52	0,05	0,98	60 mg Avatrombopag	57	54	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	-2,39	3,06	-7,00	5,00	0,4344	-0,48	-2,14	1,18	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	6	Ethnie	andere	3,59	5,74	-7,50	15,00	0,4542	0,53	-0,76	1,81	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	53	Ethnie	weiß	2,83	1,15	0,50	5,00	0,0083	0,37	0,03	0,72	60 mg Avatrombopag	90	85	Placebo	27	27	Region	Ostasien	3,00	1,28	1,00	6,00	0,0042	0,69	0,21	1,17	60 mg Avatrombopag	53	50	Placebo	30	30	Region	Europa	3,93	1,66	0,50	7,00	0,0317	0,36	-0,11	0,84	60 mg Avatrombopag	47	42	Placebo	22	20	Region	Nordamerika	2,00	1,40	-0,50	5,00	0,1083	0,36	-0,19	0,92	60 mg Avatrombopag	37	34	Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	0,00	2,30	-4,00	5,00	0,9712	0,29	-0,41	1,00	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	2,00	1,66	-1,00	5,50	0,2072	0,63	0,01	1,25	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	47	Blutungsrisiko	niedrig	2,00	1,15	0,00	4,50	0,0581	0,25	-0,11	0,60	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	3,00	1,40	0,50	6,00	0,0269	0,81	0,14	1,48	60 mg Avatrombopag	21	20																						
Placebo	32	32	Geschlecht	weiblich	4,00	1,40	1,50	7,00	0,0026	0,48	0,02	0,95																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	45	42											Placebo	59	57	Geschlecht	männlich	2,50	0,89	0,50	4,00	0,0173	0,38	0,06	0,70	60 mg Avatrombopag	115	109	Placebo	28	28	Ethnie	asiatisch	3,00	1,15	1,00	5,50	0,0082	0,52	0,05	0,98	60 mg Avatrombopag	57	54	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	-2,39	3,06	-7,00	5,00	0,4344	-0,48	-2,14	1,18	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	6	Ethnie	andere	3,59	5,74	-7,50	15,00	0,4542	0,53	-0,76	1,81	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	53	Ethnie	weiß	2,83	1,15	0,50	5,00	0,0083	0,37	0,03	0,72	60 mg Avatrombopag	90	85	Placebo	27	27	Region	Ostasien	3,00	1,28	1,00	6,00	0,0042	0,69	0,21	1,17	60 mg Avatrombopag	53	50	Placebo	30	30	Region	Europa	3,93	1,66	0,50	7,00	0,0317	0,36	-0,11	0,84	60 mg Avatrombopag	47	42	Placebo	22	20	Region	Nordamerika	2,00	1,40	-0,50	5,00	0,1083	0,36	-0,19	0,92	60 mg Avatrombopag	37	34	Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	0,00	2,30	-4,00	5,00	0,9712	0,29	-0,41	1,00	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	2,00	1,66	-1,00	5,50	0,2072	0,63	0,01	1,25	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	47	Blutungsrisiko	niedrig	2,00	1,15	0,00	4,50	0,0581	0,25	-0,11	0,60	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	3,00	1,40	0,50	6,00	0,0269	0,81	0,14	1,48	60 mg Avatrombopag	21	20																																						
Placebo	59	57	Geschlecht	männlich	2,50	0,89	0,50	4,00	0,0173	0,38	0,06	0,70																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	115	109											Placebo	28	28	Ethnie	asiatisch	3,00	1,15	1,00	5,50	0,0082	0,52	0,05	0,98	60 mg Avatrombopag	57	54	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	-2,39	3,06	-7,00	5,00	0,4344	-0,48	-2,14	1,18	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	6	Ethnie	andere	3,59	5,74	-7,50	15,00	0,4542	0,53	-0,76	1,81	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	53	Ethnie	weiß	2,83	1,15	0,50	5,00	0,0083	0,37	0,03	0,72	60 mg Avatrombopag	90	85	Placebo	27	27	Region	Ostasien	3,00	1,28	1,00	6,00	0,0042	0,69	0,21	1,17	60 mg Avatrombopag	53	50	Placebo	30	30	Region	Europa	3,93	1,66	0,50	7,00	0,0317	0,36	-0,11	0,84	60 mg Avatrombopag	47	42	Placebo	22	20	Region	Nordamerika	2,00	1,40	-0,50	5,00	0,1083	0,36	-0,19	0,92	60 mg Avatrombopag	37	34	Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	0,00	2,30	-4,00	5,00	0,9712	0,29	-0,41	1,00	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	2,00	1,66	-1,00	5,50	0,2072	0,63	0,01	1,25	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	47	Blutungsrisiko	niedrig	2,00	1,15	0,00	4,50	0,0581	0,25	-0,11	0,60	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	3,00	1,40	0,50	6,00	0,0269	0,81	0,14	1,48	60 mg Avatrombopag	21	20																																																						
Placebo	28	28	Ethnie	asiatisch	3,00	1,15	1,00	5,50	0,0082	0,52	0,05	0,98																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	57	54											Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	-2,39	3,06	-7,00	5,00	0,4344	-0,48	-2,14	1,18	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	6	Ethnie	andere	3,59	5,74	-7,50	15,00	0,4542	0,53	-0,76	1,81	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	53	Ethnie	weiß	2,83	1,15	0,50	5,00	0,0083	0,37	0,03	0,72	60 mg Avatrombopag	90	85	Placebo	27	27	Region	Ostasien	3,00	1,28	1,00	6,00	0,0042	0,69	0,21	1,17	60 mg Avatrombopag	53	50	Placebo	30	30	Region	Europa	3,93	1,66	0,50	7,00	0,0317	0,36	-0,11	0,84	60 mg Avatrombopag	47	42	Placebo	22	20	Region	Nordamerika	2,00	1,40	-0,50	5,00	0,1083	0,36	-0,19	0,92	60 mg Avatrombopag	37	34	Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	0,00	2,30	-4,00	5,00	0,9712	0,29	-0,41	1,00	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	2,00	1,66	-1,00	5,50	0,2072	0,63	0,01	1,25	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	47	Blutungsrisiko	niedrig	2,00	1,15	0,00	4,50	0,0581	0,25	-0,11	0,60	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	3,00	1,40	0,50	6,00	0,0269	0,81	0,14	1,48	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																						
Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	-2,39	3,06	-7,00	5,00	0,4344	-0,48	-2,14	1,18																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	5	5											Placebo	6	6	Ethnie	andere	3,59	5,74	-7,50	15,00	0,4542	0,53	-0,76	1,81	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	53	Ethnie	weiß	2,83	1,15	0,50	5,00	0,0083	0,37	0,03	0,72	60 mg Avatrombopag	90	85	Placebo	27	27	Region	Ostasien	3,00	1,28	1,00	6,00	0,0042	0,69	0,21	1,17	60 mg Avatrombopag	53	50	Placebo	30	30	Region	Europa	3,93	1,66	0,50	7,00	0,0317	0,36	-0,11	0,84	60 mg Avatrombopag	47	42	Placebo	22	20	Region	Nordamerika	2,00	1,40	-0,50	5,00	0,1083	0,36	-0,19	0,92	60 mg Avatrombopag	37	34	Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	0,00	2,30	-4,00	5,00	0,9712	0,29	-0,41	1,00	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	2,00	1,66	-1,00	5,50	0,2072	0,63	0,01	1,25	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	47	Blutungsrisiko	niedrig	2,00	1,15	0,00	4,50	0,0581	0,25	-0,11	0,60	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	3,00	1,40	0,50	6,00	0,0269	0,81	0,14	1,48	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																						
Placebo	6	6	Ethnie	andere	3,59	5,74	-7,50	15,00	0,4542	0,53	-0,76	1,81																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	4	4											Placebo	55	53	Ethnie	weiß	2,83	1,15	0,50	5,00	0,0083	0,37	0,03	0,72	60 mg Avatrombopag	90	85	Placebo	27	27	Region	Ostasien	3,00	1,28	1,00	6,00	0,0042	0,69	0,21	1,17	60 mg Avatrombopag	53	50	Placebo	30	30	Region	Europa	3,93	1,66	0,50	7,00	0,0317	0,36	-0,11	0,84	60 mg Avatrombopag	47	42	Placebo	22	20	Region	Nordamerika	2,00	1,40	-0,50	5,00	0,1083	0,36	-0,19	0,92	60 mg Avatrombopag	37	34	Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	0,00	2,30	-4,00	5,00	0,9712	0,29	-0,41	1,00	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	2,00	1,66	-1,00	5,50	0,2072	0,63	0,01	1,25	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	47	Blutungsrisiko	niedrig	2,00	1,15	0,00	4,50	0,0581	0,25	-0,11	0,60	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	3,00	1,40	0,50	6,00	0,0269	0,81	0,14	1,48	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																						
Placebo	55	53	Ethnie	weiß	2,83	1,15	0,50	5,00	0,0083	0,37	0,03	0,72																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	90	85											Placebo	27	27	Region	Ostasien	3,00	1,28	1,00	6,00	0,0042	0,69	0,21	1,17	60 mg Avatrombopag	53	50	Placebo	30	30	Region	Europa	3,93	1,66	0,50	7,00	0,0317	0,36	-0,11	0,84	60 mg Avatrombopag	47	42	Placebo	22	20	Region	Nordamerika	2,00	1,40	-0,50	5,00	0,1083	0,36	-0,19	0,92	60 mg Avatrombopag	37	34	Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	0,00	2,30	-4,00	5,00	0,9712	0,29	-0,41	1,00	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	2,00	1,66	-1,00	5,50	0,2072	0,63	0,01	1,25	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	47	Blutungsrisiko	niedrig	2,00	1,15	0,00	4,50	0,0581	0,25	-0,11	0,60	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	3,00	1,40	0,50	6,00	0,0269	0,81	0,14	1,48	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																						
Placebo	27	27	Region	Ostasien	3,00	1,28	1,00	6,00	0,0042	0,69	0,21	1,17																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	53	50											Placebo	30	30	Region	Europa	3,93	1,66	0,50	7,00	0,0317	0,36	-0,11	0,84	60 mg Avatrombopag	47	42	Placebo	22	20	Region	Nordamerika	2,00	1,40	-0,50	5,00	0,1083	0,36	-0,19	0,92	60 mg Avatrombopag	37	34	Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	0,00	2,30	-4,00	5,00	0,9712	0,29	-0,41	1,00	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	2,00	1,66	-1,00	5,50	0,2072	0,63	0,01	1,25	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	47	Blutungsrisiko	niedrig	2,00	1,15	0,00	4,50	0,0581	0,25	-0,11	0,60	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	3,00	1,40	0,50	6,00	0,0269	0,81	0,14	1,48	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																																						
Placebo	30	30	Region	Europa	3,93	1,66	0,50	7,00	0,0317	0,36	-0,11	0,84																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	47	42											Placebo	22	20	Region	Nordamerika	2,00	1,40	-0,50	5,00	0,1083	0,36	-0,19	0,92	60 mg Avatrombopag	37	34	Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	0,00	2,30	-4,00	5,00	0,9712	0,29	-0,41	1,00	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	2,00	1,66	-1,00	5,50	0,2072	0,63	0,01	1,25	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	47	Blutungsrisiko	niedrig	2,00	1,15	0,00	4,50	0,0581	0,25	-0,11	0,60	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	3,00	1,40	0,50	6,00	0,0269	0,81	0,14	1,48	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																																																						
Placebo	22	20	Region	Nordamerika	2,00	1,40	-0,50	5,00	0,1083	0,36	-0,19	0,92																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	37	34											Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	0,00	2,30	-4,00	5,00	0,9712	0,29	-0,41	1,00	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	2,00	1,66	-1,00	5,50	0,2072	0,63	0,01	1,25	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	47	Blutungsrisiko	niedrig	2,00	1,15	0,00	4,50	0,0581	0,25	-0,11	0,60	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	3,00	1,40	0,50	6,00	0,0269	0,81	0,14	1,48	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																																																																						
Placebo	12	12	Region	Rest der Welt	0,00	2,30	-4,00	5,00	0,9712	0,29	-0,41	1,00																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	23	22											Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	2,00	1,66	-1,00	5,50	0,2072	0,63	0,01	1,25	60 mg Avatrombopag	34	34	Placebo	48	47	Blutungsrisiko	niedrig	2,00	1,15	0,00	4,50	0,0581	0,25	-0,11	0,60	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	3,00	1,40	0,50	6,00	0,0269	0,81	0,14	1,48	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																																																																																						
Placebo	15	15	Blutungsrisiko	hoch	2,00	1,66	-1,00	5,50	0,2072	0,63	0,01	1,25																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	34	34											Placebo	48	47	Blutungsrisiko	niedrig	2,00	1,15	0,00	4,50	0,0581	0,25	-0,11	0,60	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	3,00	1,40	0,50	6,00	0,0269	0,81	0,14	1,48	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																																																																																																						
Placebo	48	47	Blutungsrisiko	niedrig	2,00	1,15	0,00	4,50	0,0581	0,25	-0,11	0,60																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	96	89											Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	3,00	1,40	0,50	6,00	0,0269	0,81	0,14	1,48	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																																																																																																																						
Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	3,00	1,40	0,50	6,00	0,0269	0,81	0,14	1,48																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																																																																																																																																																

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

Behandlungsgruppe	N	analysierte Werte	Subgruppe	Ausprägung	Hodges-Lehmann	SE	unteres KI	oberes KI	p-Wert	SMD	unteres KI	oberes KI																																																																																																																																																																						
Placebo	33	32	MELD-Score	< 10	3,50	1,40	1,00	6,50	0,0073	0,72	0,26	1,18																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	56	49											Placebo	43	35	MELD-Score	≥ 10 bis ≤ 14	3,00	1,15	0,50	5,00	0,0150	0,26	-0,14	0,67	60 mg Avatrombopag	78	72	Placebo	15	12	MELD-Score	> 14	-0,50	2,17	-5,00	3,50	0,7359	-0,16	-0,87	0,55	60 mg Avatrombopag	24	21	Placebo	51	46	CTP-Stadium	A	2,00	1,02	0,00	4,00	0,0275	0,41	0,04	0,77	60 mg Avatrombopag	93	83	Placebo	38	31	CTP-Stadium	B	3,50	1,28	1,00	6,00	0,0078	0,38	-0,06	0,83	60 mg Avatrombopag	58	53	Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	-10,75	7,27	-25,00	3,50	0,2857	-1,44	-3,19	0,31	60 mg Avatrombopag	7	6	Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	-1,50	1,79	-4,50	2,50	0,5161	-0,42	-1,11	0,27	60 mg Avatrombopag	25	22	Placebo	56	47	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	3,00	1,02	1,50	5,50	0,0021	0,50	0,13	0,86	60 mg Avatrombopag	84	77	Placebo	9	9	Krankheitsursache	NASH	2,50	2,30	-2,00	7,00	0,3040	0,52	-0,37	1,42	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	10	Krankheitsursache	andere	4,50	2,04	0,00	8,00	0,0510	0,60	-0,12	1,32	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	66	56	HCC-Status	nein	2,00	0,89	0,00	3,50	0,0546	0,23	-0,10	0,56	60 mg Avatrombopag	117	102	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	3,32
Placebo	43	35	MELD-Score	≥ 10 bis ≤ 14	3,00	1,15	0,50	5,00	0,0150	0,26	-0,14	0,67																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	78	72											Placebo	15	12	MELD-Score	> 14	-0,50	2,17	-5,00	3,50	0,7359	-0,16	-0,87	0,55	60 mg Avatrombopag	24	21	Placebo	51	46	CTP-Stadium	A	2,00	1,02	0,00	4,00	0,0275	0,41	0,04	0,77	60 mg Avatrombopag	93	83	Placebo	38	31	CTP-Stadium	B	3,50	1,28	1,00	6,00	0,0078	0,38	-0,06	0,83	60 mg Avatrombopag	58	53	Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	-10,75	7,27	-25,00	3,50	0,2857	-1,44	-3,19	0,31	60 mg Avatrombopag	7	6	Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	-1,50	1,79	-4,50	2,50	0,5161	-0,42	-1,11	0,27	60 mg Avatrombopag	25	22	Placebo	56	47	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	3,00	1,02	1,50	5,50	0,0021	0,50	0,13	0,86	60 mg Avatrombopag	84	77	Placebo	9	9	Krankheitsursache	NASH	2,50	2,30	-2,00	7,00	0,3040	0,52	-0,37	1,42	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	10	Krankheitsursache	andere	4,50	2,04	0,00	8,00	0,0510	0,60	-0,12	1,32	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	66	56	HCC-Status	nein	2,00	0,89	0,00	3,50	0,0546	0,23	-0,10	0,56	60 mg Avatrombopag	117	102	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	3,32	1,28	1,00	6,00	0,0087	0,67	0,14	1,19	60 mg Avatrombopag	42	40						
Placebo	15	12	MELD-Score	> 14	-0,50	2,17	-5,00	3,50	0,7359	-0,16	-0,87	0,55																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	24	21											Placebo	51	46	CTP-Stadium	A	2,00	1,02	0,00	4,00	0,0275	0,41	0,04	0,77	60 mg Avatrombopag	93	83	Placebo	38	31	CTP-Stadium	B	3,50	1,28	1,00	6,00	0,0078	0,38	-0,06	0,83	60 mg Avatrombopag	58	53	Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	-10,75	7,27	-25,00	3,50	0,2857	-1,44	-3,19	0,31	60 mg Avatrombopag	7	6	Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	-1,50	1,79	-4,50	2,50	0,5161	-0,42	-1,11	0,27	60 mg Avatrombopag	25	22	Placebo	56	47	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	3,00	1,02	1,50	5,50	0,0021	0,50	0,13	0,86	60 mg Avatrombopag	84	77	Placebo	9	9	Krankheitsursache	NASH	2,50	2,30	-2,00	7,00	0,3040	0,52	-0,37	1,42	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	10	Krankheitsursache	andere	4,50	2,04	0,00	8,00	0,0510	0,60	-0,12	1,32	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	66	56	HCC-Status	nein	2,00	0,89	0,00	3,50	0,0546	0,23	-0,10	0,56	60 mg Avatrombopag	117	102	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	3,32	1,28	1,00	6,00	0,0087	0,67	0,14	1,19	60 mg Avatrombopag	42	40																						
Placebo	51	46	CTP-Stadium	A	2,00	1,02	0,00	4,00	0,0275	0,41	0,04	0,77																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	93	83											Placebo	38	31	CTP-Stadium	B	3,50	1,28	1,00	6,00	0,0078	0,38	-0,06	0,83	60 mg Avatrombopag	58	53	Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	-10,75	7,27	-25,00	3,50	0,2857	-1,44	-3,19	0,31	60 mg Avatrombopag	7	6	Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	-1,50	1,79	-4,50	2,50	0,5161	-0,42	-1,11	0,27	60 mg Avatrombopag	25	22	Placebo	56	47	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	3,00	1,02	1,50	5,50	0,0021	0,50	0,13	0,86	60 mg Avatrombopag	84	77	Placebo	9	9	Krankheitsursache	NASH	2,50	2,30	-2,00	7,00	0,3040	0,52	-0,37	1,42	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	10	Krankheitsursache	andere	4,50	2,04	0,00	8,00	0,0510	0,60	-0,12	1,32	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	66	56	HCC-Status	nein	2,00	0,89	0,00	3,50	0,0546	0,23	-0,10	0,56	60 mg Avatrombopag	117	102	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	3,32	1,28	1,00	6,00	0,0087	0,67	0,14	1,19	60 mg Avatrombopag	42	40																																						
Placebo	38	31	CTP-Stadium	B	3,50	1,28	1,00	6,00	0,0078	0,38	-0,06	0,83																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	58	53											Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	-10,75	7,27	-25,00	3,50	0,2857	-1,44	-3,19	0,31	60 mg Avatrombopag	7	6	Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	-1,50	1,79	-4,50	2,50	0,5161	-0,42	-1,11	0,27	60 mg Avatrombopag	25	22	Placebo	56	47	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	3,00	1,02	1,50	5,50	0,0021	0,50	0,13	0,86	60 mg Avatrombopag	84	77	Placebo	9	9	Krankheitsursache	NASH	2,50	2,30	-2,00	7,00	0,3040	0,52	-0,37	1,42	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	10	Krankheitsursache	andere	4,50	2,04	0,00	8,00	0,0510	0,60	-0,12	1,32	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	66	56	HCC-Status	nein	2,00	0,89	0,00	3,50	0,0546	0,23	-0,10	0,56	60 mg Avatrombopag	117	102	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	3,32	1,28	1,00	6,00	0,0087	0,67	0,14	1,19	60 mg Avatrombopag	42	40																																																						
Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	-10,75	7,27	-25,00	3,50	0,2857	-1,44	-3,19	0,31																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	7	6											Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	-1,50	1,79	-4,50	2,50	0,5161	-0,42	-1,11	0,27	60 mg Avatrombopag	25	22	Placebo	56	47	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	3,00	1,02	1,50	5,50	0,0021	0,50	0,13	0,86	60 mg Avatrombopag	84	77	Placebo	9	9	Krankheitsursache	NASH	2,50	2,30	-2,00	7,00	0,3040	0,52	-0,37	1,42	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	10	Krankheitsursache	andere	4,50	2,04	0,00	8,00	0,0510	0,60	-0,12	1,32	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	66	56	HCC-Status	nein	2,00	0,89	0,00	3,50	0,0546	0,23	-0,10	0,56	60 mg Avatrombopag	117	102	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	3,32	1,28	1,00	6,00	0,0087	0,67	0,14	1,19	60 mg Avatrombopag	42	40																																																																						
Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	-1,50	1,79	-4,50	2,50	0,5161	-0,42	-1,11	0,27																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	25	22											Placebo	56	47	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	3,00	1,02	1,50	5,50	0,0021	0,50	0,13	0,86	60 mg Avatrombopag	84	77	Placebo	9	9	Krankheitsursache	NASH	2,50	2,30	-2,00	7,00	0,3040	0,52	-0,37	1,42	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	10	Krankheitsursache	andere	4,50	2,04	0,00	8,00	0,0510	0,60	-0,12	1,32	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	66	56	HCC-Status	nein	2,00	0,89	0,00	3,50	0,0546	0,23	-0,10	0,56	60 mg Avatrombopag	117	102	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	3,32	1,28	1,00	6,00	0,0087	0,67	0,14	1,19	60 mg Avatrombopag	42	40																																																																																						
Placebo	56	47	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	3,00	1,02	1,50	5,50	0,0021	0,50	0,13	0,86																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	84	77											Placebo	9	9	Krankheitsursache	NASH	2,50	2,30	-2,00	7,00	0,3040	0,52	-0,37	1,42	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	10	Krankheitsursache	andere	4,50	2,04	0,00	8,00	0,0510	0,60	-0,12	1,32	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	66	56	HCC-Status	nein	2,00	0,89	0,00	3,50	0,0546	0,23	-0,10	0,56	60 mg Avatrombopag	117	102	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	3,32	1,28	1,00	6,00	0,0087	0,67	0,14	1,19	60 mg Avatrombopag	42	40																																																																																																						
Placebo	9	9	Krankheitsursache	NASH	2,50	2,30	-2,00	7,00	0,3040	0,52	-0,37	1,42																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	16	11											Placebo	12	10	Krankheitsursache	andere	4,50	2,04	0,00	8,00	0,0510	0,60	-0,12	1,32	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	66	56	HCC-Status	nein	2,00	0,89	0,00	3,50	0,0546	0,23	-0,10	0,56	60 mg Avatrombopag	117	102	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	3,32	1,28	1,00	6,00	0,0087	0,67	0,14	1,19	60 mg Avatrombopag	42	40																																																																																																																						
Placebo	12	10	Krankheitsursache	andere	4,50	2,04	0,00	8,00	0,0510	0,60	-0,12	1,32																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	34	32											Placebo	66	56	HCC-Status	nein	2,00	0,89	0,00	3,50	0,0546	0,23	-0,10	0,56	60 mg Avatrombopag	117	102	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	3,32	1,28	1,00	6,00	0,0087	0,67	0,14	1,19	60 mg Avatrombopag	42	40																																																																																																																																						
Placebo	66	56	HCC-Status	nein	2,00	0,89	0,00	3,50	0,0546	0,23	-0,10	0,56																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	117	102											Placebo	25	23	HCC-Status	ja	3,32	1,28	1,00	6,00	0,0087	0,67	0,14	1,19	60 mg Avatrombopag	42	40																																																																																																																																																						
Placebo	25	23	HCC-Status	ja	3,32	1,28	1,00	6,00	0,0087	0,67	0,14	1,19																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	42	40																																																																																																																																																																																

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

Visite 4

Behandlungsgruppe	N	analysierte Werte	Subgruppe	Ausprägung	Hodges-Lehmann	SE	unteres KI	oberes KI	p-Wert	SMD	unteres KI	oberes KI																																																																																																																																																																																																																																						
Placebo	71	62	Alter	< 65 Jahre	28,50	2,30	24,50	33,50	< 0,0001	1,63	1,28	1,99																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	122	111											Placebo	17	17	Alter	≥ 65 bis < 75 Jahre	27,00	4,08	19,50	35,50	< 0,0001	1,33	0,68	1,99	60 mg Avatrombopag	30	29	Placebo	3	3	Alter	≥ 75 Jahre	20,00	31,51	-4,00	119,50	0,1095	0,87	-0,54	2,27	60 mg Avatrombopag	8	7	Placebo	32	28	Geschlecht	weiblich	36,40	4,46	28,00	45,50	< 0,0001	1,67	1,11	2,24	60 mg Avatrombopag	45	39	Placebo	59	54	Geschlecht	männlich	25,50	2,17	21,50	30,00	< 0,0001	1,60	1,23	1,97	60 mg Avatrombopag	115	108	Placebo	28	25	Ethnie	asiatisch	27,00	3,44	20,50	34,00	< 0,0001	1,55	1,02	2,09	60 mg Avatrombopag	57	53	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	33,00	21,30	21,0	104,50	0,0952	1,37	-0,42	3,16	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	6	Ethnie	andere	26,50	28,70	4,00	116,50	0,0381	1,28	-0,10	2,66	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	49	Ethnie	weiß	28,29	2,81	23,00	34,00	< 0,0001	1,54	1,14	1,94	60 mg Avatrombopag	90	82	Placebo	27	24	Region	Ostasien	28,00	3,70	21,00	35,50	< 0,0001	1,56	1,01	2,11	60 mg Avatrombopag	53	49	Placebo	30	27	Region	Europa	31,00	4,08	23,00	39,00	< 0,0001	1,39	0,84	1,93	60 mg Avatrombopag	47	39	Placebo	22	21	Region	Nordamerika	27,50	3,70	21,00	35,50	< 0,0001	1,72	1,09	2,36	60 mg Avatrombopag	37	34	Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	25,20	3,95	18,50	34,00	0,0001	1,59	0,74	2,43	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	31,00	4,59	21,50	39,50	< 0,0001	1,83	1,10	2,56	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	45	Blutungsrisiko	niedrig	28,50	2,42	24,00	33,50	< 0,0001	1,42	1,02	1,81	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	16	Blutungsrisiko	mittel	24,00
Placebo	17	17	Alter	≥ 65 bis < 75 Jahre	27,00	4,08	19,50	35,50	< 0,0001	1,33	0,68	1,99																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	30	29											Placebo	3	3	Alter	≥ 75 Jahre	20,00	31,51	-4,00	119,50	0,1095	0,87	-0,54	2,27	60 mg Avatrombopag	8	7	Placebo	32	28	Geschlecht	weiblich	36,40	4,46	28,00	45,50	< 0,0001	1,67	1,11	2,24	60 mg Avatrombopag	45	39	Placebo	59	54	Geschlecht	männlich	25,50	2,17	21,50	30,00	< 0,0001	1,60	1,23	1,97	60 mg Avatrombopag	115	108	Placebo	28	25	Ethnie	asiatisch	27,00	3,44	20,50	34,00	< 0,0001	1,55	1,02	2,09	60 mg Avatrombopag	57	53	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	33,00	21,30	21,0	104,50	0,0952	1,37	-0,42	3,16	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	6	Ethnie	andere	26,50	28,70	4,00	116,50	0,0381	1,28	-0,10	2,66	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	49	Ethnie	weiß	28,29	2,81	23,00	34,00	< 0,0001	1,54	1,14	1,94	60 mg Avatrombopag	90	82	Placebo	27	24	Region	Ostasien	28,00	3,70	21,00	35,50	< 0,0001	1,56	1,01	2,11	60 mg Avatrombopag	53	49	Placebo	30	27	Region	Europa	31,00	4,08	23,00	39,00	< 0,0001	1,39	0,84	1,93	60 mg Avatrombopag	47	39	Placebo	22	21	Region	Nordamerika	27,50	3,70	21,00	35,50	< 0,0001	1,72	1,09	2,36	60 mg Avatrombopag	37	34	Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	25,20	3,95	18,50	34,00	0,0001	1,59	0,74	2,43	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	31,00	4,59	21,50	39,50	< 0,0001	1,83	1,10	2,56	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	45	Blutungsrisiko	niedrig	28,50	2,42	24,00	33,50	< 0,0001	1,42	1,02	1,81	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	16	Blutungsrisiko	mittel	24,00	5,23	15,00	35,50	< 0,0001	1,94	1,14	2,73	60 mg Avatrombopag	21	20						
Placebo	3	3	Alter	≥ 75 Jahre	20,00	31,51	-4,00	119,50	0,1095	0,87	-0,54	2,27																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	8	7											Placebo	32	28	Geschlecht	weiblich	36,40	4,46	28,00	45,50	< 0,0001	1,67	1,11	2,24	60 mg Avatrombopag	45	39	Placebo	59	54	Geschlecht	männlich	25,50	2,17	21,50	30,00	< 0,0001	1,60	1,23	1,97	60 mg Avatrombopag	115	108	Placebo	28	25	Ethnie	asiatisch	27,00	3,44	20,50	34,00	< 0,0001	1,55	1,02	2,09	60 mg Avatrombopag	57	53	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	33,00	21,30	21,0	104,50	0,0952	1,37	-0,42	3,16	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	6	Ethnie	andere	26,50	28,70	4,00	116,50	0,0381	1,28	-0,10	2,66	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	49	Ethnie	weiß	28,29	2,81	23,00	34,00	< 0,0001	1,54	1,14	1,94	60 mg Avatrombopag	90	82	Placebo	27	24	Region	Ostasien	28,00	3,70	21,00	35,50	< 0,0001	1,56	1,01	2,11	60 mg Avatrombopag	53	49	Placebo	30	27	Region	Europa	31,00	4,08	23,00	39,00	< 0,0001	1,39	0,84	1,93	60 mg Avatrombopag	47	39	Placebo	22	21	Region	Nordamerika	27,50	3,70	21,00	35,50	< 0,0001	1,72	1,09	2,36	60 mg Avatrombopag	37	34	Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	25,20	3,95	18,50	34,00	0,0001	1,59	0,74	2,43	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	31,00	4,59	21,50	39,50	< 0,0001	1,83	1,10	2,56	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	45	Blutungsrisiko	niedrig	28,50	2,42	24,00	33,50	< 0,0001	1,42	1,02	1,81	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	16	Blutungsrisiko	mittel	24,00	5,23	15,00	35,50	< 0,0001	1,94	1,14	2,73	60 mg Avatrombopag	21	20																						
Placebo	32	28	Geschlecht	weiblich	36,40	4,46	28,00	45,50	< 0,0001	1,67	1,11	2,24																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	45	39											Placebo	59	54	Geschlecht	männlich	25,50	2,17	21,50	30,00	< 0,0001	1,60	1,23	1,97	60 mg Avatrombopag	115	108	Placebo	28	25	Ethnie	asiatisch	27,00	3,44	20,50	34,00	< 0,0001	1,55	1,02	2,09	60 mg Avatrombopag	57	53	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	33,00	21,30	21,0	104,50	0,0952	1,37	-0,42	3,16	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	6	Ethnie	andere	26,50	28,70	4,00	116,50	0,0381	1,28	-0,10	2,66	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	49	Ethnie	weiß	28,29	2,81	23,00	34,00	< 0,0001	1,54	1,14	1,94	60 mg Avatrombopag	90	82	Placebo	27	24	Region	Ostasien	28,00	3,70	21,00	35,50	< 0,0001	1,56	1,01	2,11	60 mg Avatrombopag	53	49	Placebo	30	27	Region	Europa	31,00	4,08	23,00	39,00	< 0,0001	1,39	0,84	1,93	60 mg Avatrombopag	47	39	Placebo	22	21	Region	Nordamerika	27,50	3,70	21,00	35,50	< 0,0001	1,72	1,09	2,36	60 mg Avatrombopag	37	34	Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	25,20	3,95	18,50	34,00	0,0001	1,59	0,74	2,43	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	31,00	4,59	21,50	39,50	< 0,0001	1,83	1,10	2,56	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	45	Blutungsrisiko	niedrig	28,50	2,42	24,00	33,50	< 0,0001	1,42	1,02	1,81	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	16	Blutungsrisiko	mittel	24,00	5,23	15,00	35,50	< 0,0001	1,94	1,14	2,73	60 mg Avatrombopag	21	20																																						
Placebo	59	54	Geschlecht	männlich	25,50	2,17	21,50	30,00	< 0,0001	1,60	1,23	1,97																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	115	108											Placebo	28	25	Ethnie	asiatisch	27,00	3,44	20,50	34,00	< 0,0001	1,55	1,02	2,09	60 mg Avatrombopag	57	53	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	33,00	21,30	21,0	104,50	0,0952	1,37	-0,42	3,16	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	6	Ethnie	andere	26,50	28,70	4,00	116,50	0,0381	1,28	-0,10	2,66	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	49	Ethnie	weiß	28,29	2,81	23,00	34,00	< 0,0001	1,54	1,14	1,94	60 mg Avatrombopag	90	82	Placebo	27	24	Region	Ostasien	28,00	3,70	21,00	35,50	< 0,0001	1,56	1,01	2,11	60 mg Avatrombopag	53	49	Placebo	30	27	Region	Europa	31,00	4,08	23,00	39,00	< 0,0001	1,39	0,84	1,93	60 mg Avatrombopag	47	39	Placebo	22	21	Region	Nordamerika	27,50	3,70	21,00	35,50	< 0,0001	1,72	1,09	2,36	60 mg Avatrombopag	37	34	Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	25,20	3,95	18,50	34,00	0,0001	1,59	0,74	2,43	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	31,00	4,59	21,50	39,50	< 0,0001	1,83	1,10	2,56	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	45	Blutungsrisiko	niedrig	28,50	2,42	24,00	33,50	< 0,0001	1,42	1,02	1,81	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	16	Blutungsrisiko	mittel	24,00	5,23	15,00	35,50	< 0,0001	1,94	1,14	2,73	60 mg Avatrombopag	21	20																																																						
Placebo	28	25	Ethnie	asiatisch	27,00	3,44	20,50	34,00	< 0,0001	1,55	1,02	2,09																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	57	53											Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	33,00	21,30	21,0	104,50	0,0952	1,37	-0,42	3,16	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	6	Ethnie	andere	26,50	28,70	4,00	116,50	0,0381	1,28	-0,10	2,66	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	49	Ethnie	weiß	28,29	2,81	23,00	34,00	< 0,0001	1,54	1,14	1,94	60 mg Avatrombopag	90	82	Placebo	27	24	Region	Ostasien	28,00	3,70	21,00	35,50	< 0,0001	1,56	1,01	2,11	60 mg Avatrombopag	53	49	Placebo	30	27	Region	Europa	31,00	4,08	23,00	39,00	< 0,0001	1,39	0,84	1,93	60 mg Avatrombopag	47	39	Placebo	22	21	Region	Nordamerika	27,50	3,70	21,00	35,50	< 0,0001	1,72	1,09	2,36	60 mg Avatrombopag	37	34	Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	25,20	3,95	18,50	34,00	0,0001	1,59	0,74	2,43	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	31,00	4,59	21,50	39,50	< 0,0001	1,83	1,10	2,56	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	45	Blutungsrisiko	niedrig	28,50	2,42	24,00	33,50	< 0,0001	1,42	1,02	1,81	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	16	Blutungsrisiko	mittel	24,00	5,23	15,00	35,50	< 0,0001	1,94	1,14	2,73	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																						
Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	33,00	21,30	21,0	104,50	0,0952	1,37	-0,42	3,16																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	5	5											Placebo	6	6	Ethnie	andere	26,50	28,70	4,00	116,50	0,0381	1,28	-0,10	2,66	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	49	Ethnie	weiß	28,29	2,81	23,00	34,00	< 0,0001	1,54	1,14	1,94	60 mg Avatrombopag	90	82	Placebo	27	24	Region	Ostasien	28,00	3,70	21,00	35,50	< 0,0001	1,56	1,01	2,11	60 mg Avatrombopag	53	49	Placebo	30	27	Region	Europa	31,00	4,08	23,00	39,00	< 0,0001	1,39	0,84	1,93	60 mg Avatrombopag	47	39	Placebo	22	21	Region	Nordamerika	27,50	3,70	21,00	35,50	< 0,0001	1,72	1,09	2,36	60 mg Avatrombopag	37	34	Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	25,20	3,95	18,50	34,00	0,0001	1,59	0,74	2,43	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	31,00	4,59	21,50	39,50	< 0,0001	1,83	1,10	2,56	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	45	Blutungsrisiko	niedrig	28,50	2,42	24,00	33,50	< 0,0001	1,42	1,02	1,81	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	16	Blutungsrisiko	mittel	24,00	5,23	15,00	35,50	< 0,0001	1,94	1,14	2,73	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																						
Placebo	6	6	Ethnie	andere	26,50	28,70	4,00	116,50	0,0381	1,28	-0,10	2,66																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	4	4											Placebo	55	49	Ethnie	weiß	28,29	2,81	23,00	34,00	< 0,0001	1,54	1,14	1,94	60 mg Avatrombopag	90	82	Placebo	27	24	Region	Ostasien	28,00	3,70	21,00	35,50	< 0,0001	1,56	1,01	2,11	60 mg Avatrombopag	53	49	Placebo	30	27	Region	Europa	31,00	4,08	23,00	39,00	< 0,0001	1,39	0,84	1,93	60 mg Avatrombopag	47	39	Placebo	22	21	Region	Nordamerika	27,50	3,70	21,00	35,50	< 0,0001	1,72	1,09	2,36	60 mg Avatrombopag	37	34	Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	25,20	3,95	18,50	34,00	0,0001	1,59	0,74	2,43	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	31,00	4,59	21,50	39,50	< 0,0001	1,83	1,10	2,56	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	45	Blutungsrisiko	niedrig	28,50	2,42	24,00	33,50	< 0,0001	1,42	1,02	1,81	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	16	Blutungsrisiko	mittel	24,00	5,23	15,00	35,50	< 0,0001	1,94	1,14	2,73	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																						
Placebo	55	49	Ethnie	weiß	28,29	2,81	23,00	34,00	< 0,0001	1,54	1,14	1,94																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	90	82											Placebo	27	24	Region	Ostasien	28,00	3,70	21,00	35,50	< 0,0001	1,56	1,01	2,11	60 mg Avatrombopag	53	49	Placebo	30	27	Region	Europa	31,00	4,08	23,00	39,00	< 0,0001	1,39	0,84	1,93	60 mg Avatrombopag	47	39	Placebo	22	21	Region	Nordamerika	27,50	3,70	21,00	35,50	< 0,0001	1,72	1,09	2,36	60 mg Avatrombopag	37	34	Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	25,20	3,95	18,50	34,00	0,0001	1,59	0,74	2,43	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	31,00	4,59	21,50	39,50	< 0,0001	1,83	1,10	2,56	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	45	Blutungsrisiko	niedrig	28,50	2,42	24,00	33,50	< 0,0001	1,42	1,02	1,81	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	16	Blutungsrisiko	mittel	24,00	5,23	15,00	35,50	< 0,0001	1,94	1,14	2,73	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																						
Placebo	27	24	Region	Ostasien	28,00	3,70	21,00	35,50	< 0,0001	1,56	1,01	2,11																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	53	49											Placebo	30	27	Region	Europa	31,00	4,08	23,00	39,00	< 0,0001	1,39	0,84	1,93	60 mg Avatrombopag	47	39	Placebo	22	21	Region	Nordamerika	27,50	3,70	21,00	35,50	< 0,0001	1,72	1,09	2,36	60 mg Avatrombopag	37	34	Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	25,20	3,95	18,50	34,00	0,0001	1,59	0,74	2,43	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	31,00	4,59	21,50	39,50	< 0,0001	1,83	1,10	2,56	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	45	Blutungsrisiko	niedrig	28,50	2,42	24,00	33,50	< 0,0001	1,42	1,02	1,81	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	16	Blutungsrisiko	mittel	24,00	5,23	15,00	35,50	< 0,0001	1,94	1,14	2,73	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																																						
Placebo	30	27	Region	Europa	31,00	4,08	23,00	39,00	< 0,0001	1,39	0,84	1,93																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	47	39											Placebo	22	21	Region	Nordamerika	27,50	3,70	21,00	35,50	< 0,0001	1,72	1,09	2,36	60 mg Avatrombopag	37	34	Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	25,20	3,95	18,50	34,00	0,0001	1,59	0,74	2,43	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	31,00	4,59	21,50	39,50	< 0,0001	1,83	1,10	2,56	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	45	Blutungsrisiko	niedrig	28,50	2,42	24,00	33,50	< 0,0001	1,42	1,02	1,81	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	16	Blutungsrisiko	mittel	24,00	5,23	15,00	35,50	< 0,0001	1,94	1,14	2,73	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																																																						
Placebo	22	21	Region	Nordamerika	27,50	3,70	21,00	35,50	< 0,0001	1,72	1,09	2,36																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	37	34											Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	25,20	3,95	18,50	34,00	0,0001	1,59	0,74	2,43	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	31,00	4,59	21,50	39,50	< 0,0001	1,83	1,10	2,56	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	45	Blutungsrisiko	niedrig	28,50	2,42	24,00	33,50	< 0,0001	1,42	1,02	1,81	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	16	Blutungsrisiko	mittel	24,00	5,23	15,00	35,50	< 0,0001	1,94	1,14	2,73	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																																																																						
Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	25,20	3,95	18,50	34,00	0,0001	1,59	0,74	2,43																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	23	22											Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	31,00	4,59	21,50	39,50	< 0,0001	1,83	1,10	2,56	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	45	Blutungsrisiko	niedrig	28,50	2,42	24,00	33,50	< 0,0001	1,42	1,02	1,81	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	16	Blutungsrisiko	mittel	24,00	5,23	15,00	35,50	< 0,0001	1,94	1,14	2,73	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																																																																																						
Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	31,00	4,59	21,50	39,50	< 0,0001	1,83	1,10	2,56																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	34	32											Placebo	48	45	Blutungsrisiko	niedrig	28,50	2,42	24,00	33,50	< 0,0001	1,42	1,02	1,81	60 mg Avatrombopag	96	89	Placebo	17	16	Blutungsrisiko	mittel	24,00	5,23	15,00	35,50	< 0,0001	1,94	1,14	2,73	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																																																																																																						
Placebo	48	45	Blutungsrisiko	niedrig	28,50	2,42	24,00	33,50	< 0,0001	1,42	1,02	1,81																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	96	89											Placebo	17	16	Blutungsrisiko	mittel	24,00	5,23	15,00	35,50	< 0,0001	1,94	1,14	2,73	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																																																																																																																						
Placebo	17	16	Blutungsrisiko	mittel	24,00	5,23	15,00	35,50	< 0,0001	1,94	1,14	2,73																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																																																																																																																																																

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

Behandlungsgruppe	N	analysierte Werte	Subgruppe	Ausprägung	Hodges-Lehmann	SE	unteres KI	oberes KI	p-Wert	SMD	unteres KI	oberes KI																																																																																																																																																																						
Placebo	33	29	MELD-Score	< 10	30,00	2,93	24,00	35,50	< 0,0001	1,51	0,99	2,02																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	56	50											Placebo	43	34	MELD-Score	≥ 10 bis ≤ 14	29,50	3,19	23,50	36,00	< 0,0001	1,66	1,20	2,13	60 mg Avatrombopag	78	72	Placebo	15	12	MELD-Score	> 14	19,07	6,38	7,50	32,50	0,0013	1,11	0,33	1,90	60 mg Avatrombopag	24	18	Placebo	51	42	CTP-Stadium	A	30,00	2,30	26,00	35,00	< 0,0001	1,59	1,17	2,01	60 mg Avatrombopag	93	84	Placebo	38	31	CTP-Stadium	B	27,00	3,83	20,00	35,00	< 0,0001	1,48	0,98	1,97	60 mg Avatrombopag	58	52	Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	6,50	11,73	-16,50	29,50	0,8000	0,44	-1,27	2,16	60 mg Avatrombopag	7	4	Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	21,00	6,38	9,50	34,50	0,0003	1,11	0,39	1,83	60 mg Avatrombopag	25	24	Placebo	56	46	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	29,50	2,55	25,00	35,00	< 0,0001	1,67	1,25	2,09	60 mg Avatrombopag	84	77	Placebo	9	6	Krankheitsursache	NASH	29,06	8,29	16,50	49,00	0,0107	1,29	0,18	2,39	60 mg Avatrombopag	16	10	Placebo	12	10	Krankheitsursache	andere	29,00	4,72	20,00	38,50	< 0,0001	1,55	0,75	2,34	60 mg Avatrombopag	34	29	Placebo	66	52	HCC-Status	nein	28,50	2,44	24,00	33,55	< 0,0001	1,44	1,07	1,82	60 mg Avatrombopag	117	100	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	28,00
Placebo	43	34	MELD-Score	≥ 10 bis ≤ 14	29,50	3,19	23,50	36,00	< 0,0001	1,66	1,20	2,13																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	78	72											Placebo	15	12	MELD-Score	> 14	19,07	6,38	7,50	32,50	0,0013	1,11	0,33	1,90	60 mg Avatrombopag	24	18	Placebo	51	42	CTP-Stadium	A	30,00	2,30	26,00	35,00	< 0,0001	1,59	1,17	2,01	60 mg Avatrombopag	93	84	Placebo	38	31	CTP-Stadium	B	27,00	3,83	20,00	35,00	< 0,0001	1,48	0,98	1,97	60 mg Avatrombopag	58	52	Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	6,50	11,73	-16,50	29,50	0,8000	0,44	-1,27	2,16	60 mg Avatrombopag	7	4	Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	21,00	6,38	9,50	34,50	0,0003	1,11	0,39	1,83	60 mg Avatrombopag	25	24	Placebo	56	46	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	29,50	2,55	25,00	35,00	< 0,0001	1,67	1,25	2,09	60 mg Avatrombopag	84	77	Placebo	9	6	Krankheitsursache	NASH	29,06	8,29	16,50	49,00	0,0107	1,29	0,18	2,39	60 mg Avatrombopag	16	10	Placebo	12	10	Krankheitsursache	andere	29,00	4,72	20,00	38,50	< 0,0001	1,55	0,75	2,34	60 mg Avatrombopag	34	29	Placebo	66	52	HCC-Status	nein	28,50	2,44	24,00	33,55	< 0,0001	1,44	1,07	1,82	60 mg Avatrombopag	117	100	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	28,00	3,32	21,00	34,00	< 0,0001	1,83	1,23	2,43	60 mg Avatrombopag	42	40						
Placebo	15	12	MELD-Score	> 14	19,07	6,38	7,50	32,50	0,0013	1,11	0,33	1,90																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	24	18											Placebo	51	42	CTP-Stadium	A	30,00	2,30	26,00	35,00	< 0,0001	1,59	1,17	2,01	60 mg Avatrombopag	93	84	Placebo	38	31	CTP-Stadium	B	27,00	3,83	20,00	35,00	< 0,0001	1,48	0,98	1,97	60 mg Avatrombopag	58	52	Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	6,50	11,73	-16,50	29,50	0,8000	0,44	-1,27	2,16	60 mg Avatrombopag	7	4	Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	21,00	6,38	9,50	34,50	0,0003	1,11	0,39	1,83	60 mg Avatrombopag	25	24	Placebo	56	46	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	29,50	2,55	25,00	35,00	< 0,0001	1,67	1,25	2,09	60 mg Avatrombopag	84	77	Placebo	9	6	Krankheitsursache	NASH	29,06	8,29	16,50	49,00	0,0107	1,29	0,18	2,39	60 mg Avatrombopag	16	10	Placebo	12	10	Krankheitsursache	andere	29,00	4,72	20,00	38,50	< 0,0001	1,55	0,75	2,34	60 mg Avatrombopag	34	29	Placebo	66	52	HCC-Status	nein	28,50	2,44	24,00	33,55	< 0,0001	1,44	1,07	1,82	60 mg Avatrombopag	117	100	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	28,00	3,32	21,00	34,00	< 0,0001	1,83	1,23	2,43	60 mg Avatrombopag	42	40																						
Placebo	51	42	CTP-Stadium	A	30,00	2,30	26,00	35,00	< 0,0001	1,59	1,17	2,01																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	93	84											Placebo	38	31	CTP-Stadium	B	27,00	3,83	20,00	35,00	< 0,0001	1,48	0,98	1,97	60 mg Avatrombopag	58	52	Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	6,50	11,73	-16,50	29,50	0,8000	0,44	-1,27	2,16	60 mg Avatrombopag	7	4	Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	21,00	6,38	9,50	34,50	0,0003	1,11	0,39	1,83	60 mg Avatrombopag	25	24	Placebo	56	46	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	29,50	2,55	25,00	35,00	< 0,0001	1,67	1,25	2,09	60 mg Avatrombopag	84	77	Placebo	9	6	Krankheitsursache	NASH	29,06	8,29	16,50	49,00	0,0107	1,29	0,18	2,39	60 mg Avatrombopag	16	10	Placebo	12	10	Krankheitsursache	andere	29,00	4,72	20,00	38,50	< 0,0001	1,55	0,75	2,34	60 mg Avatrombopag	34	29	Placebo	66	52	HCC-Status	nein	28,50	2,44	24,00	33,55	< 0,0001	1,44	1,07	1,82	60 mg Avatrombopag	117	100	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	28,00	3,32	21,00	34,00	< 0,0001	1,83	1,23	2,43	60 mg Avatrombopag	42	40																																						
Placebo	38	31	CTP-Stadium	B	27,00	3,83	20,00	35,00	< 0,0001	1,48	0,98	1,97																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	58	52											Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	6,50	11,73	-16,50	29,50	0,8000	0,44	-1,27	2,16	60 mg Avatrombopag	7	4	Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	21,00	6,38	9,50	34,50	0,0003	1,11	0,39	1,83	60 mg Avatrombopag	25	24	Placebo	56	46	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	29,50	2,55	25,00	35,00	< 0,0001	1,67	1,25	2,09	60 mg Avatrombopag	84	77	Placebo	9	6	Krankheitsursache	NASH	29,06	8,29	16,50	49,00	0,0107	1,29	0,18	2,39	60 mg Avatrombopag	16	10	Placebo	12	10	Krankheitsursache	andere	29,00	4,72	20,00	38,50	< 0,0001	1,55	0,75	2,34	60 mg Avatrombopag	34	29	Placebo	66	52	HCC-Status	nein	28,50	2,44	24,00	33,55	< 0,0001	1,44	1,07	1,82	60 mg Avatrombopag	117	100	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	28,00	3,32	21,00	34,00	< 0,0001	1,83	1,23	2,43	60 mg Avatrombopag	42	40																																																						
Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	6,50	11,73	-16,50	29,50	0,8000	0,44	-1,27	2,16																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	7	4											Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	21,00	6,38	9,50	34,50	0,0003	1,11	0,39	1,83	60 mg Avatrombopag	25	24	Placebo	56	46	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	29,50	2,55	25,00	35,00	< 0,0001	1,67	1,25	2,09	60 mg Avatrombopag	84	77	Placebo	9	6	Krankheitsursache	NASH	29,06	8,29	16,50	49,00	0,0107	1,29	0,18	2,39	60 mg Avatrombopag	16	10	Placebo	12	10	Krankheitsursache	andere	29,00	4,72	20,00	38,50	< 0,0001	1,55	0,75	2,34	60 mg Avatrombopag	34	29	Placebo	66	52	HCC-Status	nein	28,50	2,44	24,00	33,55	< 0,0001	1,44	1,07	1,82	60 mg Avatrombopag	117	100	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	28,00	3,32	21,00	34,00	< 0,0001	1,83	1,23	2,43	60 mg Avatrombopag	42	40																																																																						
Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	21,00	6,38	9,50	34,50	0,0003	1,11	0,39	1,83																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	25	24											Placebo	56	46	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	29,50	2,55	25,00	35,00	< 0,0001	1,67	1,25	2,09	60 mg Avatrombopag	84	77	Placebo	9	6	Krankheitsursache	NASH	29,06	8,29	16,50	49,00	0,0107	1,29	0,18	2,39	60 mg Avatrombopag	16	10	Placebo	12	10	Krankheitsursache	andere	29,00	4,72	20,00	38,50	< 0,0001	1,55	0,75	2,34	60 mg Avatrombopag	34	29	Placebo	66	52	HCC-Status	nein	28,50	2,44	24,00	33,55	< 0,0001	1,44	1,07	1,82	60 mg Avatrombopag	117	100	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	28,00	3,32	21,00	34,00	< 0,0001	1,83	1,23	2,43	60 mg Avatrombopag	42	40																																																																																						
Placebo	56	46	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	29,50	2,55	25,00	35,00	< 0,0001	1,67	1,25	2,09																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	84	77											Placebo	9	6	Krankheitsursache	NASH	29,06	8,29	16,50	49,00	0,0107	1,29	0,18	2,39	60 mg Avatrombopag	16	10	Placebo	12	10	Krankheitsursache	andere	29,00	4,72	20,00	38,50	< 0,0001	1,55	0,75	2,34	60 mg Avatrombopag	34	29	Placebo	66	52	HCC-Status	nein	28,50	2,44	24,00	33,55	< 0,0001	1,44	1,07	1,82	60 mg Avatrombopag	117	100	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	28,00	3,32	21,00	34,00	< 0,0001	1,83	1,23	2,43	60 mg Avatrombopag	42	40																																																																																																						
Placebo	9	6	Krankheitsursache	NASH	29,06	8,29	16,50	49,00	0,0107	1,29	0,18	2,39																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	16	10											Placebo	12	10	Krankheitsursache	andere	29,00	4,72	20,00	38,50	< 0,0001	1,55	0,75	2,34	60 mg Avatrombopag	34	29	Placebo	66	52	HCC-Status	nein	28,50	2,44	24,00	33,55	< 0,0001	1,44	1,07	1,82	60 mg Avatrombopag	117	100	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	28,00	3,32	21,00	34,00	< 0,0001	1,83	1,23	2,43	60 mg Avatrombopag	42	40																																																																																																																						
Placebo	12	10	Krankheitsursache	andere	29,00	4,72	20,00	38,50	< 0,0001	1,55	0,75	2,34																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	34	29											Placebo	66	52	HCC-Status	nein	28,50	2,44	24,00	33,55	< 0,0001	1,44	1,07	1,82	60 mg Avatrombopag	117	100	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	28,00	3,32	21,00	34,00	< 0,0001	1,83	1,23	2,43	60 mg Avatrombopag	42	40																																																																																																																																						
Placebo	66	52	HCC-Status	nein	28,50	2,44	24,00	33,55	< 0,0001	1,44	1,07	1,82																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	117	100											Placebo	25	23	HCC-Status	ja	28,00	3,32	21,00	34,00	< 0,0001	1,83	1,23	2,43	60 mg Avatrombopag	42	40																																																																																																																																																						
Placebo	25	23	HCC-Status	ja	28,00	3,32	21,00	34,00	< 0,0001	1,83	1,23	2,43																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	42	40																																																																																																																																																																																

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

Visite 5

Behandlungsgruppe	N	analysierte Werte	Subgruppe	Ausprägung	Hodges-Lehmann	SE	unteres KI	oberes KI	p-Wert	SMD	unteres KI	oberes KI																																																																																																																																																																																																																																						
Placebo	71	50	Alter	< 65 Jahre	11,00	2,42	6,00	15,50	< 0,0001	0,50	0,16	0,84																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	122	109											Placebo	17	15	Alter	≥ 65 bis < 75 Jahre	8,50	5,74	-2,50	20,00	0,1414	0,59	-0,05	1,24	60 mg Avatrombopag	30	27	Placebo	3	3	Alter	≥ 75 Jahre	1,00	12,76	-23,50	26,50	0,9090	-0,02	-1,37	1,33	60 mg Avatrombopag	8	7	Placebo	32	25	Geschlecht	weiblich	15,00	3,70	9,00	23,50	0,0002	0,61	0,09	1,12	60 mg Avatrombopag	45	38	Placebo	59	43	Geschlecht	männlich	7,00	2,55	2,50	12,50	0,0027	0,49	0,13	0,84	60 mg Avatrombopag	115	105	Placebo	28	23	Ethnie	asiatisch	12,00	4,34	3,00	20,00	0,0071	0,60	0,10	1,10	60 mg Avatrombopag	57	53	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	20,00	74,62	3,00	295,50	0,0952	0,54	-1,12	2,21	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	5	Ethnie	andere	5,00	9,57	-14,00	23,50	0,7302	0,34	-0,98	1,67	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	38	Ethnie	weiß	8,00	2,55	3,00	13,00	0,0010	0,59	0,20	0,99	60 mg Avatrombopag	90	78	Placebo	27	22	Region	Ostasien	12,50	4,59	3,00	21,00	0,0070	0,62	0,11	1,13	60 mg Avatrombopag	53	49	Placebo	30	24	Region	Europa	8,50	4,21	0,00	16,50	0,0432	0,54	0,01	1,07	60 mg Avatrombopag	47	35	Placebo	22	11	Region	Nordamerika	6,00	4,08	-1,50	14,50	0,1023	0,32	-0,35	1,00	60 mg Avatrombopag	37	36	Placebo	12	11	Region	Rest der Welt	12,00	4,21	3,00	19,50	0,0068	1,06	0,28	1,85	60 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	15	11	Blutungsrisiko	hoch	14,00	6,00	2,50	26,00	0,0200	0,55	-0,14	1,25	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	9,00	2,53	3,50	13,40	0,0010	0,42	0,05	0,78	60 mg Avatrombopag	96	88	Placebo	17	14	Blutungsrisiko	mittel	8,50
Placebo	17	15	Alter	≥ 65 bis < 75 Jahre	8,50	5,74	-2,50	20,00	0,1414	0,59	-0,05	1,24																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	30	27											Placebo	3	3	Alter	≥ 75 Jahre	1,00	12,76	-23,50	26,50	0,9090	-0,02	-1,37	1,33	60 mg Avatrombopag	8	7	Placebo	32	25	Geschlecht	weiblich	15,00	3,70	9,00	23,50	0,0002	0,61	0,09	1,12	60 mg Avatrombopag	45	38	Placebo	59	43	Geschlecht	männlich	7,00	2,55	2,50	12,50	0,0027	0,49	0,13	0,84	60 mg Avatrombopag	115	105	Placebo	28	23	Ethnie	asiatisch	12,00	4,34	3,00	20,00	0,0071	0,60	0,10	1,10	60 mg Avatrombopag	57	53	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	20,00	74,62	3,00	295,50	0,0952	0,54	-1,12	2,21	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	5	Ethnie	andere	5,00	9,57	-14,00	23,50	0,7302	0,34	-0,98	1,67	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	38	Ethnie	weiß	8,00	2,55	3,00	13,00	0,0010	0,59	0,20	0,99	60 mg Avatrombopag	90	78	Placebo	27	22	Region	Ostasien	12,50	4,59	3,00	21,00	0,0070	0,62	0,11	1,13	60 mg Avatrombopag	53	49	Placebo	30	24	Region	Europa	8,50	4,21	0,00	16,50	0,0432	0,54	0,01	1,07	60 mg Avatrombopag	47	35	Placebo	22	11	Region	Nordamerika	6,00	4,08	-1,50	14,50	0,1023	0,32	-0,35	1,00	60 mg Avatrombopag	37	36	Placebo	12	11	Region	Rest der Welt	12,00	4,21	3,00	19,50	0,0068	1,06	0,28	1,85	60 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	15	11	Blutungsrisiko	hoch	14,00	6,00	2,50	26,00	0,0200	0,55	-0,14	1,25	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	9,00	2,53	3,50	13,40	0,0010	0,42	0,05	0,78	60 mg Avatrombopag	96	88	Placebo	17	14	Blutungsrisiko	mittel	8,50	5,10	-2,50	17,50	0,1553	0,72	0,01	1,43	60 mg Avatrombopag	21	19						
Placebo	3	3	Alter	≥ 75 Jahre	1,00	12,76	-23,50	26,50	0,9090	-0,02	-1,37	1,33																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	8	7											Placebo	32	25	Geschlecht	weiblich	15,00	3,70	9,00	23,50	0,0002	0,61	0,09	1,12	60 mg Avatrombopag	45	38	Placebo	59	43	Geschlecht	männlich	7,00	2,55	2,50	12,50	0,0027	0,49	0,13	0,84	60 mg Avatrombopag	115	105	Placebo	28	23	Ethnie	asiatisch	12,00	4,34	3,00	20,00	0,0071	0,60	0,10	1,10	60 mg Avatrombopag	57	53	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	20,00	74,62	3,00	295,50	0,0952	0,54	-1,12	2,21	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	5	Ethnie	andere	5,00	9,57	-14,00	23,50	0,7302	0,34	-0,98	1,67	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	38	Ethnie	weiß	8,00	2,55	3,00	13,00	0,0010	0,59	0,20	0,99	60 mg Avatrombopag	90	78	Placebo	27	22	Region	Ostasien	12,50	4,59	3,00	21,00	0,0070	0,62	0,11	1,13	60 mg Avatrombopag	53	49	Placebo	30	24	Region	Europa	8,50	4,21	0,00	16,50	0,0432	0,54	0,01	1,07	60 mg Avatrombopag	47	35	Placebo	22	11	Region	Nordamerika	6,00	4,08	-1,50	14,50	0,1023	0,32	-0,35	1,00	60 mg Avatrombopag	37	36	Placebo	12	11	Region	Rest der Welt	12,00	4,21	3,00	19,50	0,0068	1,06	0,28	1,85	60 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	15	11	Blutungsrisiko	hoch	14,00	6,00	2,50	26,00	0,0200	0,55	-0,14	1,25	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	9,00	2,53	3,50	13,40	0,0010	0,42	0,05	0,78	60 mg Avatrombopag	96	88	Placebo	17	14	Blutungsrisiko	mittel	8,50	5,10	-2,50	17,50	0,1553	0,72	0,01	1,43	60 mg Avatrombopag	21	19																						
Placebo	32	25	Geschlecht	weiblich	15,00	3,70	9,00	23,50	0,0002	0,61	0,09	1,12																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	45	38											Placebo	59	43	Geschlecht	männlich	7,00	2,55	2,50	12,50	0,0027	0,49	0,13	0,84	60 mg Avatrombopag	115	105	Placebo	28	23	Ethnie	asiatisch	12,00	4,34	3,00	20,00	0,0071	0,60	0,10	1,10	60 mg Avatrombopag	57	53	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	20,00	74,62	3,00	295,50	0,0952	0,54	-1,12	2,21	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	5	Ethnie	andere	5,00	9,57	-14,00	23,50	0,7302	0,34	-0,98	1,67	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	38	Ethnie	weiß	8,00	2,55	3,00	13,00	0,0010	0,59	0,20	0,99	60 mg Avatrombopag	90	78	Placebo	27	22	Region	Ostasien	12,50	4,59	3,00	21,00	0,0070	0,62	0,11	1,13	60 mg Avatrombopag	53	49	Placebo	30	24	Region	Europa	8,50	4,21	0,00	16,50	0,0432	0,54	0,01	1,07	60 mg Avatrombopag	47	35	Placebo	22	11	Region	Nordamerika	6,00	4,08	-1,50	14,50	0,1023	0,32	-0,35	1,00	60 mg Avatrombopag	37	36	Placebo	12	11	Region	Rest der Welt	12,00	4,21	3,00	19,50	0,0068	1,06	0,28	1,85	60 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	15	11	Blutungsrisiko	hoch	14,00	6,00	2,50	26,00	0,0200	0,55	-0,14	1,25	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	9,00	2,53	3,50	13,40	0,0010	0,42	0,05	0,78	60 mg Avatrombopag	96	88	Placebo	17	14	Blutungsrisiko	mittel	8,50	5,10	-2,50	17,50	0,1553	0,72	0,01	1,43	60 mg Avatrombopag	21	19																																						
Placebo	59	43	Geschlecht	männlich	7,00	2,55	2,50	12,50	0,0027	0,49	0,13	0,84																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	115	105											Placebo	28	23	Ethnie	asiatisch	12,00	4,34	3,00	20,00	0,0071	0,60	0,10	1,10	60 mg Avatrombopag	57	53	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	20,00	74,62	3,00	295,50	0,0952	0,54	-1,12	2,21	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	5	Ethnie	andere	5,00	9,57	-14,00	23,50	0,7302	0,34	-0,98	1,67	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	38	Ethnie	weiß	8,00	2,55	3,00	13,00	0,0010	0,59	0,20	0,99	60 mg Avatrombopag	90	78	Placebo	27	22	Region	Ostasien	12,50	4,59	3,00	21,00	0,0070	0,62	0,11	1,13	60 mg Avatrombopag	53	49	Placebo	30	24	Region	Europa	8,50	4,21	0,00	16,50	0,0432	0,54	0,01	1,07	60 mg Avatrombopag	47	35	Placebo	22	11	Region	Nordamerika	6,00	4,08	-1,50	14,50	0,1023	0,32	-0,35	1,00	60 mg Avatrombopag	37	36	Placebo	12	11	Region	Rest der Welt	12,00	4,21	3,00	19,50	0,0068	1,06	0,28	1,85	60 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	15	11	Blutungsrisiko	hoch	14,00	6,00	2,50	26,00	0,0200	0,55	-0,14	1,25	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	9,00	2,53	3,50	13,40	0,0010	0,42	0,05	0,78	60 mg Avatrombopag	96	88	Placebo	17	14	Blutungsrisiko	mittel	8,50	5,10	-2,50	17,50	0,1553	0,72	0,01	1,43	60 mg Avatrombopag	21	19																																																						
Placebo	28	23	Ethnie	asiatisch	12,00	4,34	3,00	20,00	0,0071	0,60	0,10	1,10																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	57	53											Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	20,00	74,62	3,00	295,50	0,0952	0,54	-1,12	2,21	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	5	Ethnie	andere	5,00	9,57	-14,00	23,50	0,7302	0,34	-0,98	1,67	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	38	Ethnie	weiß	8,00	2,55	3,00	13,00	0,0010	0,59	0,20	0,99	60 mg Avatrombopag	90	78	Placebo	27	22	Region	Ostasien	12,50	4,59	3,00	21,00	0,0070	0,62	0,11	1,13	60 mg Avatrombopag	53	49	Placebo	30	24	Region	Europa	8,50	4,21	0,00	16,50	0,0432	0,54	0,01	1,07	60 mg Avatrombopag	47	35	Placebo	22	11	Region	Nordamerika	6,00	4,08	-1,50	14,50	0,1023	0,32	-0,35	1,00	60 mg Avatrombopag	37	36	Placebo	12	11	Region	Rest der Welt	12,00	4,21	3,00	19,50	0,0068	1,06	0,28	1,85	60 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	15	11	Blutungsrisiko	hoch	14,00	6,00	2,50	26,00	0,0200	0,55	-0,14	1,25	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	9,00	2,53	3,50	13,40	0,0010	0,42	0,05	0,78	60 mg Avatrombopag	96	88	Placebo	17	14	Blutungsrisiko	mittel	8,50	5,10	-2,50	17,50	0,1553	0,72	0,01	1,43	60 mg Avatrombopag	21	19																																																																						
Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	20,00	74,62	3,00	295,50	0,0952	0,54	-1,12	2,21																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	5	5											Placebo	6	5	Ethnie	andere	5,00	9,57	-14,00	23,50	0,7302	0,34	-0,98	1,67	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	38	Ethnie	weiß	8,00	2,55	3,00	13,00	0,0010	0,59	0,20	0,99	60 mg Avatrombopag	90	78	Placebo	27	22	Region	Ostasien	12,50	4,59	3,00	21,00	0,0070	0,62	0,11	1,13	60 mg Avatrombopag	53	49	Placebo	30	24	Region	Europa	8,50	4,21	0,00	16,50	0,0432	0,54	0,01	1,07	60 mg Avatrombopag	47	35	Placebo	22	11	Region	Nordamerika	6,00	4,08	-1,50	14,50	0,1023	0,32	-0,35	1,00	60 mg Avatrombopag	37	36	Placebo	12	11	Region	Rest der Welt	12,00	4,21	3,00	19,50	0,0068	1,06	0,28	1,85	60 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	15	11	Blutungsrisiko	hoch	14,00	6,00	2,50	26,00	0,0200	0,55	-0,14	1,25	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	9,00	2,53	3,50	13,40	0,0010	0,42	0,05	0,78	60 mg Avatrombopag	96	88	Placebo	17	14	Blutungsrisiko	mittel	8,50	5,10	-2,50	17,50	0,1553	0,72	0,01	1,43	60 mg Avatrombopag	21	19																																																																																						
Placebo	6	5	Ethnie	andere	5,00	9,57	-14,00	23,50	0,7302	0,34	-0,98	1,67																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	4	4											Placebo	55	38	Ethnie	weiß	8,00	2,55	3,00	13,00	0,0010	0,59	0,20	0,99	60 mg Avatrombopag	90	78	Placebo	27	22	Region	Ostasien	12,50	4,59	3,00	21,00	0,0070	0,62	0,11	1,13	60 mg Avatrombopag	53	49	Placebo	30	24	Region	Europa	8,50	4,21	0,00	16,50	0,0432	0,54	0,01	1,07	60 mg Avatrombopag	47	35	Placebo	22	11	Region	Nordamerika	6,00	4,08	-1,50	14,50	0,1023	0,32	-0,35	1,00	60 mg Avatrombopag	37	36	Placebo	12	11	Region	Rest der Welt	12,00	4,21	3,00	19,50	0,0068	1,06	0,28	1,85	60 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	15	11	Blutungsrisiko	hoch	14,00	6,00	2,50	26,00	0,0200	0,55	-0,14	1,25	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	9,00	2,53	3,50	13,40	0,0010	0,42	0,05	0,78	60 mg Avatrombopag	96	88	Placebo	17	14	Blutungsrisiko	mittel	8,50	5,10	-2,50	17,50	0,1553	0,72	0,01	1,43	60 mg Avatrombopag	21	19																																																																																																						
Placebo	55	38	Ethnie	weiß	8,00	2,55	3,00	13,00	0,0010	0,59	0,20	0,99																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	90	78											Placebo	27	22	Region	Ostasien	12,50	4,59	3,00	21,00	0,0070	0,62	0,11	1,13	60 mg Avatrombopag	53	49	Placebo	30	24	Region	Europa	8,50	4,21	0,00	16,50	0,0432	0,54	0,01	1,07	60 mg Avatrombopag	47	35	Placebo	22	11	Region	Nordamerika	6,00	4,08	-1,50	14,50	0,1023	0,32	-0,35	1,00	60 mg Avatrombopag	37	36	Placebo	12	11	Region	Rest der Welt	12,00	4,21	3,00	19,50	0,0068	1,06	0,28	1,85	60 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	15	11	Blutungsrisiko	hoch	14,00	6,00	2,50	26,00	0,0200	0,55	-0,14	1,25	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	9,00	2,53	3,50	13,40	0,0010	0,42	0,05	0,78	60 mg Avatrombopag	96	88	Placebo	17	14	Blutungsrisiko	mittel	8,50	5,10	-2,50	17,50	0,1553	0,72	0,01	1,43	60 mg Avatrombopag	21	19																																																																																																																						
Placebo	27	22	Region	Ostasien	12,50	4,59	3,00	21,00	0,0070	0,62	0,11	1,13																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	53	49											Placebo	30	24	Region	Europa	8,50	4,21	0,00	16,50	0,0432	0,54	0,01	1,07	60 mg Avatrombopag	47	35	Placebo	22	11	Region	Nordamerika	6,00	4,08	-1,50	14,50	0,1023	0,32	-0,35	1,00	60 mg Avatrombopag	37	36	Placebo	12	11	Region	Rest der Welt	12,00	4,21	3,00	19,50	0,0068	1,06	0,28	1,85	60 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	15	11	Blutungsrisiko	hoch	14,00	6,00	2,50	26,00	0,0200	0,55	-0,14	1,25	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	9,00	2,53	3,50	13,40	0,0010	0,42	0,05	0,78	60 mg Avatrombopag	96	88	Placebo	17	14	Blutungsrisiko	mittel	8,50	5,10	-2,50	17,50	0,1553	0,72	0,01	1,43	60 mg Avatrombopag	21	19																																																																																																																																						
Placebo	30	24	Region	Europa	8,50	4,21	0,00	16,50	0,0432	0,54	0,01	1,07																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	47	35											Placebo	22	11	Region	Nordamerika	6,00	4,08	-1,50	14,50	0,1023	0,32	-0,35	1,00	60 mg Avatrombopag	37	36	Placebo	12	11	Region	Rest der Welt	12,00	4,21	3,00	19,50	0,0068	1,06	0,28	1,85	60 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	15	11	Blutungsrisiko	hoch	14,00	6,00	2,50	26,00	0,0200	0,55	-0,14	1,25	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	9,00	2,53	3,50	13,40	0,0010	0,42	0,05	0,78	60 mg Avatrombopag	96	88	Placebo	17	14	Blutungsrisiko	mittel	8,50	5,10	-2,50	17,50	0,1553	0,72	0,01	1,43	60 mg Avatrombopag	21	19																																																																																																																																																						
Placebo	22	11	Region	Nordamerika	6,00	4,08	-1,50	14,50	0,1023	0,32	-0,35	1,00																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	37	36											Placebo	12	11	Region	Rest der Welt	12,00	4,21	3,00	19,50	0,0068	1,06	0,28	1,85	60 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	15	11	Blutungsrisiko	hoch	14,00	6,00	2,50	26,00	0,0200	0,55	-0,14	1,25	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	9,00	2,53	3,50	13,40	0,0010	0,42	0,05	0,78	60 mg Avatrombopag	96	88	Placebo	17	14	Blutungsrisiko	mittel	8,50	5,10	-2,50	17,50	0,1553	0,72	0,01	1,43	60 mg Avatrombopag	21	19																																																																																																																																																																						
Placebo	12	11	Region	Rest der Welt	12,00	4,21	3,00	19,50	0,0068	1,06	0,28	1,85																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	23	20											Placebo	15	11	Blutungsrisiko	hoch	14,00	6,00	2,50	26,00	0,0200	0,55	-0,14	1,25	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	9,00	2,53	3,50	13,40	0,0010	0,42	0,05	0,78	60 mg Avatrombopag	96	88	Placebo	17	14	Blutungsrisiko	mittel	8,50	5,10	-2,50	17,50	0,1553	0,72	0,01	1,43	60 mg Avatrombopag	21	19																																																																																																																																																																																						
Placebo	15	11	Blutungsrisiko	hoch	14,00	6,00	2,50	26,00	0,0200	0,55	-0,14	1,25																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	34	32											Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	9,00	2,53	3,50	13,40	0,0010	0,42	0,05	0,78	60 mg Avatrombopag	96	88	Placebo	17	14	Blutungsrisiko	mittel	8,50	5,10	-2,50	17,50	0,1553	0,72	0,01	1,43	60 mg Avatrombopag	21	19																																																																																																																																																																																																						
Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	9,00	2,53	3,50	13,40	0,0010	0,42	0,05	0,78																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	96	88											Placebo	17	14	Blutungsrisiko	mittel	8,50	5,10	-2,50	17,50	0,1553	0,72	0,01	1,43	60 mg Avatrombopag	21	19																																																																																																																																																																																																																						
Placebo	17	14	Blutungsrisiko	mittel	8,50	5,10	-2,50	17,50	0,1553	0,72	0,01	1,43																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	21	19																																																																																																																																																																																																																																																

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

Behandlungsgruppe	N	analysierte Werte	Subgruppe	Ausprägung	Hodges-Lehmann	SE	unteres KI	oberes KI	p-Wert	SMD	unteres KI	oberes KI																																																																																																																																																																						
Placebo	33	27	MELD-Score	< 10	9,00	3,19	2,50	15,00	0,0113	0,53	0,05	1,01																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	56	48											Placebo	43	30	MELD-Score	≥ 10 bis ≤ 14	11,00	3,32	4,50	17,50	0,0007	0,66	0,22	1,10	60 mg Avatrombopag	78	71	Placebo	15	11	MELD-Score	> 14	8,00	6,25	-3,00	21,50	0,1554	0,45	-0,30	1,20	60 mg Avatrombopag	24	19	Placebo	51	41	CTP-Stadium	A	11,00	2,93	5,50	17,00	0,0001	0,69	0,30	1,07	60 mg Avatrombopag	93	82	Placebo	38	25	CTP-Stadium	B	8,00	3,19	2,00	14,50	0,0087	0,44	-0,05	0,93	60 mg Avatrombopag	58	50	Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	-11,48	10,20	-27,50	12,50	0,2405	-0,70	-2,34	0,94	60 mg Avatrombopag	7	6	Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	2,50	5,74	-8,50	14,00	0,6566	0,24	-0,44	0,93	60 mg Avatrombopag	25	23	Placebo	56	37	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	10,00	3,06	4,00	16,00	0,0011	0,57	0,17	0,98	60 mg Avatrombopag	84	74	Placebo	9	9	Krankheitsursache	NASH	10,00	4,59	1,00	19,00	0,0402	1,10	0,16	2,05	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	9	Krankheitsursache	andere	16,00	5,87	4,50	27,50	0,0032	0,53	-0,22	1,29	60 mg Avatrombopag	34	30	Placebo	66	49	HCC-Status	nein	8,50	2,30	4,00	13,00	0,0004	0,39	0,05	0,74	60 mg Avatrombopag	117	100	Placebo	25	19	HCC-Status	ja	14,50
Placebo	43	30	MELD-Score	≥ 10 bis ≤ 14	11,00	3,32	4,50	17,50	0,0007	0,66	0,22	1,10																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	78	71											Placebo	15	11	MELD-Score	> 14	8,00	6,25	-3,00	21,50	0,1554	0,45	-0,30	1,20	60 mg Avatrombopag	24	19	Placebo	51	41	CTP-Stadium	A	11,00	2,93	5,50	17,00	0,0001	0,69	0,30	1,07	60 mg Avatrombopag	93	82	Placebo	38	25	CTP-Stadium	B	8,00	3,19	2,00	14,50	0,0087	0,44	-0,05	0,93	60 mg Avatrombopag	58	50	Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	-11,48	10,20	-27,50	12,50	0,2405	-0,70	-2,34	0,94	60 mg Avatrombopag	7	6	Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	2,50	5,74	-8,50	14,00	0,6566	0,24	-0,44	0,93	60 mg Avatrombopag	25	23	Placebo	56	37	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	10,00	3,06	4,00	16,00	0,0011	0,57	0,17	0,98	60 mg Avatrombopag	84	74	Placebo	9	9	Krankheitsursache	NASH	10,00	4,59	1,00	19,00	0,0402	1,10	0,16	2,05	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	9	Krankheitsursache	andere	16,00	5,87	4,50	27,50	0,0032	0,53	-0,22	1,29	60 mg Avatrombopag	34	30	Placebo	66	49	HCC-Status	nein	8,50	2,30	4,00	13,00	0,0004	0,39	0,05	0,74	60 mg Avatrombopag	117	100	Placebo	25	19	HCC-Status	ja	14,50	4,59	5,50	23,50	0,0021	0,85	0,27	1,42	60 mg Avatrombopag	42	38						
Placebo	15	11	MELD-Score	> 14	8,00	6,25	-3,00	21,50	0,1554	0,45	-0,30	1,20																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	24	19											Placebo	51	41	CTP-Stadium	A	11,00	2,93	5,50	17,00	0,0001	0,69	0,30	1,07	60 mg Avatrombopag	93	82	Placebo	38	25	CTP-Stadium	B	8,00	3,19	2,00	14,50	0,0087	0,44	-0,05	0,93	60 mg Avatrombopag	58	50	Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	-11,48	10,20	-27,50	12,50	0,2405	-0,70	-2,34	0,94	60 mg Avatrombopag	7	6	Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	2,50	5,74	-8,50	14,00	0,6566	0,24	-0,44	0,93	60 mg Avatrombopag	25	23	Placebo	56	37	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	10,00	3,06	4,00	16,00	0,0011	0,57	0,17	0,98	60 mg Avatrombopag	84	74	Placebo	9	9	Krankheitsursache	NASH	10,00	4,59	1,00	19,00	0,0402	1,10	0,16	2,05	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	9	Krankheitsursache	andere	16,00	5,87	4,50	27,50	0,0032	0,53	-0,22	1,29	60 mg Avatrombopag	34	30	Placebo	66	49	HCC-Status	nein	8,50	2,30	4,00	13,00	0,0004	0,39	0,05	0,74	60 mg Avatrombopag	117	100	Placebo	25	19	HCC-Status	ja	14,50	4,59	5,50	23,50	0,0021	0,85	0,27	1,42	60 mg Avatrombopag	42	38																						
Placebo	51	41	CTP-Stadium	A	11,00	2,93	5,50	17,00	0,0001	0,69	0,30	1,07																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	93	82											Placebo	38	25	CTP-Stadium	B	8,00	3,19	2,00	14,50	0,0087	0,44	-0,05	0,93	60 mg Avatrombopag	58	50	Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	-11,48	10,20	-27,50	12,50	0,2405	-0,70	-2,34	0,94	60 mg Avatrombopag	7	6	Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	2,50	5,74	-8,50	14,00	0,6566	0,24	-0,44	0,93	60 mg Avatrombopag	25	23	Placebo	56	37	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	10,00	3,06	4,00	16,00	0,0011	0,57	0,17	0,98	60 mg Avatrombopag	84	74	Placebo	9	9	Krankheitsursache	NASH	10,00	4,59	1,00	19,00	0,0402	1,10	0,16	2,05	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	9	Krankheitsursache	andere	16,00	5,87	4,50	27,50	0,0032	0,53	-0,22	1,29	60 mg Avatrombopag	34	30	Placebo	66	49	HCC-Status	nein	8,50	2,30	4,00	13,00	0,0004	0,39	0,05	0,74	60 mg Avatrombopag	117	100	Placebo	25	19	HCC-Status	ja	14,50	4,59	5,50	23,50	0,0021	0,85	0,27	1,42	60 mg Avatrombopag	42	38																																						
Placebo	38	25	CTP-Stadium	B	8,00	3,19	2,00	14,50	0,0087	0,44	-0,05	0,93																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	58	50											Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	-11,48	10,20	-27,50	12,50	0,2405	-0,70	-2,34	0,94	60 mg Avatrombopag	7	6	Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	2,50	5,74	-8,50	14,00	0,6566	0,24	-0,44	0,93	60 mg Avatrombopag	25	23	Placebo	56	37	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	10,00	3,06	4,00	16,00	0,0011	0,57	0,17	0,98	60 mg Avatrombopag	84	74	Placebo	9	9	Krankheitsursache	NASH	10,00	4,59	1,00	19,00	0,0402	1,10	0,16	2,05	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	9	Krankheitsursache	andere	16,00	5,87	4,50	27,50	0,0032	0,53	-0,22	1,29	60 mg Avatrombopag	34	30	Placebo	66	49	HCC-Status	nein	8,50	2,30	4,00	13,00	0,0004	0,39	0,05	0,74	60 mg Avatrombopag	117	100	Placebo	25	19	HCC-Status	ja	14,50	4,59	5,50	23,50	0,0021	0,85	0,27	1,42	60 mg Avatrombopag	42	38																																																						
Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	-11,48	10,20	-27,50	12,50	0,2405	-0,70	-2,34	0,94																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	7	6											Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	2,50	5,74	-8,50	14,00	0,6566	0,24	-0,44	0,93	60 mg Avatrombopag	25	23	Placebo	56	37	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	10,00	3,06	4,00	16,00	0,0011	0,57	0,17	0,98	60 mg Avatrombopag	84	74	Placebo	9	9	Krankheitsursache	NASH	10,00	4,59	1,00	19,00	0,0402	1,10	0,16	2,05	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	9	Krankheitsursache	andere	16,00	5,87	4,50	27,50	0,0032	0,53	-0,22	1,29	60 mg Avatrombopag	34	30	Placebo	66	49	HCC-Status	nein	8,50	2,30	4,00	13,00	0,0004	0,39	0,05	0,74	60 mg Avatrombopag	117	100	Placebo	25	19	HCC-Status	ja	14,50	4,59	5,50	23,50	0,0021	0,85	0,27	1,42	60 mg Avatrombopag	42	38																																																																						
Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	2,50	5,74	-8,50	14,00	0,6566	0,24	-0,44	0,93																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	25	23											Placebo	56	37	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	10,00	3,06	4,00	16,00	0,0011	0,57	0,17	0,98	60 mg Avatrombopag	84	74	Placebo	9	9	Krankheitsursache	NASH	10,00	4,59	1,00	19,00	0,0402	1,10	0,16	2,05	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	9	Krankheitsursache	andere	16,00	5,87	4,50	27,50	0,0032	0,53	-0,22	1,29	60 mg Avatrombopag	34	30	Placebo	66	49	HCC-Status	nein	8,50	2,30	4,00	13,00	0,0004	0,39	0,05	0,74	60 mg Avatrombopag	117	100	Placebo	25	19	HCC-Status	ja	14,50	4,59	5,50	23,50	0,0021	0,85	0,27	1,42	60 mg Avatrombopag	42	38																																																																																						
Placebo	56	37	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	10,00	3,06	4,00	16,00	0,0011	0,57	0,17	0,98																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	84	74											Placebo	9	9	Krankheitsursache	NASH	10,00	4,59	1,00	19,00	0,0402	1,10	0,16	2,05	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	9	Krankheitsursache	andere	16,00	5,87	4,50	27,50	0,0032	0,53	-0,22	1,29	60 mg Avatrombopag	34	30	Placebo	66	49	HCC-Status	nein	8,50	2,30	4,00	13,00	0,0004	0,39	0,05	0,74	60 mg Avatrombopag	117	100	Placebo	25	19	HCC-Status	ja	14,50	4,59	5,50	23,50	0,0021	0,85	0,27	1,42	60 mg Avatrombopag	42	38																																																																																																						
Placebo	9	9	Krankheitsursache	NASH	10,00	4,59	1,00	19,00	0,0402	1,10	0,16	2,05																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	16	11											Placebo	12	9	Krankheitsursache	andere	16,00	5,87	4,50	27,50	0,0032	0,53	-0,22	1,29	60 mg Avatrombopag	34	30	Placebo	66	49	HCC-Status	nein	8,50	2,30	4,00	13,00	0,0004	0,39	0,05	0,74	60 mg Avatrombopag	117	100	Placebo	25	19	HCC-Status	ja	14,50	4,59	5,50	23,50	0,0021	0,85	0,27	1,42	60 mg Avatrombopag	42	38																																																																																																																						
Placebo	12	9	Krankheitsursache	andere	16,00	5,87	4,50	27,50	0,0032	0,53	-0,22	1,29																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	34	30											Placebo	66	49	HCC-Status	nein	8,50	2,30	4,00	13,00	0,0004	0,39	0,05	0,74	60 mg Avatrombopag	117	100	Placebo	25	19	HCC-Status	ja	14,50	4,59	5,50	23,50	0,0021	0,85	0,27	1,42	60 mg Avatrombopag	42	38																																																																																																																																						
Placebo	66	49	HCC-Status	nein	8,50	2,30	4,00	13,00	0,0004	0,39	0,05	0,74																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	117	100											Placebo	25	19	HCC-Status	ja	14,50	4,59	5,50	23,50	0,0021	0,85	0,27	1,42	60 mg Avatrombopag	42	38																																																																																																																																																						
Placebo	25	19	HCC-Status	ja	14,50	4,59	5,50	23,50	0,0021	0,85	0,27	1,42																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	42	38																																																																																																																																																																																

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

Visite 6

Behandlungsgruppe	N	analysierte Werte	Subgruppe	Ausprägung	Hodges-Lehmann	SE	unteres KI	oberes KI	p-Wert	SMD	unteres KI	oberes KI																																																																																																																																																																																																																																						
Placebo	71	61	Alter	< 65 Jahre	-3,00	1,40	-5,50	0,00	0,0481	-0,29	-0,60	0,02																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	122	115											Placebo	17	16	Alter	≥ 65 bis < 75 Jahre	-5,50	2,30	-9,50	-0,50	0,0346	-0,51	-1,13	0,11	60 mg Avatrombopag	30	29	Placebo	3	3	Alter	≥ 75 Jahre	-3,50	7,78	-15,50	15,00	0,5167	-0,28	-1,64	1,08	60 mg Avatrombopag	8	7	Placebo	32	28	Geschlecht	weiblich	-5,00	2,42	-9,50	0,00	0,0475	-0,34	-0,82	0,14	60 mg Avatrombopag	45	44	Placebo	59	52	Geschlecht	männlich	-3,00	1,40	-5,50	0,00	0,0370	-0,29	-0,62	0,04	60 mg Avatrombopag	115	107	Placebo	28	27	Ethnie	asiatisch	-4,00	1,79	-7,50	-0,50	0,0209	-0,46	-0,93	0,01	60 mg Avatrombopag	57	54	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	-8,50	8,42	-25,00	8,00	0,3810	-1,01	-2,74	0,71	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	4	Ethnie	andere	-12,82	13,01	-22,50	28,50	0,8845	-0,39	-1,79	1,01	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	47	Ethnie	weiß	-2,50	1,66	-5,50	1,00	0,1223	-0,19	-0,54	0,17	60 mg Avatrombopag	90	85	Placebo	27	26	Region	Ostasien	-3,50	1,79	-7,00	0,00	0,0480	-0,41	-0,89	0,07	60 mg Avatrombopag	53	50	Placebo	30	26	Region	Europa	-2,00	2,68	-7,00	3,50	0,4866	-0,14	-0,63	0,36	60 mg Avatrombopag	47	40	Placebo	22	18	Region	Nordamerika	-7,00	2,42	-11,50	-2,00	0,0068	-0,59	-1,17	-0,01	60 mg Avatrombopag	37	36	Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	-1,00	3,06	-7,00	5,00	0,7914	-0,10	-0,85	0,65	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	-4,00	2,68	-9,50	1,00	0,0832	-0,27	-0,90	0,36	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	-2,50	1,53	-5,50	0,50	0,1073	-0,36	-0,72	0,01	60 mg Avatrombopag	96	93	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	-4,00
Placebo	17	16	Alter	≥ 65 bis < 75 Jahre	-5,50	2,30	-9,50	-0,50	0,0346	-0,51	-1,13	0,11																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	30	29											Placebo	3	3	Alter	≥ 75 Jahre	-3,50	7,78	-15,50	15,00	0,5167	-0,28	-1,64	1,08	60 mg Avatrombopag	8	7	Placebo	32	28	Geschlecht	weiblich	-5,00	2,42	-9,50	0,00	0,0475	-0,34	-0,82	0,14	60 mg Avatrombopag	45	44	Placebo	59	52	Geschlecht	männlich	-3,00	1,40	-5,50	0,00	0,0370	-0,29	-0,62	0,04	60 mg Avatrombopag	115	107	Placebo	28	27	Ethnie	asiatisch	-4,00	1,79	-7,50	-0,50	0,0209	-0,46	-0,93	0,01	60 mg Avatrombopag	57	54	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	-8,50	8,42	-25,00	8,00	0,3810	-1,01	-2,74	0,71	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	4	Ethnie	andere	-12,82	13,01	-22,50	28,50	0,8845	-0,39	-1,79	1,01	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	47	Ethnie	weiß	-2,50	1,66	-5,50	1,00	0,1223	-0,19	-0,54	0,17	60 mg Avatrombopag	90	85	Placebo	27	26	Region	Ostasien	-3,50	1,79	-7,00	0,00	0,0480	-0,41	-0,89	0,07	60 mg Avatrombopag	53	50	Placebo	30	26	Region	Europa	-2,00	2,68	-7,00	3,50	0,4866	-0,14	-0,63	0,36	60 mg Avatrombopag	47	40	Placebo	22	18	Region	Nordamerika	-7,00	2,42	-11,50	-2,00	0,0068	-0,59	-1,17	-0,01	60 mg Avatrombopag	37	36	Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	-1,00	3,06	-7,00	5,00	0,7914	-0,10	-0,85	0,65	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	-4,00	2,68	-9,50	1,00	0,0832	-0,27	-0,90	0,36	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	-2,50	1,53	-5,50	0,50	0,1073	-0,36	-0,72	0,01	60 mg Avatrombopag	96	93	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	-4,00	2,93	-9,00	2,50	0,1845	-0,18	-0,83	0,46	60 mg Avatrombopag	21	20						
Placebo	3	3	Alter	≥ 75 Jahre	-3,50	7,78	-15,50	15,00	0,5167	-0,28	-1,64	1,08																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	8	7											Placebo	32	28	Geschlecht	weiblich	-5,00	2,42	-9,50	0,00	0,0475	-0,34	-0,82	0,14	60 mg Avatrombopag	45	44	Placebo	59	52	Geschlecht	männlich	-3,00	1,40	-5,50	0,00	0,0370	-0,29	-0,62	0,04	60 mg Avatrombopag	115	107	Placebo	28	27	Ethnie	asiatisch	-4,00	1,79	-7,50	-0,50	0,0209	-0,46	-0,93	0,01	60 mg Avatrombopag	57	54	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	-8,50	8,42	-25,00	8,00	0,3810	-1,01	-2,74	0,71	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	4	Ethnie	andere	-12,82	13,01	-22,50	28,50	0,8845	-0,39	-1,79	1,01	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	47	Ethnie	weiß	-2,50	1,66	-5,50	1,00	0,1223	-0,19	-0,54	0,17	60 mg Avatrombopag	90	85	Placebo	27	26	Region	Ostasien	-3,50	1,79	-7,00	0,00	0,0480	-0,41	-0,89	0,07	60 mg Avatrombopag	53	50	Placebo	30	26	Region	Europa	-2,00	2,68	-7,00	3,50	0,4866	-0,14	-0,63	0,36	60 mg Avatrombopag	47	40	Placebo	22	18	Region	Nordamerika	-7,00	2,42	-11,50	-2,00	0,0068	-0,59	-1,17	-0,01	60 mg Avatrombopag	37	36	Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	-1,00	3,06	-7,00	5,00	0,7914	-0,10	-0,85	0,65	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	-4,00	2,68	-9,50	1,00	0,0832	-0,27	-0,90	0,36	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	-2,50	1,53	-5,50	0,50	0,1073	-0,36	-0,72	0,01	60 mg Avatrombopag	96	93	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	-4,00	2,93	-9,00	2,50	0,1845	-0,18	-0,83	0,46	60 mg Avatrombopag	21	20																						
Placebo	32	28	Geschlecht	weiblich	-5,00	2,42	-9,50	0,00	0,0475	-0,34	-0,82	0,14																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	45	44											Placebo	59	52	Geschlecht	männlich	-3,00	1,40	-5,50	0,00	0,0370	-0,29	-0,62	0,04	60 mg Avatrombopag	115	107	Placebo	28	27	Ethnie	asiatisch	-4,00	1,79	-7,50	-0,50	0,0209	-0,46	-0,93	0,01	60 mg Avatrombopag	57	54	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	-8,50	8,42	-25,00	8,00	0,3810	-1,01	-2,74	0,71	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	4	Ethnie	andere	-12,82	13,01	-22,50	28,50	0,8845	-0,39	-1,79	1,01	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	47	Ethnie	weiß	-2,50	1,66	-5,50	1,00	0,1223	-0,19	-0,54	0,17	60 mg Avatrombopag	90	85	Placebo	27	26	Region	Ostasien	-3,50	1,79	-7,00	0,00	0,0480	-0,41	-0,89	0,07	60 mg Avatrombopag	53	50	Placebo	30	26	Region	Europa	-2,00	2,68	-7,00	3,50	0,4866	-0,14	-0,63	0,36	60 mg Avatrombopag	47	40	Placebo	22	18	Region	Nordamerika	-7,00	2,42	-11,50	-2,00	0,0068	-0,59	-1,17	-0,01	60 mg Avatrombopag	37	36	Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	-1,00	3,06	-7,00	5,00	0,7914	-0,10	-0,85	0,65	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	-4,00	2,68	-9,50	1,00	0,0832	-0,27	-0,90	0,36	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	-2,50	1,53	-5,50	0,50	0,1073	-0,36	-0,72	0,01	60 mg Avatrombopag	96	93	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	-4,00	2,93	-9,00	2,50	0,1845	-0,18	-0,83	0,46	60 mg Avatrombopag	21	20																																						
Placebo	59	52	Geschlecht	männlich	-3,00	1,40	-5,50	0,00	0,0370	-0,29	-0,62	0,04																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	115	107											Placebo	28	27	Ethnie	asiatisch	-4,00	1,79	-7,50	-0,50	0,0209	-0,46	-0,93	0,01	60 mg Avatrombopag	57	54	Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	-8,50	8,42	-25,00	8,00	0,3810	-1,01	-2,74	0,71	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	4	Ethnie	andere	-12,82	13,01	-22,50	28,50	0,8845	-0,39	-1,79	1,01	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	47	Ethnie	weiß	-2,50	1,66	-5,50	1,00	0,1223	-0,19	-0,54	0,17	60 mg Avatrombopag	90	85	Placebo	27	26	Region	Ostasien	-3,50	1,79	-7,00	0,00	0,0480	-0,41	-0,89	0,07	60 mg Avatrombopag	53	50	Placebo	30	26	Region	Europa	-2,00	2,68	-7,00	3,50	0,4866	-0,14	-0,63	0,36	60 mg Avatrombopag	47	40	Placebo	22	18	Region	Nordamerika	-7,00	2,42	-11,50	-2,00	0,0068	-0,59	-1,17	-0,01	60 mg Avatrombopag	37	36	Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	-1,00	3,06	-7,00	5,00	0,7914	-0,10	-0,85	0,65	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	-4,00	2,68	-9,50	1,00	0,0832	-0,27	-0,90	0,36	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	-2,50	1,53	-5,50	0,50	0,1073	-0,36	-0,72	0,01	60 mg Avatrombopag	96	93	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	-4,00	2,93	-9,00	2,50	0,1845	-0,18	-0,83	0,46	60 mg Avatrombopag	21	20																																																						
Placebo	28	27	Ethnie	asiatisch	-4,00	1,79	-7,50	-0,50	0,0209	-0,46	-0,93	0,01																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	57	54											Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	-8,50	8,42	-25,00	8,00	0,3810	-1,01	-2,74	0,71	60 mg Avatrombopag	5	5	Placebo	6	4	Ethnie	andere	-12,82	13,01	-22,50	28,50	0,8845	-0,39	-1,79	1,01	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	47	Ethnie	weiß	-2,50	1,66	-5,50	1,00	0,1223	-0,19	-0,54	0,17	60 mg Avatrombopag	90	85	Placebo	27	26	Region	Ostasien	-3,50	1,79	-7,00	0,00	0,0480	-0,41	-0,89	0,07	60 mg Avatrombopag	53	50	Placebo	30	26	Region	Europa	-2,00	2,68	-7,00	3,50	0,4866	-0,14	-0,63	0,36	60 mg Avatrombopag	47	40	Placebo	22	18	Region	Nordamerika	-7,00	2,42	-11,50	-2,00	0,0068	-0,59	-1,17	-0,01	60 mg Avatrombopag	37	36	Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	-1,00	3,06	-7,00	5,00	0,7914	-0,10	-0,85	0,65	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	-4,00	2,68	-9,50	1,00	0,0832	-0,27	-0,90	0,36	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	-2,50	1,53	-5,50	0,50	0,1073	-0,36	-0,72	0,01	60 mg Avatrombopag	96	93	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	-4,00	2,93	-9,00	2,50	0,1845	-0,18	-0,83	0,46	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																						
Placebo	2	2	Ethnie	schwarz	-8,50	8,42	-25,00	8,00	0,3810	-1,01	-2,74	0,71																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	5	5											Placebo	6	4	Ethnie	andere	-12,82	13,01	-22,50	28,50	0,8845	-0,39	-1,79	1,01	60 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	55	47	Ethnie	weiß	-2,50	1,66	-5,50	1,00	0,1223	-0,19	-0,54	0,17	60 mg Avatrombopag	90	85	Placebo	27	26	Region	Ostasien	-3,50	1,79	-7,00	0,00	0,0480	-0,41	-0,89	0,07	60 mg Avatrombopag	53	50	Placebo	30	26	Region	Europa	-2,00	2,68	-7,00	3,50	0,4866	-0,14	-0,63	0,36	60 mg Avatrombopag	47	40	Placebo	22	18	Region	Nordamerika	-7,00	2,42	-11,50	-2,00	0,0068	-0,59	-1,17	-0,01	60 mg Avatrombopag	37	36	Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	-1,00	3,06	-7,00	5,00	0,7914	-0,10	-0,85	0,65	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	-4,00	2,68	-9,50	1,00	0,0832	-0,27	-0,90	0,36	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	-2,50	1,53	-5,50	0,50	0,1073	-0,36	-0,72	0,01	60 mg Avatrombopag	96	93	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	-4,00	2,93	-9,00	2,50	0,1845	-0,18	-0,83	0,46	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																						
Placebo	6	4	Ethnie	andere	-12,82	13,01	-22,50	28,50	0,8845	-0,39	-1,79	1,01																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	4	4											Placebo	55	47	Ethnie	weiß	-2,50	1,66	-5,50	1,00	0,1223	-0,19	-0,54	0,17	60 mg Avatrombopag	90	85	Placebo	27	26	Region	Ostasien	-3,50	1,79	-7,00	0,00	0,0480	-0,41	-0,89	0,07	60 mg Avatrombopag	53	50	Placebo	30	26	Region	Europa	-2,00	2,68	-7,00	3,50	0,4866	-0,14	-0,63	0,36	60 mg Avatrombopag	47	40	Placebo	22	18	Region	Nordamerika	-7,00	2,42	-11,50	-2,00	0,0068	-0,59	-1,17	-0,01	60 mg Avatrombopag	37	36	Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	-1,00	3,06	-7,00	5,00	0,7914	-0,10	-0,85	0,65	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	-4,00	2,68	-9,50	1,00	0,0832	-0,27	-0,90	0,36	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	-2,50	1,53	-5,50	0,50	0,1073	-0,36	-0,72	0,01	60 mg Avatrombopag	96	93	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	-4,00	2,93	-9,00	2,50	0,1845	-0,18	-0,83	0,46	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																						
Placebo	55	47	Ethnie	weiß	-2,50	1,66	-5,50	1,00	0,1223	-0,19	-0,54	0,17																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	90	85											Placebo	27	26	Region	Ostasien	-3,50	1,79	-7,00	0,00	0,0480	-0,41	-0,89	0,07	60 mg Avatrombopag	53	50	Placebo	30	26	Region	Europa	-2,00	2,68	-7,00	3,50	0,4866	-0,14	-0,63	0,36	60 mg Avatrombopag	47	40	Placebo	22	18	Region	Nordamerika	-7,00	2,42	-11,50	-2,00	0,0068	-0,59	-1,17	-0,01	60 mg Avatrombopag	37	36	Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	-1,00	3,06	-7,00	5,00	0,7914	-0,10	-0,85	0,65	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	-4,00	2,68	-9,50	1,00	0,0832	-0,27	-0,90	0,36	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	-2,50	1,53	-5,50	0,50	0,1073	-0,36	-0,72	0,01	60 mg Avatrombopag	96	93	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	-4,00	2,93	-9,00	2,50	0,1845	-0,18	-0,83	0,46	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																						
Placebo	27	26	Region	Ostasien	-3,50	1,79	-7,00	0,00	0,0480	-0,41	-0,89	0,07																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	53	50											Placebo	30	26	Region	Europa	-2,00	2,68	-7,00	3,50	0,4866	-0,14	-0,63	0,36	60 mg Avatrombopag	47	40	Placebo	22	18	Region	Nordamerika	-7,00	2,42	-11,50	-2,00	0,0068	-0,59	-1,17	-0,01	60 mg Avatrombopag	37	36	Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	-1,00	3,06	-7,00	5,00	0,7914	-0,10	-0,85	0,65	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	-4,00	2,68	-9,50	1,00	0,0832	-0,27	-0,90	0,36	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	-2,50	1,53	-5,50	0,50	0,1073	-0,36	-0,72	0,01	60 mg Avatrombopag	96	93	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	-4,00	2,93	-9,00	2,50	0,1845	-0,18	-0,83	0,46	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																																						
Placebo	30	26	Region	Europa	-2,00	2,68	-7,00	3,50	0,4866	-0,14	-0,63	0,36																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	47	40											Placebo	22	18	Region	Nordamerika	-7,00	2,42	-11,50	-2,00	0,0068	-0,59	-1,17	-0,01	60 mg Avatrombopag	37	36	Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	-1,00	3,06	-7,00	5,00	0,7914	-0,10	-0,85	0,65	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	-4,00	2,68	-9,50	1,00	0,0832	-0,27	-0,90	0,36	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	-2,50	1,53	-5,50	0,50	0,1073	-0,36	-0,72	0,01	60 mg Avatrombopag	96	93	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	-4,00	2,93	-9,00	2,50	0,1845	-0,18	-0,83	0,46	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																																																						
Placebo	22	18	Region	Nordamerika	-7,00	2,42	-11,50	-2,00	0,0068	-0,59	-1,17	-0,01																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	37	36											Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	-1,00	3,06	-7,00	5,00	0,7914	-0,10	-0,85	0,65	60 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	-4,00	2,68	-9,50	1,00	0,0832	-0,27	-0,90	0,36	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	-2,50	1,53	-5,50	0,50	0,1073	-0,36	-0,72	0,01	60 mg Avatrombopag	96	93	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	-4,00	2,93	-9,00	2,50	0,1845	-0,18	-0,83	0,46	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																																																																						
Placebo	12	10	Region	Rest der Welt	-1,00	3,06	-7,00	5,00	0,7914	-0,10	-0,85	0,65																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	23	22											Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	-4,00	2,68	-9,50	1,00	0,0832	-0,27	-0,90	0,36	60 mg Avatrombopag	34	32	Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	-2,50	1,53	-5,50	0,50	0,1073	-0,36	-0,72	0,01	60 mg Avatrombopag	96	93	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	-4,00	2,93	-9,00	2,50	0,1845	-0,18	-0,83	0,46	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																																																																																						
Placebo	15	14	Blutungsrisiko	hoch	-4,00	2,68	-9,50	1,00	0,0832	-0,27	-0,90	0,36																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	34	32											Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	-2,50	1,53	-5,50	0,50	0,1073	-0,36	-0,72	0,01	60 mg Avatrombopag	96	93	Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	-4,00	2,93	-9,00	2,50	0,1845	-0,18	-0,83	0,46	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																																																																																																						
Placebo	48	43	Blutungsrisiko	niedrig	-2,50	1,53	-5,50	0,50	0,1073	-0,36	-0,72	0,01																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	96	93											Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	-4,00	2,93	-9,00	2,50	0,1845	-0,18	-0,83	0,46	60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																																																																																																																						
Placebo	17	17	Blutungsrisiko	mittel	-4,00	2,93	-9,00	2,50	0,1845	-0,18	-0,83	0,46																																																																																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	21	20																																																																																																																																																																																																																																																

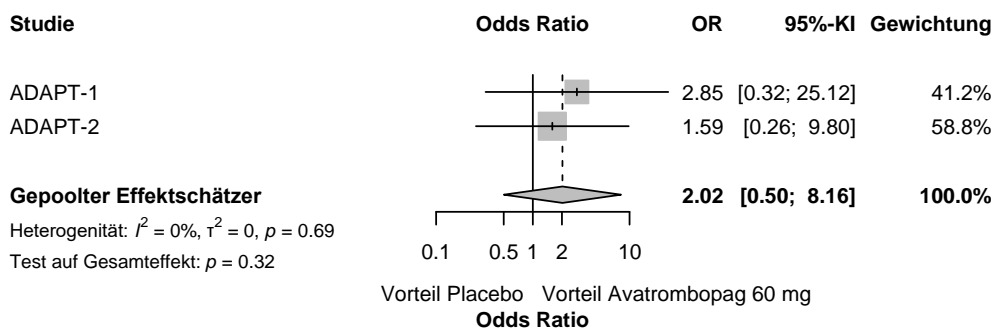
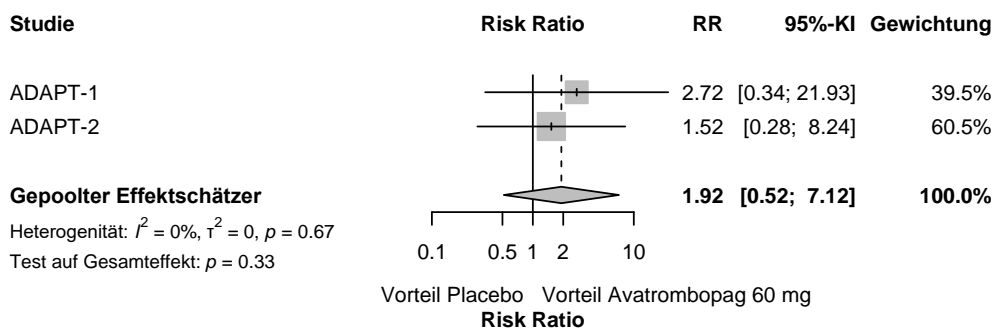
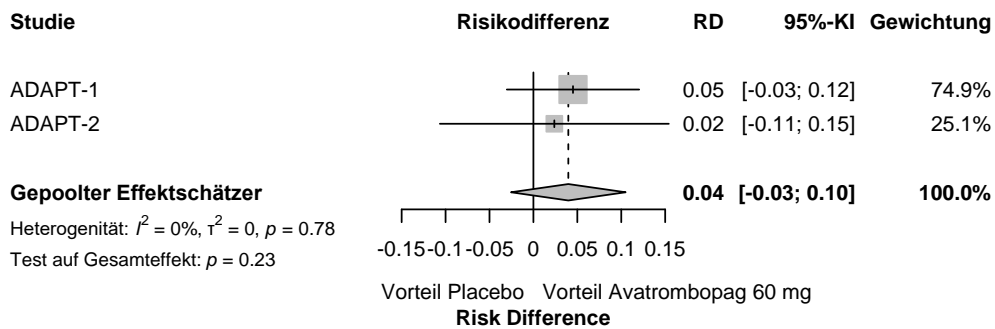
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlungsgruppe	N	analysierte Werte	Subgruppe	Ausprägung	Hodges-Lehmann	SE	unteres KI	oberes KI	p-Wert	SMD	unteres KI	oberes KI																																																																																																																																																																						
Placebo	33	28	MELD-Score	< 10	-2,50	1,91	-6,00	1,50	0,1877	-0,32	-0,79	0,14																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	56	51											Placebo	43	34	MELD-Score	≥ 10 bis ≤ 14	-4,00	1,66	-7,00	-0,50	0,0288	-0,46	-0,87	-0,05	60 mg Avatrombopag	78	75	Placebo	15	12	MELD-Score	> 14	-2,00	5,23	-11,50	9,00	0,6566	0,04	-0,69	0,77	60 mg Avatrombopag	24	18	Placebo	51	43	CTP-Stadium	A	-2,00	1,53	-5,00	1,00	0,2089	-0,27	-0,63	0,10	60 mg Avatrombopag	93	85	Placebo	38	29	CTP-Stadium	B	-4,50	1,91	-8,50	-1,00	0,0151	-0,29	-0,74	0,17	60 mg Avatrombopag	58	53	Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	-19,75	10,71	-40,00	2,00	0,1429	-1,53	-3,29	0,24	60 mg Avatrombopag	7	6	Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	-6,50	3,70	-13,50	1,00	0,0698	-0,71	-1,41	-0,01	60 mg Avatrombopag	25	23	Placebo	56	44	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	-3,00	1,40	-6,00	-0,50	0,0266	-0,35	-0,72	0,02	60 mg Avatrombopag	84	80	Placebo	9	8	Krankheitsursache	NASH	-1,00	5,87	-16,00	7,00	0,7095	-0,40	-1,31	0,52	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	9	Krankheitsursache	andere	-3,38	5,23	-13,50	7,00	0,5048	-0,07	-0,82	0,67	60 mg Avatrombopag	34	30	Placebo	66	51	HCC-Status	nein	-3,00	1,66	-6,50	0,00	0,0430	-0,29	-0,63	0,05	60 mg Avatrombopag	117	105	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	-4,00
Placebo	43	34	MELD-Score	≥ 10 bis ≤ 14	-4,00	1,66	-7,00	-0,50	0,0288	-0,46	-0,87	-0,05																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	78	75											Placebo	15	12	MELD-Score	> 14	-2,00	5,23	-11,50	9,00	0,6566	0,04	-0,69	0,77	60 mg Avatrombopag	24	18	Placebo	51	43	CTP-Stadium	A	-2,00	1,53	-5,00	1,00	0,2089	-0,27	-0,63	0,10	60 mg Avatrombopag	93	85	Placebo	38	29	CTP-Stadium	B	-4,50	1,91	-8,50	-1,00	0,0151	-0,29	-0,74	0,17	60 mg Avatrombopag	58	53	Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	-19,75	10,71	-40,00	2,00	0,1429	-1,53	-3,29	0,24	60 mg Avatrombopag	7	6	Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	-6,50	3,70	-13,50	1,00	0,0698	-0,71	-1,41	-0,01	60 mg Avatrombopag	25	23	Placebo	56	44	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	-3,00	1,40	-6,00	-0,50	0,0266	-0,35	-0,72	0,02	60 mg Avatrombopag	84	80	Placebo	9	8	Krankheitsursache	NASH	-1,00	5,87	-16,00	7,00	0,7095	-0,40	-1,31	0,52	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	9	Krankheitsursache	andere	-3,38	5,23	-13,50	7,00	0,5048	-0,07	-0,82	0,67	60 mg Avatrombopag	34	30	Placebo	66	51	HCC-Status	nein	-3,00	1,66	-6,50	0,00	0,0430	-0,29	-0,63	0,05	60 mg Avatrombopag	117	105	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	-4,00	1,66	-7,00	-0,50	0,02	-0,42	-0,95	0,10	60 mg Avatrombopag	42	39						
Placebo	15	12	MELD-Score	> 14	-2,00	5,23	-11,50	9,00	0,6566	0,04	-0,69	0,77																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	24	18											Placebo	51	43	CTP-Stadium	A	-2,00	1,53	-5,00	1,00	0,2089	-0,27	-0,63	0,10	60 mg Avatrombopag	93	85	Placebo	38	29	CTP-Stadium	B	-4,50	1,91	-8,50	-1,00	0,0151	-0,29	-0,74	0,17	60 mg Avatrombopag	58	53	Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	-19,75	10,71	-40,00	2,00	0,1429	-1,53	-3,29	0,24	60 mg Avatrombopag	7	6	Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	-6,50	3,70	-13,50	1,00	0,0698	-0,71	-1,41	-0,01	60 mg Avatrombopag	25	23	Placebo	56	44	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	-3,00	1,40	-6,00	-0,50	0,0266	-0,35	-0,72	0,02	60 mg Avatrombopag	84	80	Placebo	9	8	Krankheitsursache	NASH	-1,00	5,87	-16,00	7,00	0,7095	-0,40	-1,31	0,52	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	9	Krankheitsursache	andere	-3,38	5,23	-13,50	7,00	0,5048	-0,07	-0,82	0,67	60 mg Avatrombopag	34	30	Placebo	66	51	HCC-Status	nein	-3,00	1,66	-6,50	0,00	0,0430	-0,29	-0,63	0,05	60 mg Avatrombopag	117	105	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	-4,00	1,66	-7,00	-0,50	0,02	-0,42	-0,95	0,10	60 mg Avatrombopag	42	39																						
Placebo	51	43	CTP-Stadium	A	-2,00	1,53	-5,00	1,00	0,2089	-0,27	-0,63	0,10																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	93	85											Placebo	38	29	CTP-Stadium	B	-4,50	1,91	-8,50	-1,00	0,0151	-0,29	-0,74	0,17	60 mg Avatrombopag	58	53	Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	-19,75	10,71	-40,00	2,00	0,1429	-1,53	-3,29	0,24	60 mg Avatrombopag	7	6	Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	-6,50	3,70	-13,50	1,00	0,0698	-0,71	-1,41	-0,01	60 mg Avatrombopag	25	23	Placebo	56	44	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	-3,00	1,40	-6,00	-0,50	0,0266	-0,35	-0,72	0,02	60 mg Avatrombopag	84	80	Placebo	9	8	Krankheitsursache	NASH	-1,00	5,87	-16,00	7,00	0,7095	-0,40	-1,31	0,52	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	9	Krankheitsursache	andere	-3,38	5,23	-13,50	7,00	0,5048	-0,07	-0,82	0,67	60 mg Avatrombopag	34	30	Placebo	66	51	HCC-Status	nein	-3,00	1,66	-6,50	0,00	0,0430	-0,29	-0,63	0,05	60 mg Avatrombopag	117	105	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	-4,00	1,66	-7,00	-0,50	0,02	-0,42	-0,95	0,10	60 mg Avatrombopag	42	39																																						
Placebo	38	29	CTP-Stadium	B	-4,50	1,91	-8,50	-1,00	0,0151	-0,29	-0,74	0,17																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	58	53											Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	-19,75	10,71	-40,00	2,00	0,1429	-1,53	-3,29	0,24	60 mg Avatrombopag	7	6	Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	-6,50	3,70	-13,50	1,00	0,0698	-0,71	-1,41	-0,01	60 mg Avatrombopag	25	23	Placebo	56	44	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	-3,00	1,40	-6,00	-0,50	0,0266	-0,35	-0,72	0,02	60 mg Avatrombopag	84	80	Placebo	9	8	Krankheitsursache	NASH	-1,00	5,87	-16,00	7,00	0,7095	-0,40	-1,31	0,52	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	9	Krankheitsursache	andere	-3,38	5,23	-13,50	7,00	0,5048	-0,07	-0,82	0,67	60 mg Avatrombopag	34	30	Placebo	66	51	HCC-Status	nein	-3,00	1,66	-6,50	0,00	0,0430	-0,29	-0,63	0,05	60 mg Avatrombopag	117	105	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	-4,00	1,66	-7,00	-0,50	0,02	-0,42	-0,95	0,10	60 mg Avatrombopag	42	39																																																						
Placebo	2	2	CTP-Stadium	C	-19,75	10,71	-40,00	2,00	0,1429	-1,53	-3,29	0,24																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	7	6											Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	-6,50	3,70	-13,50	1,00	0,0698	-0,71	-1,41	-0,01	60 mg Avatrombopag	25	23	Placebo	56	44	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	-3,00	1,40	-6,00	-0,50	0,0266	-0,35	-0,72	0,02	60 mg Avatrombopag	84	80	Placebo	9	8	Krankheitsursache	NASH	-1,00	5,87	-16,00	7,00	0,7095	-0,40	-1,31	0,52	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	9	Krankheitsursache	andere	-3,38	5,23	-13,50	7,00	0,5048	-0,07	-0,82	0,67	60 mg Avatrombopag	34	30	Placebo	66	51	HCC-Status	nein	-3,00	1,66	-6,50	0,00	0,0430	-0,29	-0,63	0,05	60 mg Avatrombopag	117	105	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	-4,00	1,66	-7,00	-0,50	0,02	-0,42	-0,95	0,10	60 mg Avatrombopag	42	39																																																																						
Placebo	14	13	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	-6,50	3,70	-13,50	1,00	0,0698	-0,71	-1,41	-0,01																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	25	23											Placebo	56	44	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	-3,00	1,40	-6,00	-0,50	0,0266	-0,35	-0,72	0,02	60 mg Avatrombopag	84	80	Placebo	9	8	Krankheitsursache	NASH	-1,00	5,87	-16,00	7,00	0,7095	-0,40	-1,31	0,52	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	9	Krankheitsursache	andere	-3,38	5,23	-13,50	7,00	0,5048	-0,07	-0,82	0,67	60 mg Avatrombopag	34	30	Placebo	66	51	HCC-Status	nein	-3,00	1,66	-6,50	0,00	0,0430	-0,29	-0,63	0,05	60 mg Avatrombopag	117	105	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	-4,00	1,66	-7,00	-0,50	0,02	-0,42	-0,95	0,10	60 mg Avatrombopag	42	39																																																																																						
Placebo	56	44	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	-3,00	1,40	-6,00	-0,50	0,0266	-0,35	-0,72	0,02																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	84	80											Placebo	9	8	Krankheitsursache	NASH	-1,00	5,87	-16,00	7,00	0,7095	-0,40	-1,31	0,52	60 mg Avatrombopag	16	11	Placebo	12	9	Krankheitsursache	andere	-3,38	5,23	-13,50	7,00	0,5048	-0,07	-0,82	0,67	60 mg Avatrombopag	34	30	Placebo	66	51	HCC-Status	nein	-3,00	1,66	-6,50	0,00	0,0430	-0,29	-0,63	0,05	60 mg Avatrombopag	117	105	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	-4,00	1,66	-7,00	-0,50	0,02	-0,42	-0,95	0,10	60 mg Avatrombopag	42	39																																																																																																						
Placebo	9	8	Krankheitsursache	NASH	-1,00	5,87	-16,00	7,00	0,7095	-0,40	-1,31	0,52																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	16	11											Placebo	12	9	Krankheitsursache	andere	-3,38	5,23	-13,50	7,00	0,5048	-0,07	-0,82	0,67	60 mg Avatrombopag	34	30	Placebo	66	51	HCC-Status	nein	-3,00	1,66	-6,50	0,00	0,0430	-0,29	-0,63	0,05	60 mg Avatrombopag	117	105	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	-4,00	1,66	-7,00	-0,50	0,02	-0,42	-0,95	0,10	60 mg Avatrombopag	42	39																																																																																																																						
Placebo	12	9	Krankheitsursache	andere	-3,38	5,23	-13,50	7,00	0,5048	-0,07	-0,82	0,67																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	34	30											Placebo	66	51	HCC-Status	nein	-3,00	1,66	-6,50	0,00	0,0430	-0,29	-0,63	0,05	60 mg Avatrombopag	117	105	Placebo	25	23	HCC-Status	ja	-4,00	1,66	-7,00	-0,50	0,02	-0,42	-0,95	0,10	60 mg Avatrombopag	42	39																																																																																																																																						
Placebo	66	51	HCC-Status	nein	-3,00	1,66	-6,50	0,00	0,0430	-0,29	-0,63	0,05																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	117	105											Placebo	25	23	HCC-Status	ja	-4,00	1,66	-7,00	-0,50	0,02	-0,42	-0,95	0,10	60 mg Avatrombopag	42	39																																																																																																																																																						
Placebo	25	23	HCC-Status	ja	-4,00	1,66	-7,00	-0,50	0,02	-0,42	-0,95	0,10																																																																																																																																																																						
60 mg Avatrombopag	42	39																																																																																																																																																																																

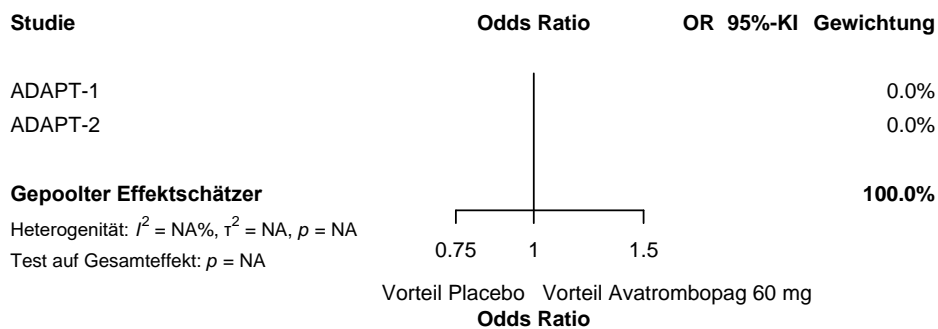
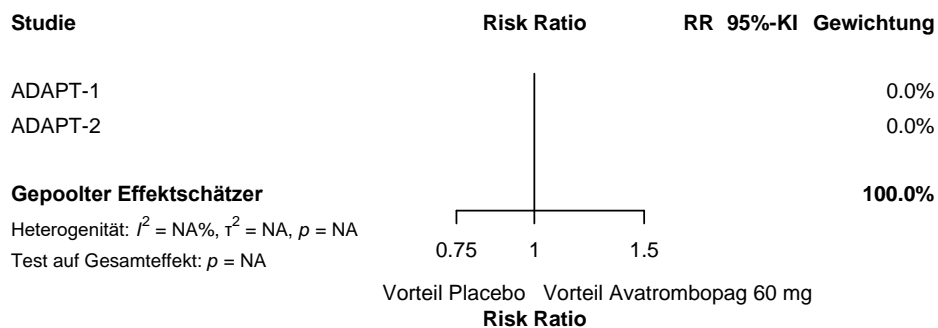
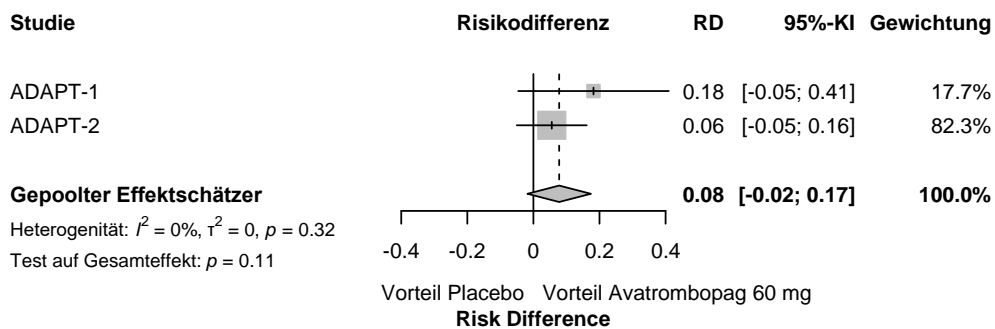
4.11.1.4 Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten

Visite 3, $\geq 50 \times 10^9/L$

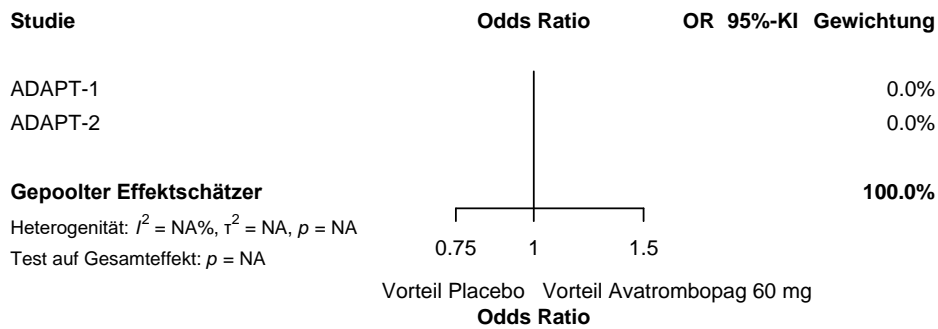
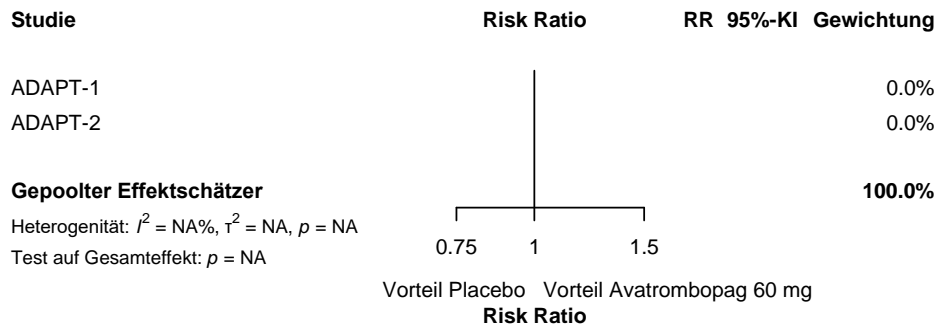
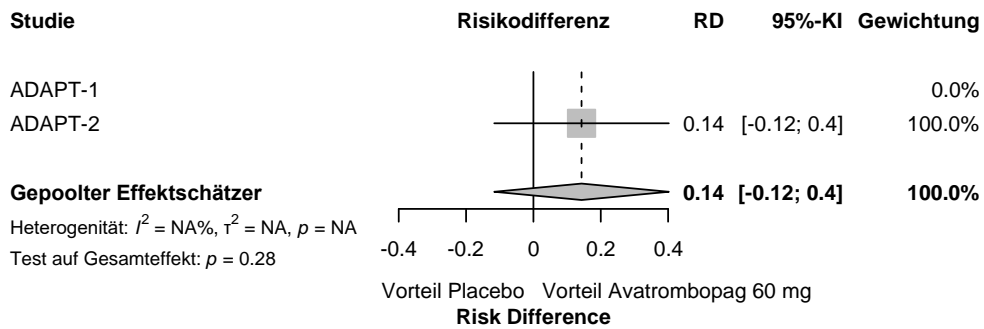
Alter: < 65 Jahre



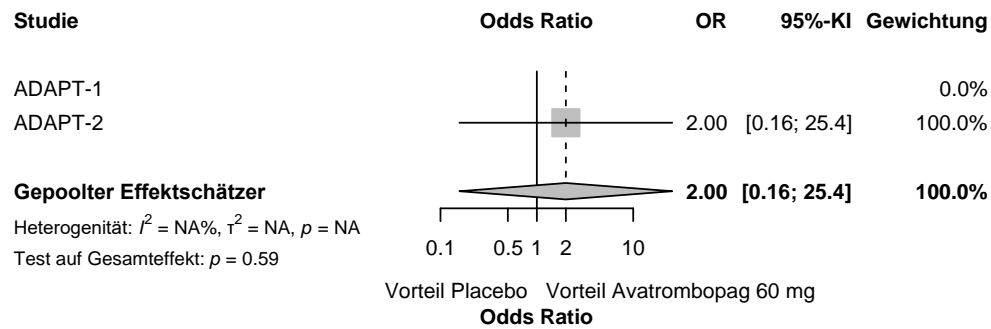
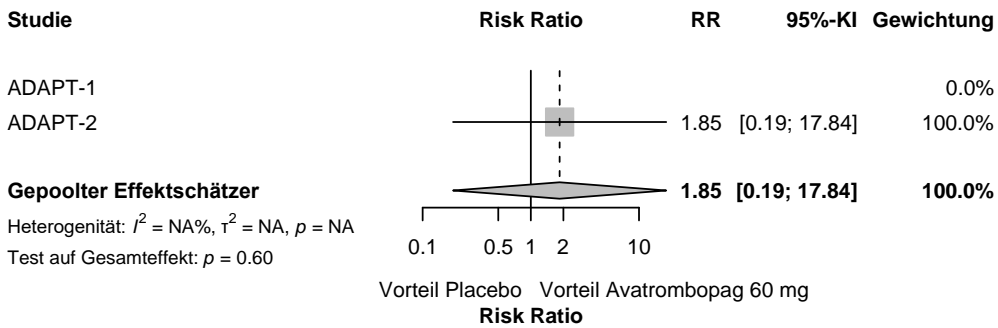
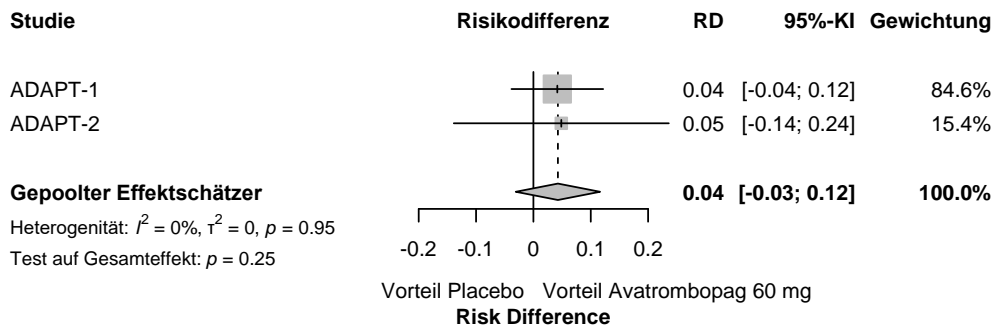
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



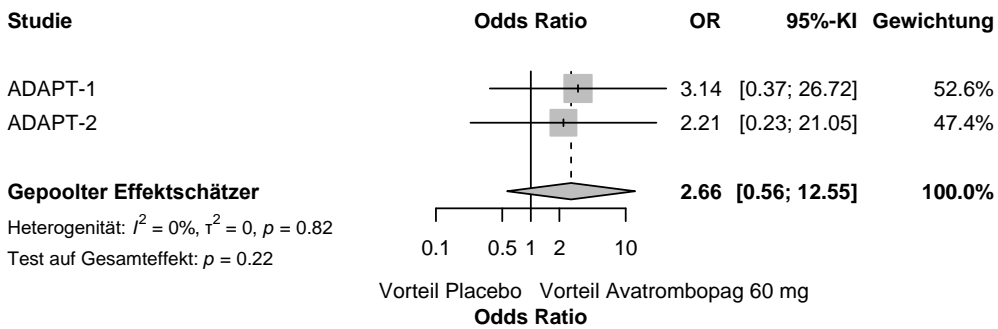
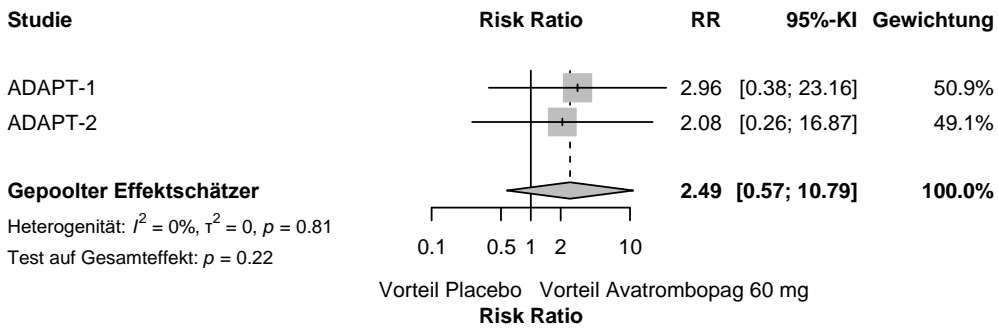
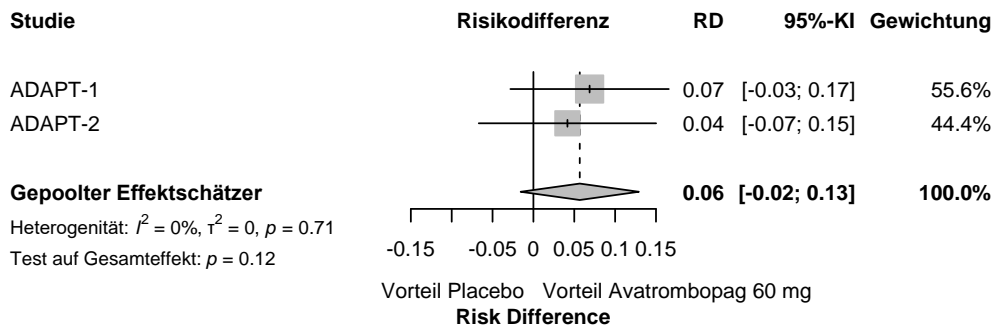
Alter: ≥ 75 Jahre



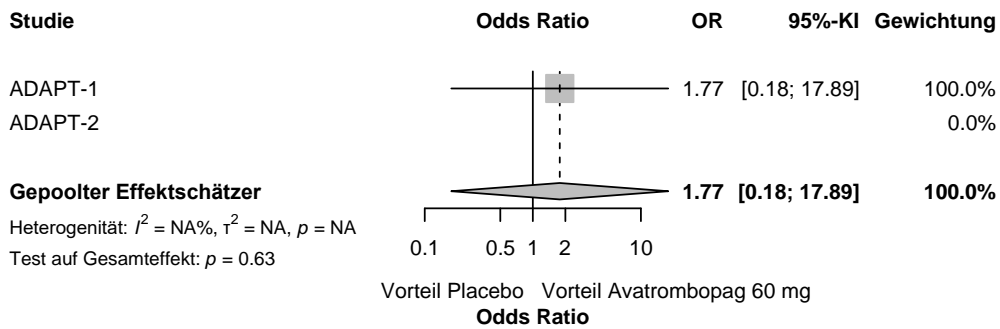
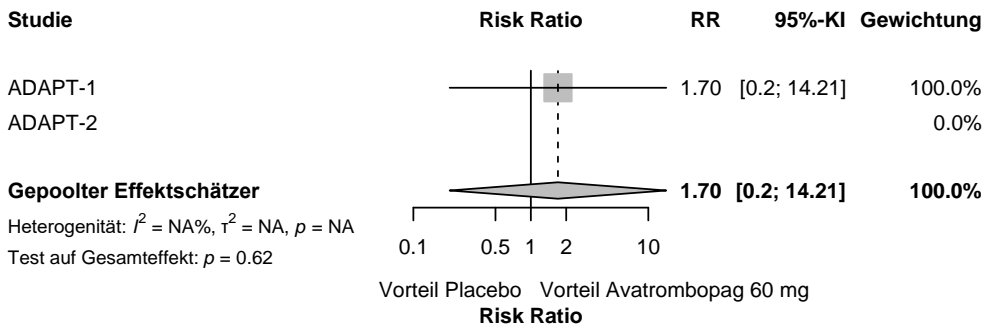
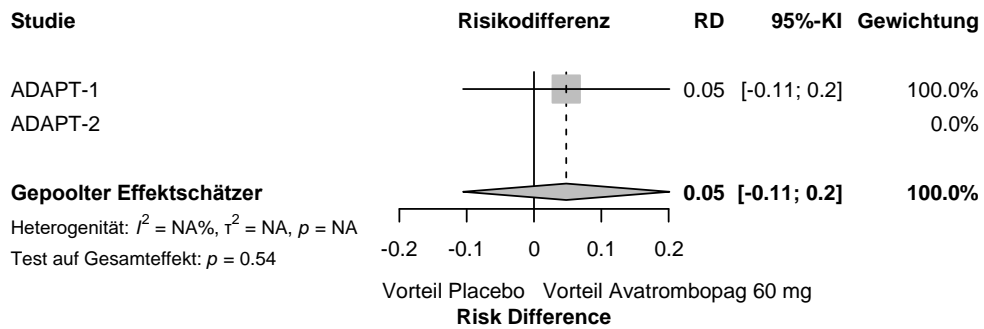
Geschlecht: weiblich



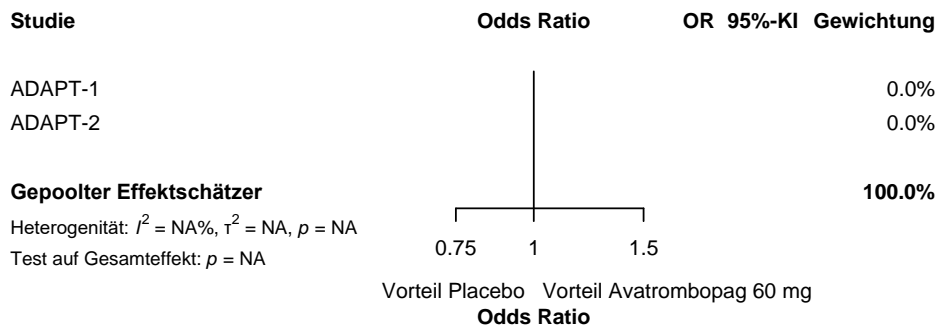
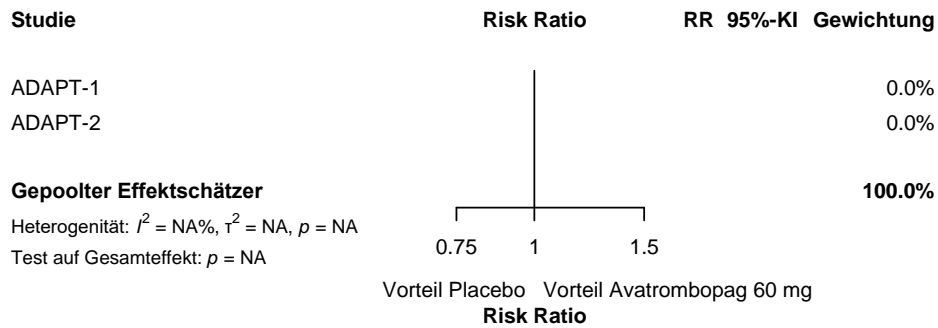
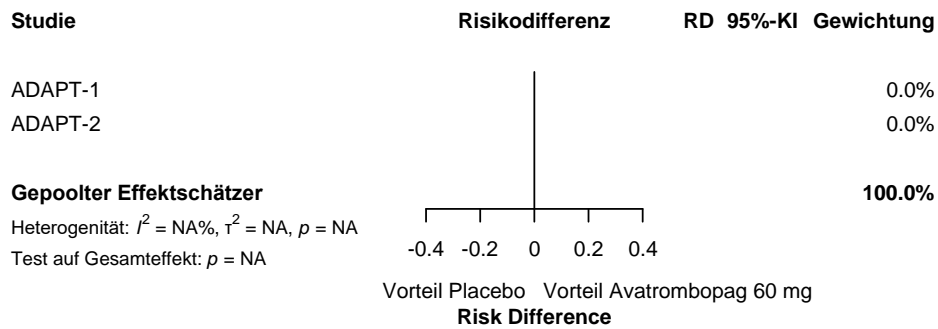
Geschlecht: männlich



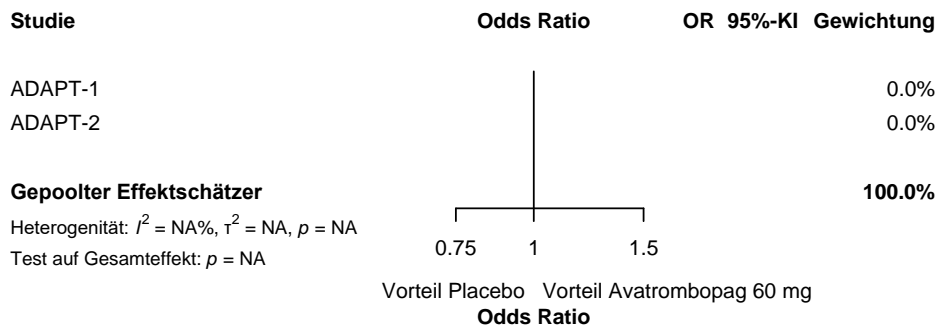
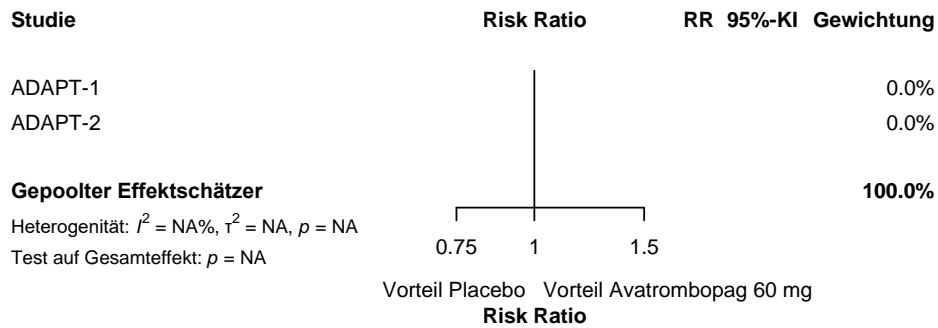
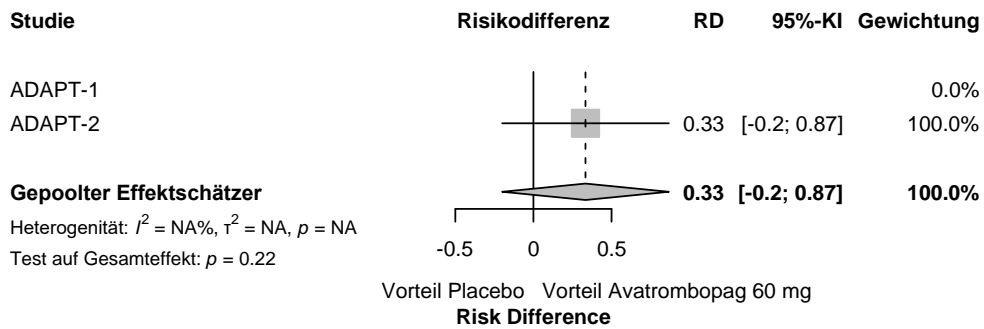
Ethnie: asiatisch



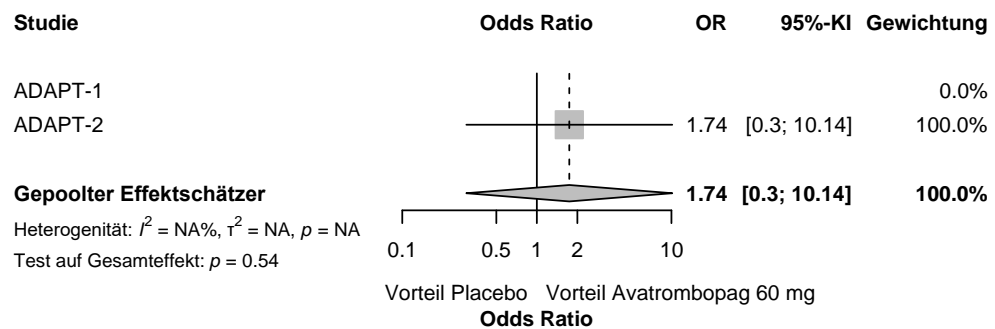
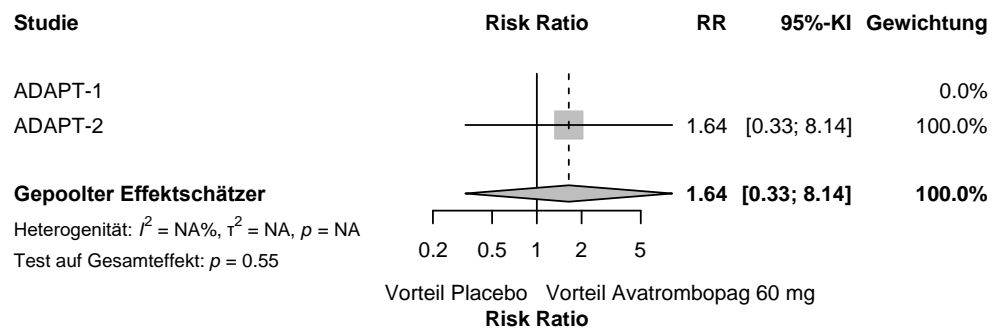
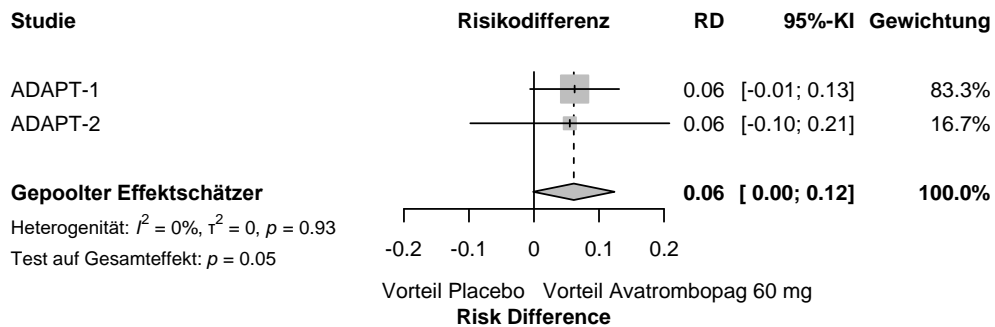
Ethnie: schwarz



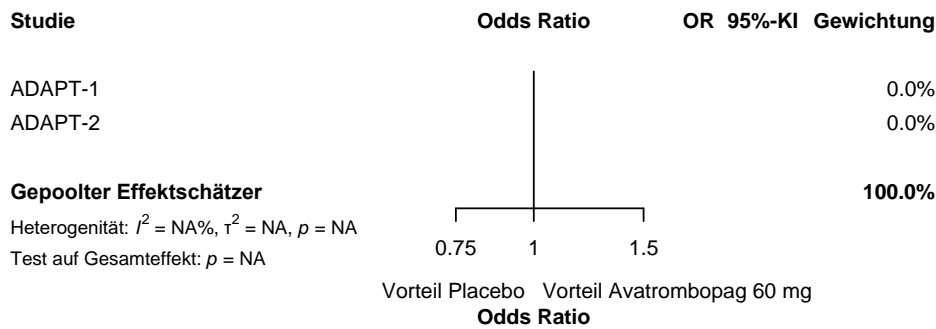
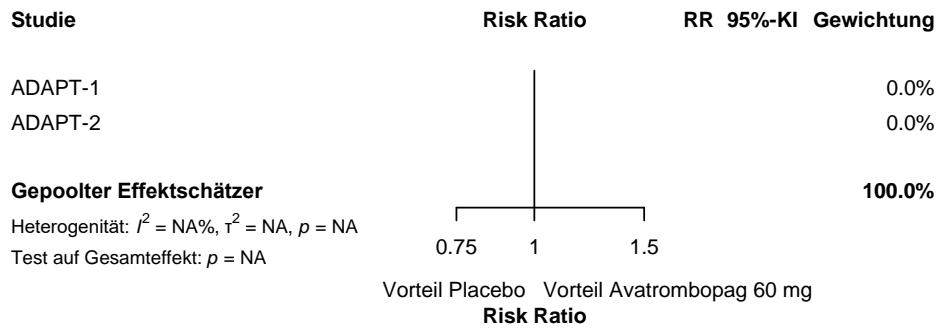
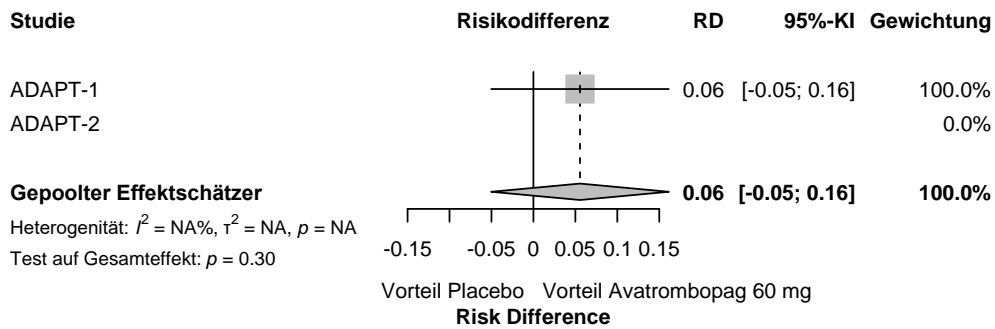
Ethnie: andere



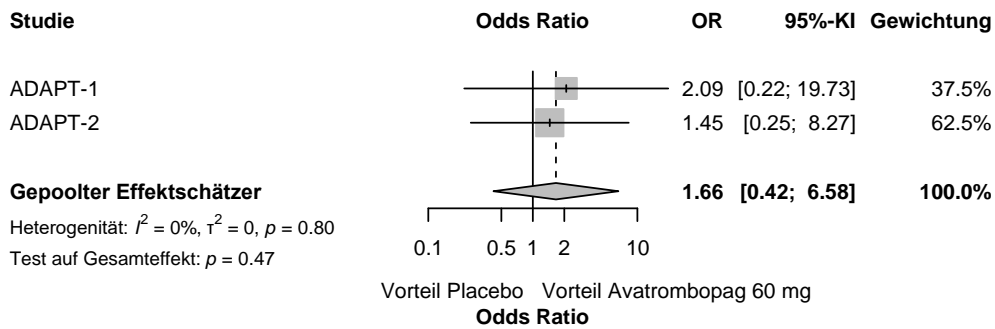
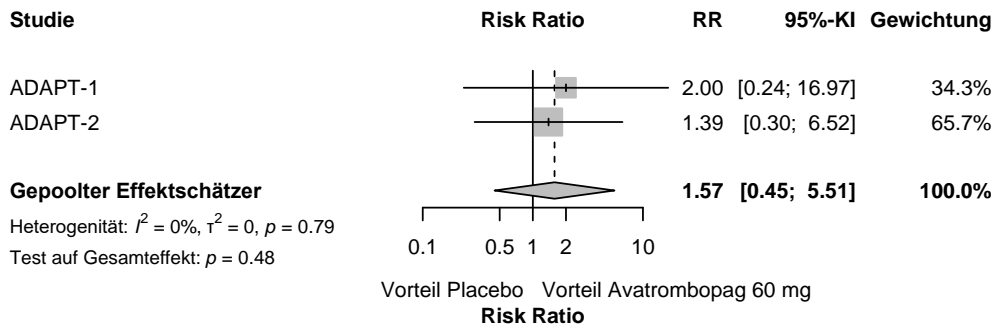
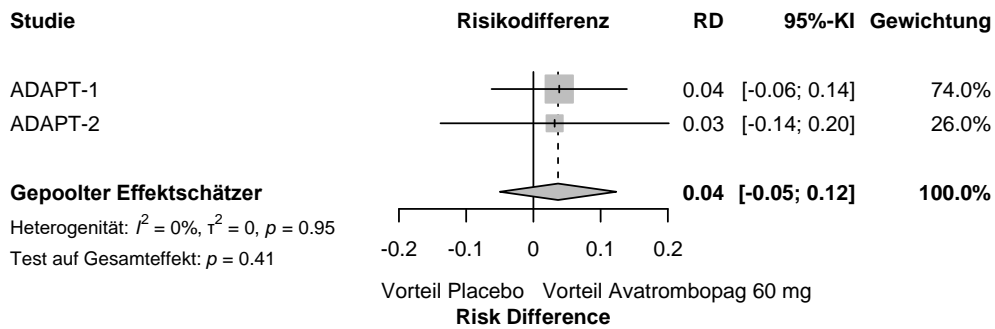
Ethnie: weiß



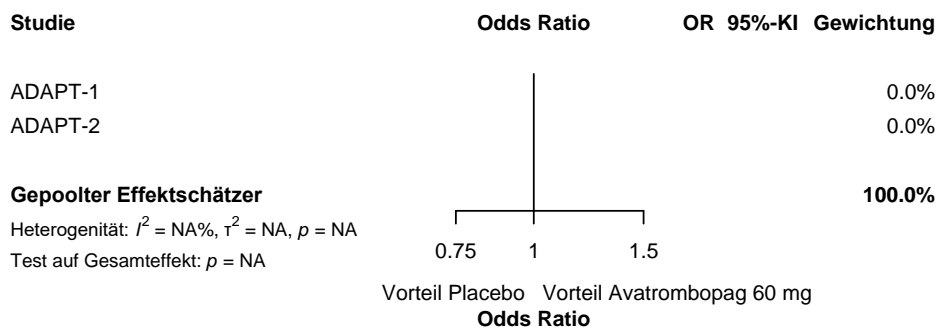
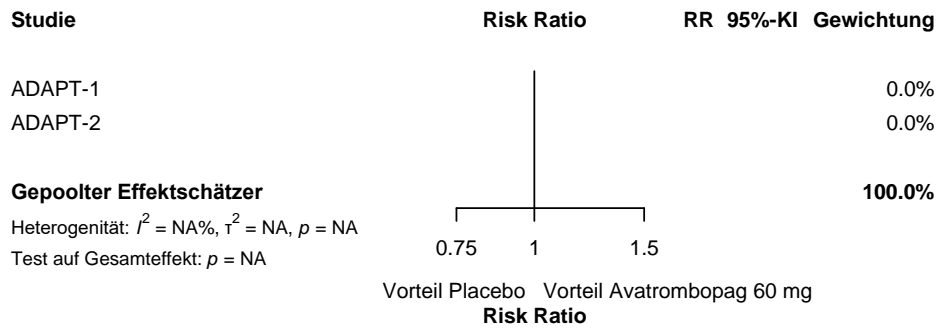
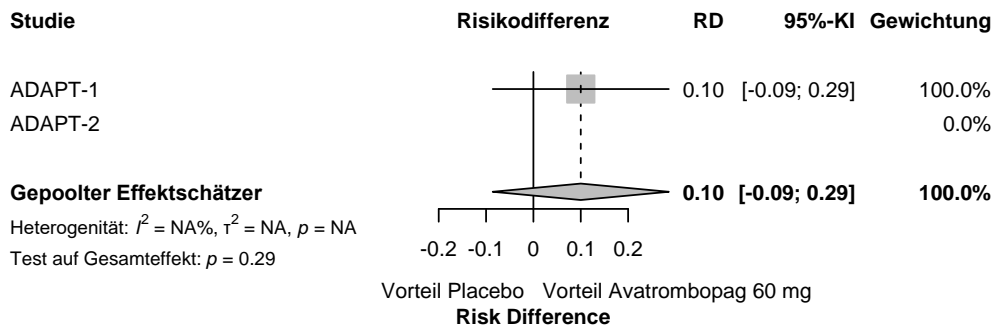
Blutungsrisiko: hoch



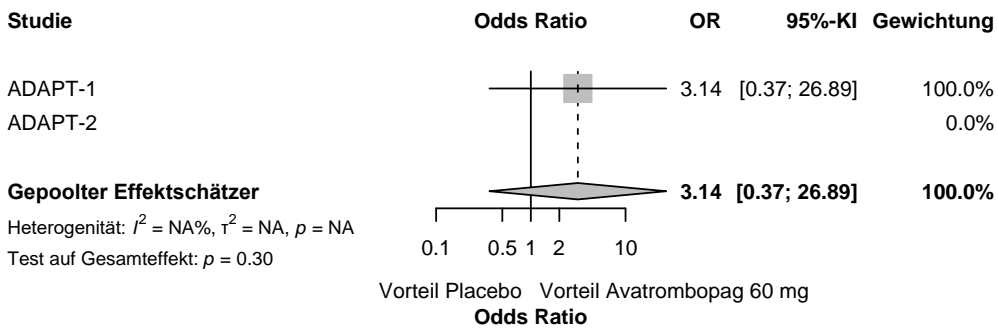
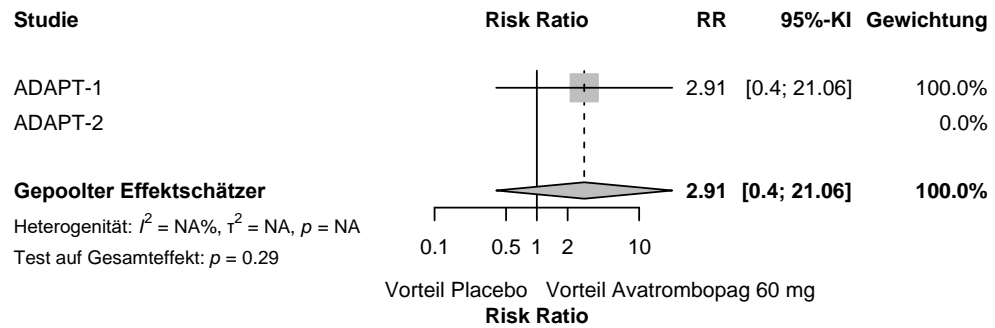
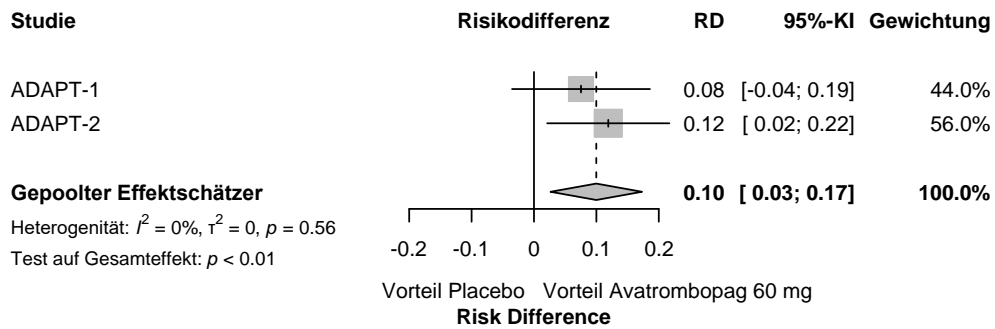
Blutungsrisiko: niedrig



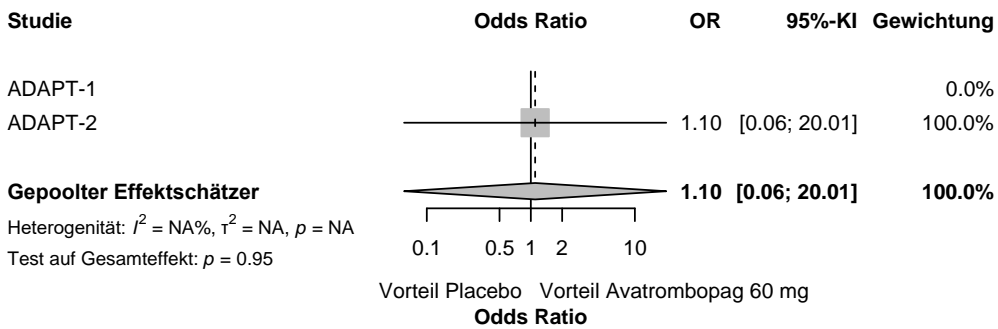
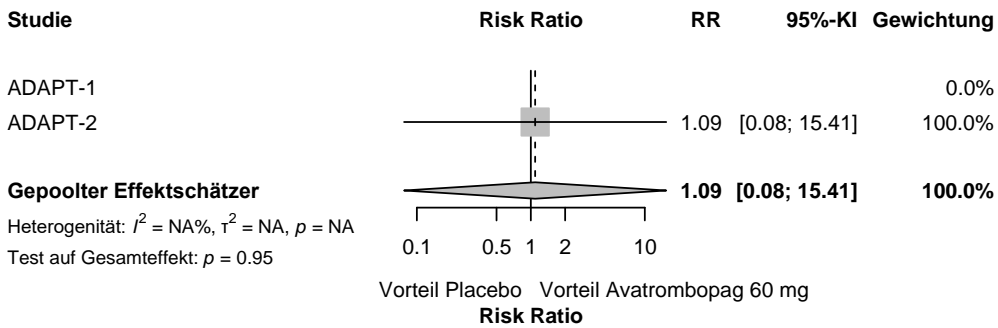
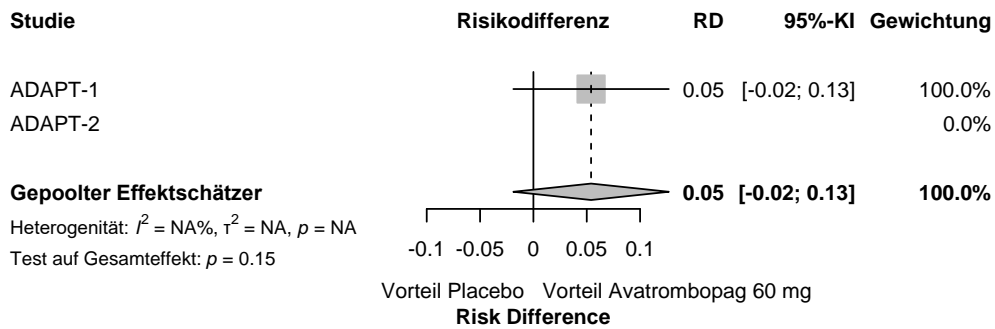
Blutungsrisiko: mittel



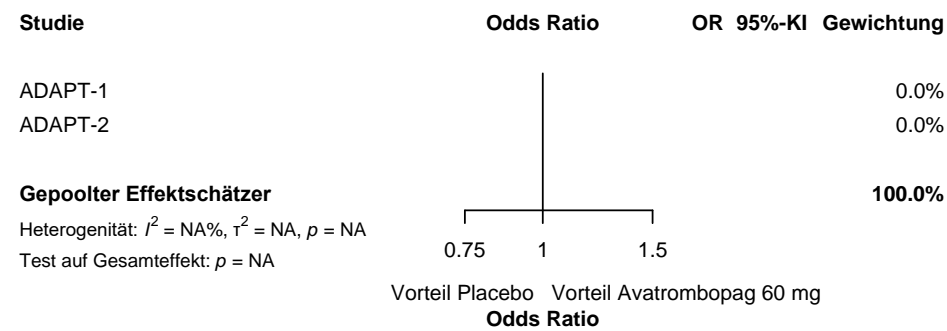
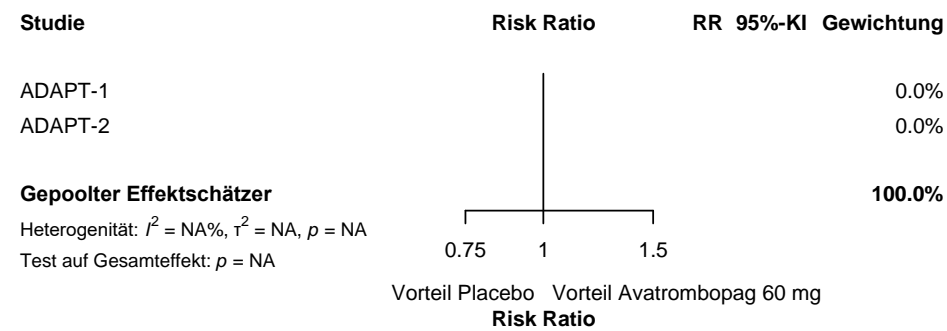
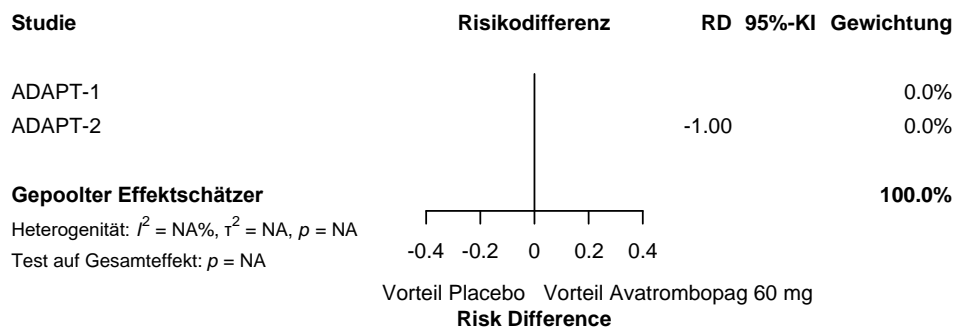
CTP-Stadium: A



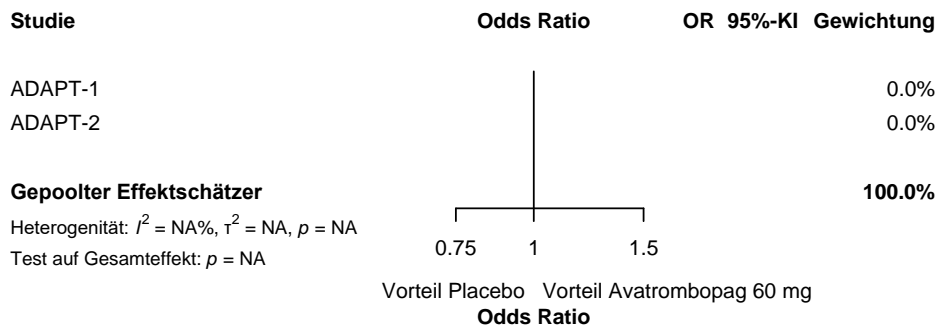
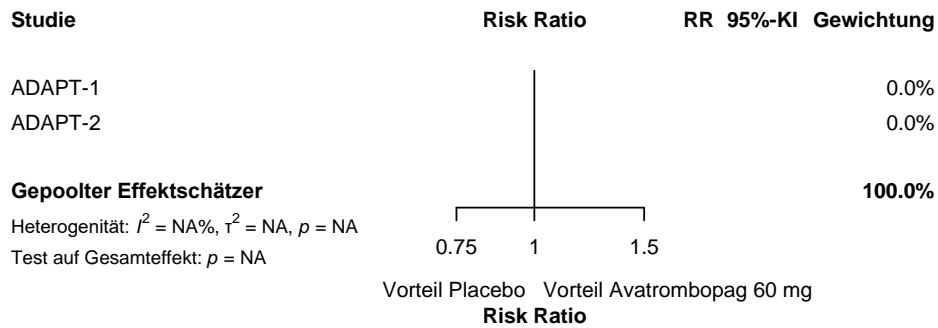
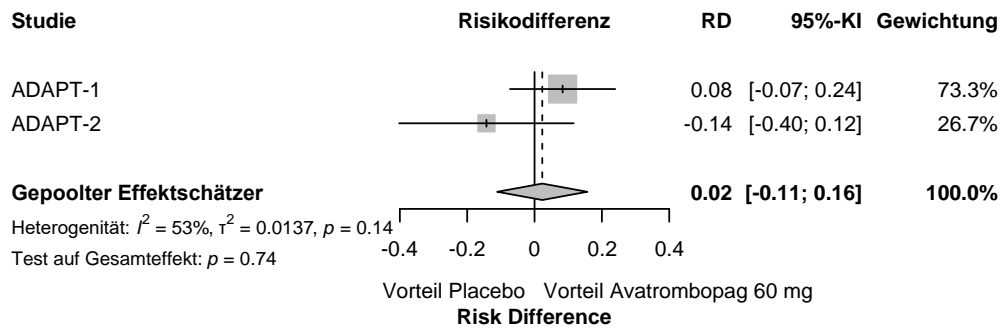
CTP-Stadium: B



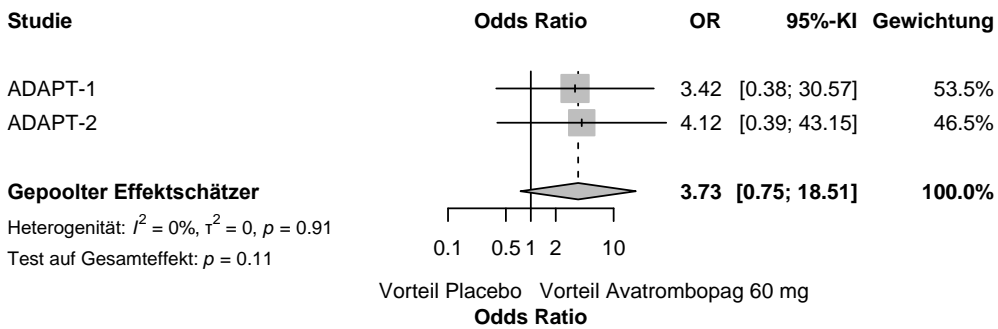
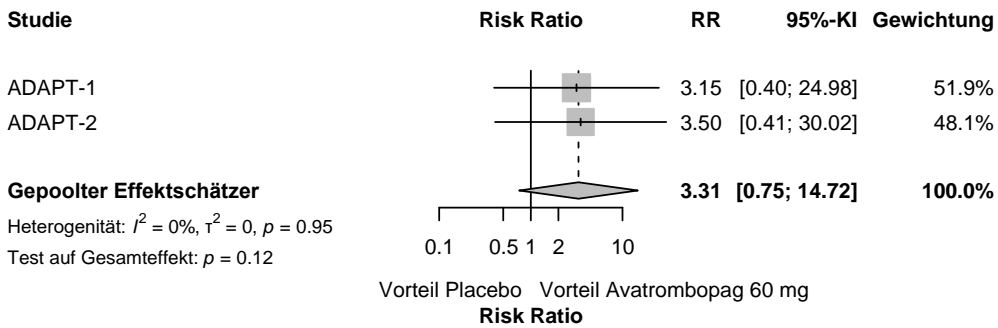
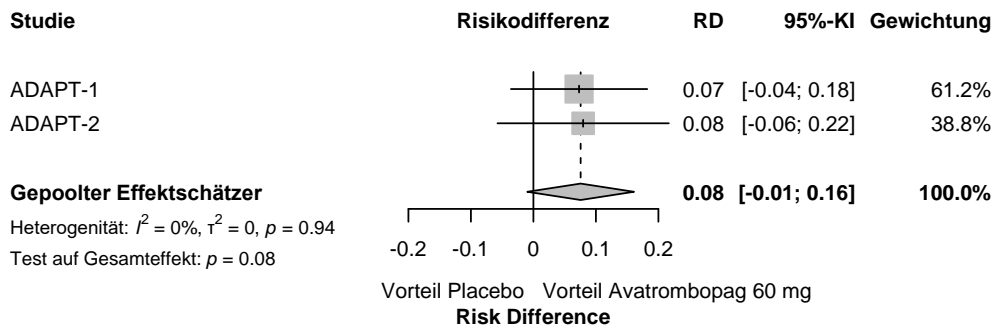
CTP-Stadium: C



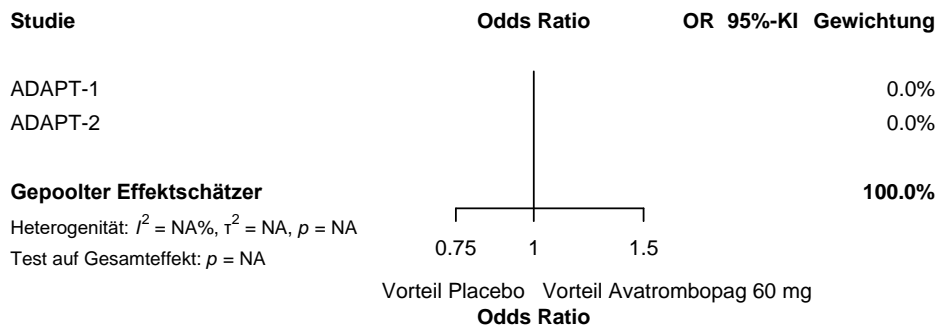
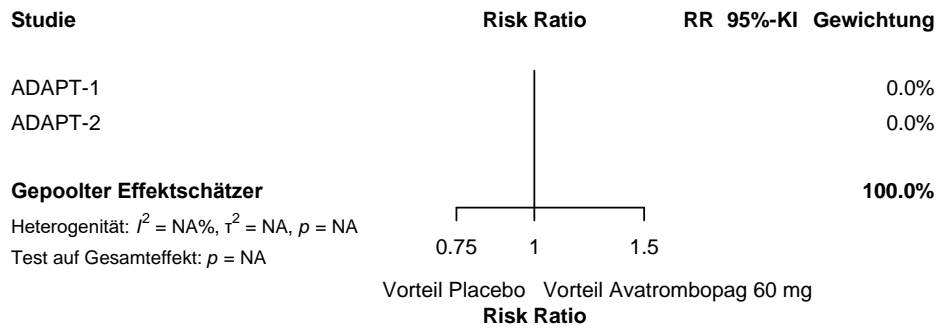
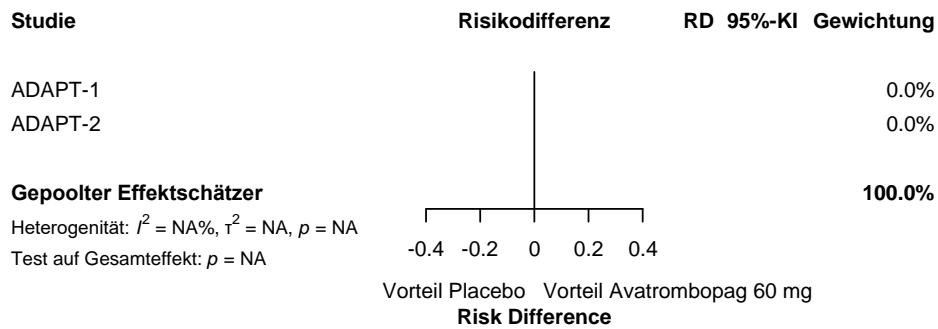
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



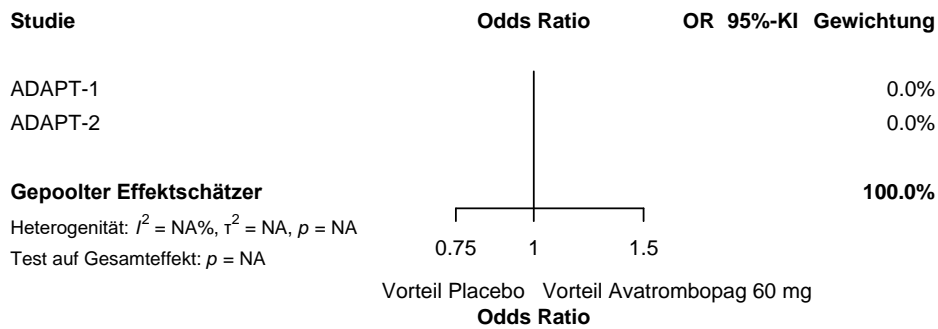
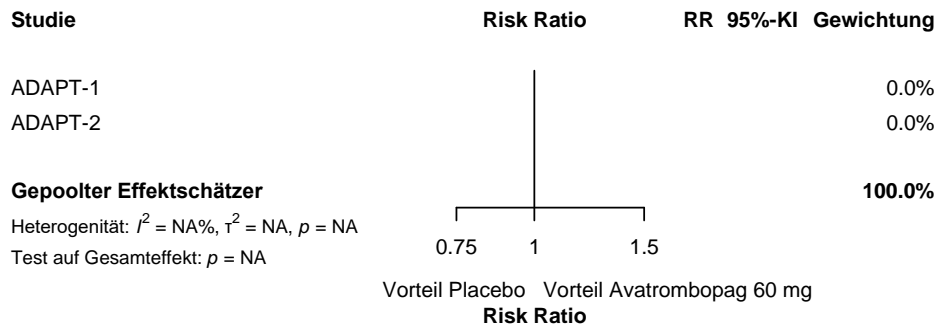
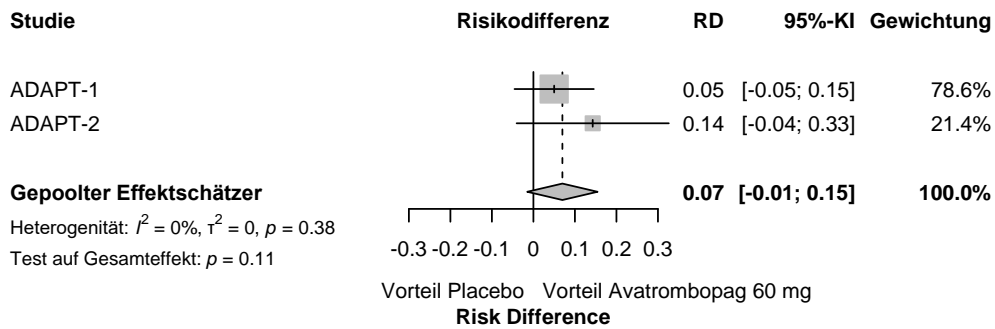
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



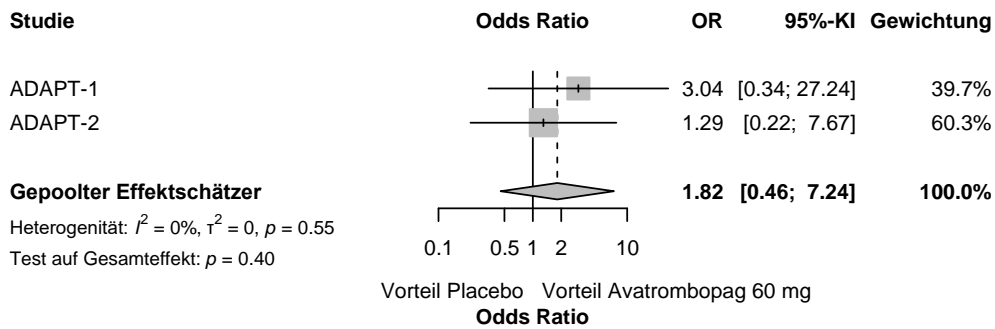
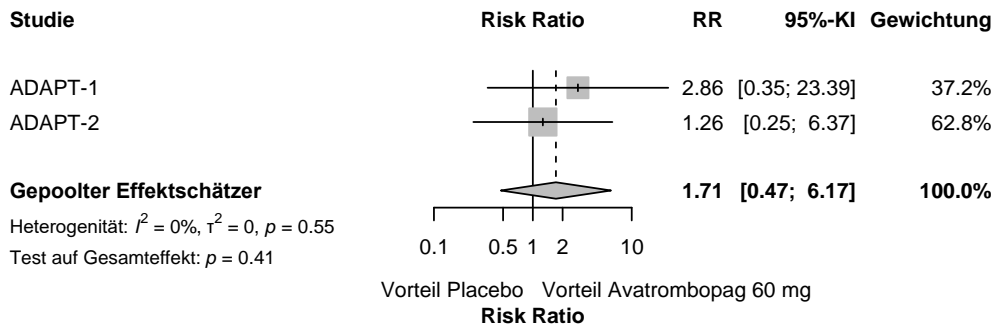
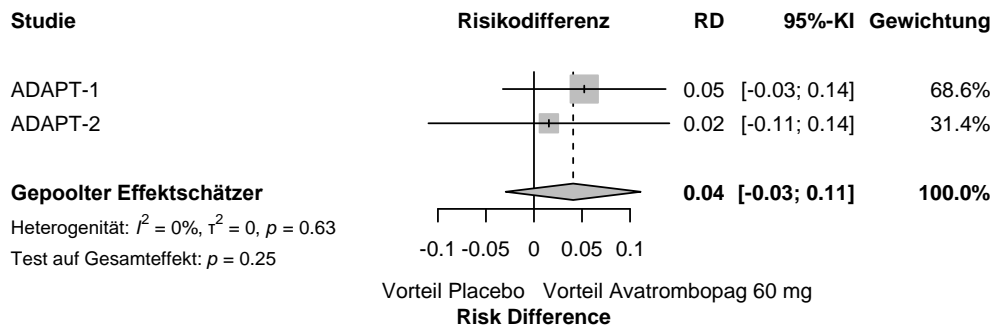
Krankheitsursache: NASH



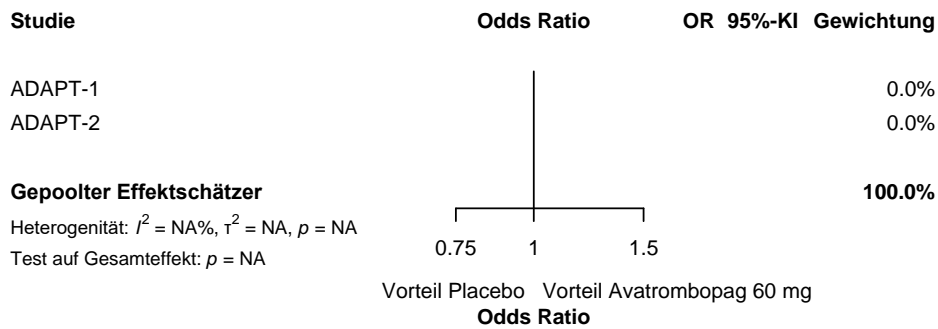
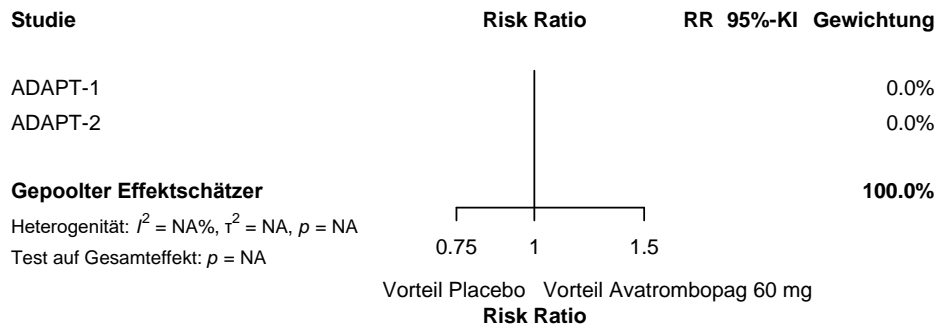
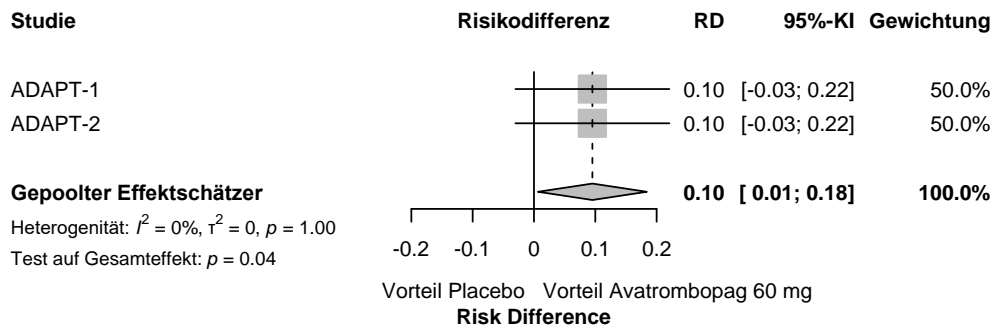
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein

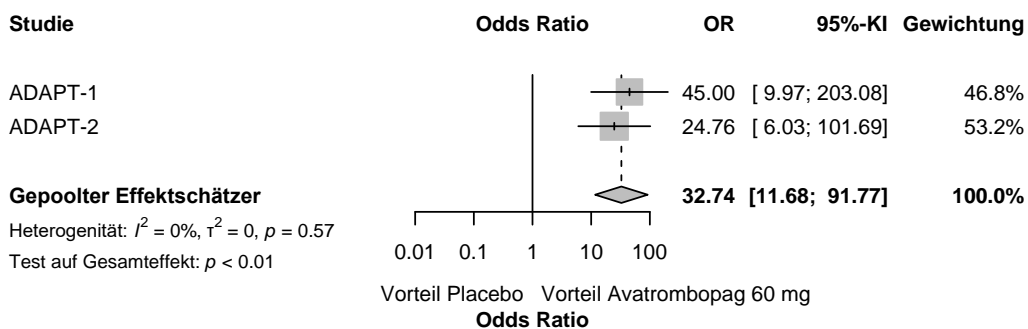
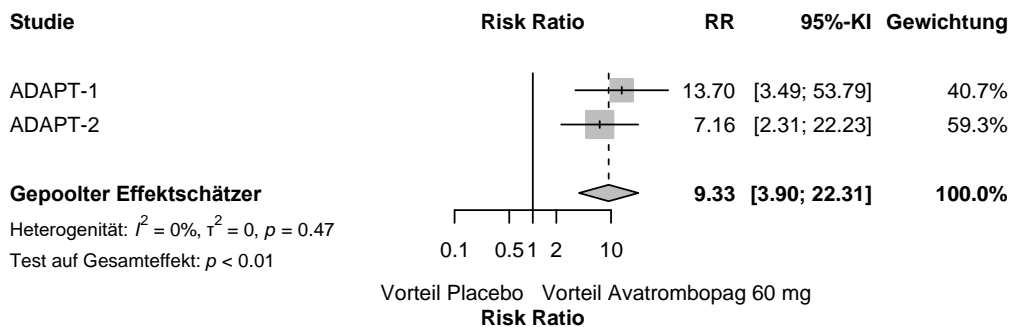
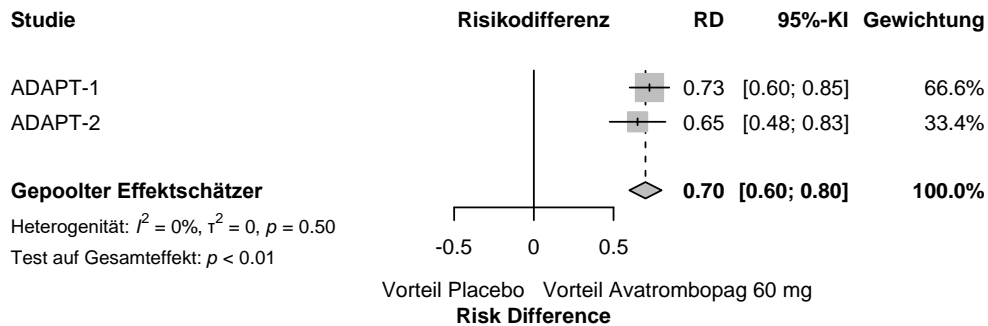


HCC-Status: ja

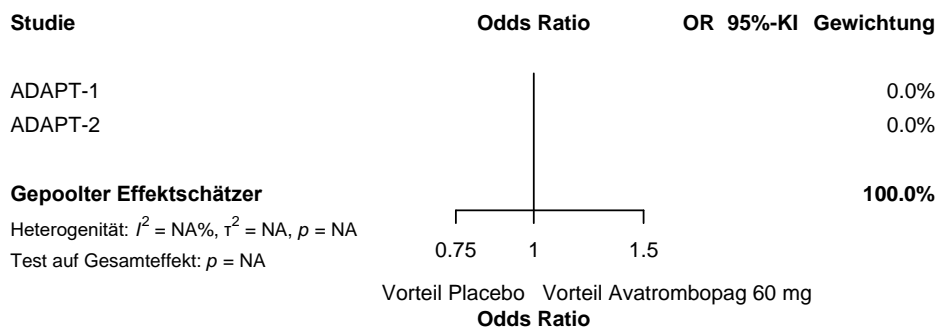
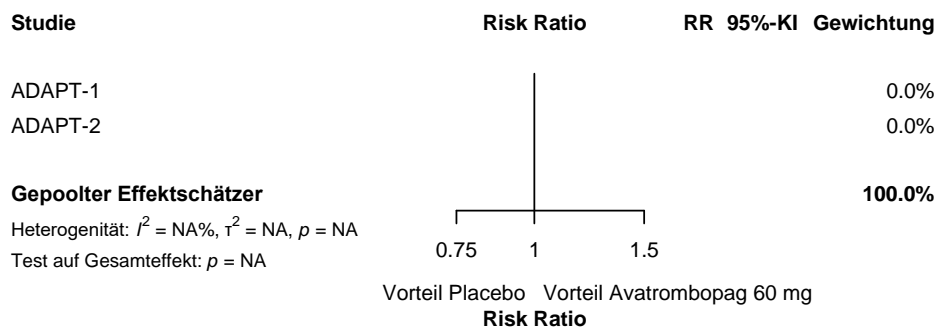
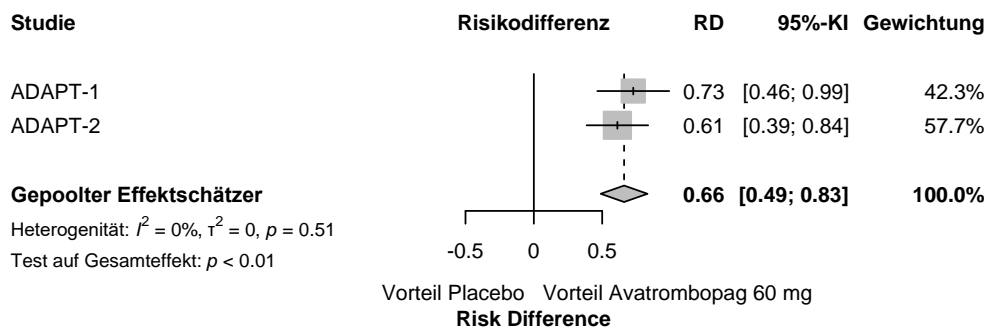


Visite 4, $\geq 50 \times 10^9/L$

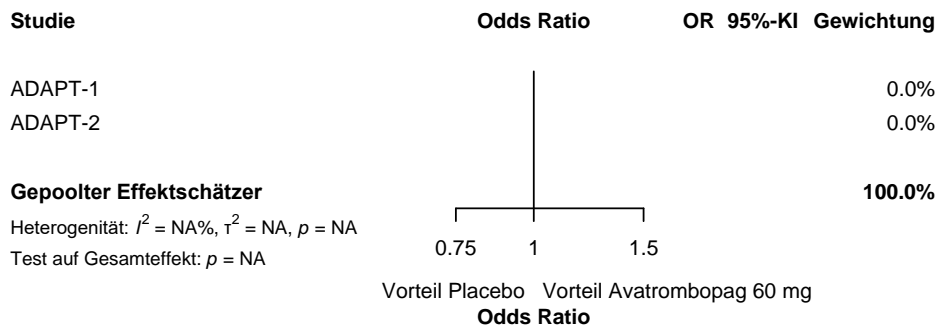
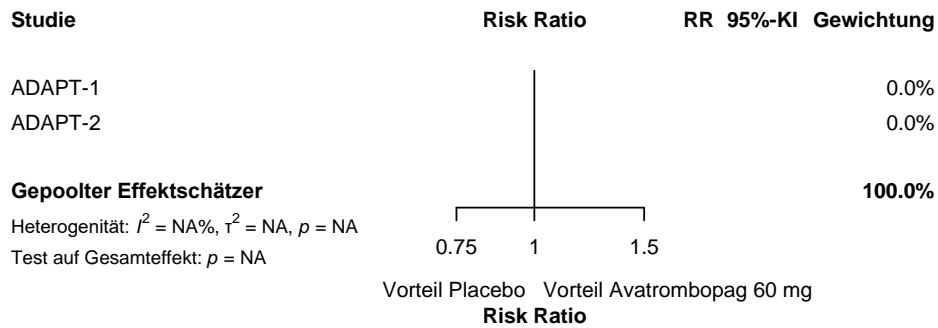
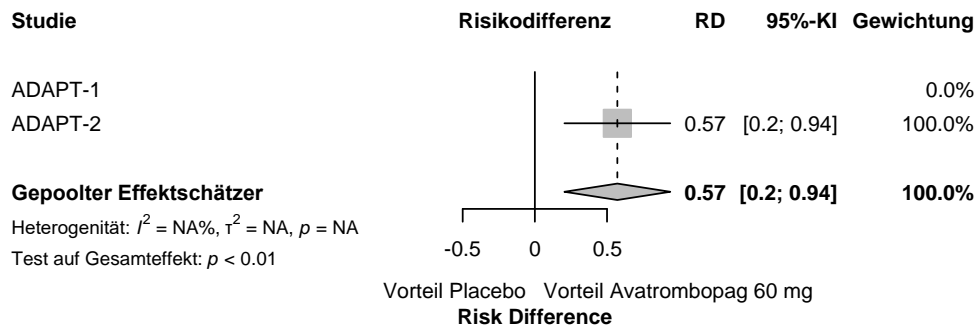
Alter: < 65 Jahre



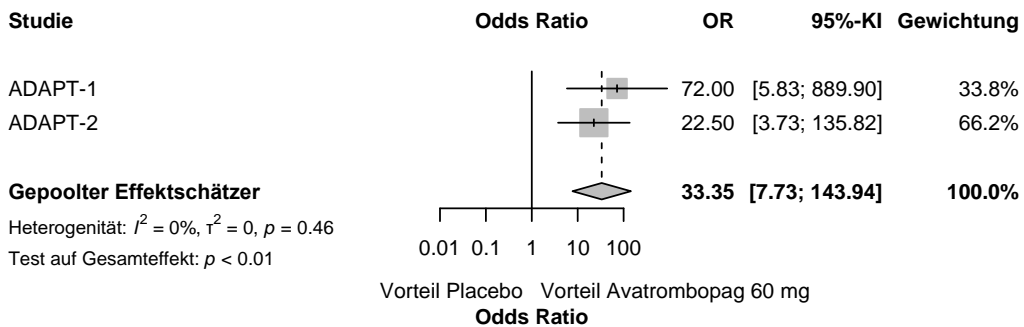
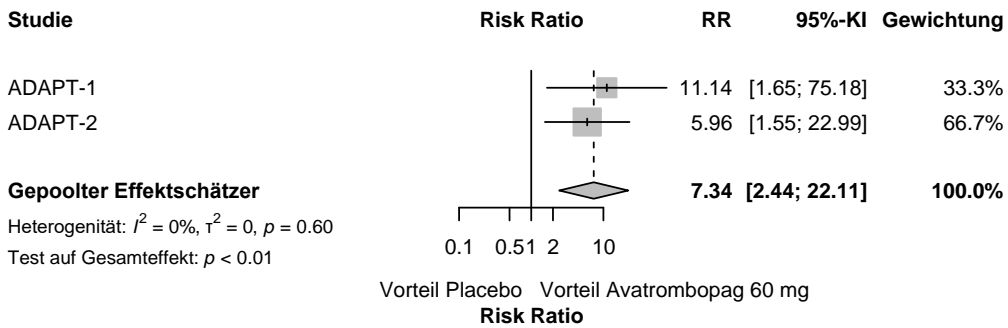
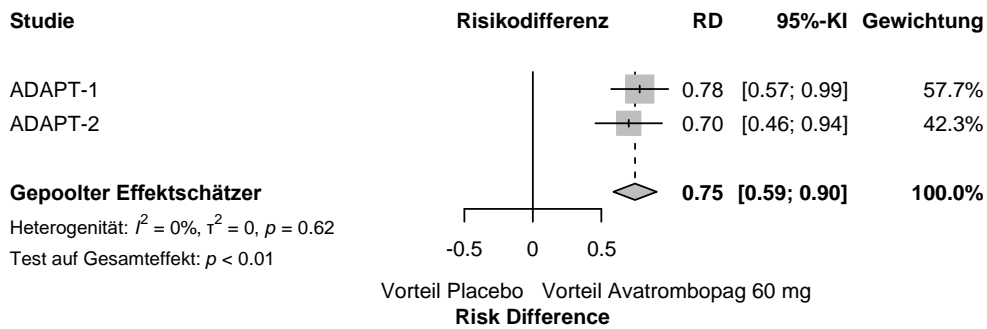
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



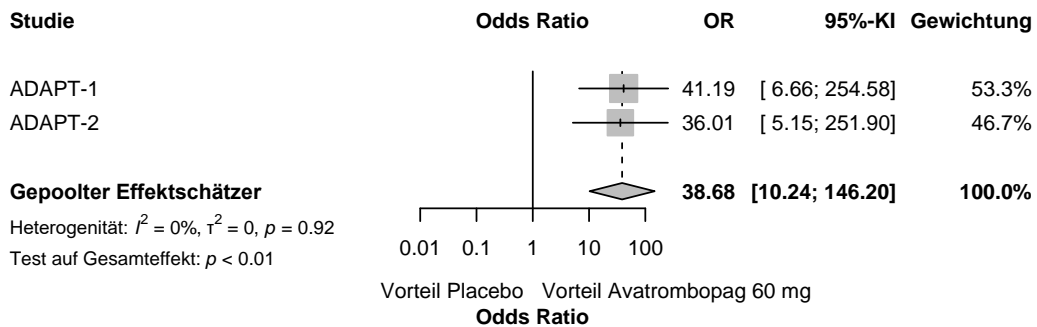
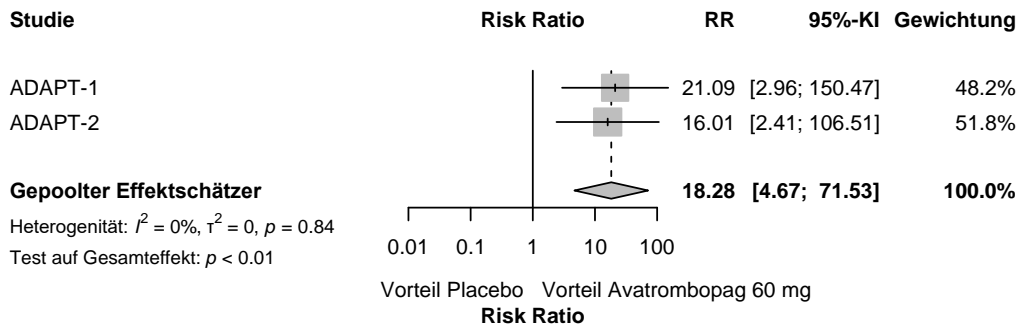
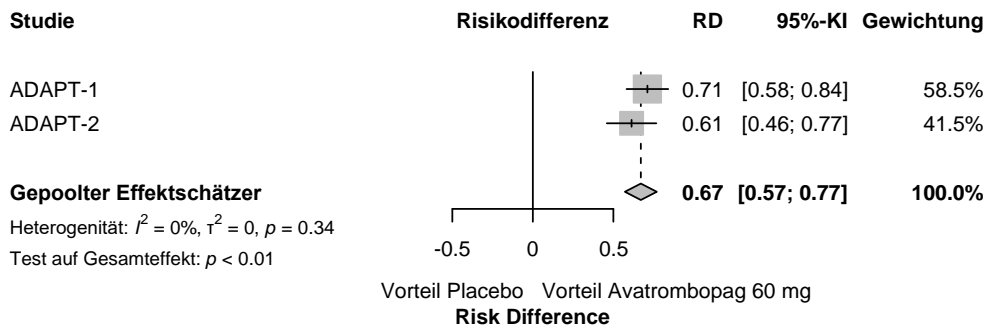
Alter: ≥ 75 Jahre



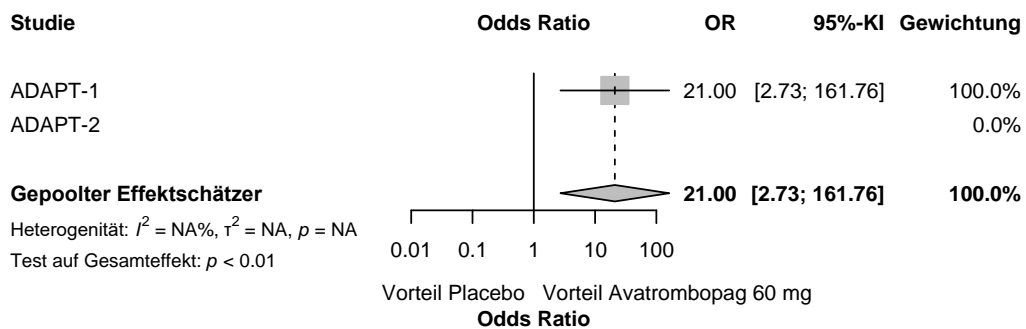
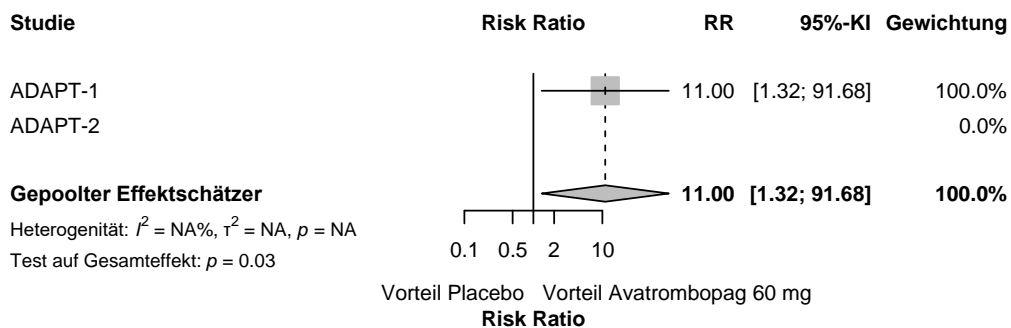
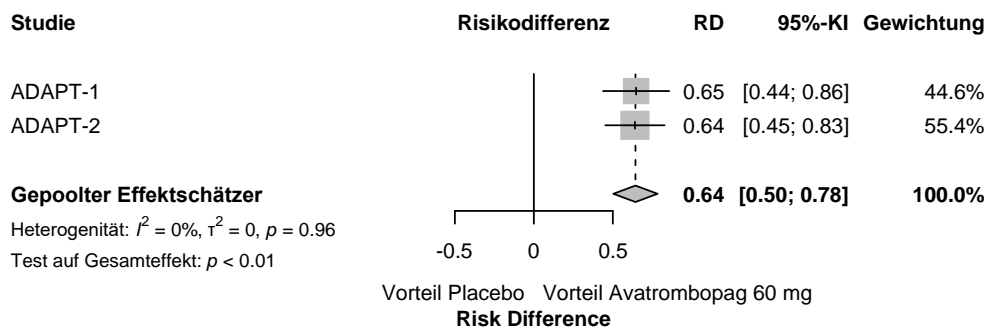
Geschlecht: weiblich



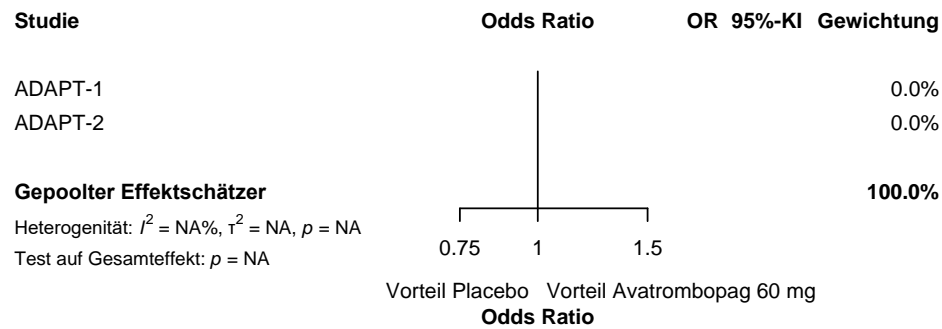
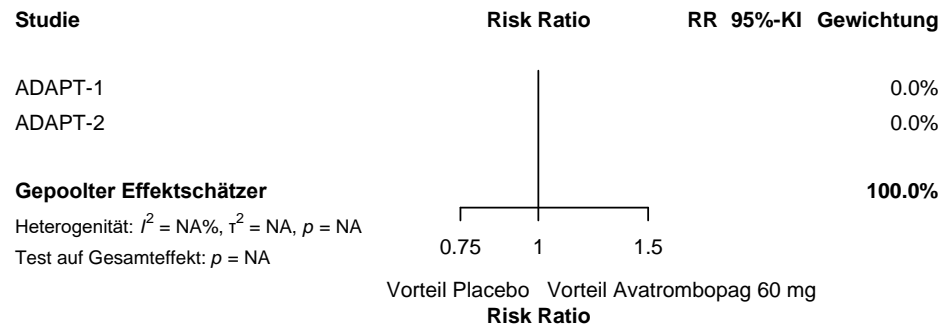
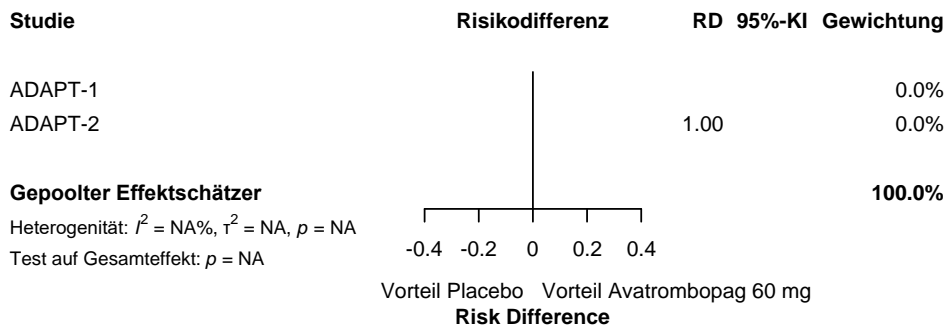
Geschlecht: männlich



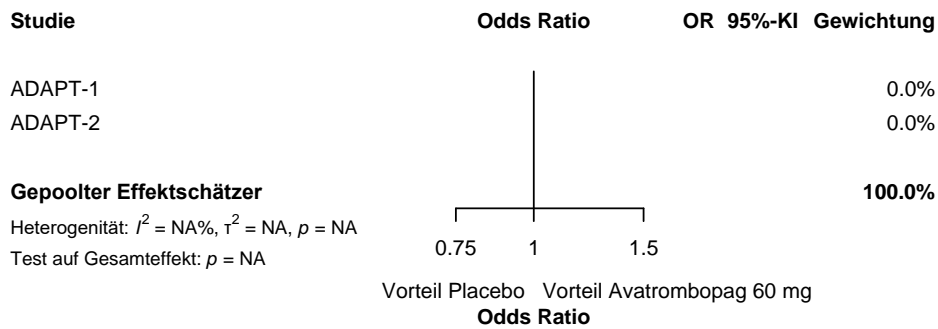
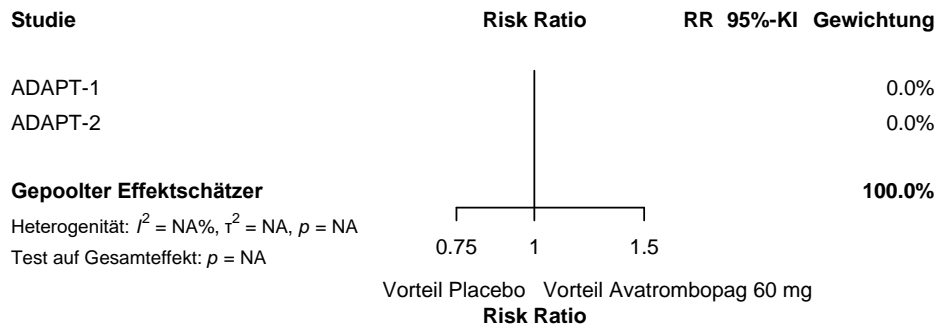
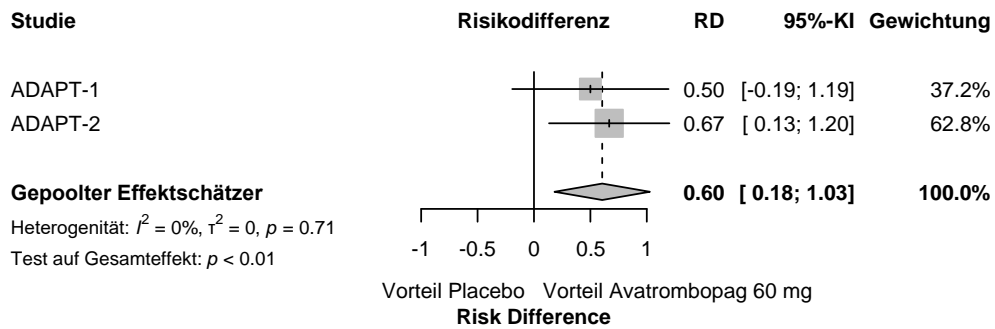
Ethnie: asiatisch



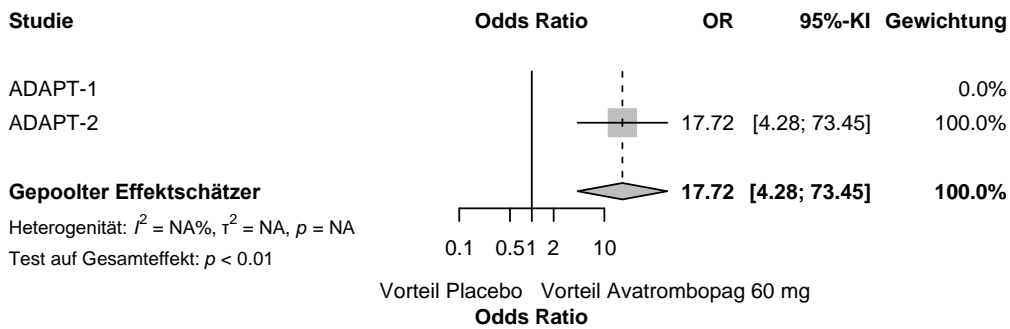
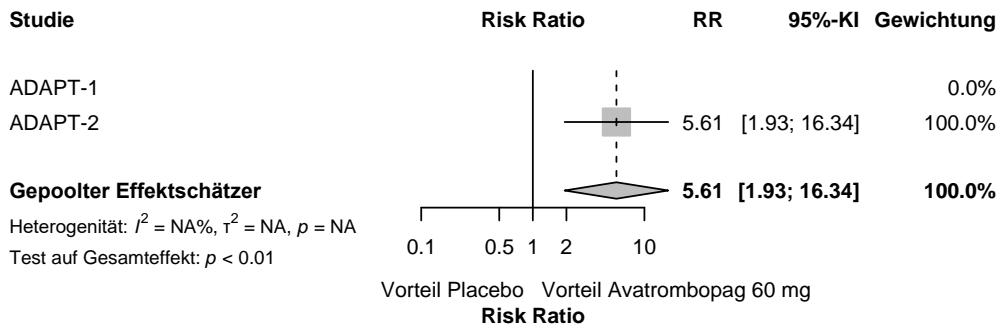
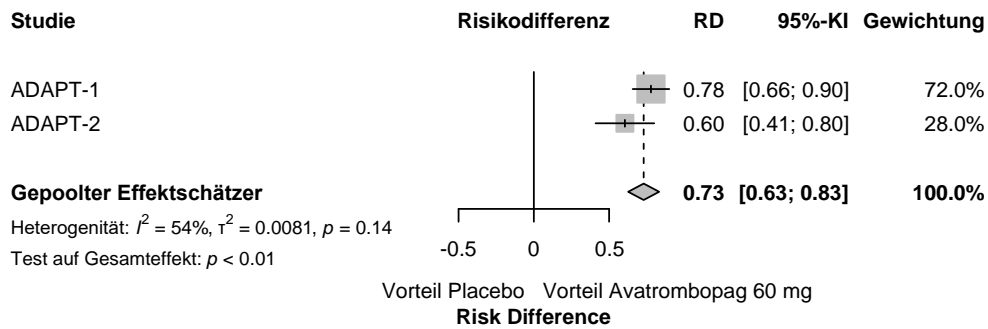
Ethnie: schwarz



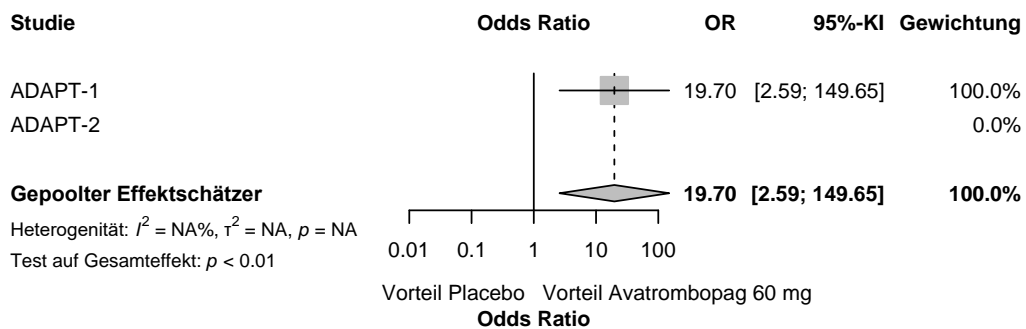
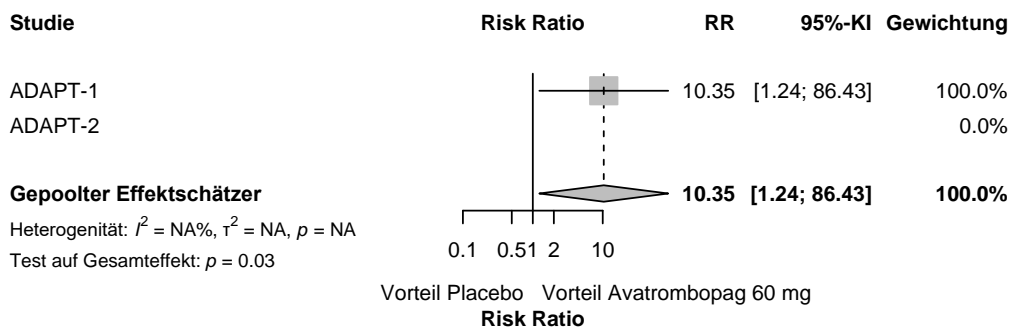
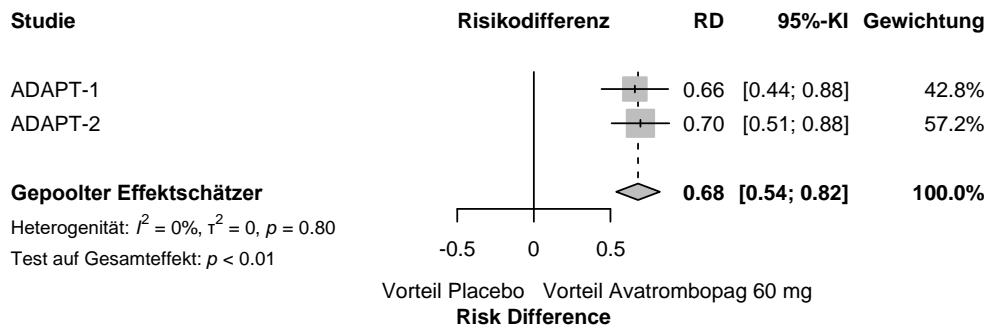
Ethnie: andere



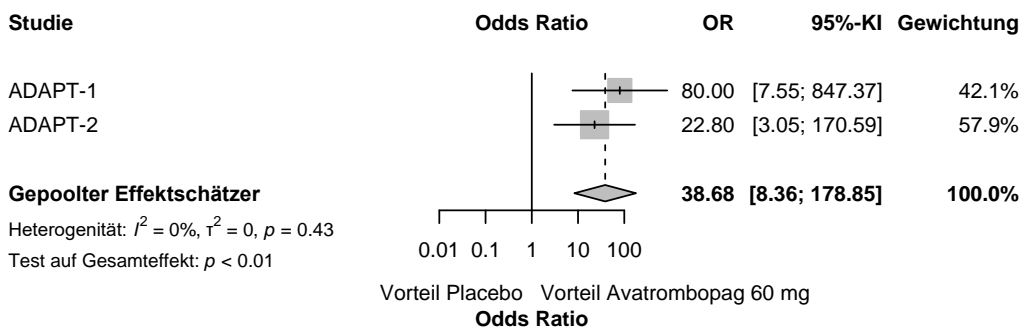
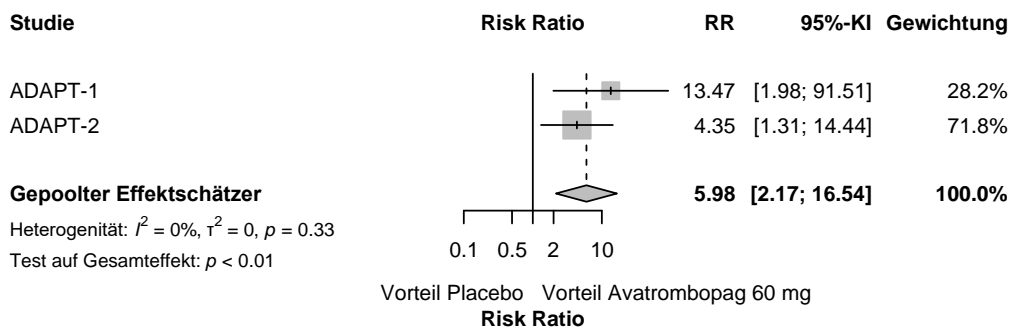
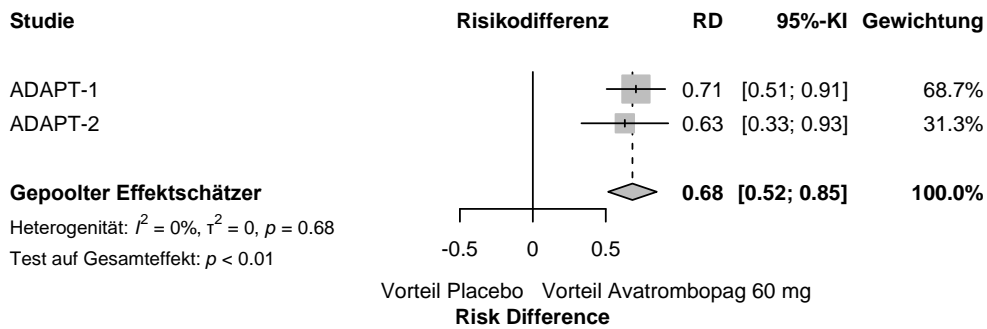
Ethnie: weiß



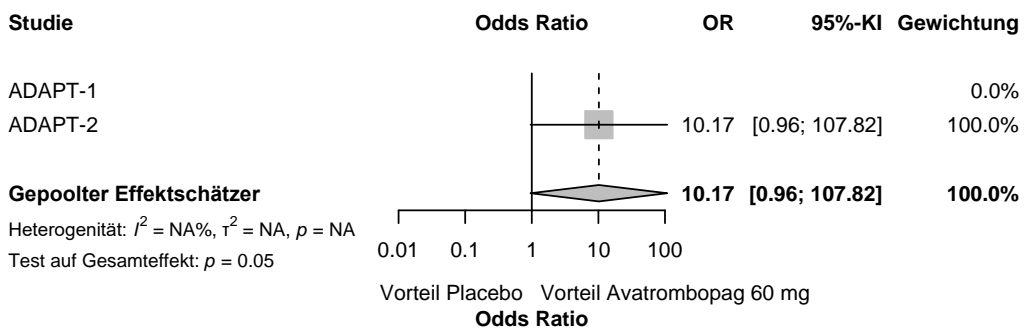
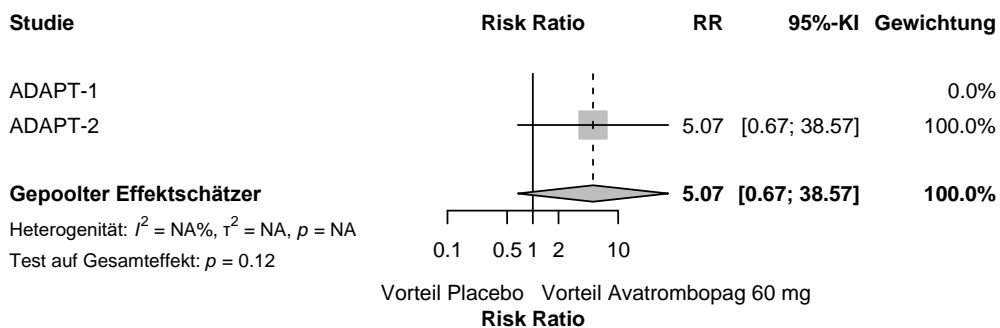
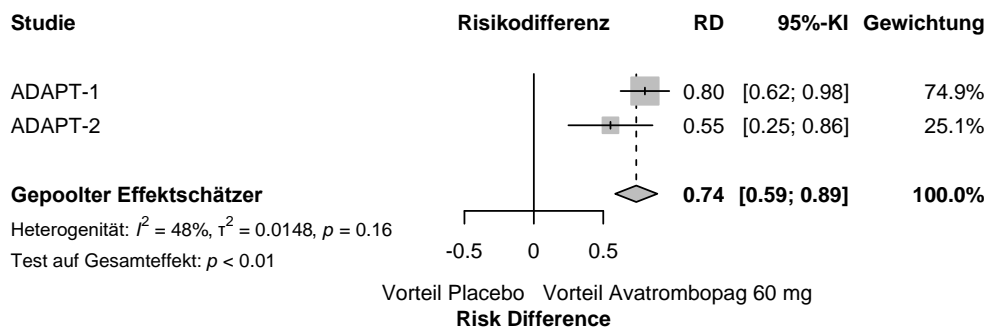
Region: Ostasien



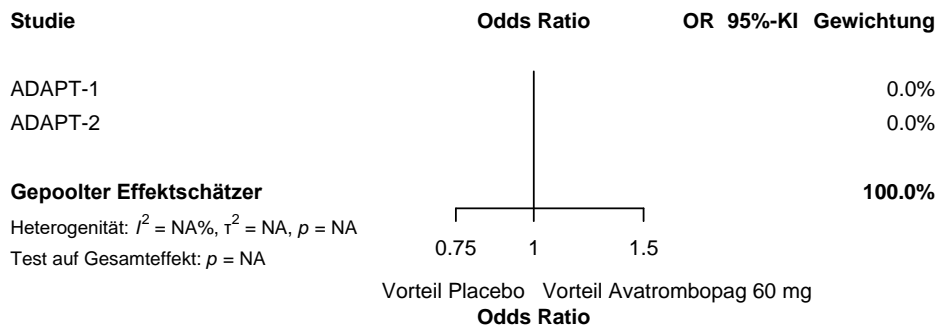
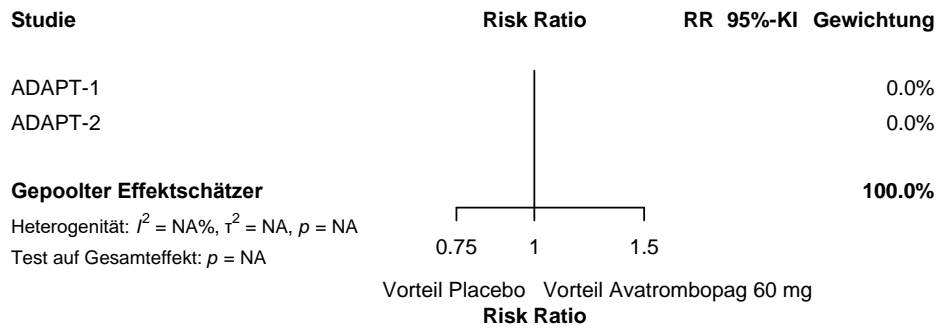
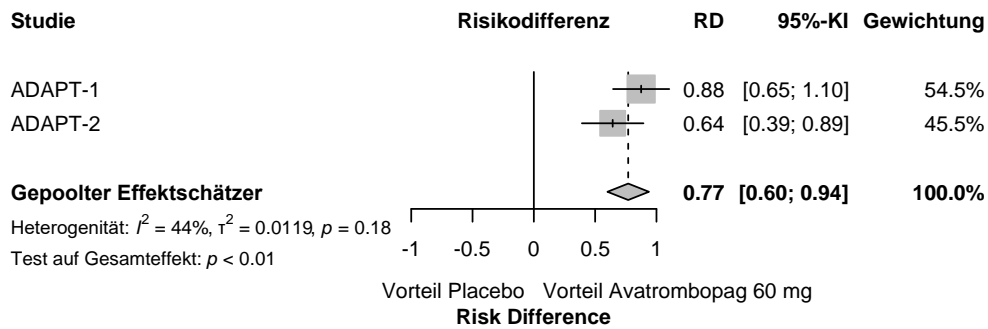
Region: Europa



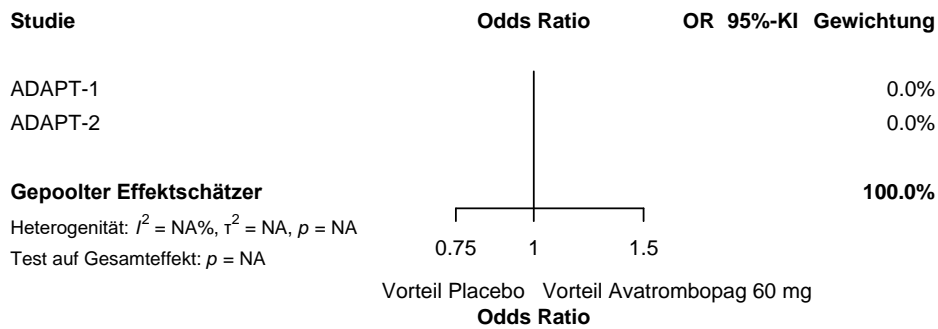
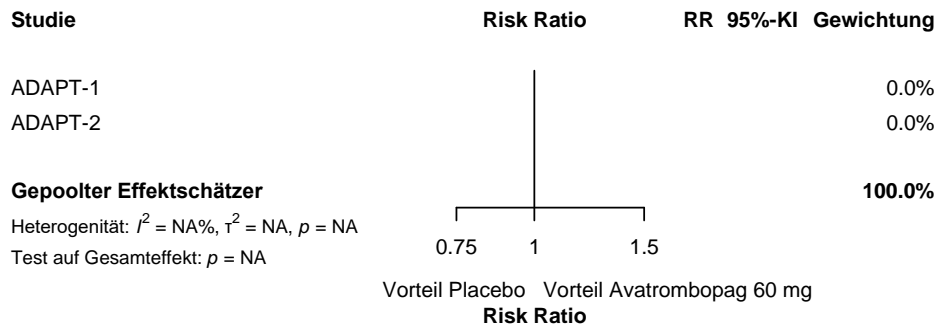
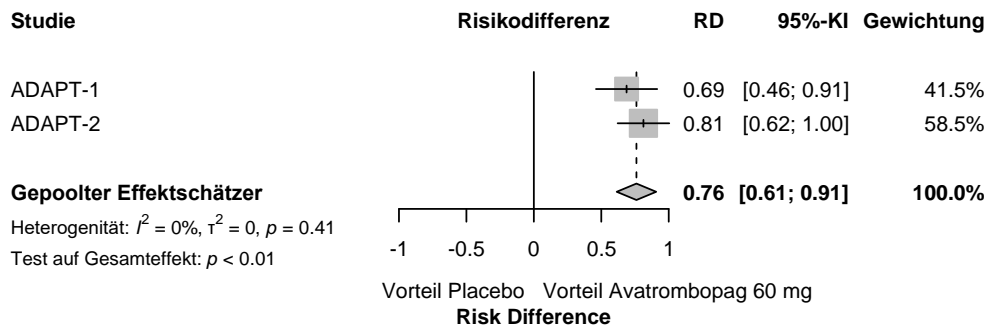
Region: Nordamerika



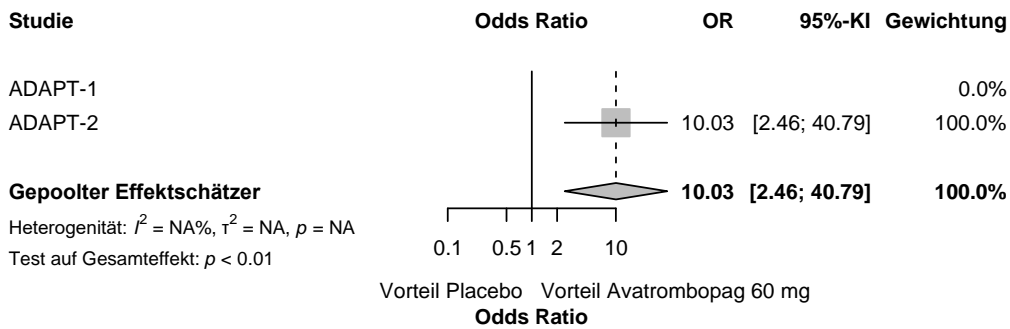
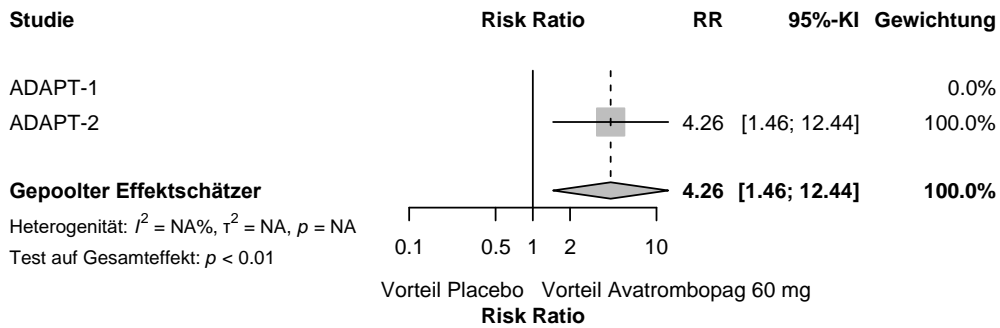
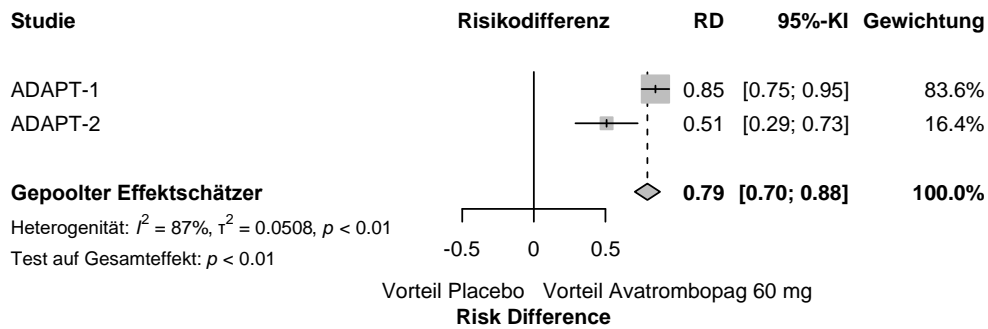
Region: Rest der Welt



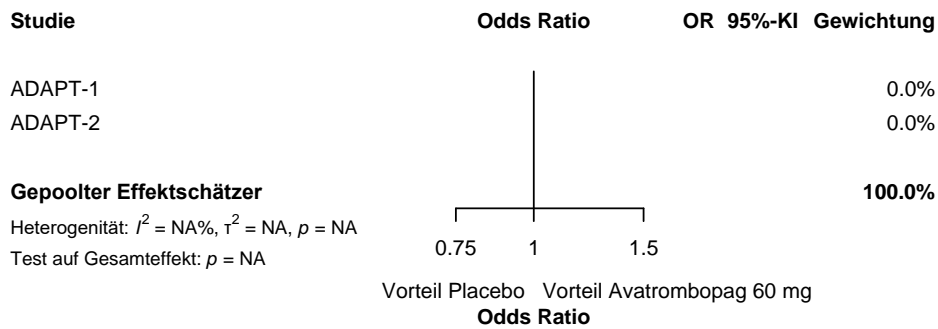
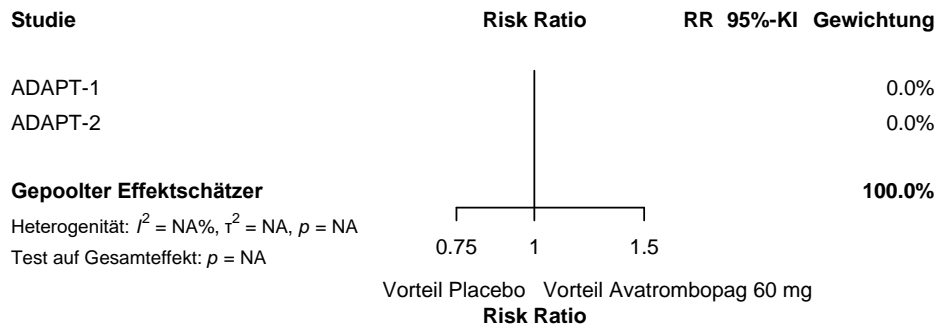
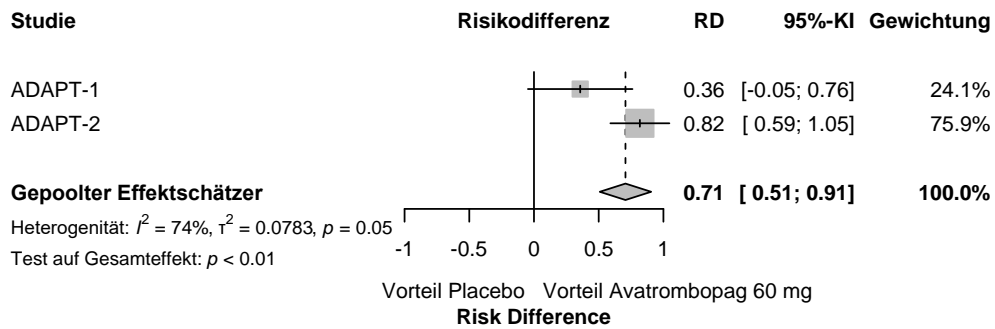
Blutungsrisiko: hoch



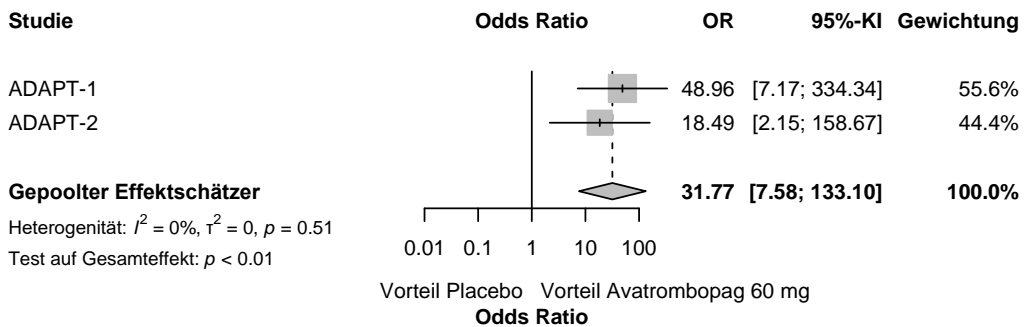
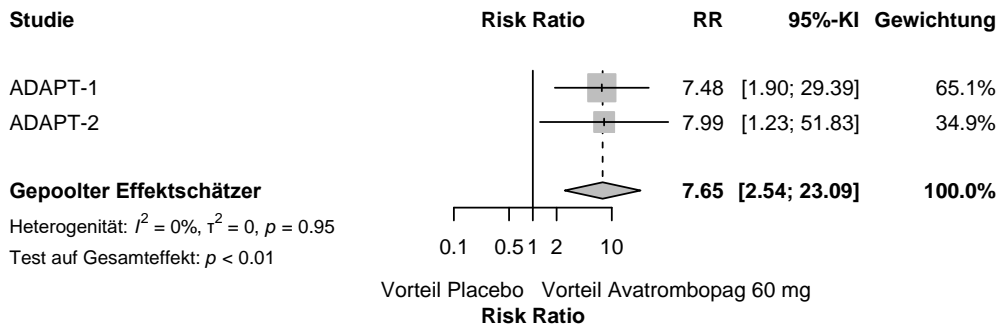
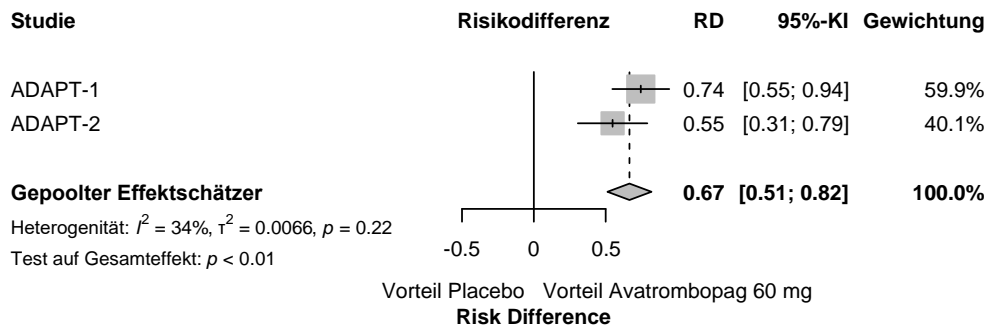
Blutungsrisiko: niedrig



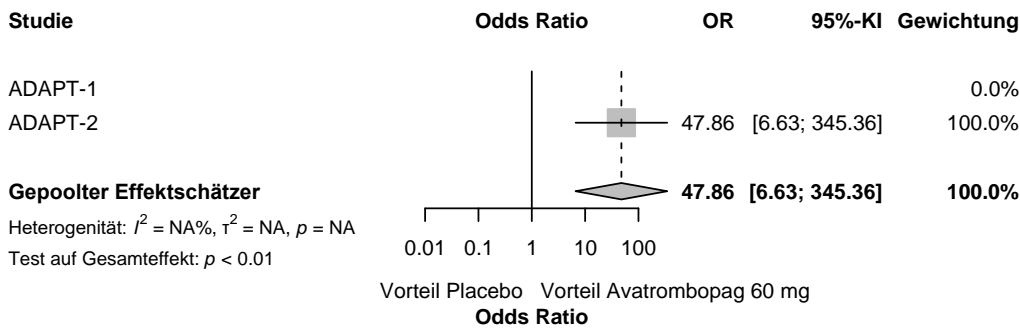
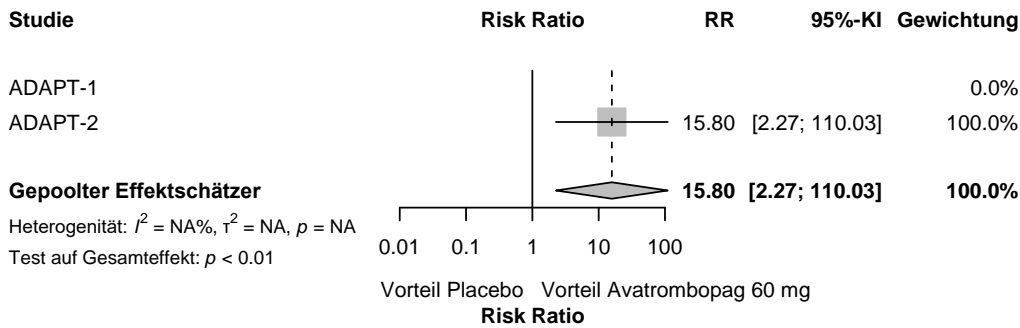
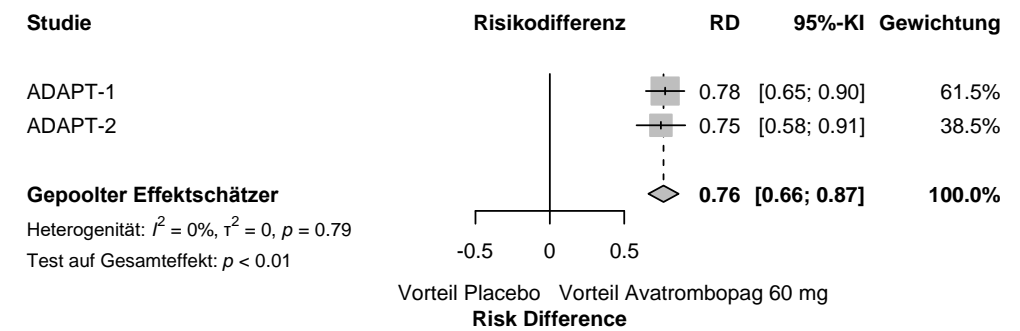
Blutungsrisiko: mittel



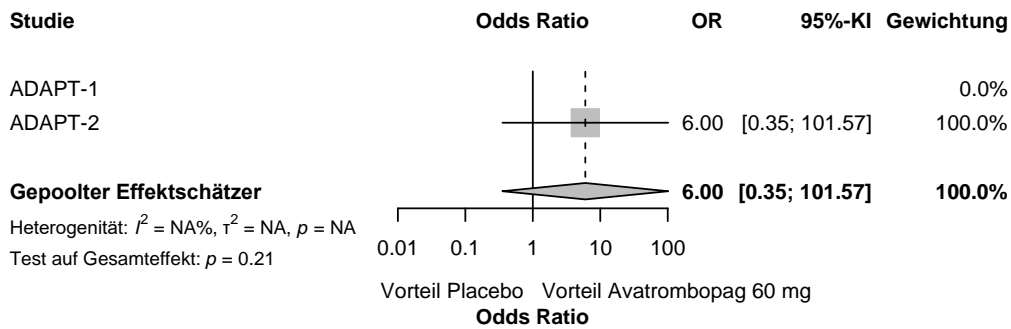
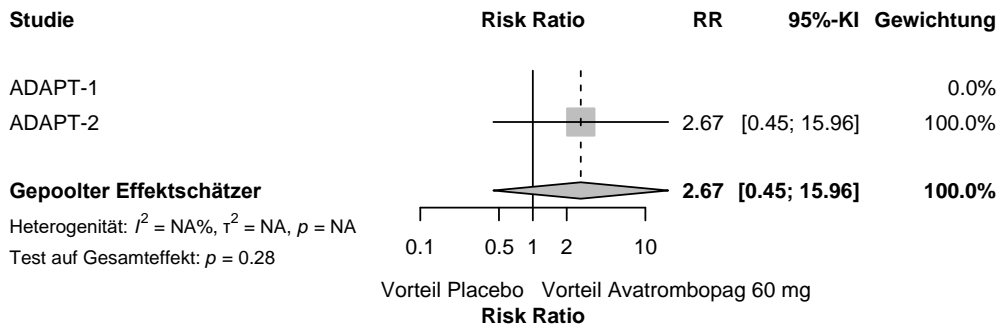
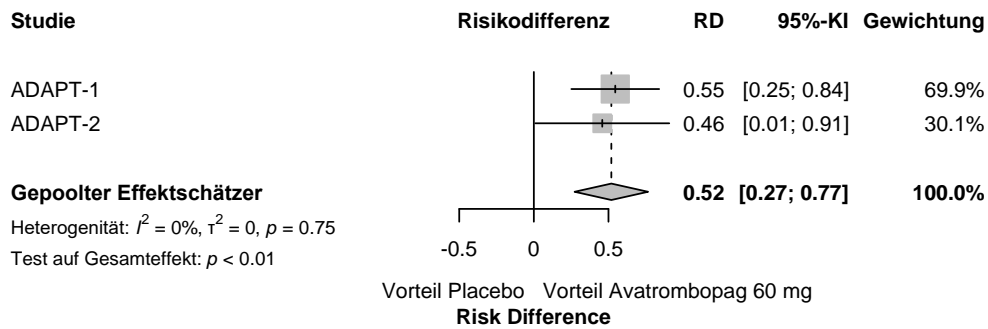
MELD-Score: < 10



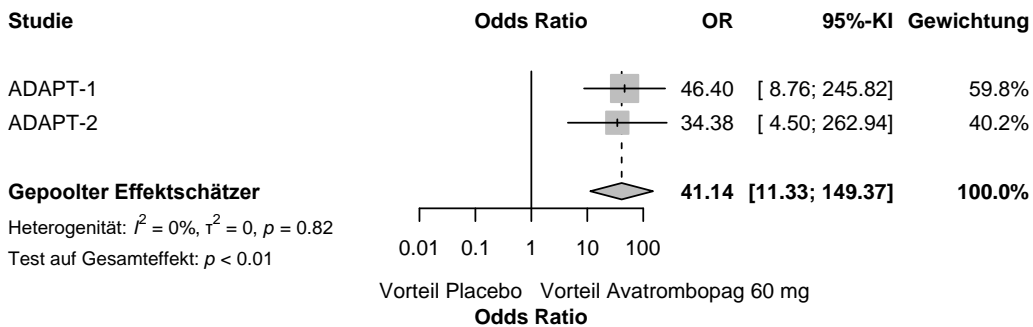
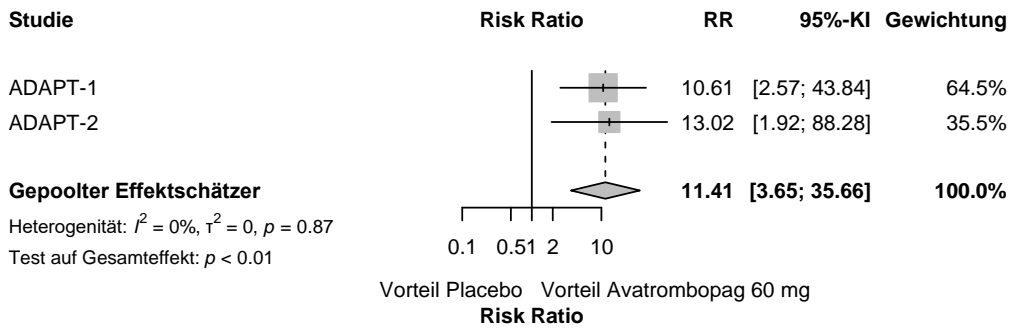
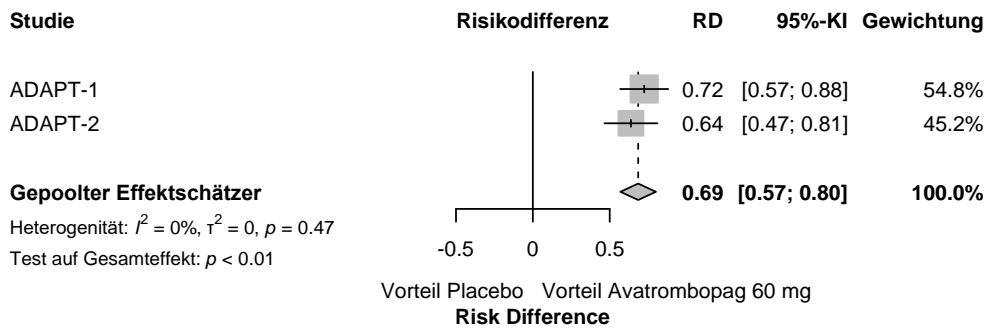
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



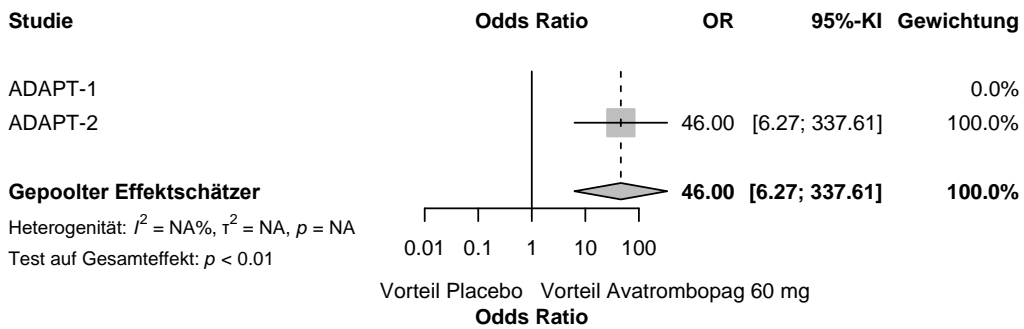
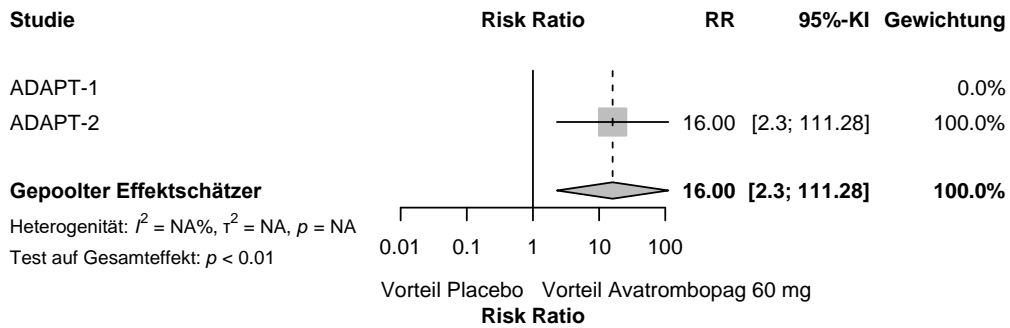
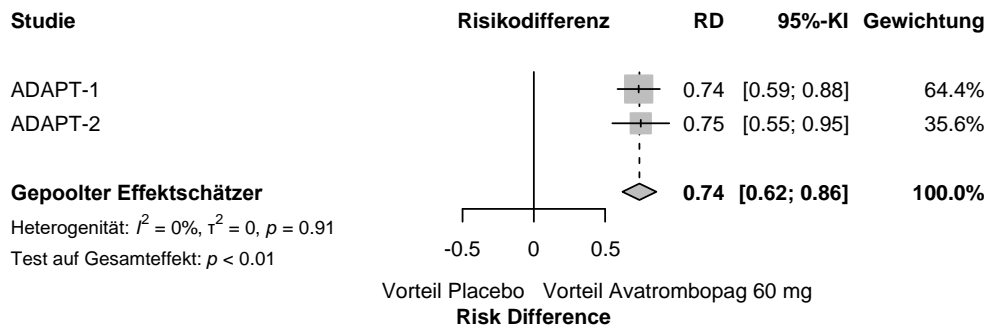
MELD-Score: > 14



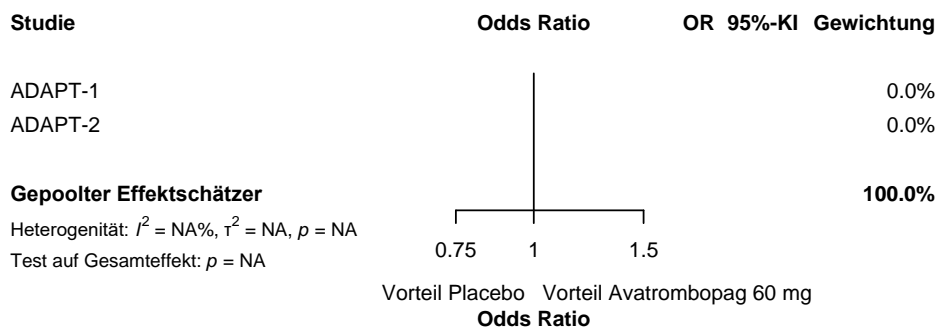
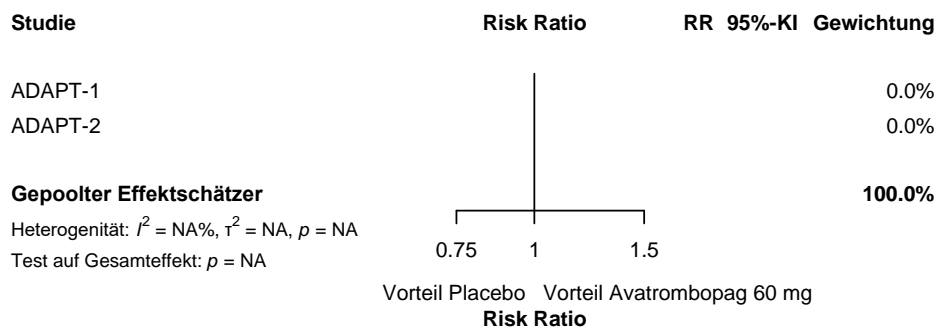
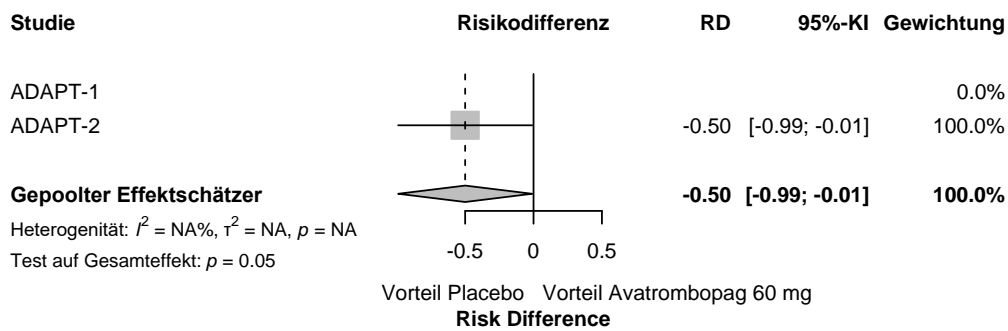
CTP-Stadium: A



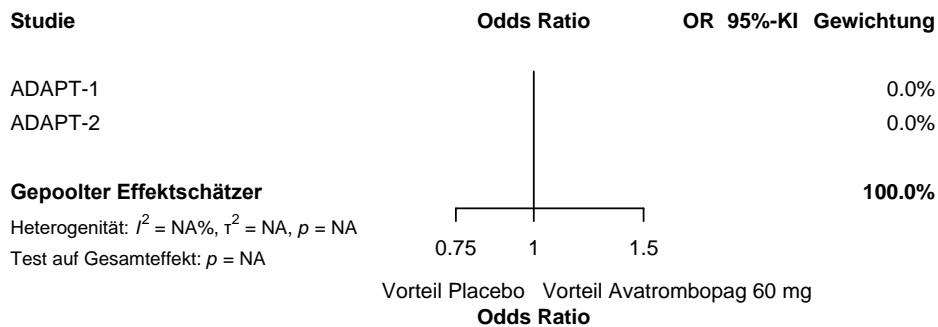
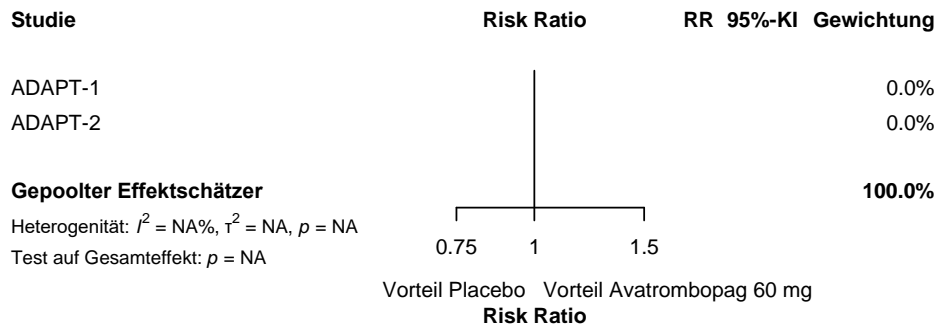
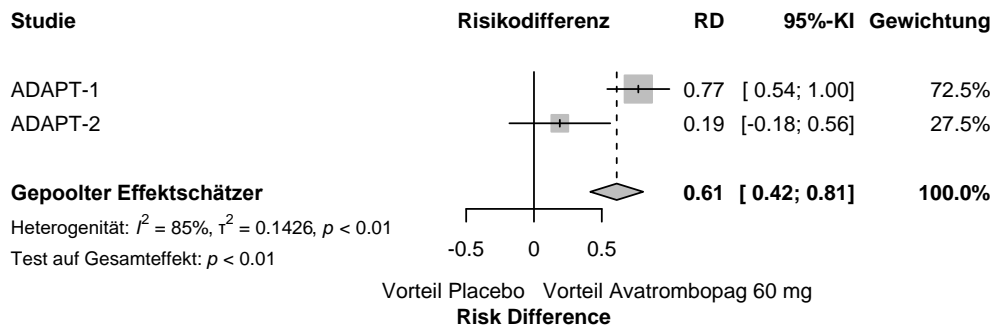
CTP-Stadium: B



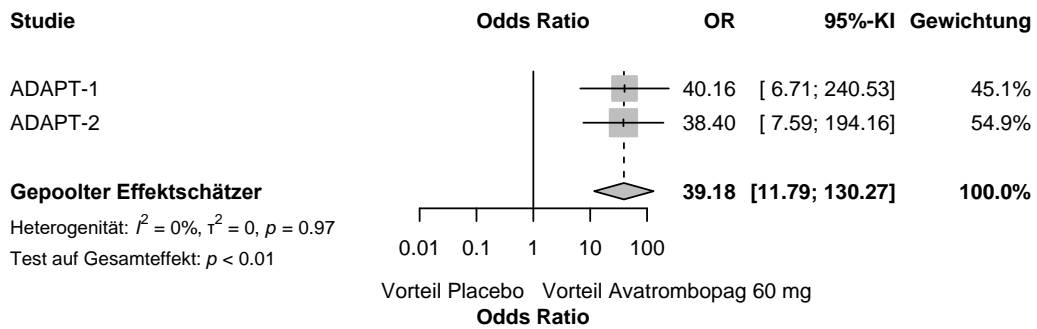
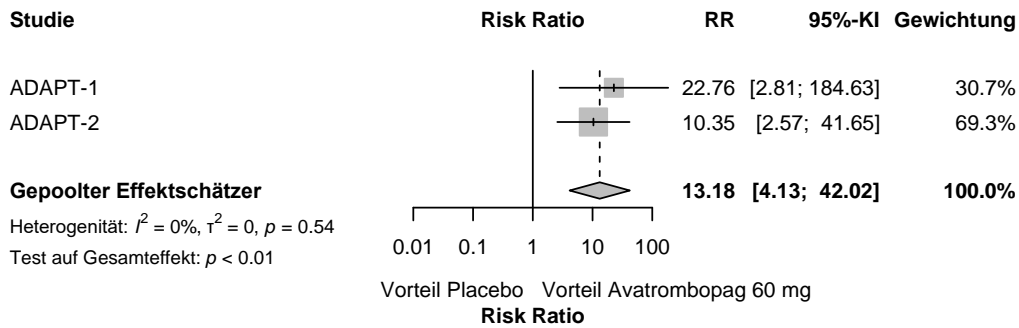
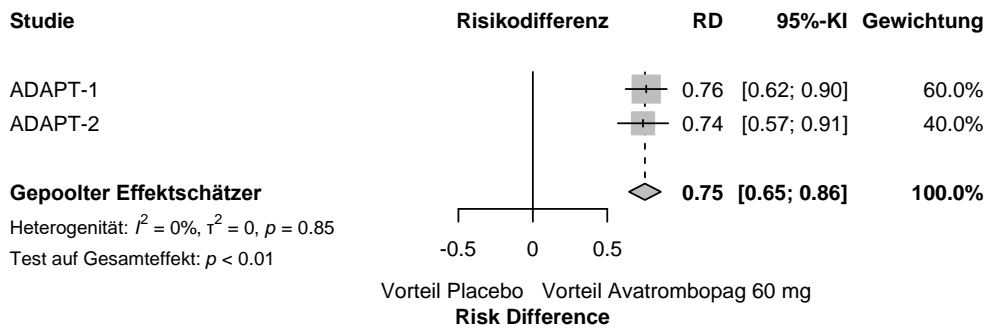
CTP-Stadium: C



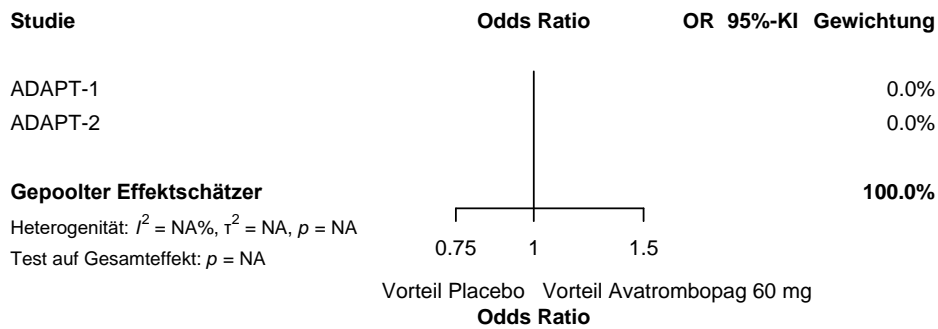
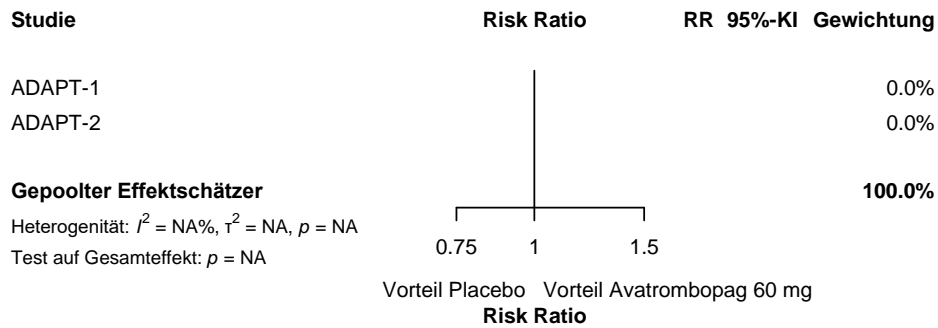
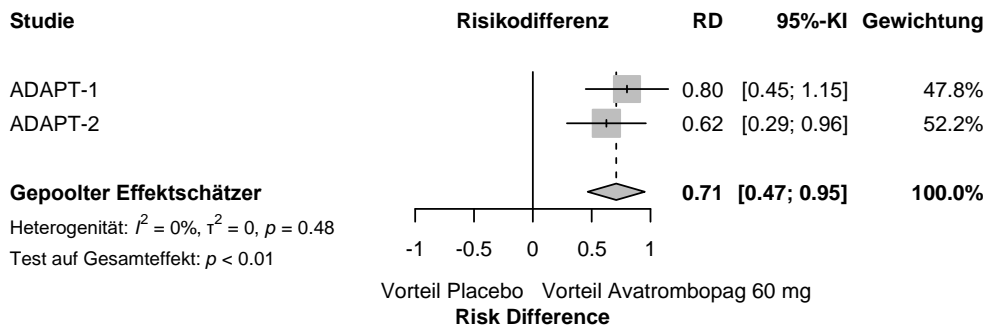
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



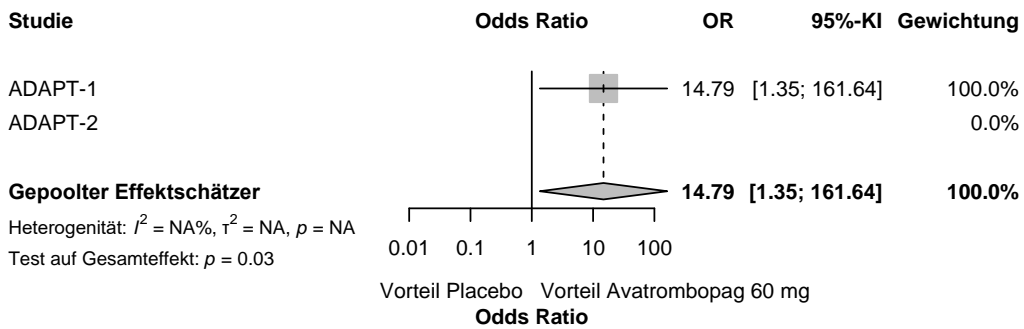
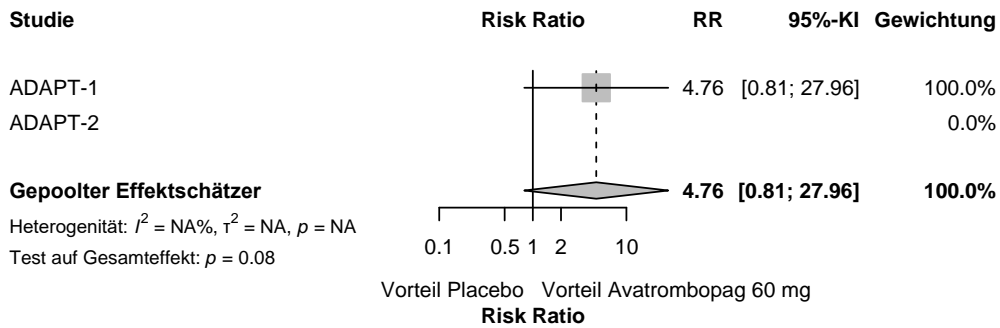
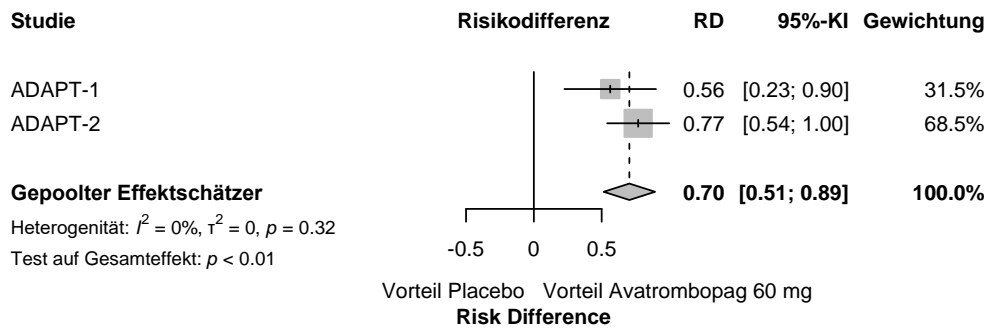
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



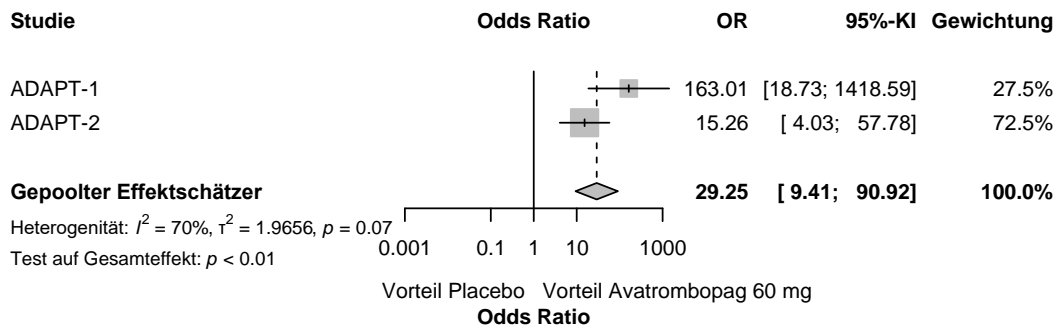
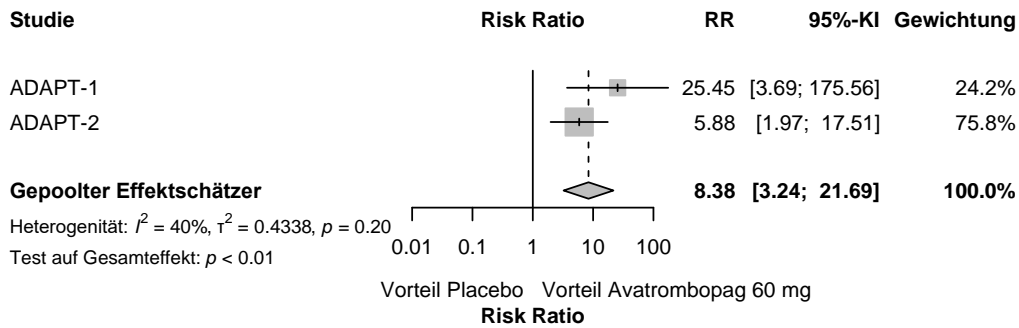
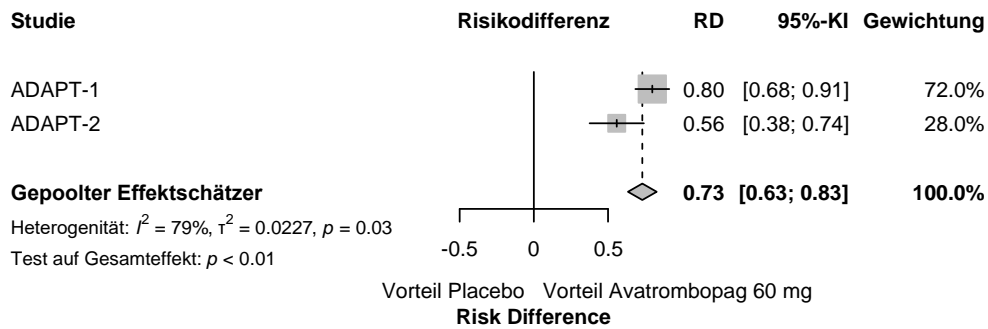
Krankheitsursache: NASH



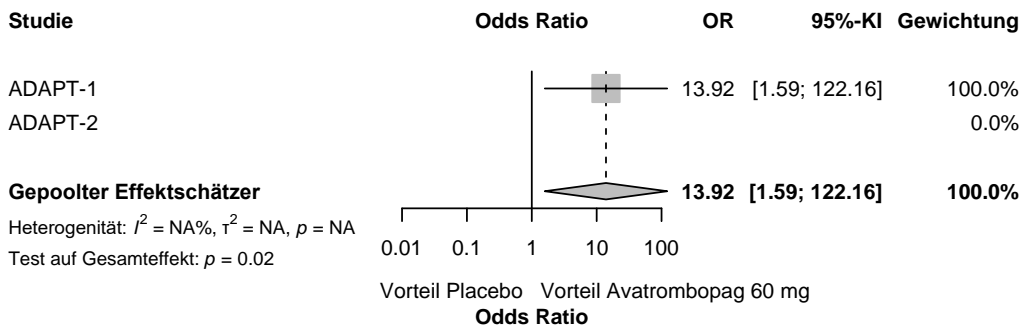
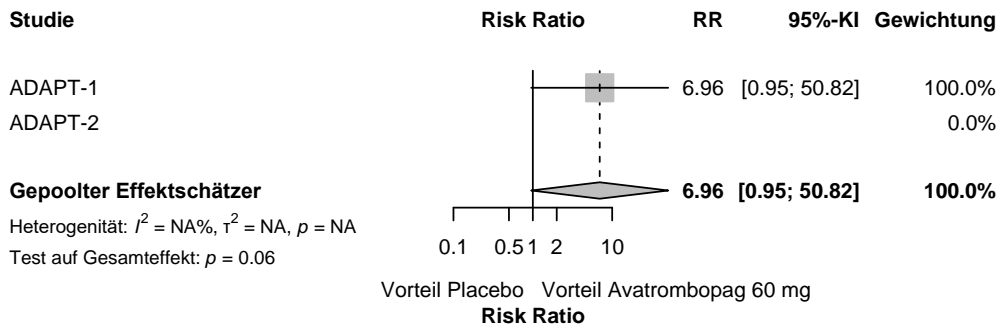
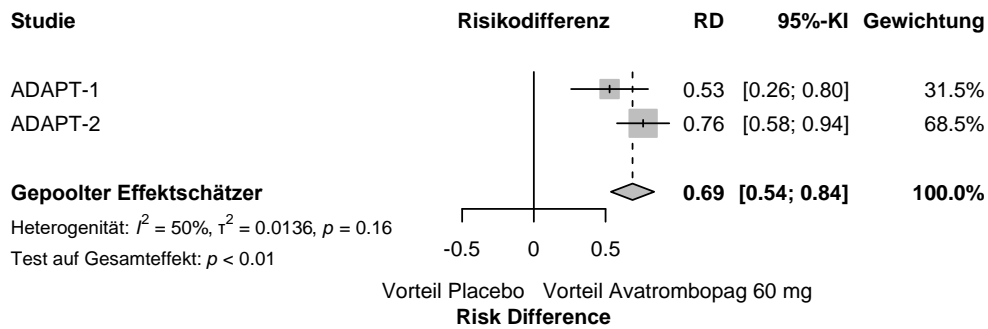
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein

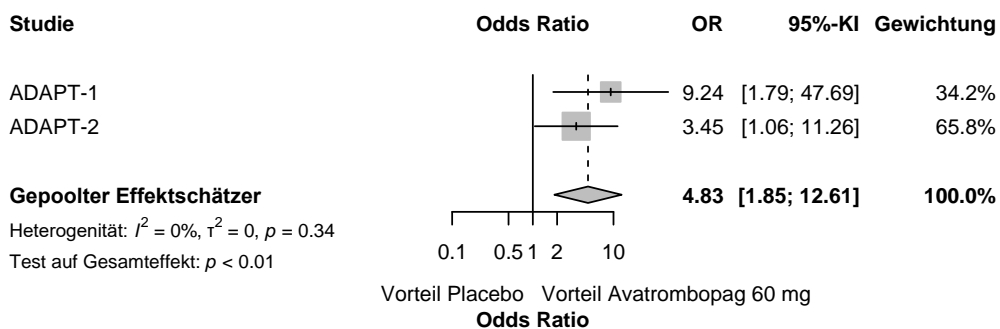
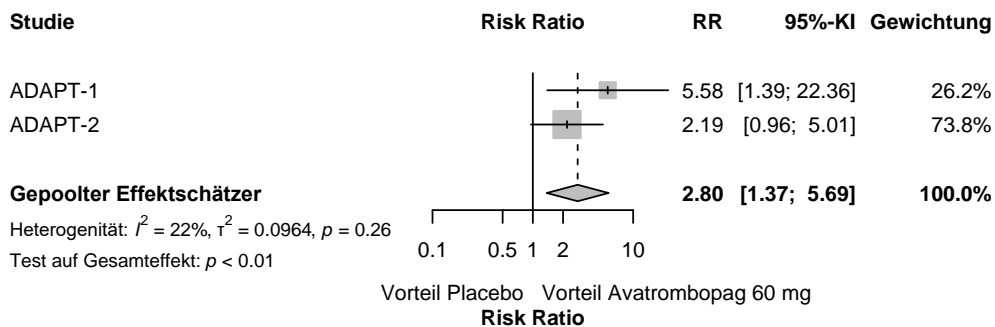
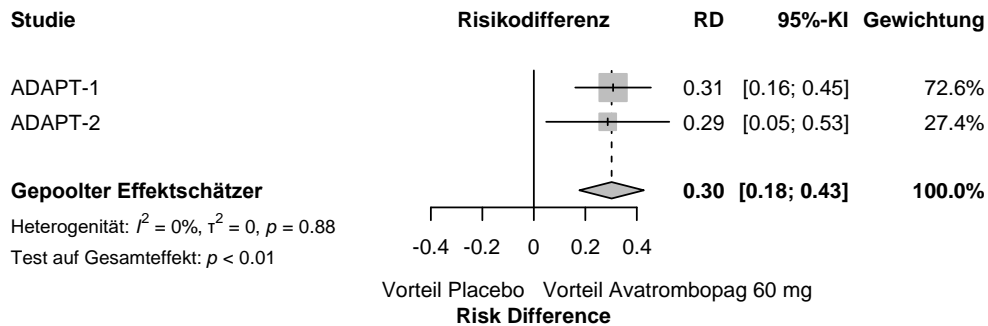


HCC-Status: ja

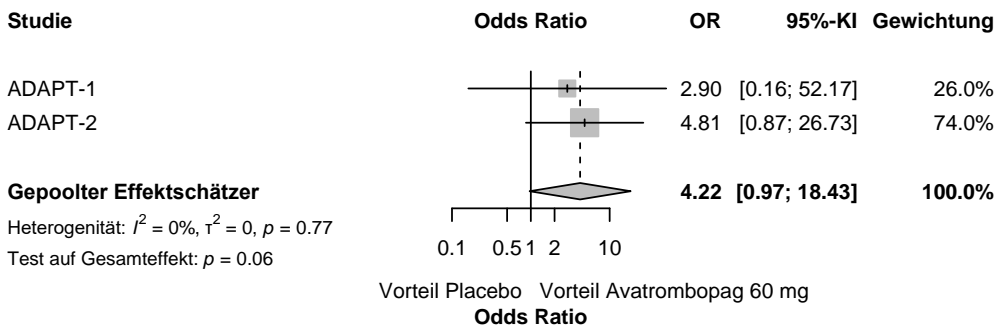
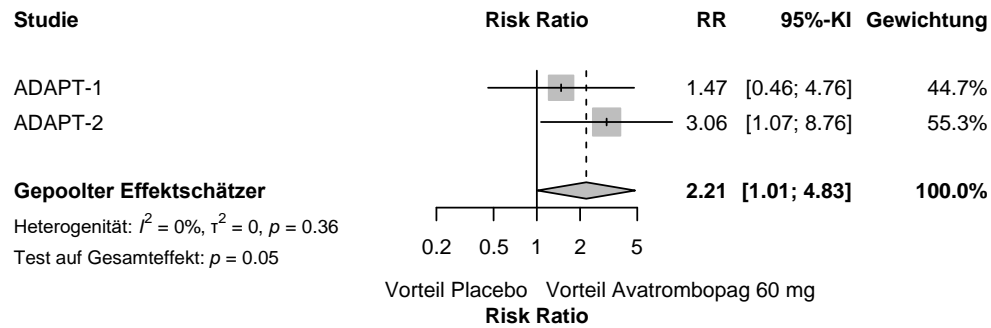
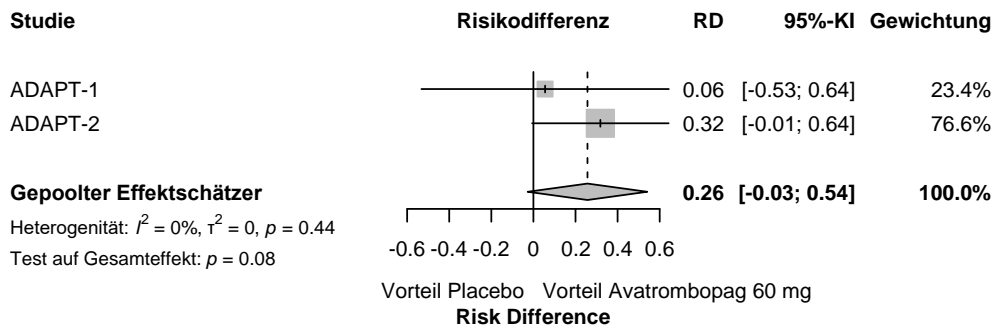


Visite 5, $\geq 50 \times 10^9/L$

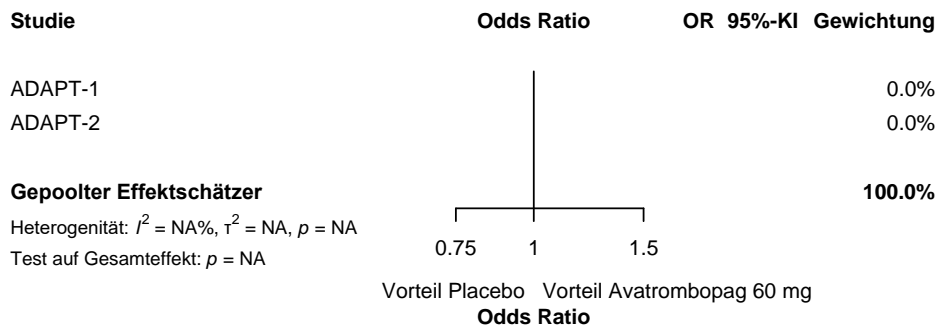
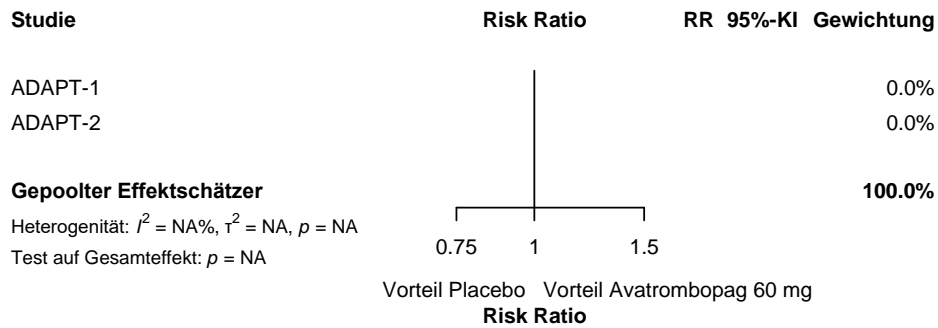
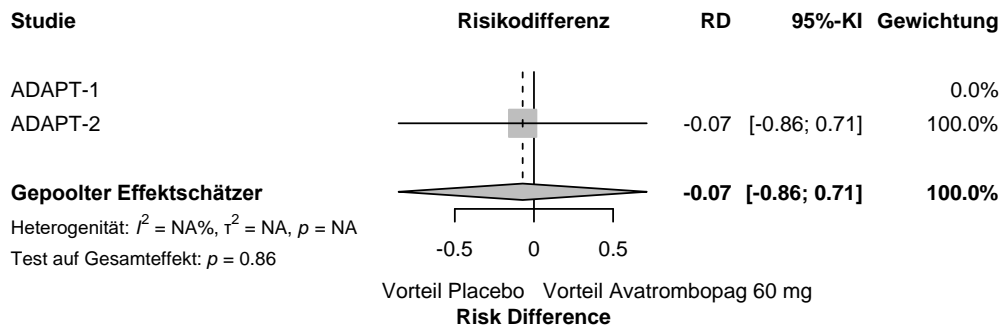
Alter: < 65 Jahre



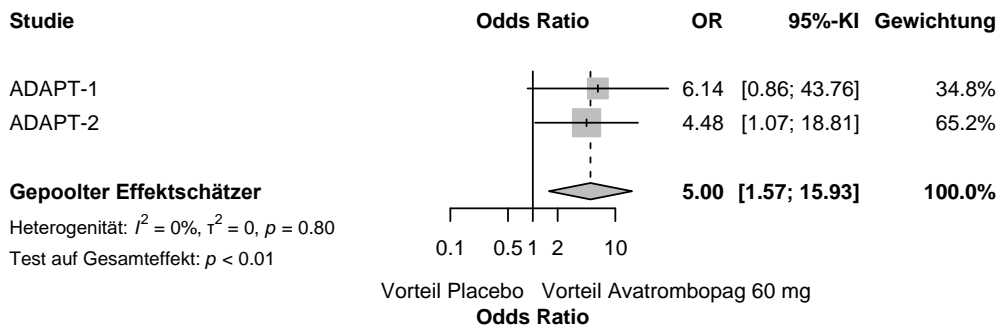
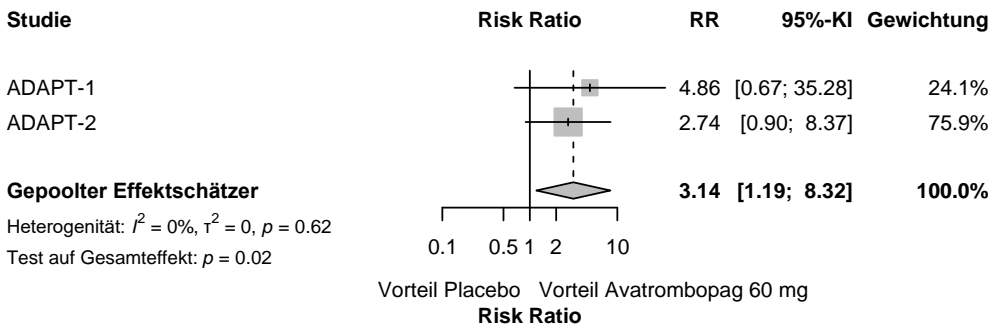
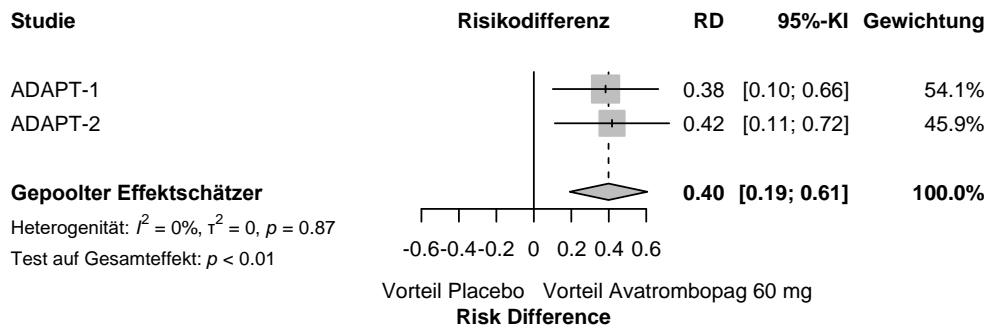
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



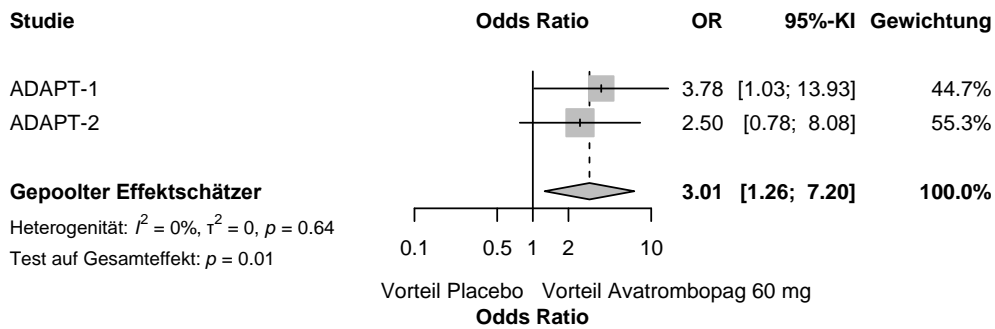
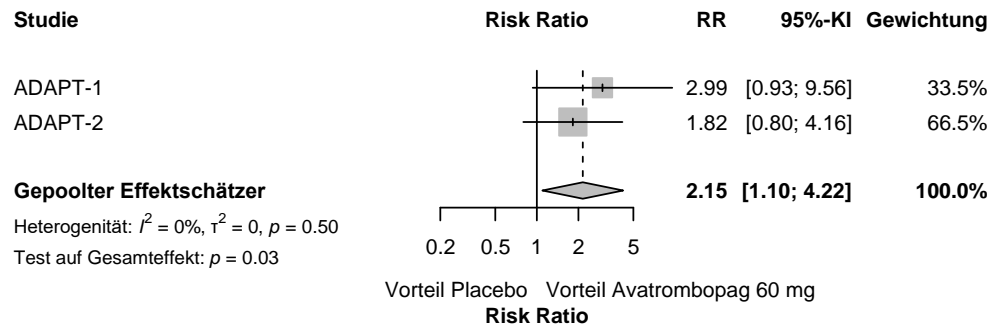
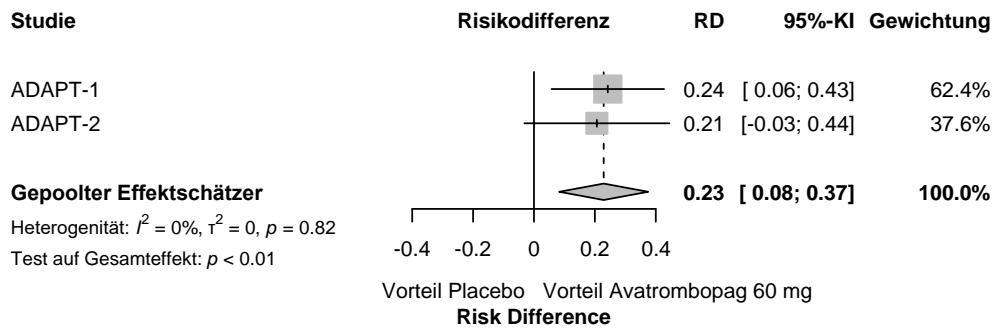
Alter: ≥ 75 Jahre



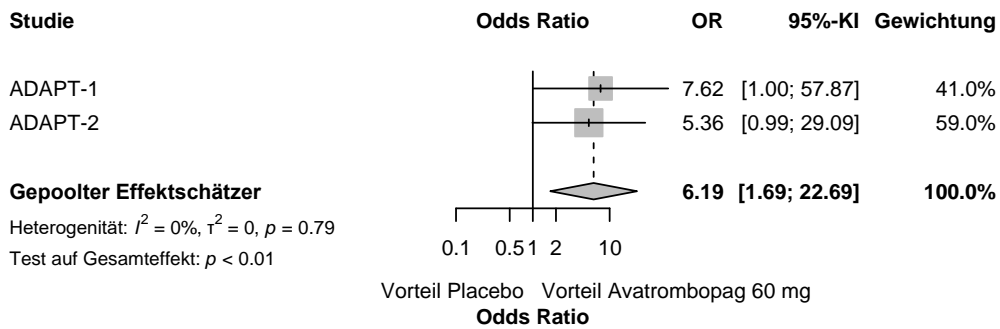
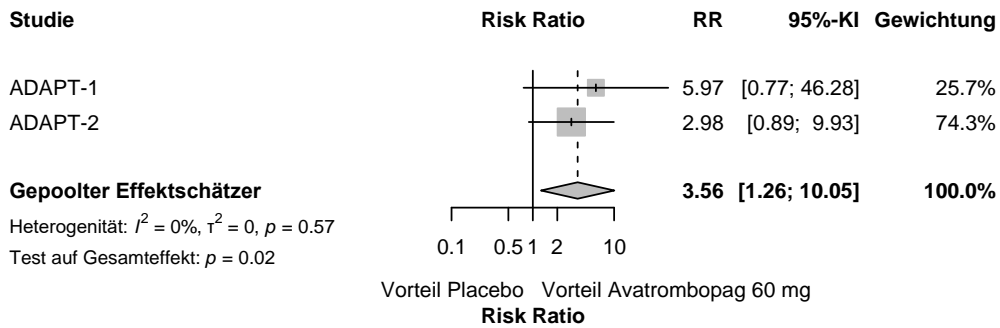
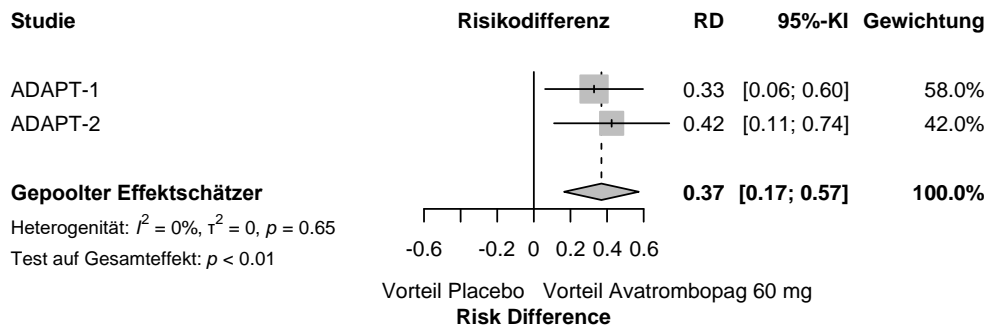
Geschlecht: weiblich



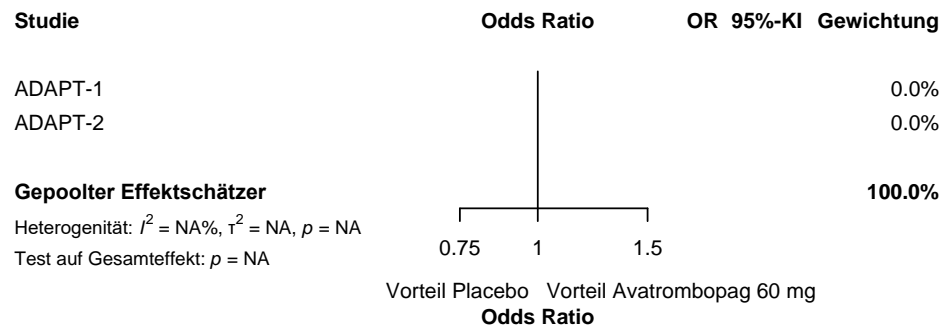
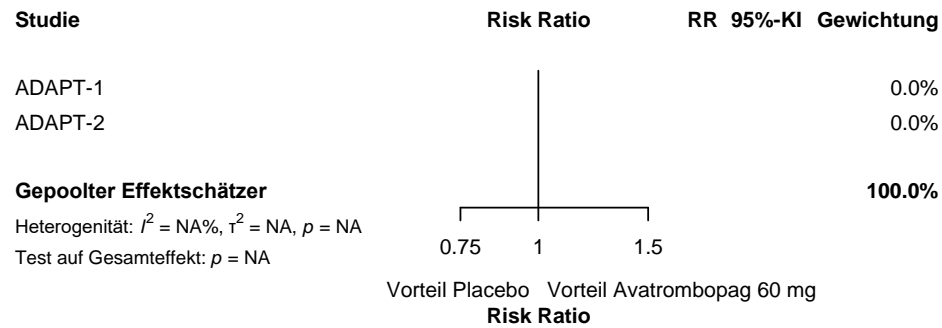
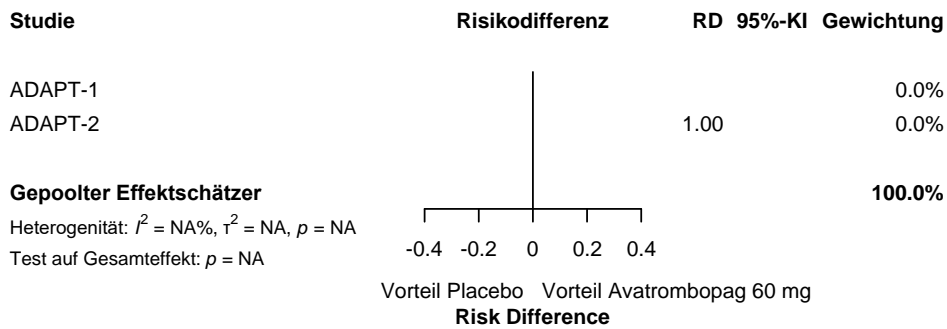
Geschlecht: männlich



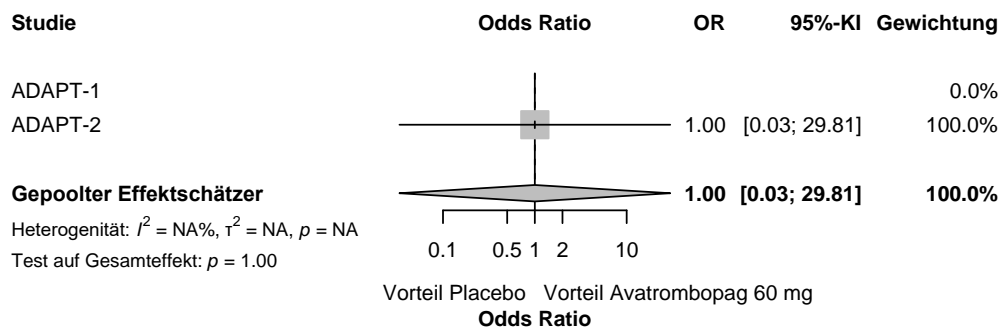
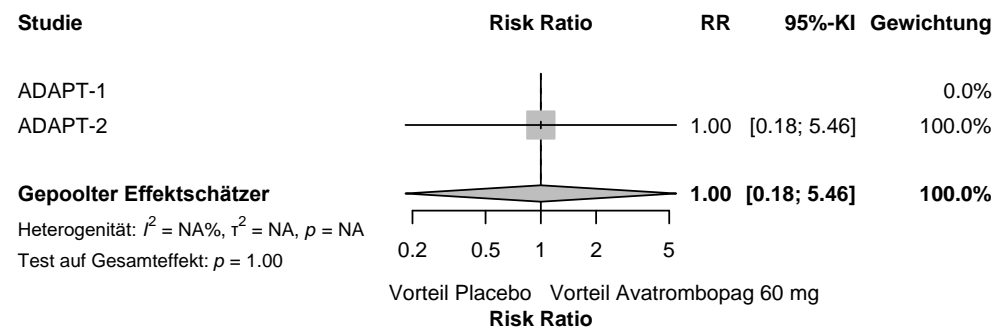
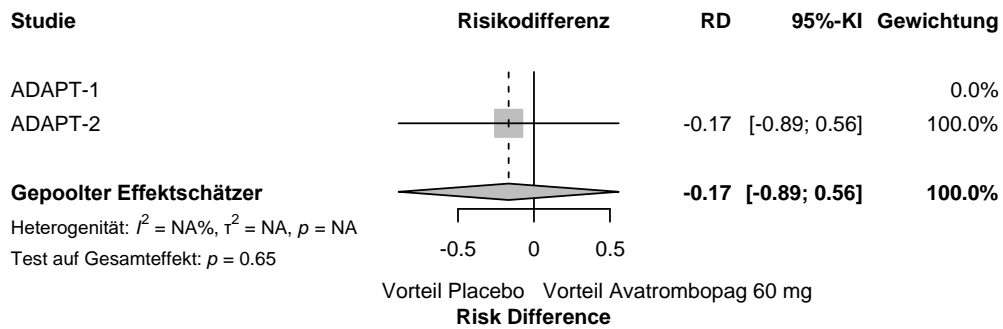
Ethnie: asiatisch



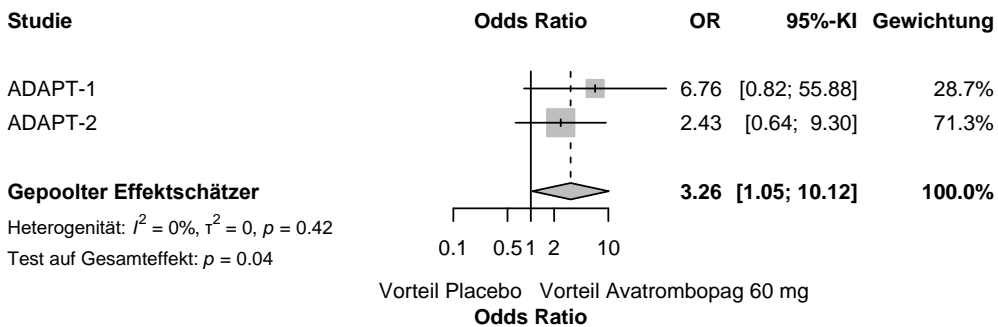
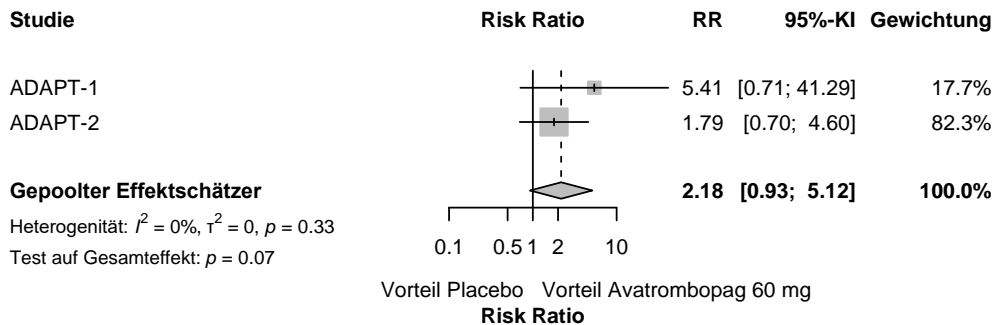
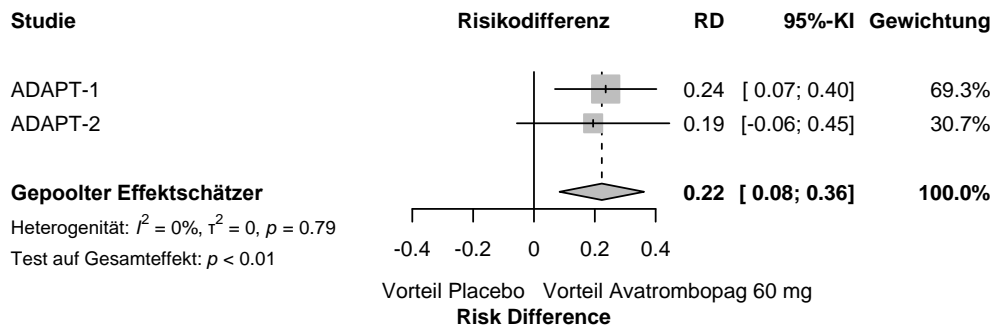
Ethnie: schwarz



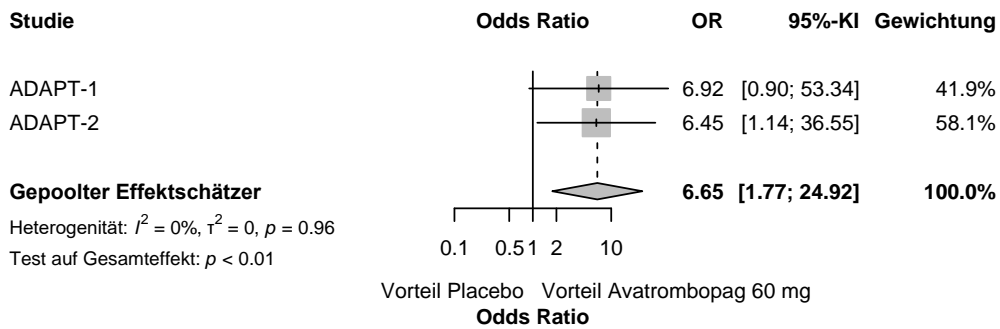
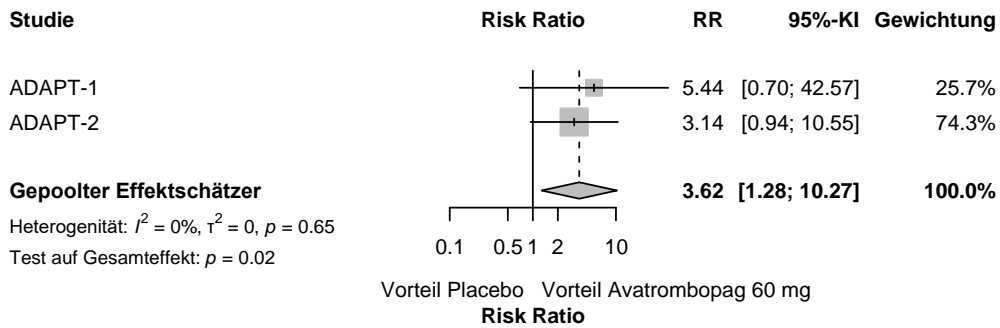
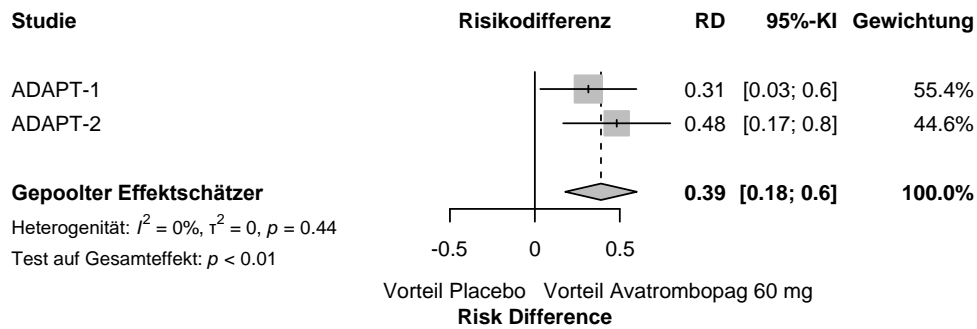
Ethnie: andere



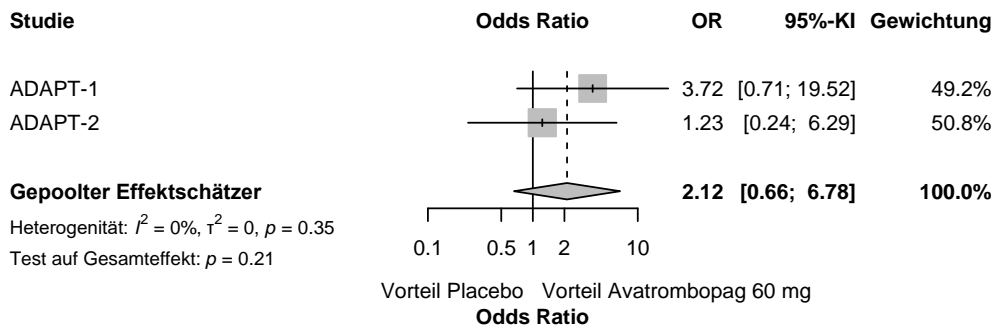
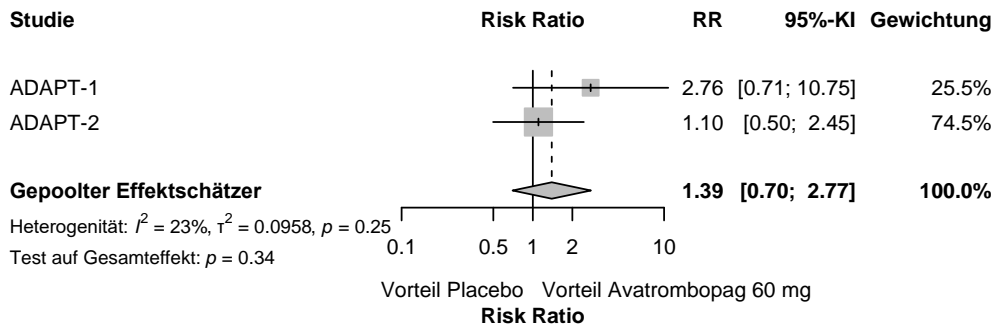
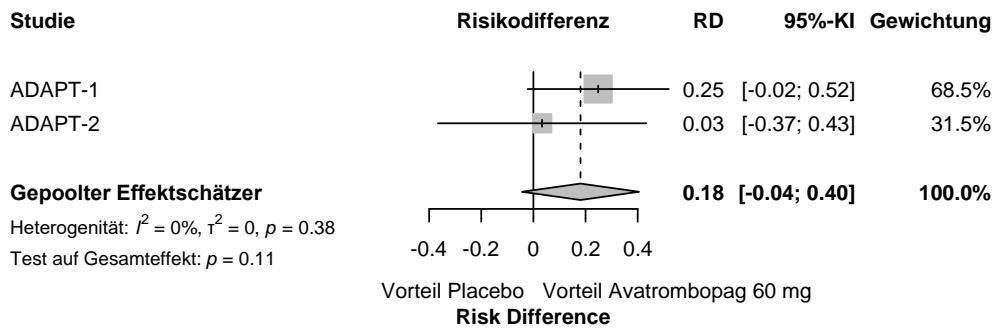
Ethnie: weiß



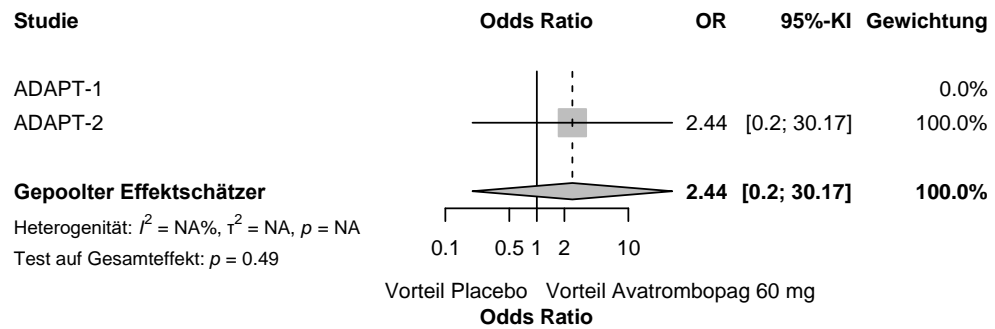
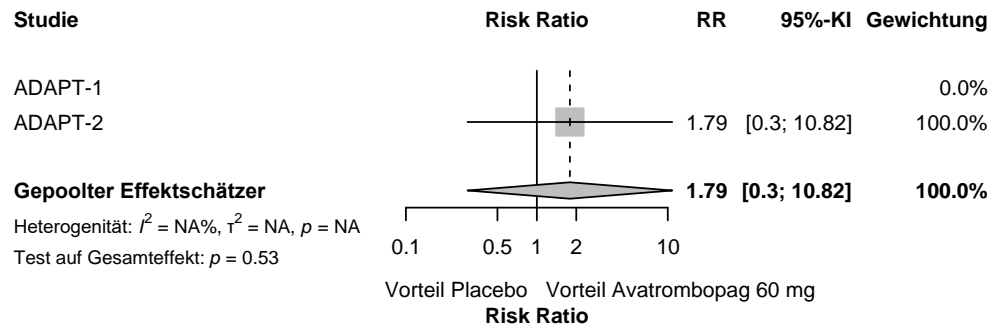
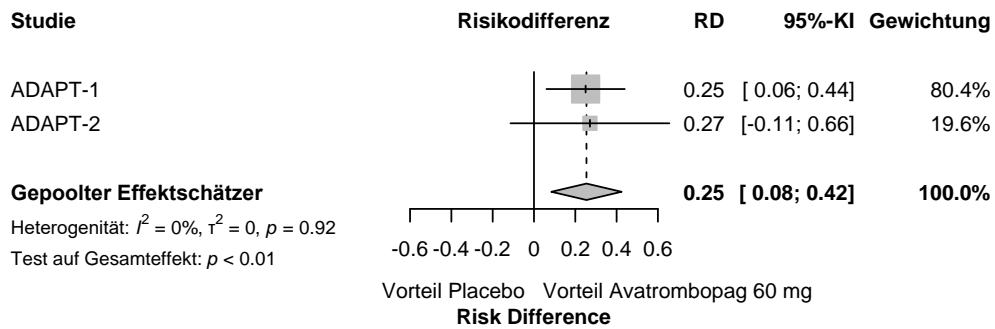
Region: Ostasien



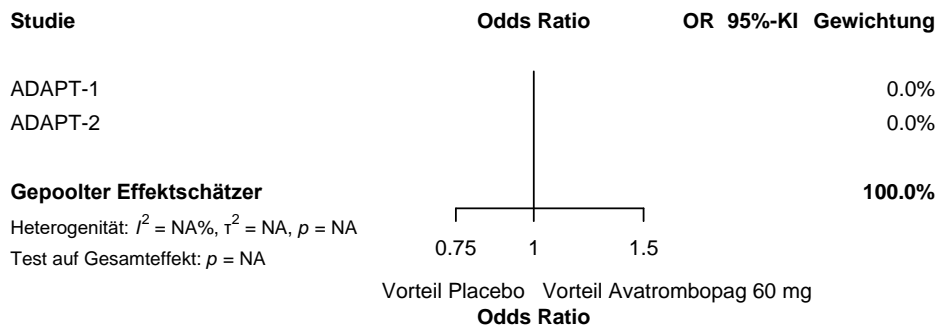
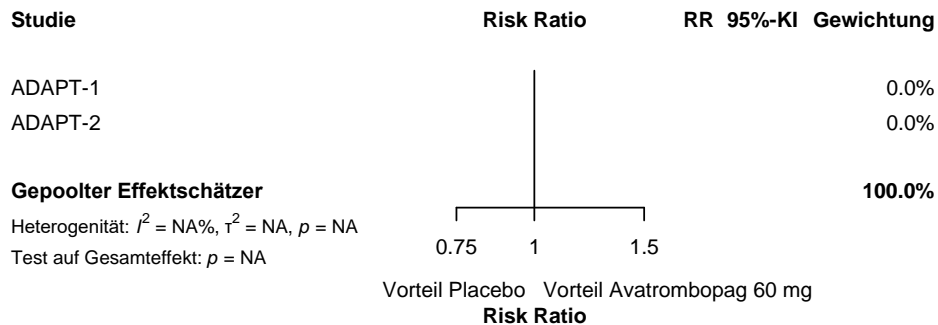
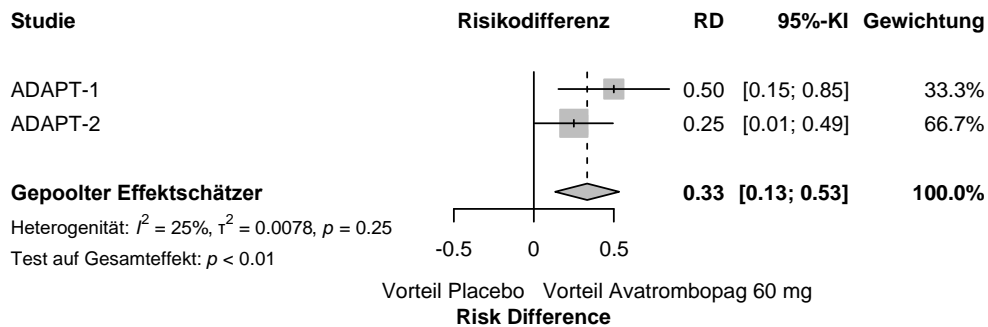
Region: Europa



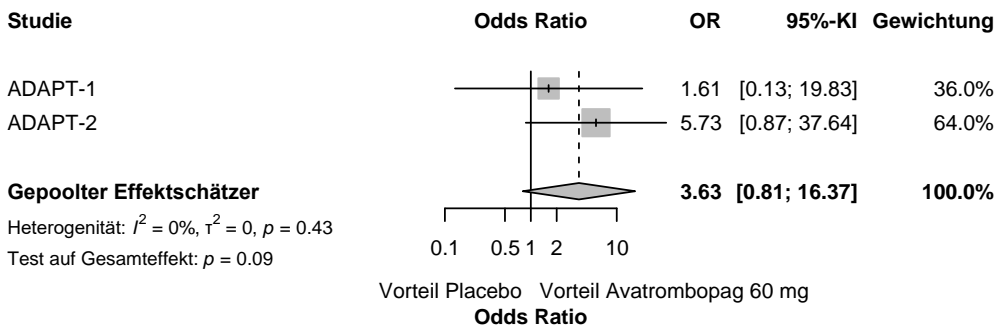
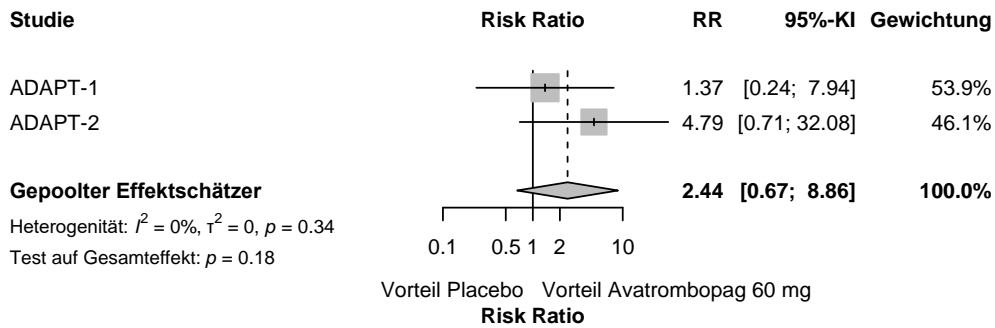
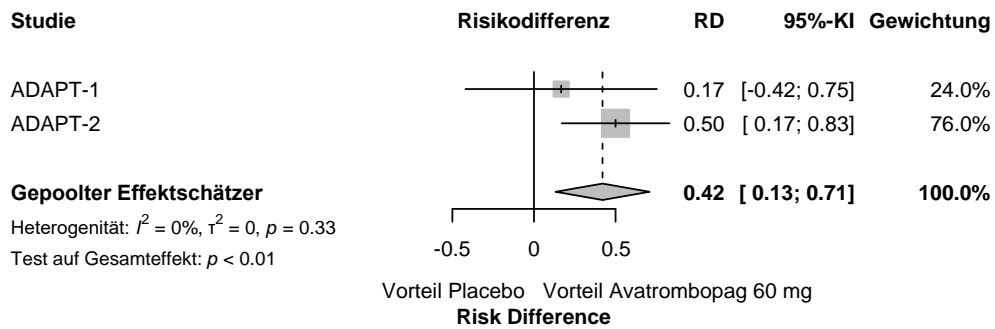
Region: Nordamerika



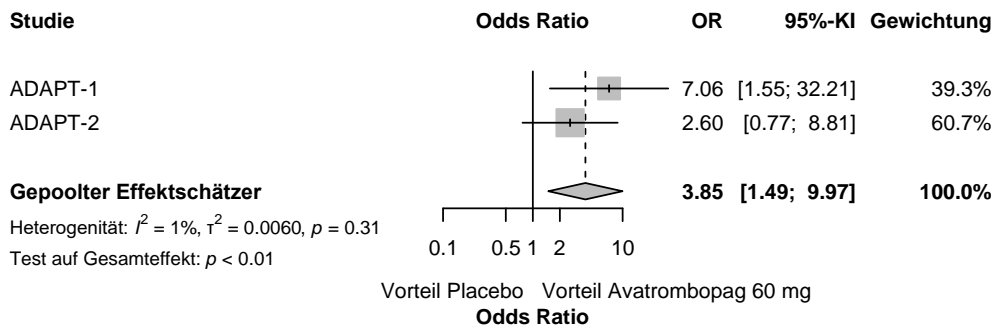
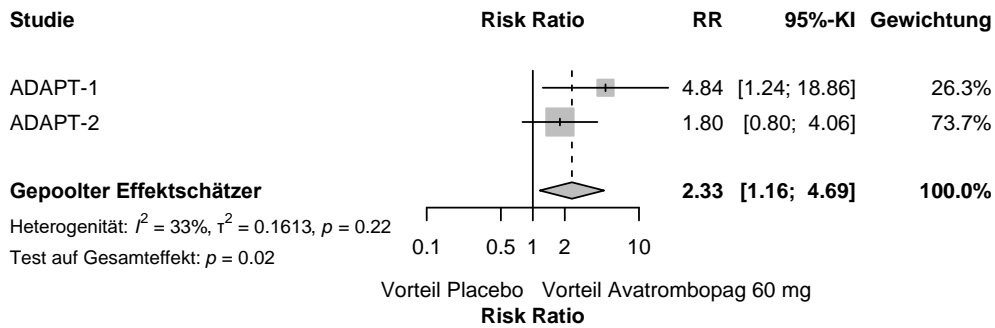
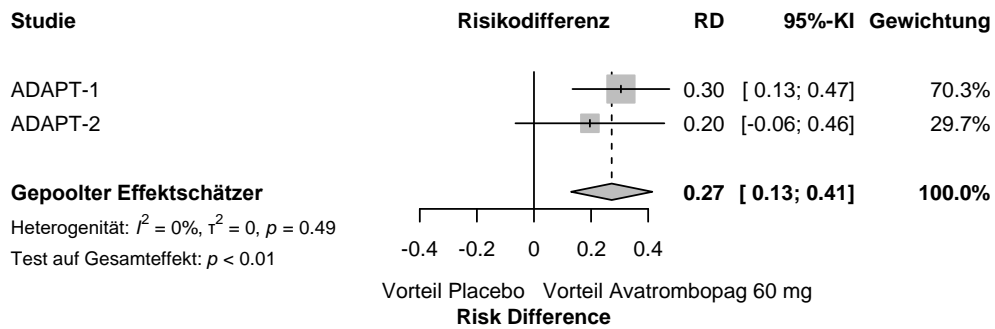
Region: Rest der Welt



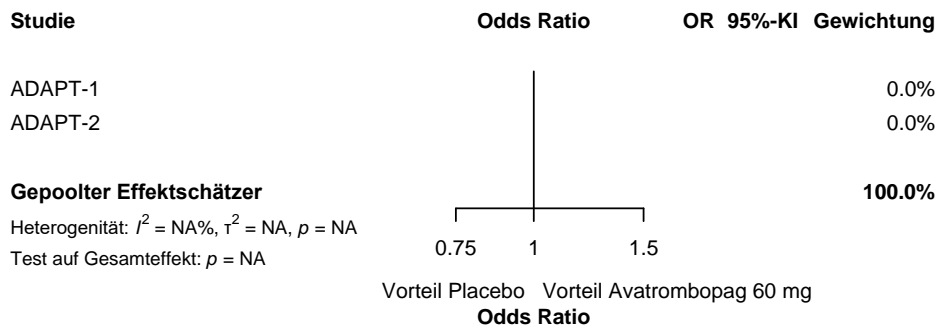
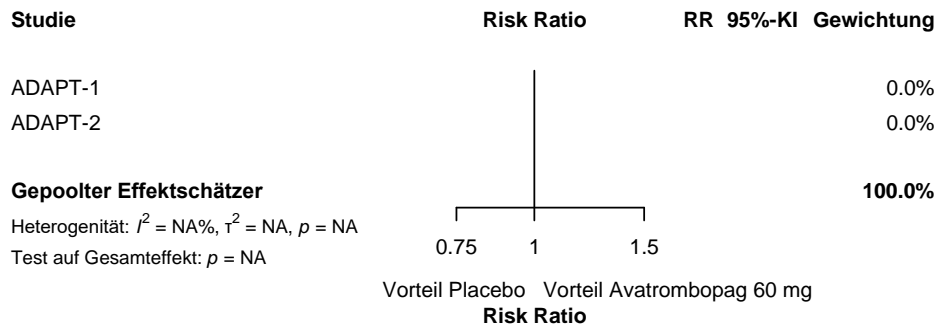
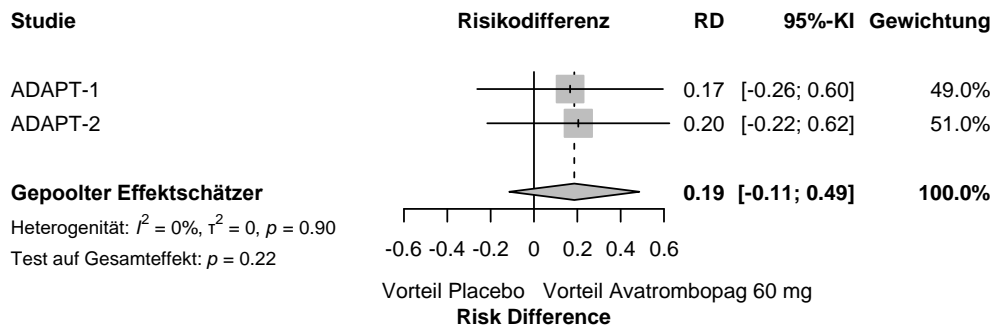
Blutungsrisiko: hoch



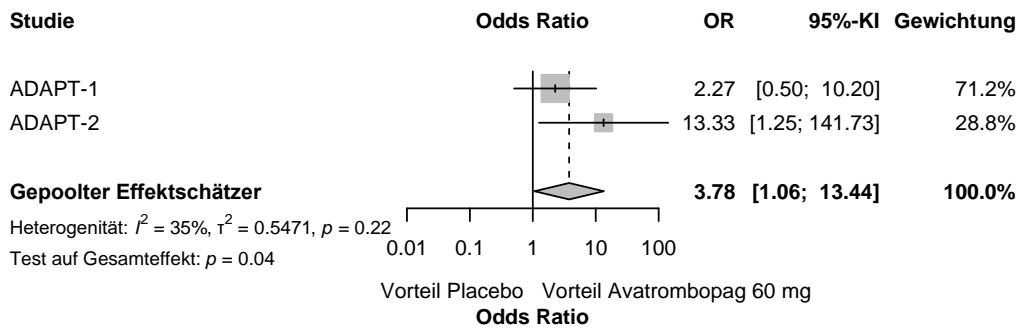
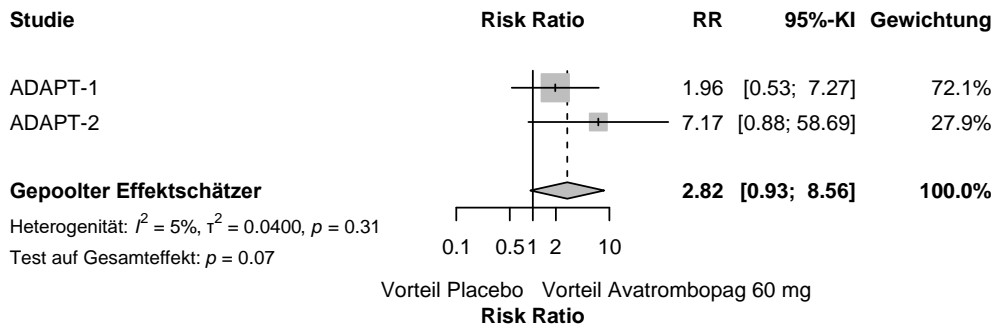
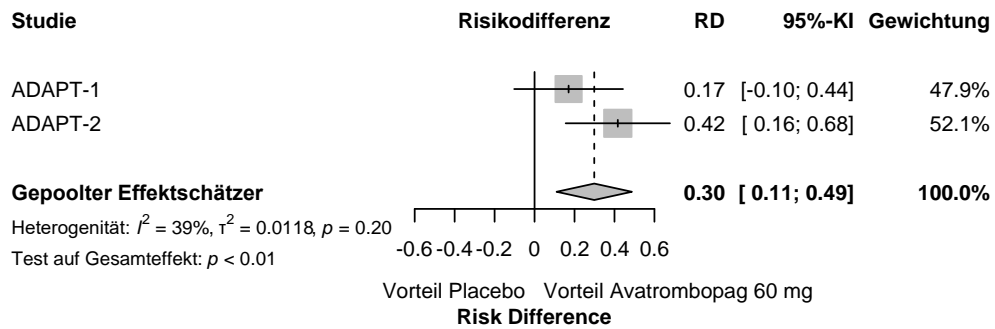
Blutungsrisiko: niedrig



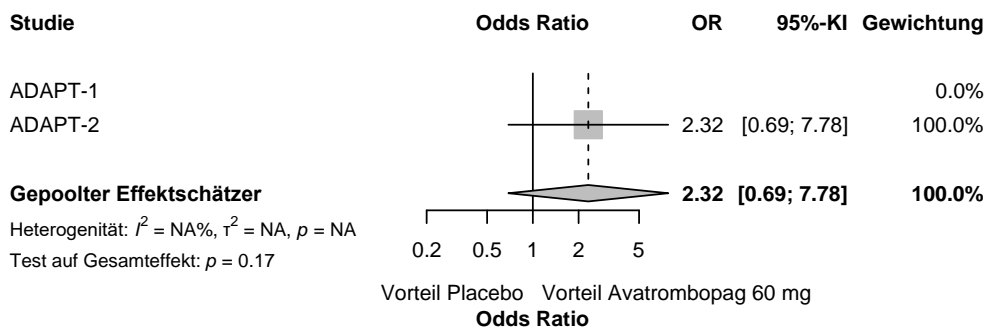
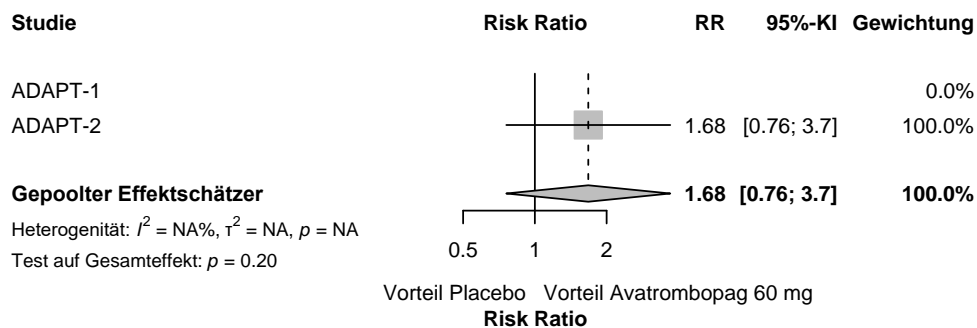
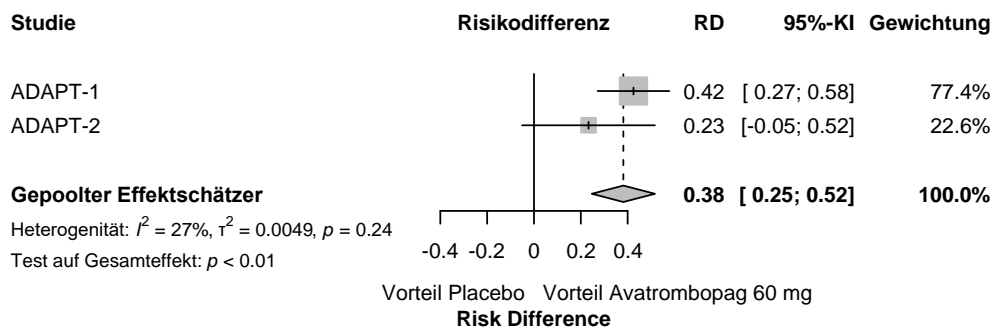
Blutungsrisiko: mittel



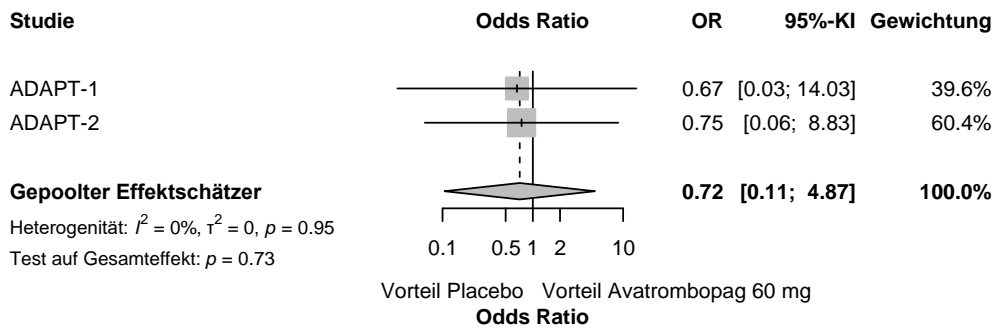
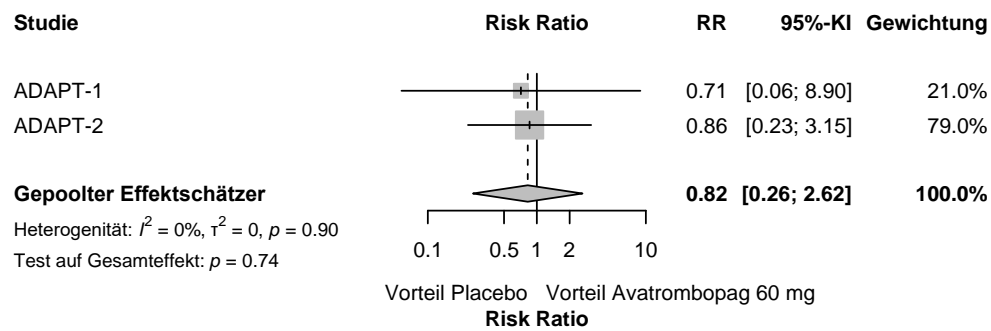
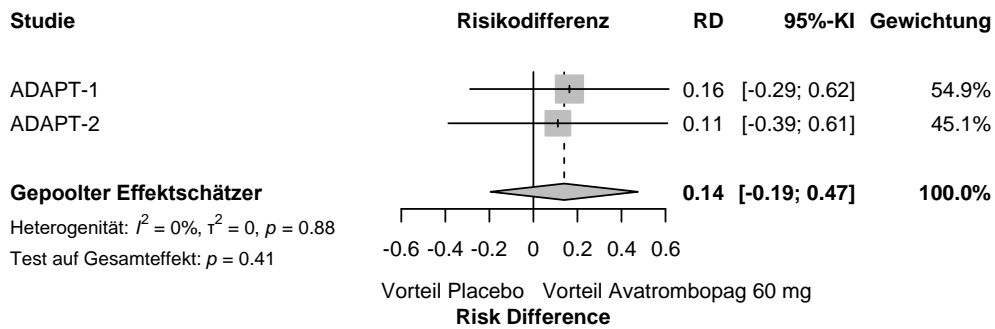
MELD-Score: < 10



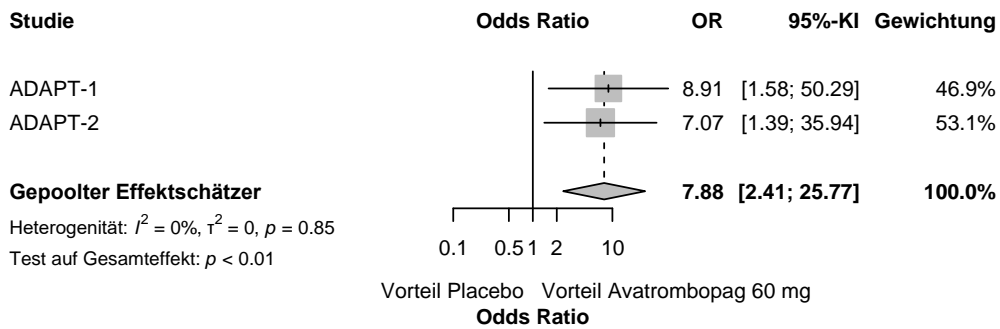
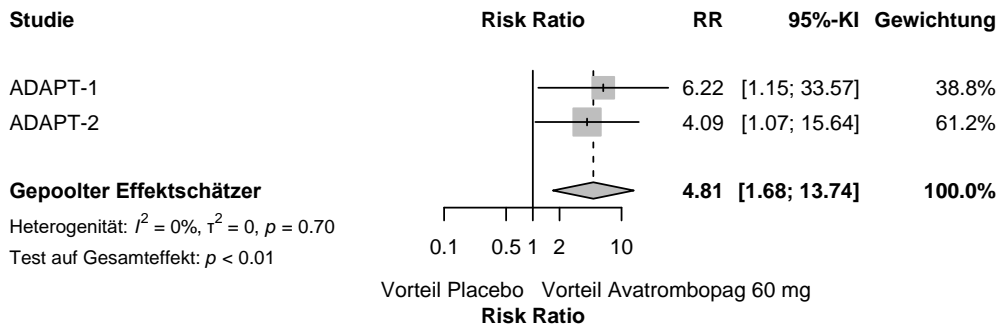
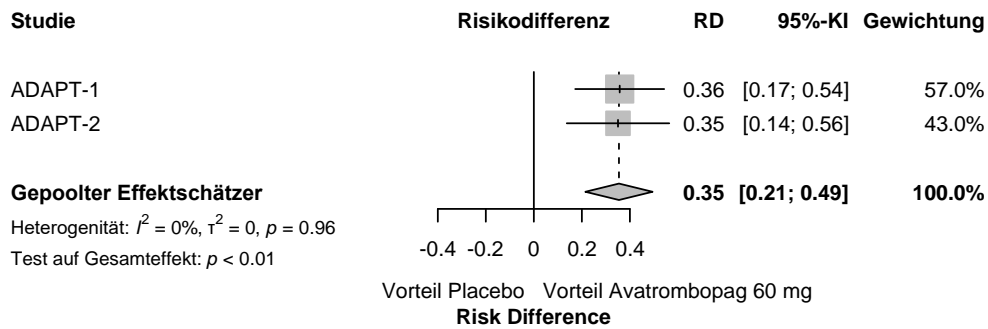
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



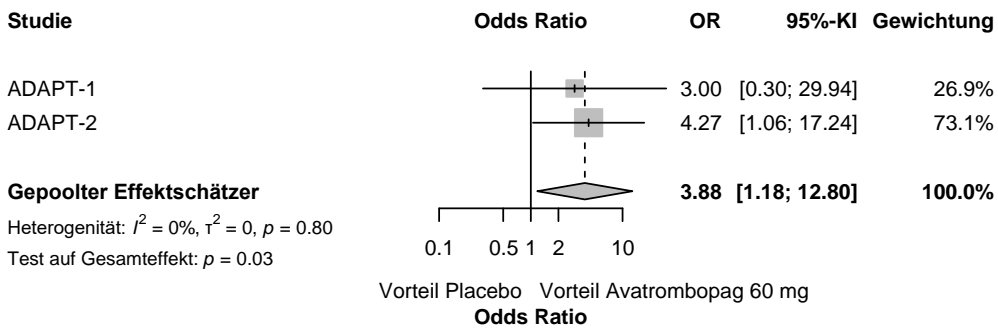
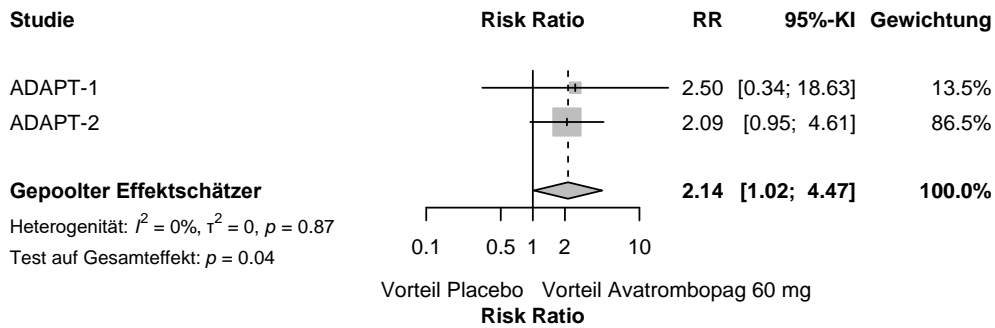
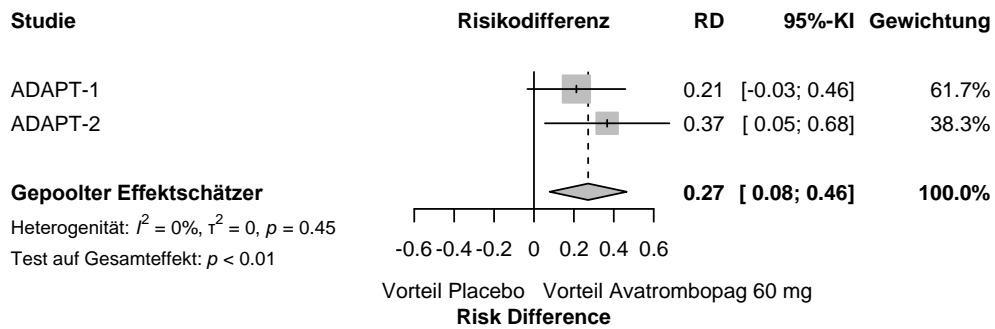
MELD-Score: > 14



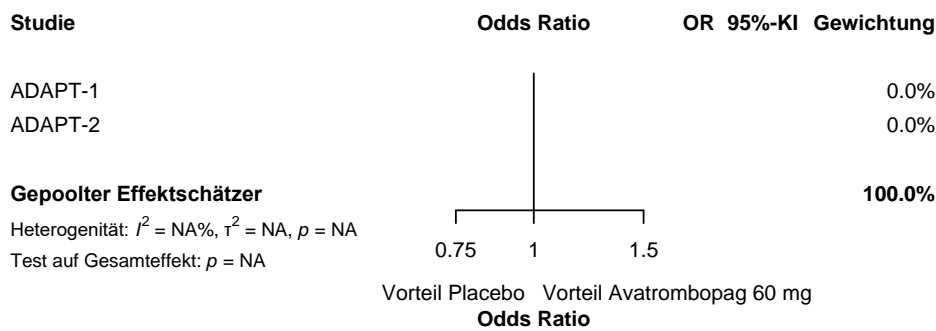
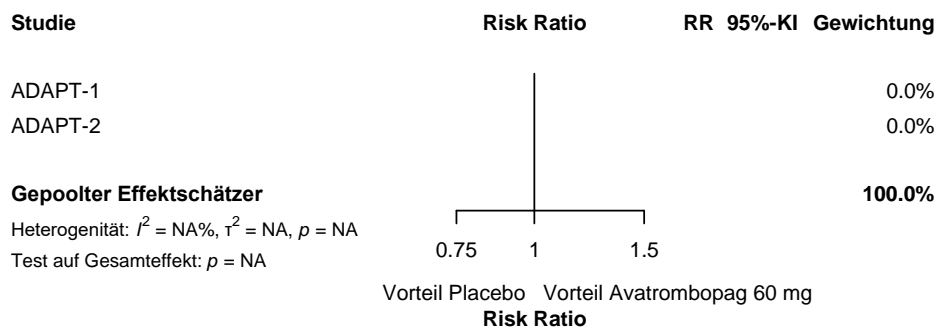
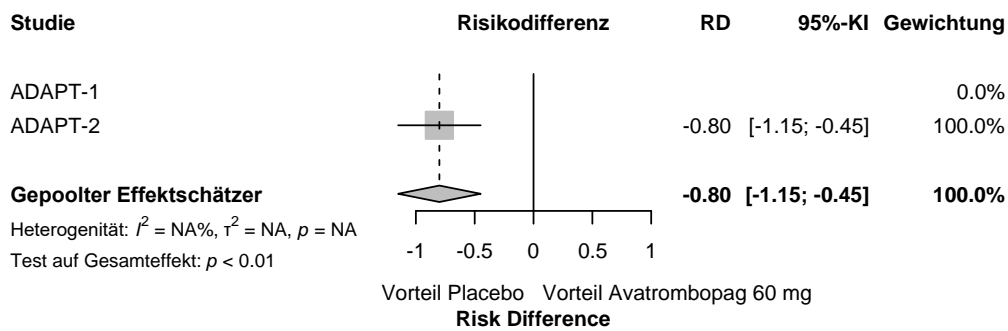
CTP-Stadium: A



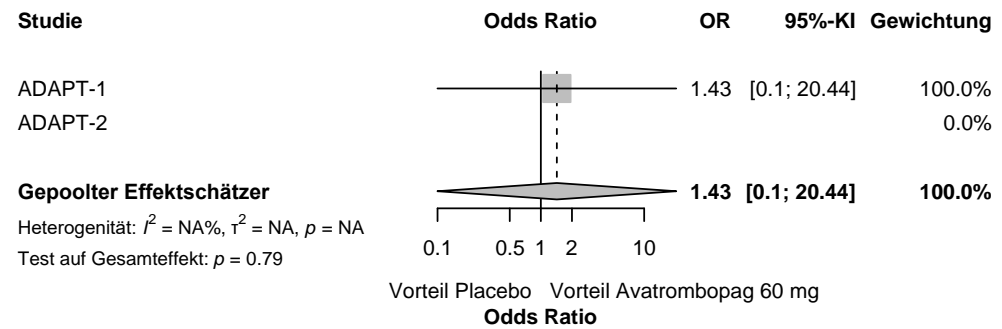
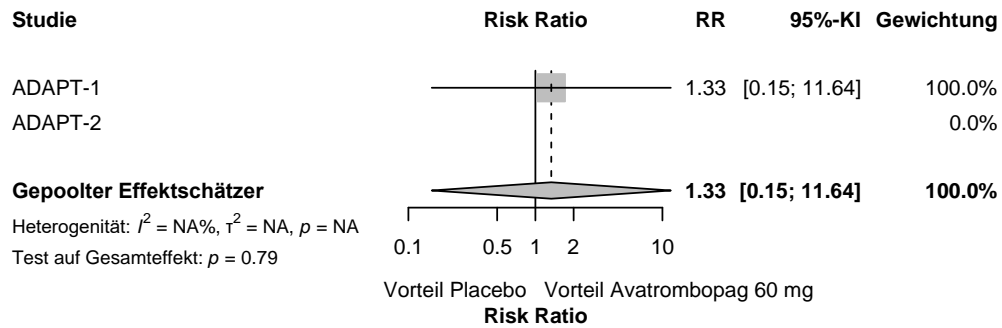
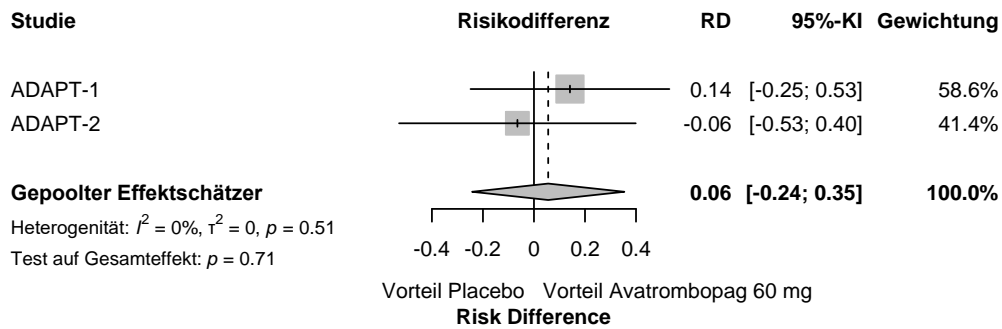
CTP-Stadium: B



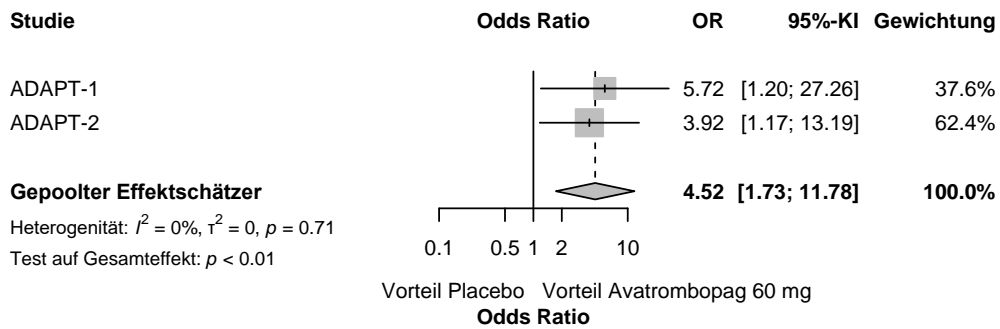
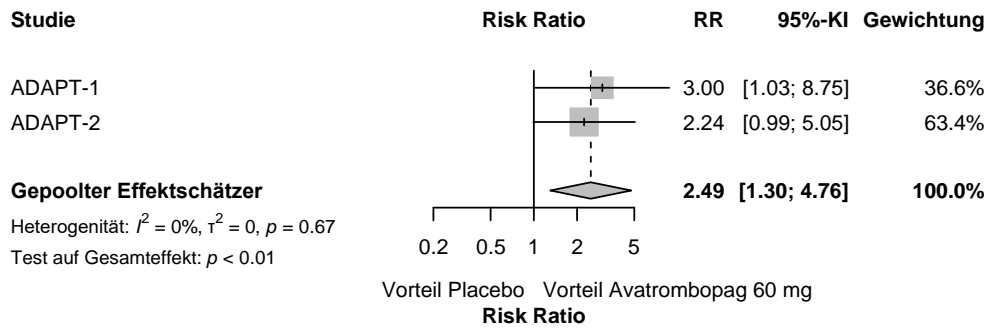
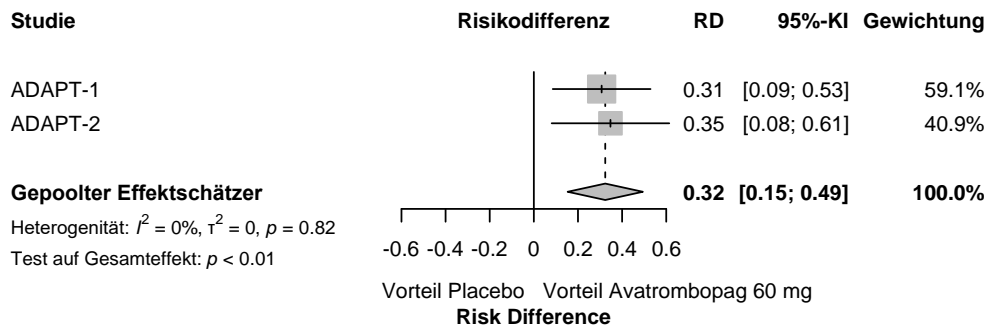
CTP-Stadium: C



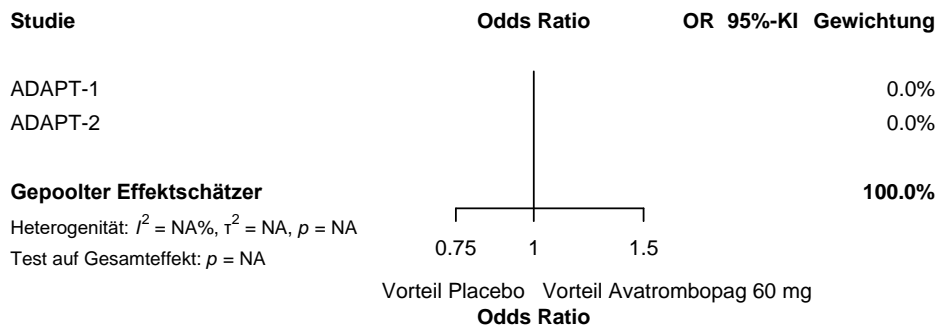
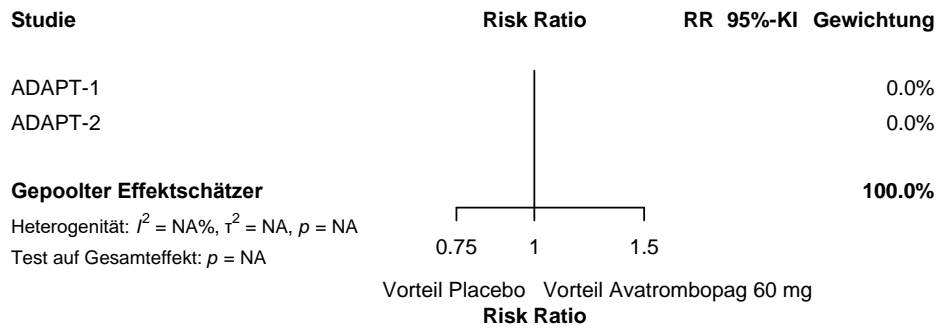
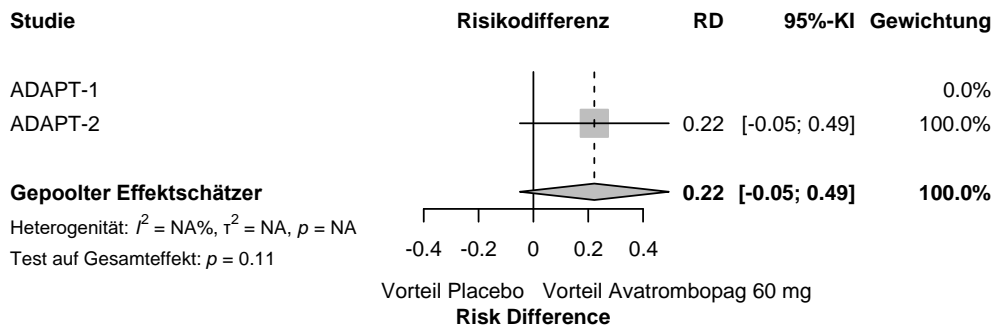
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



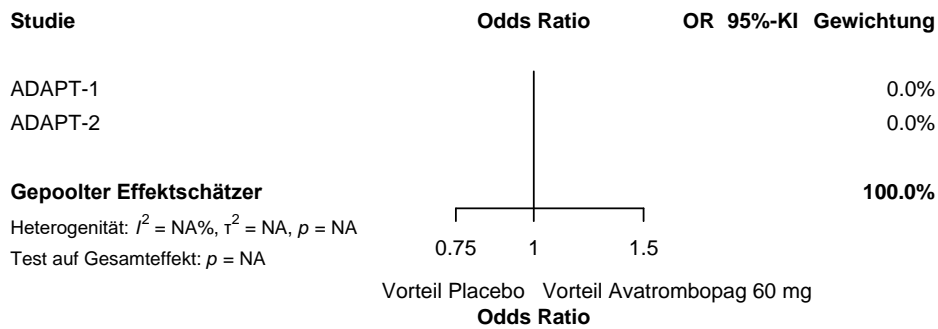
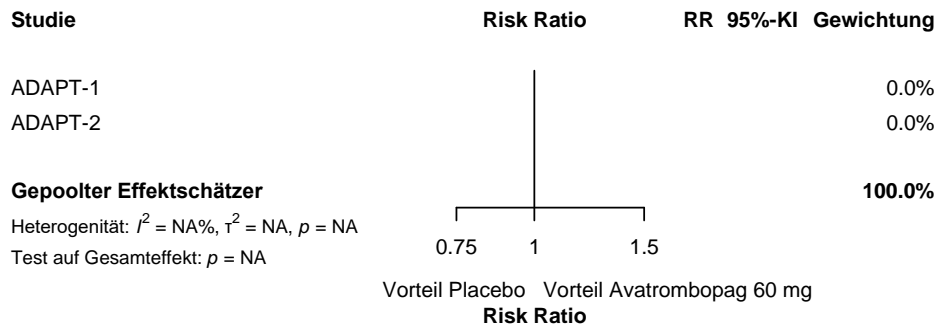
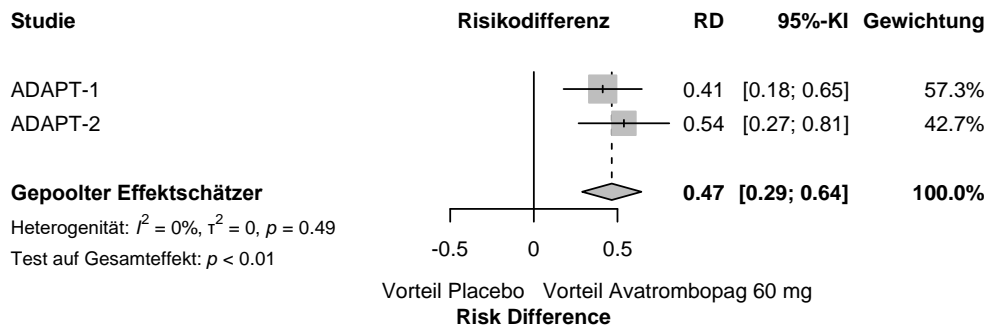
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



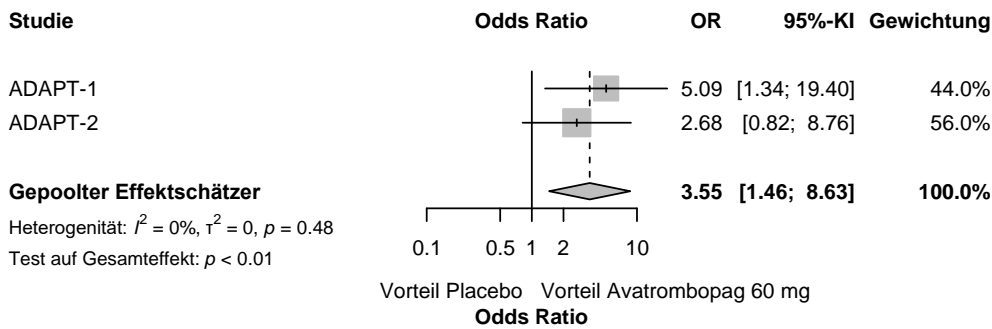
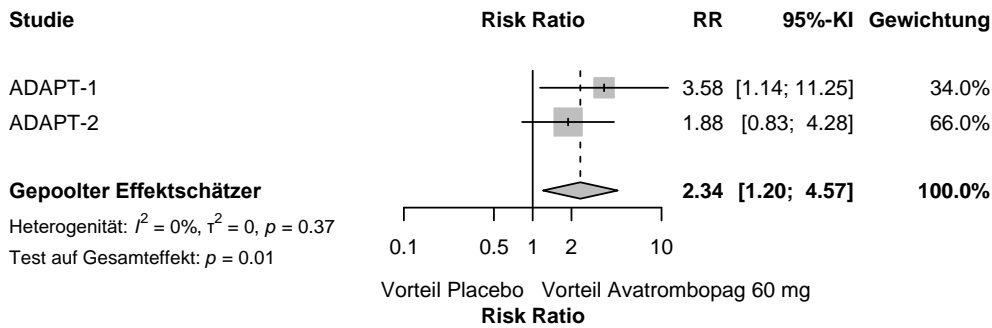
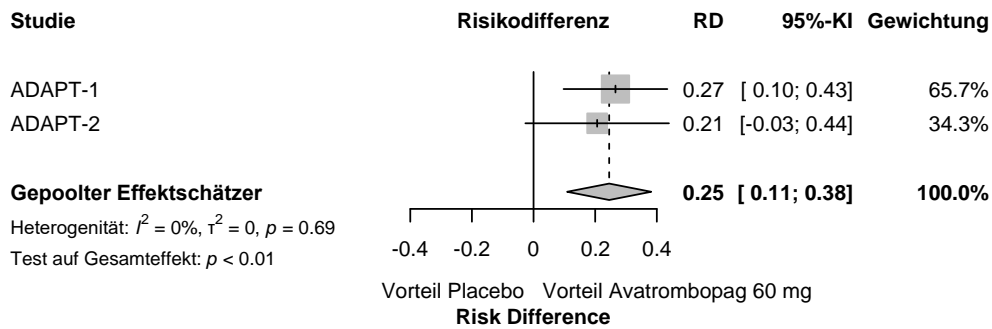
Krankheitsursache: NASH



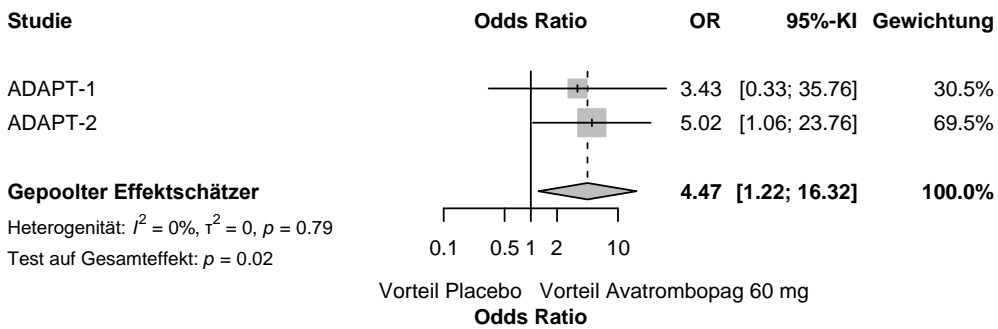
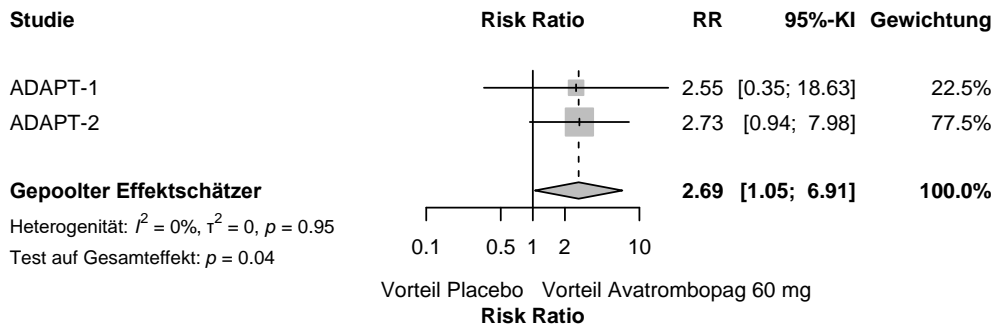
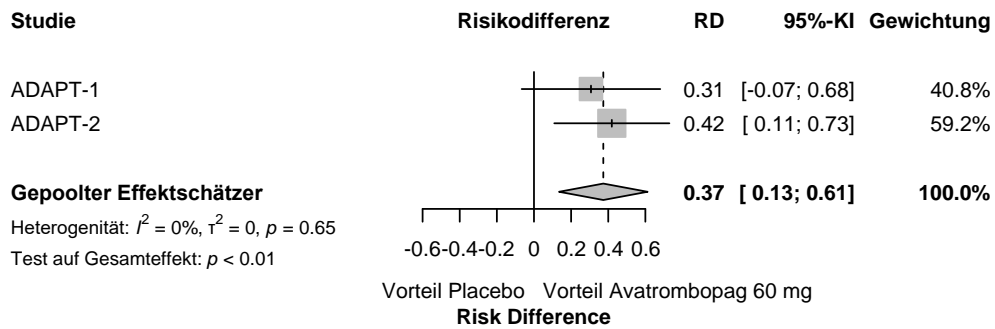
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein

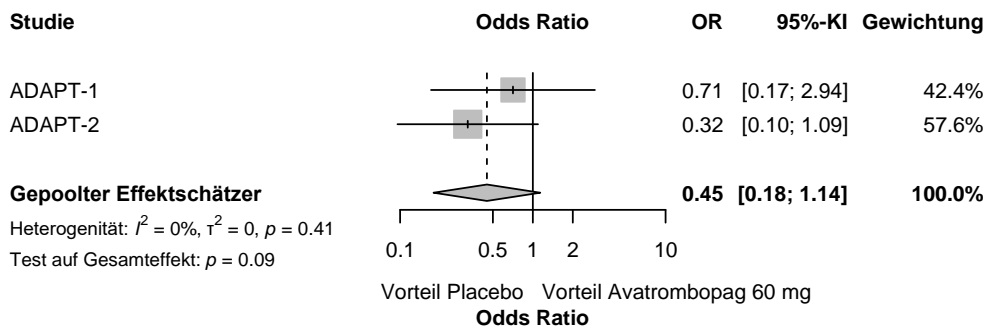
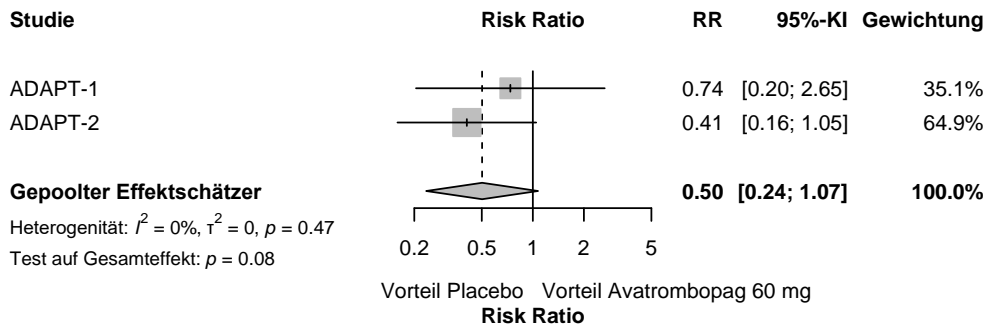
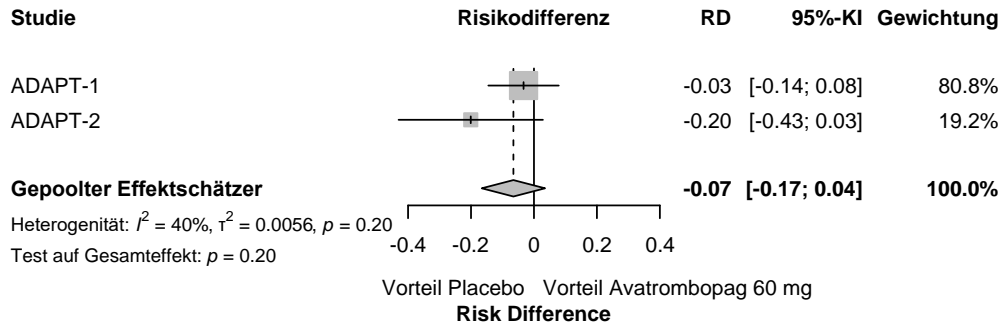


HCC-Status: ja

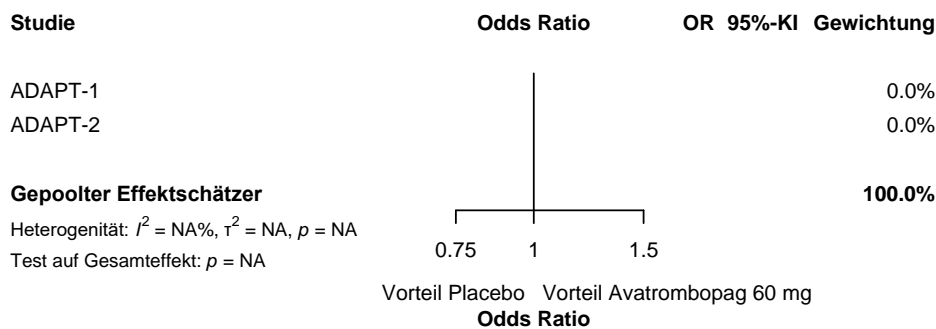
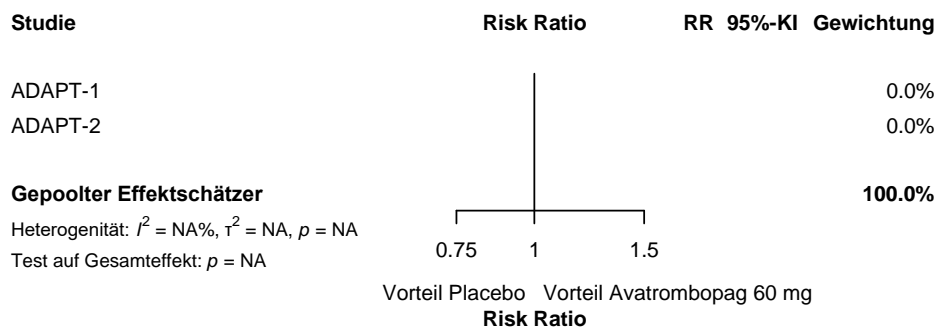
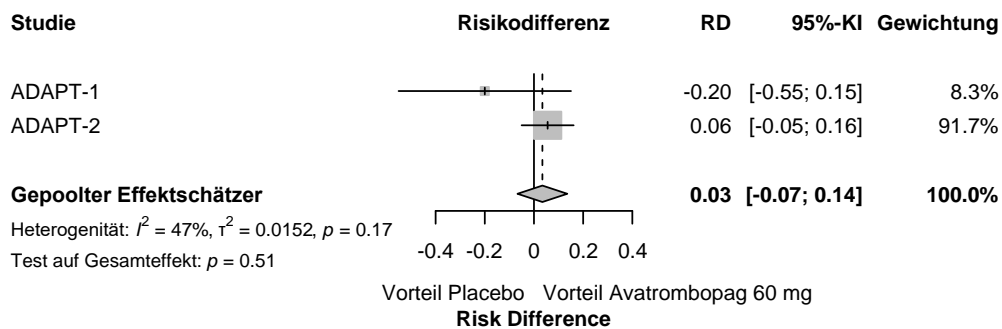


Visite 6, $\geq 50 \times 10^9/L$

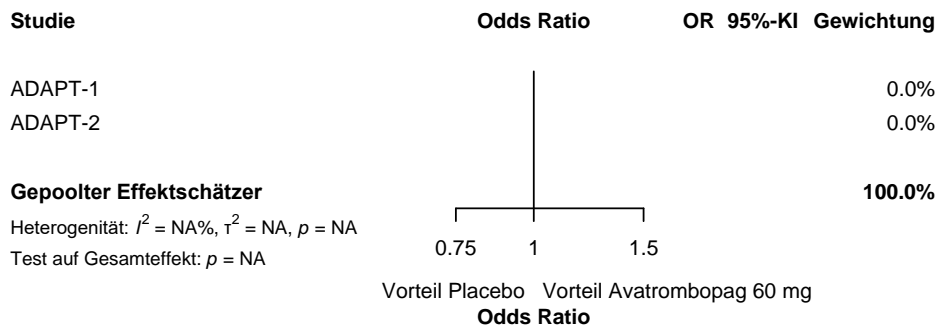
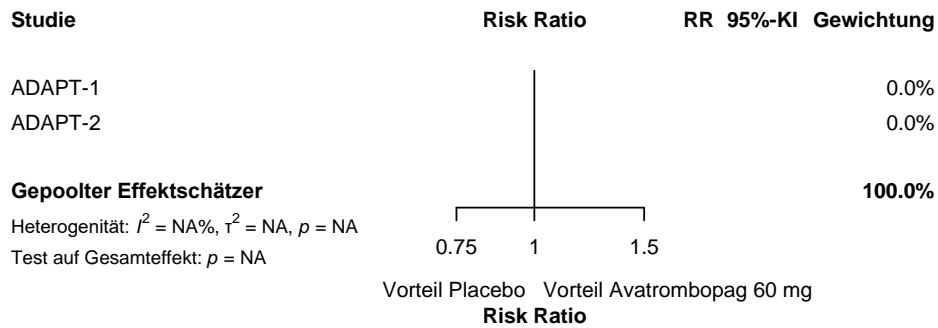
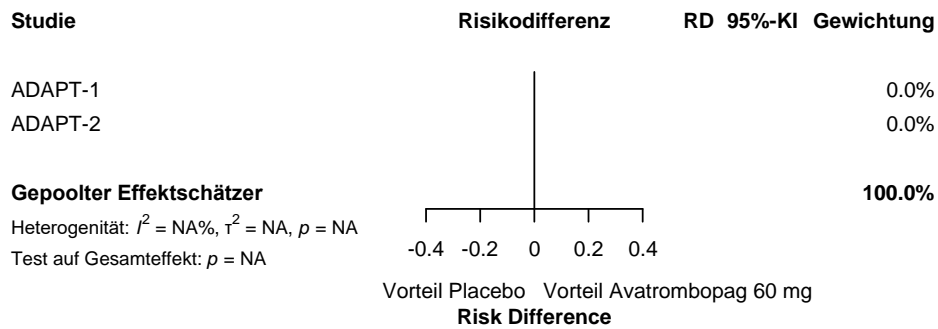
Alter: < 65 Jahre



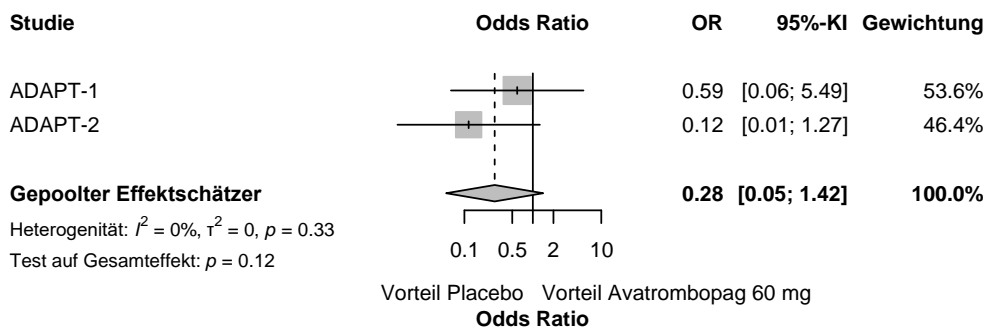
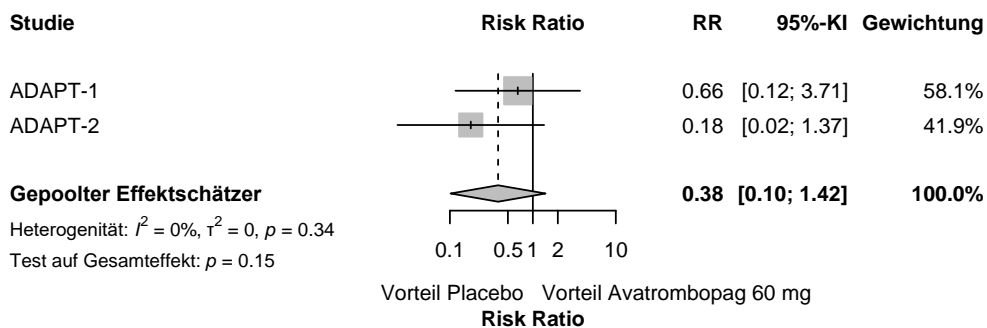
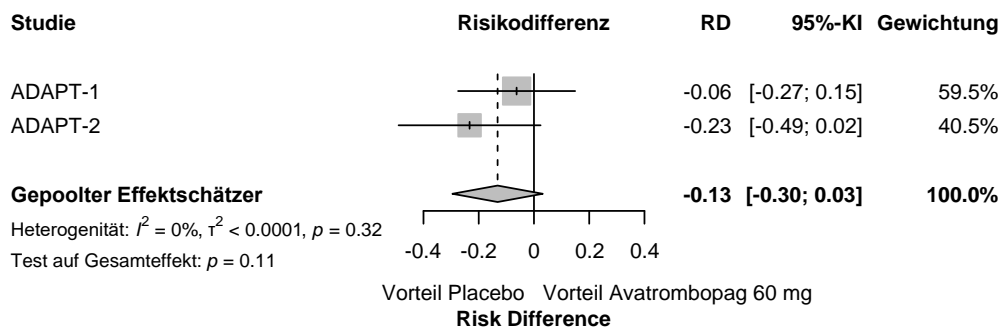
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



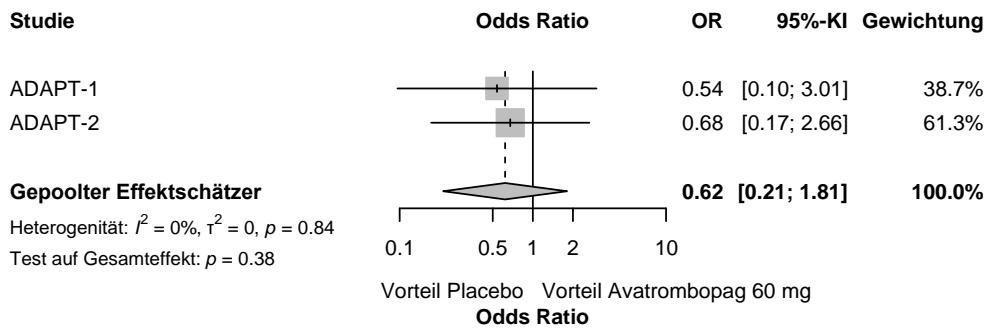
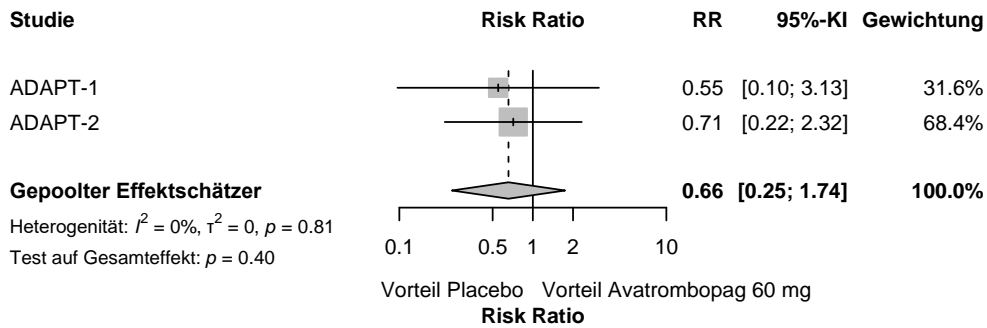
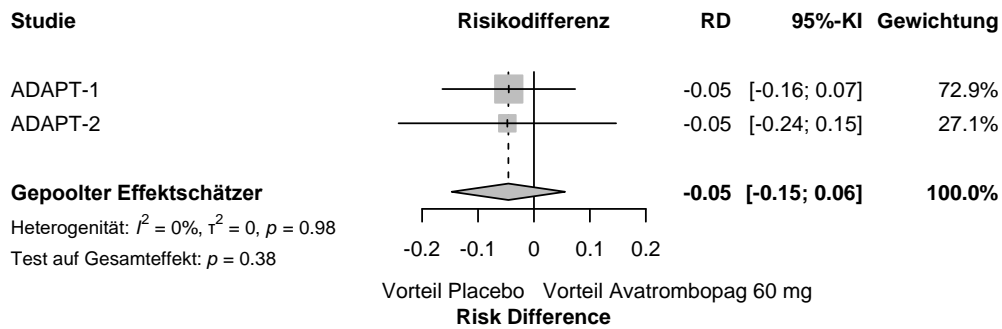
Alter: ≥ 75 Jahre



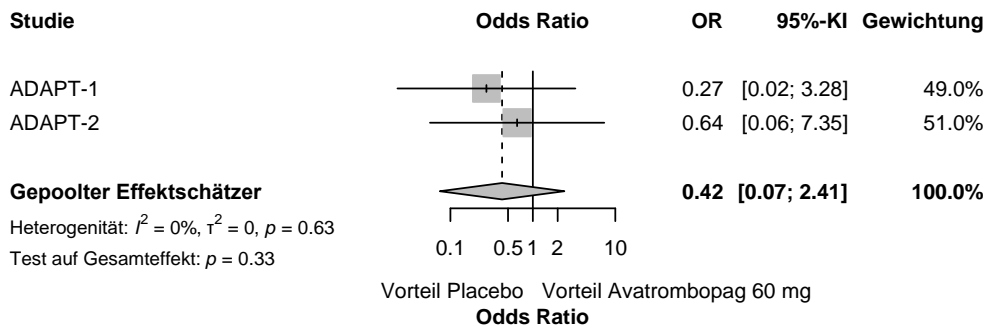
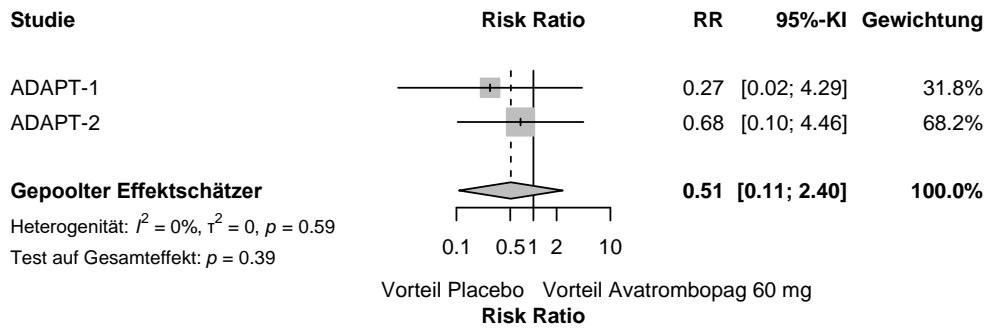
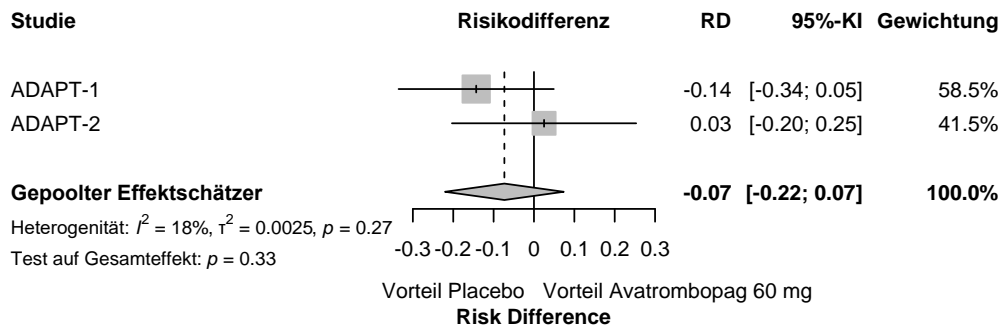
Geschlecht: weiblich



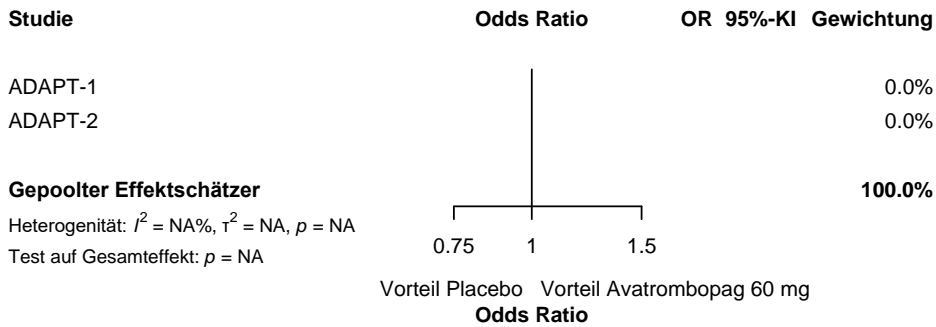
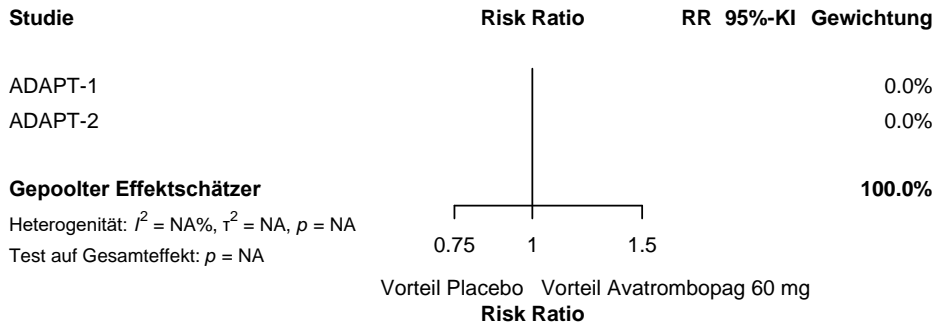
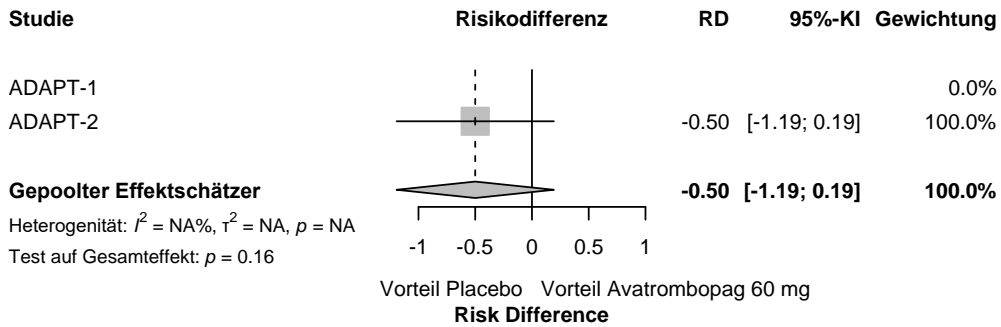
Geschlecht: männlich



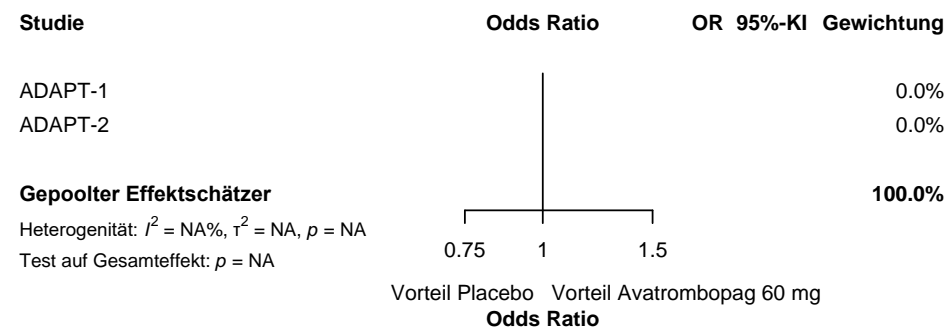
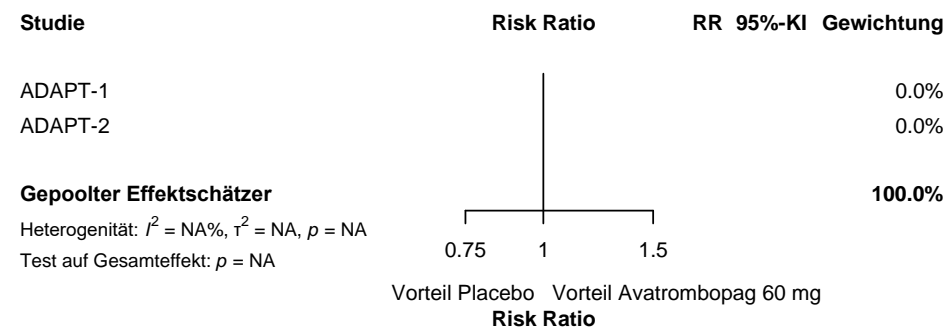
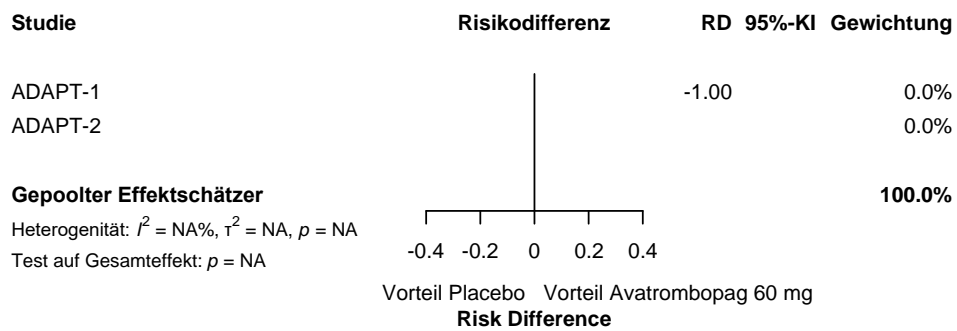
Ethnie: asiatisch



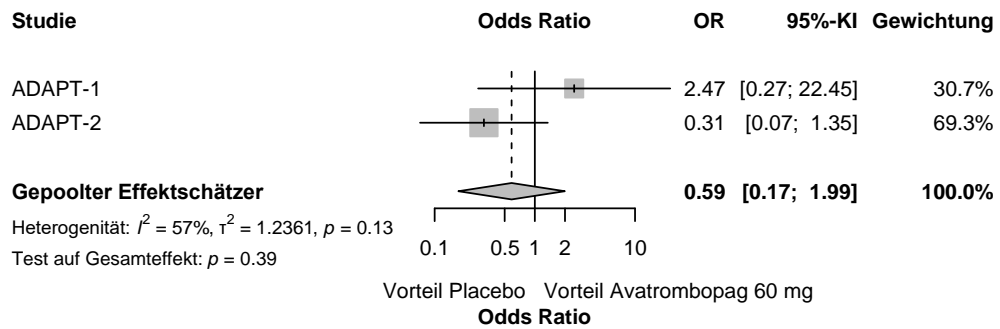
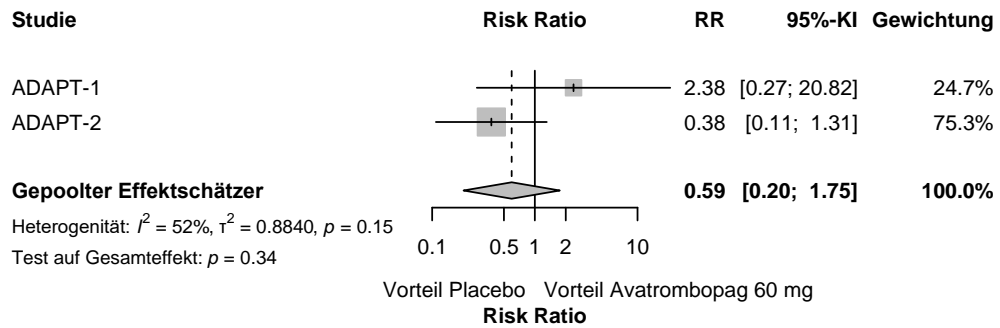
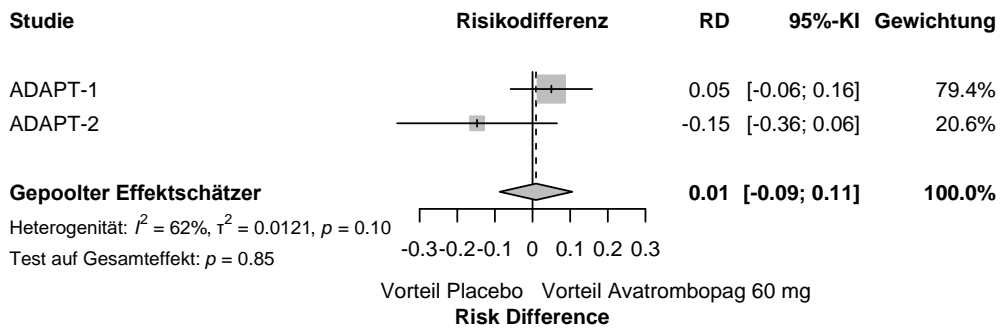
Ethnie: schwarz



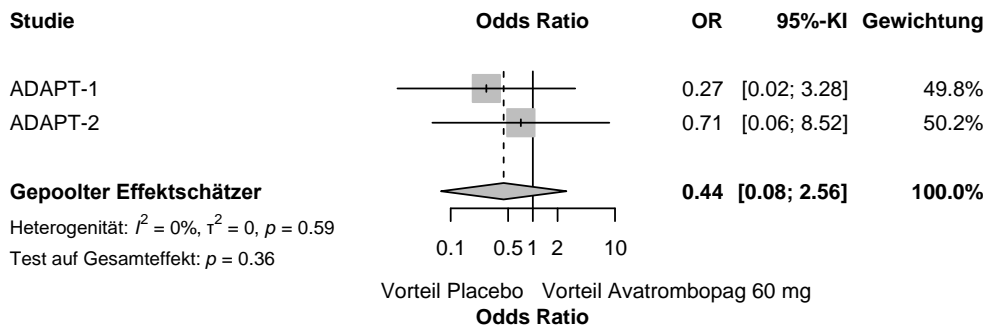
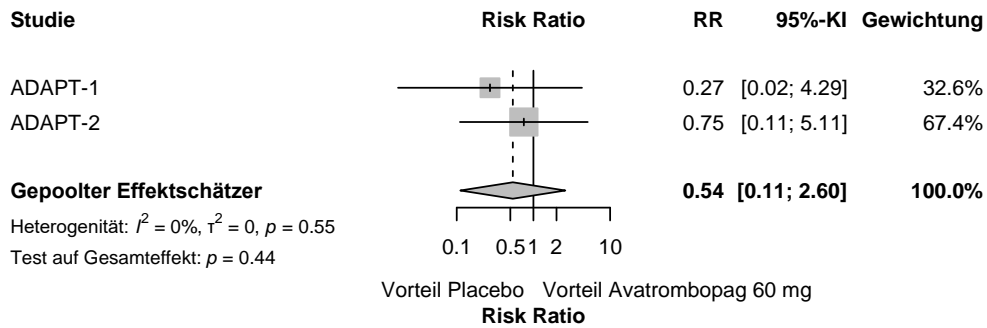
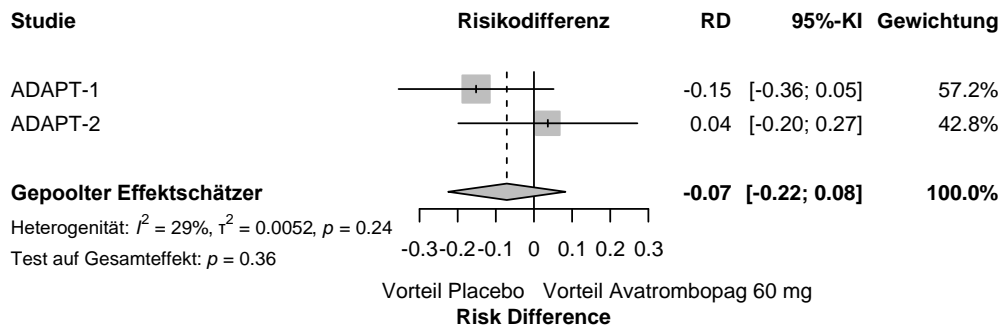
Ethnie: andere



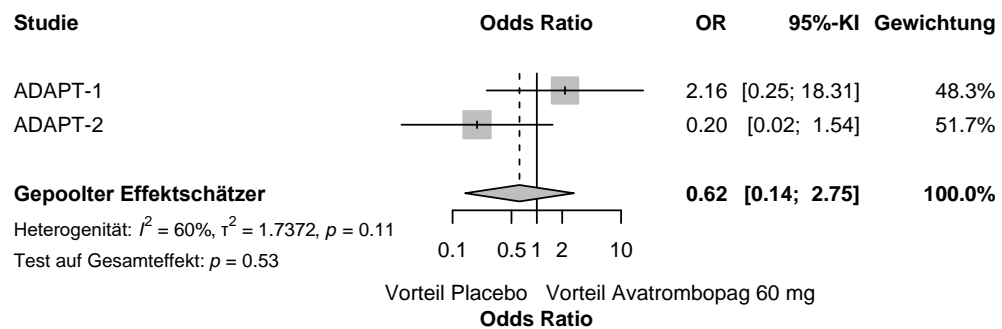
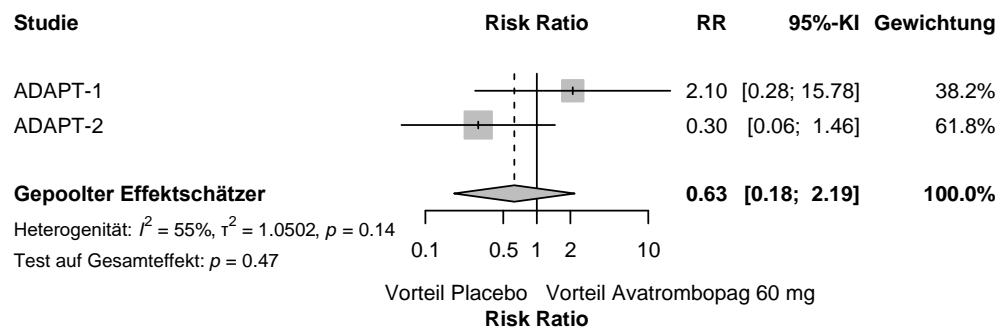
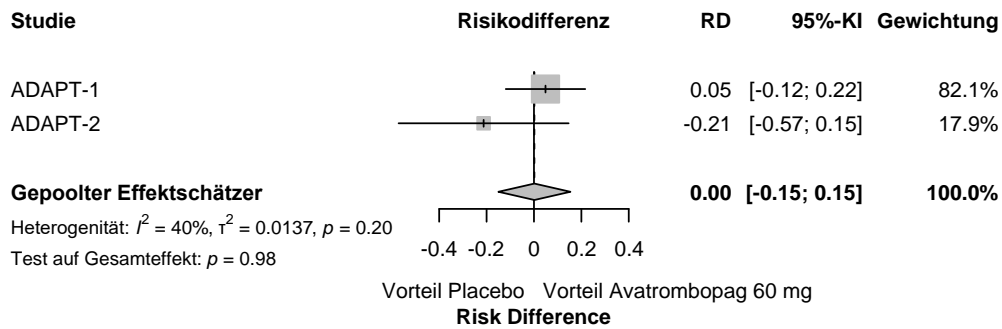
Ethnie: weiß



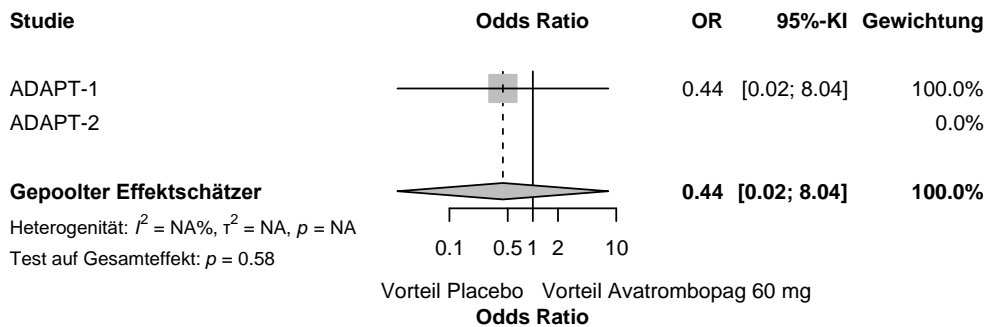
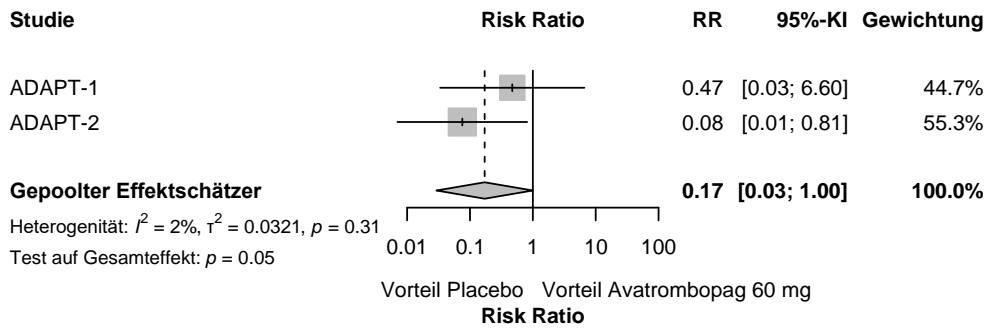
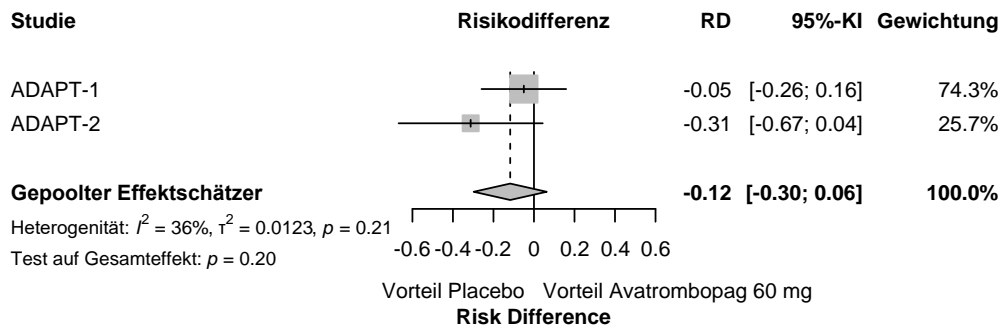
Region: Ostasien



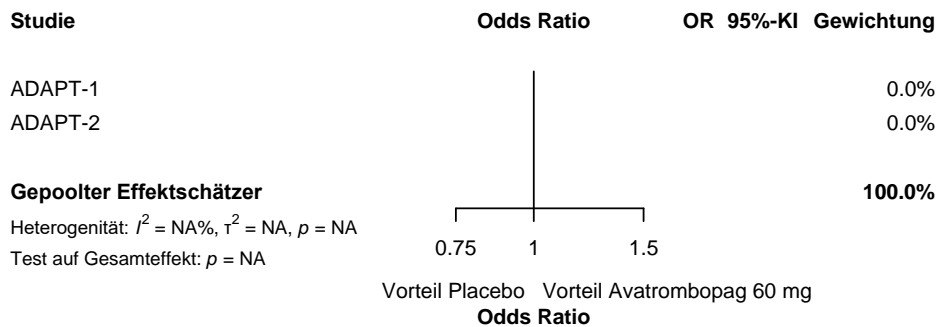
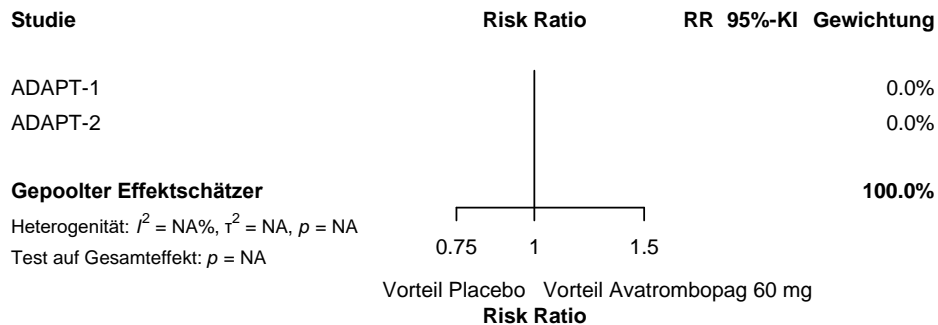
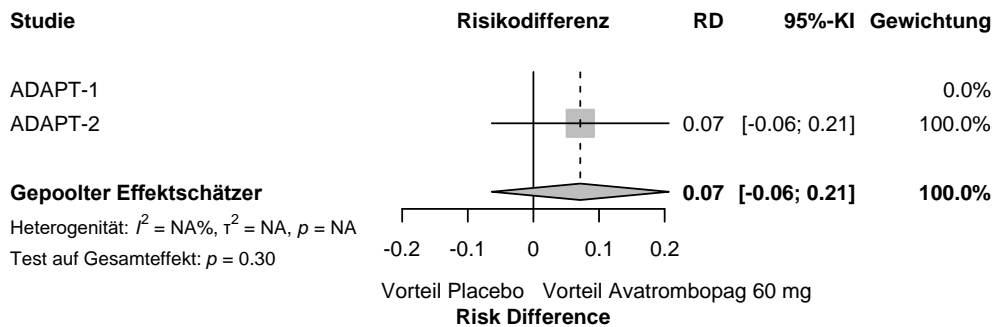
Region: Europa



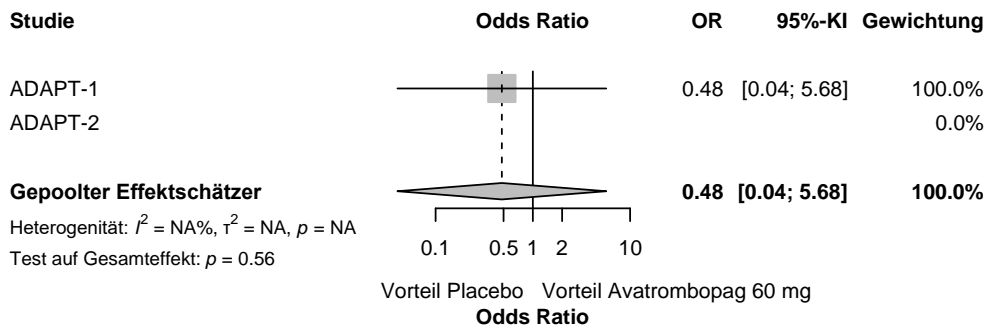
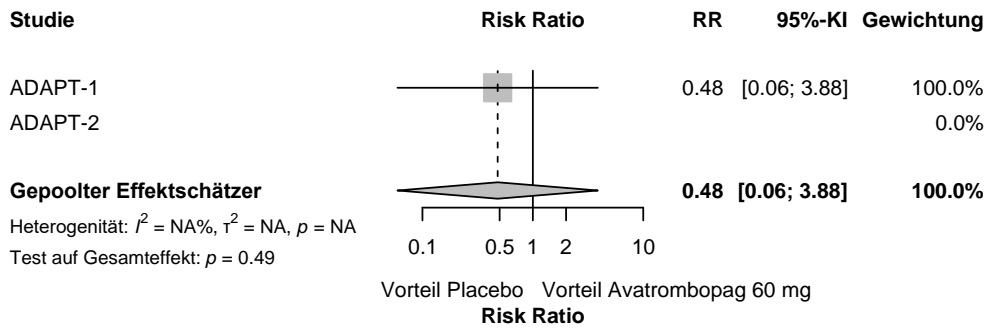
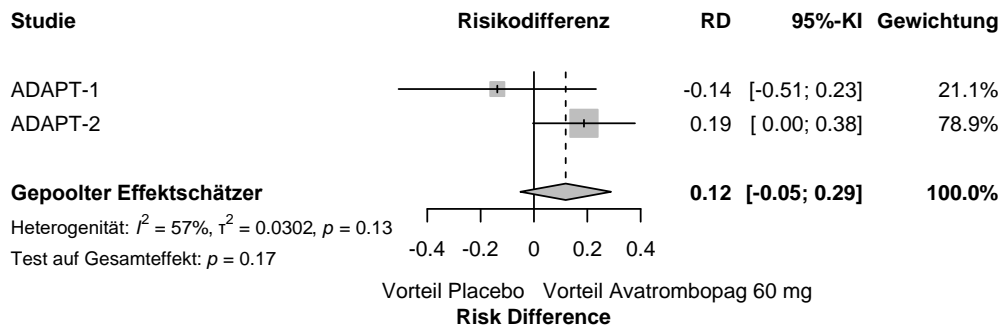
Region: Nordamerika



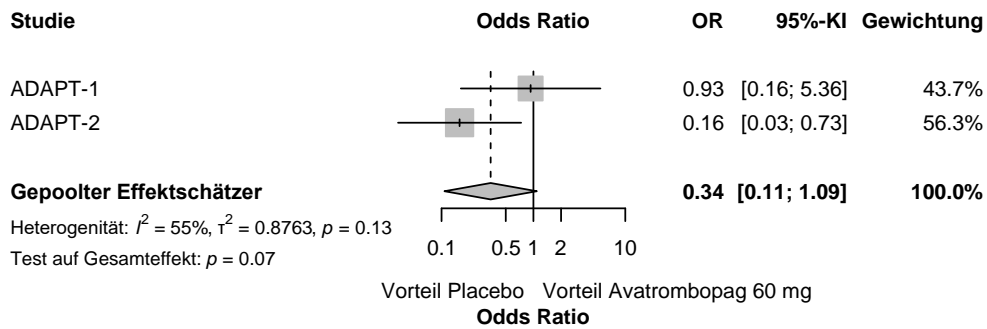
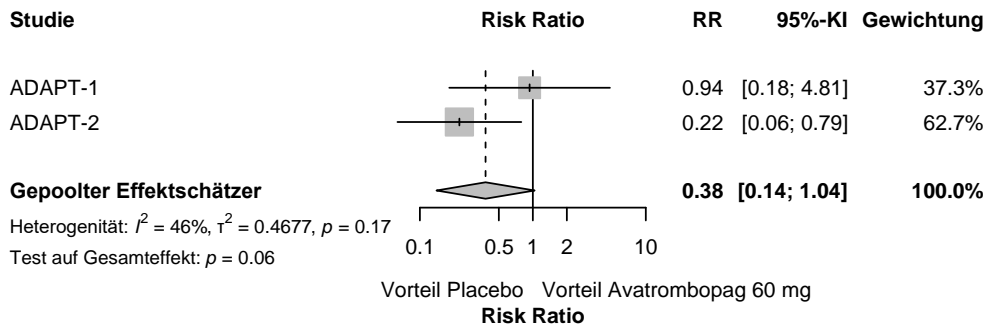
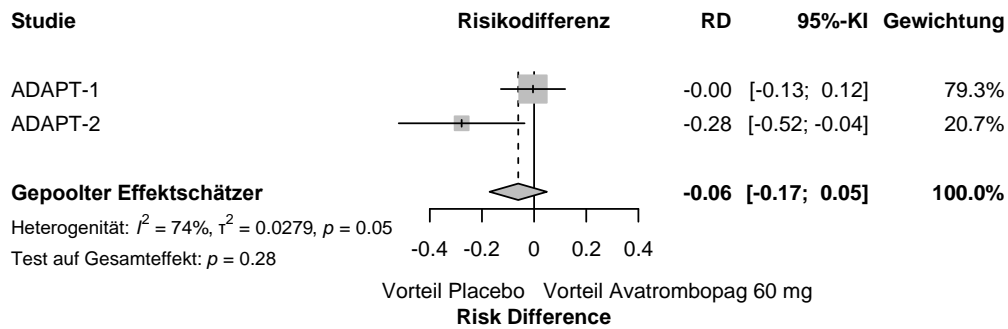
Region: Rest der Welt



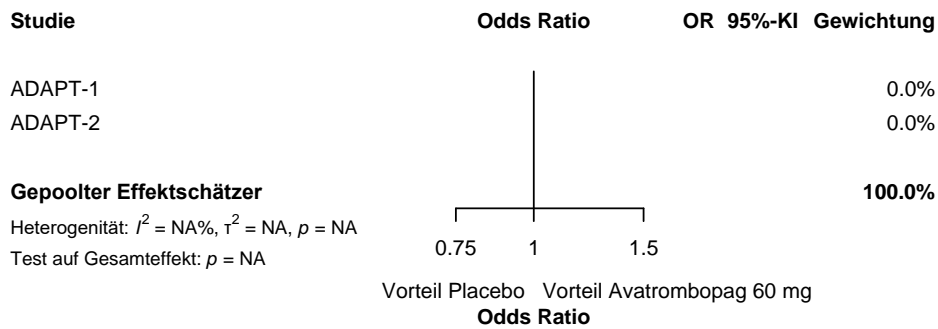
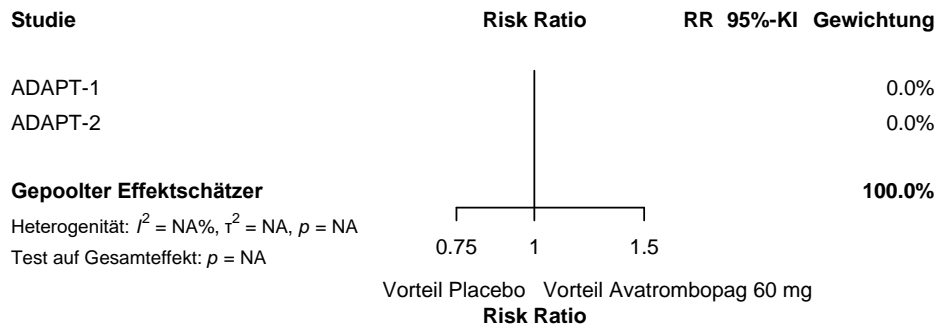
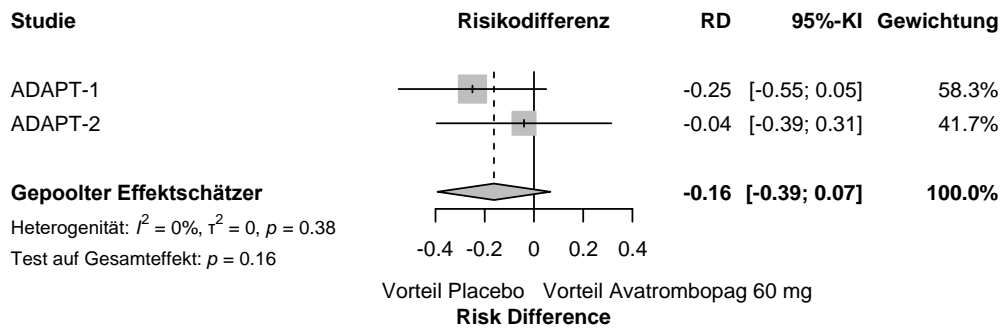
Blutungsrisiko: hoch



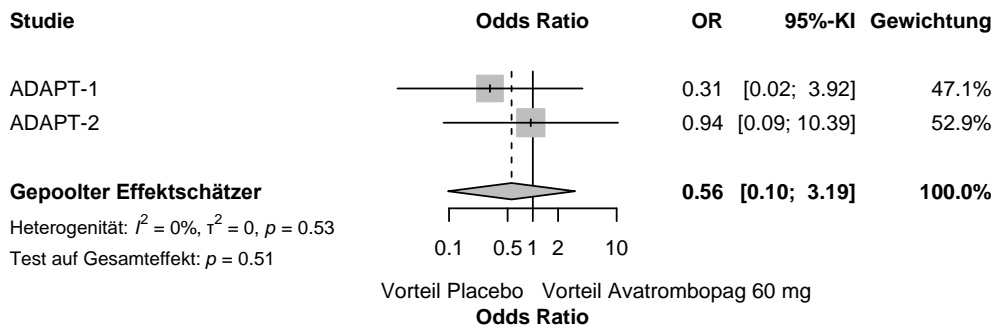
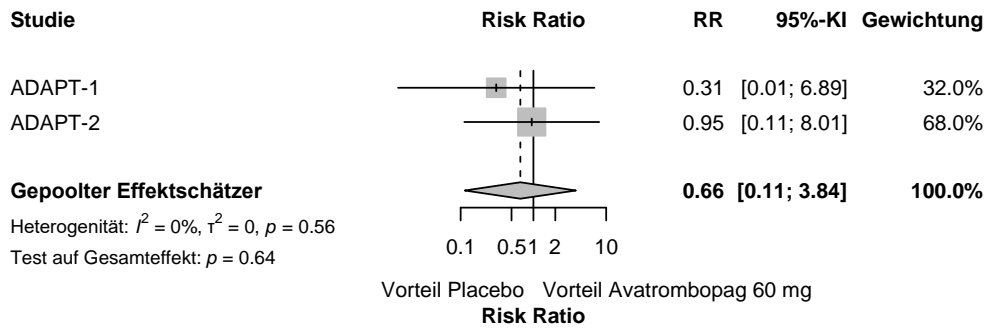
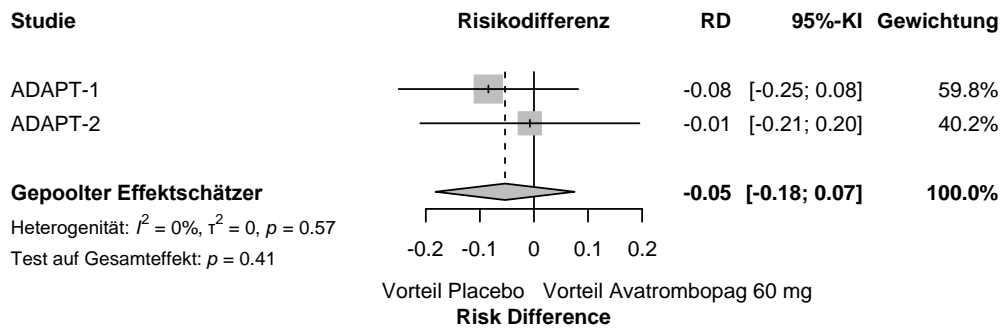
Blutungsrisiko: niedrig



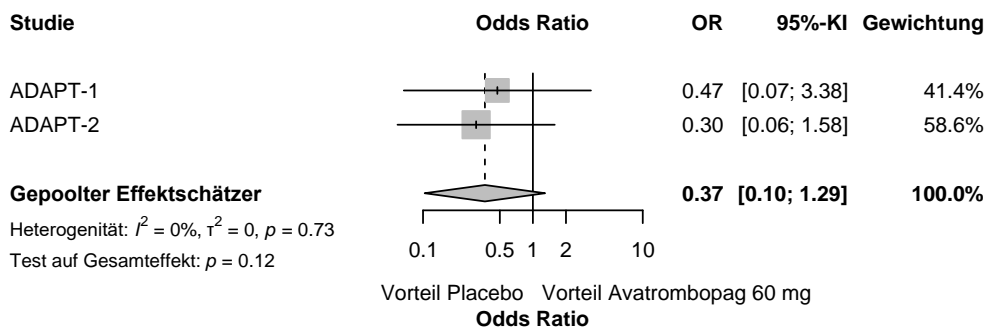
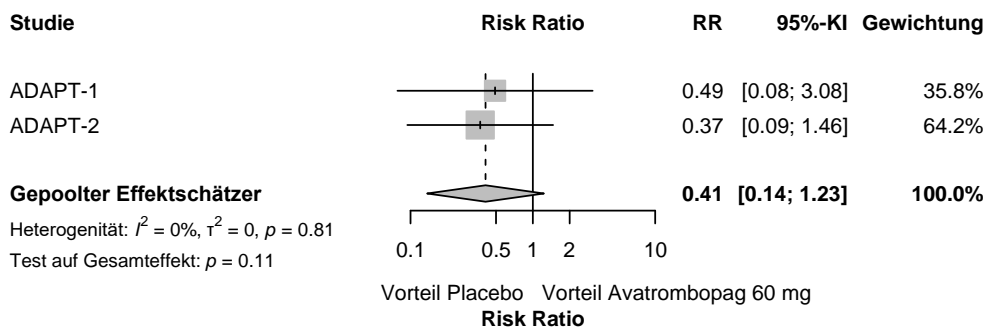
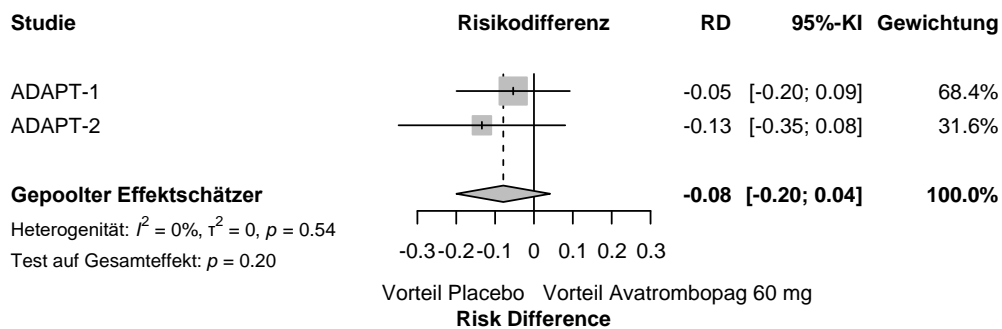
Blutungsrisiko: mittel



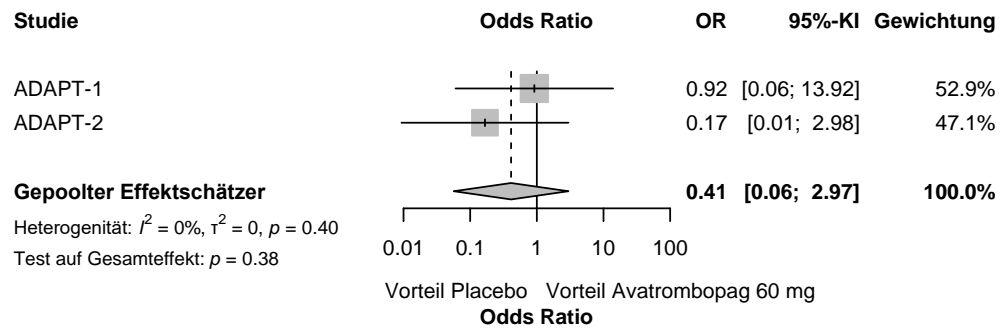
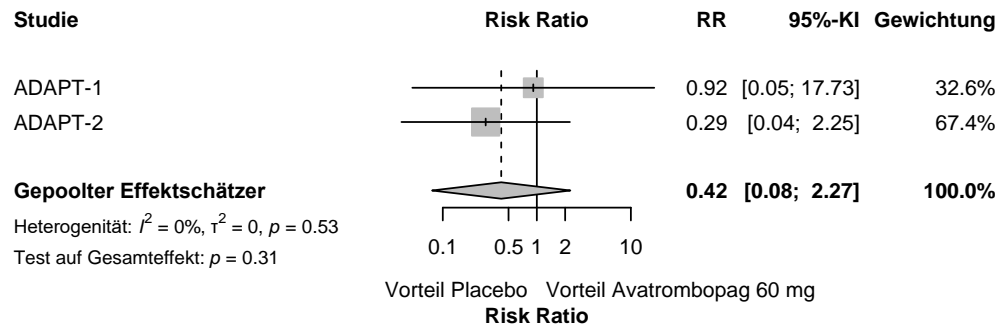
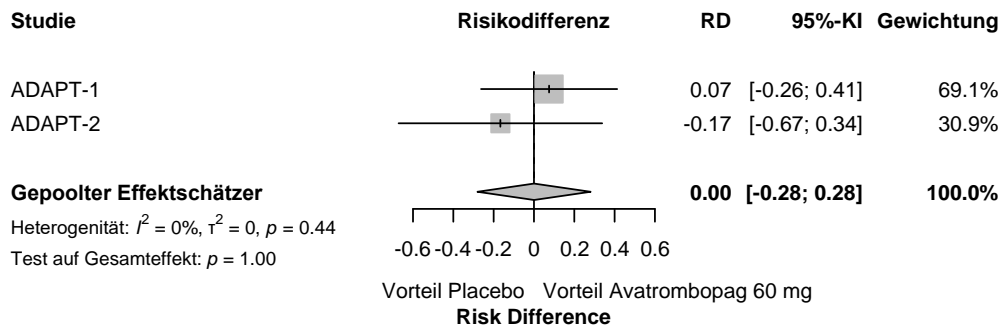
MELD-Score: < 10



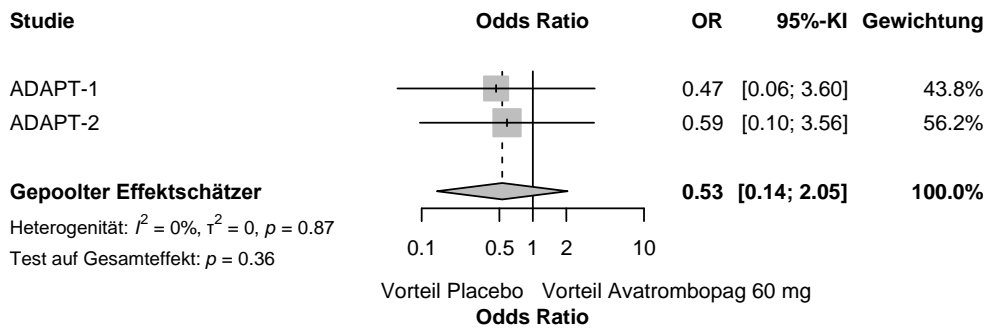
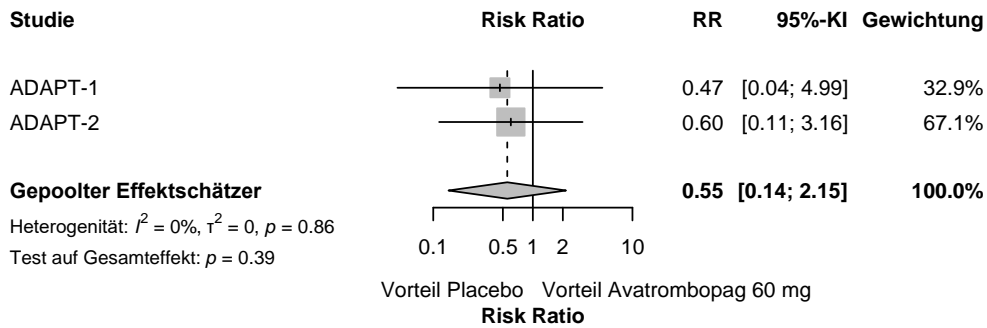
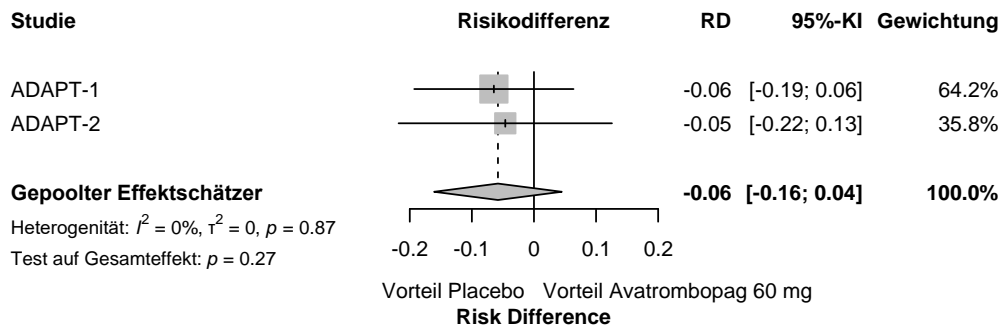
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



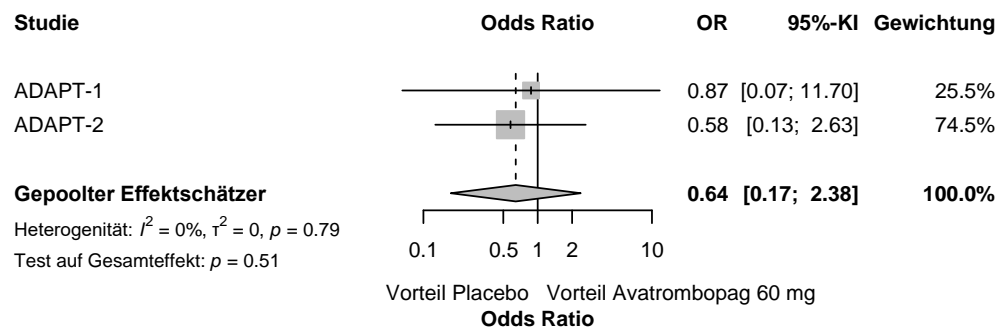
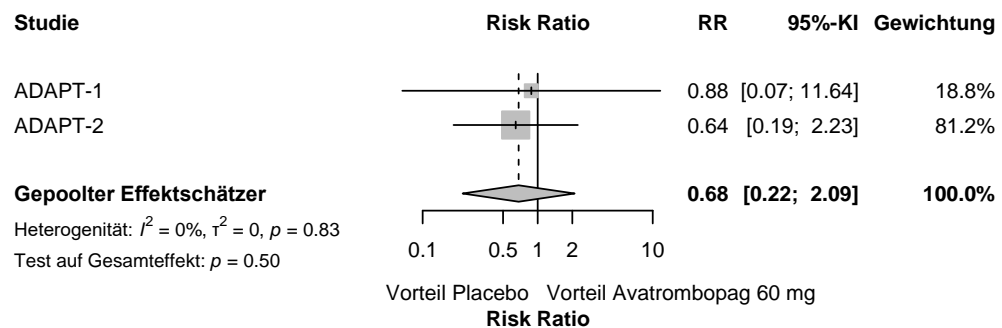
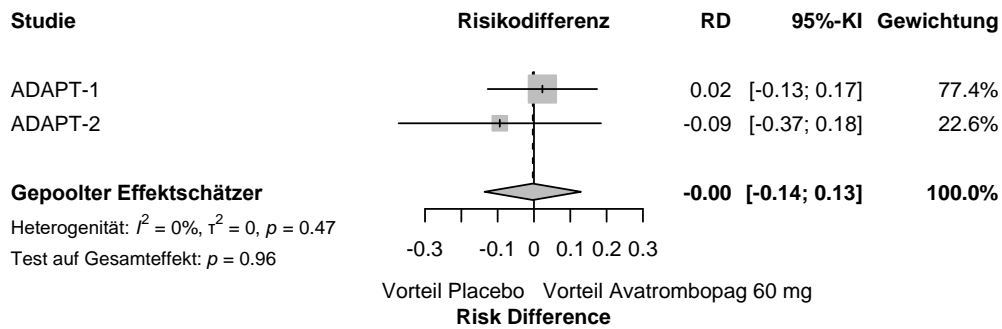
MELD-Score: > 14



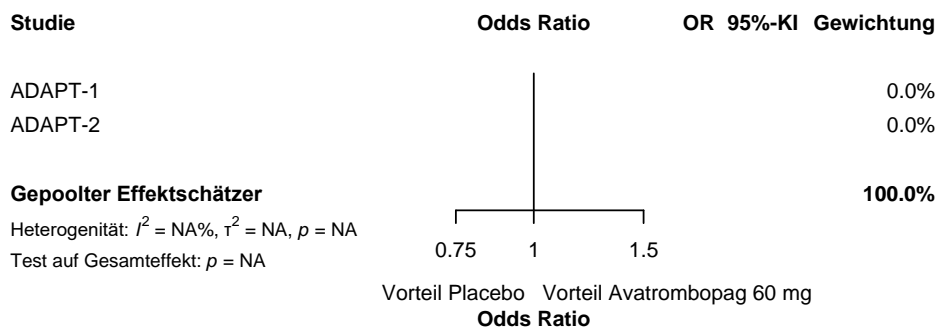
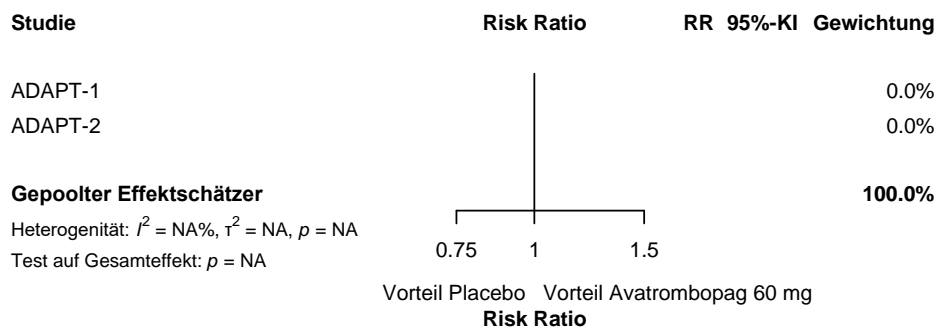
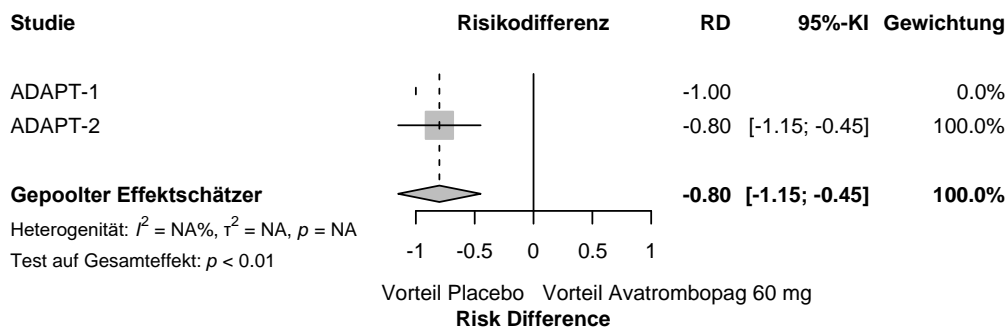
CTP-Stadium: A



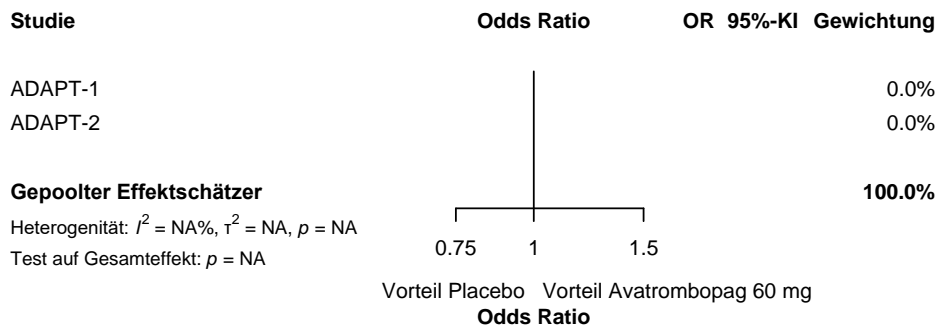
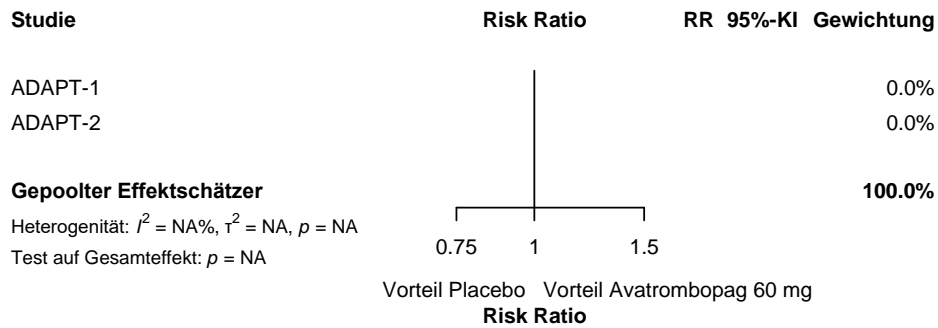
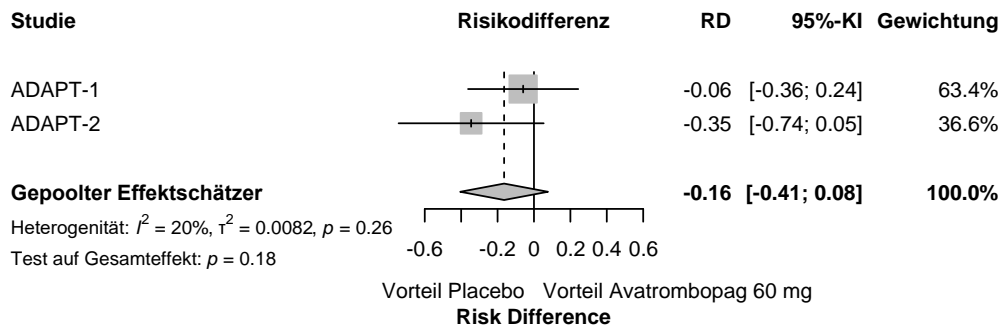
CTP-Stadium: B



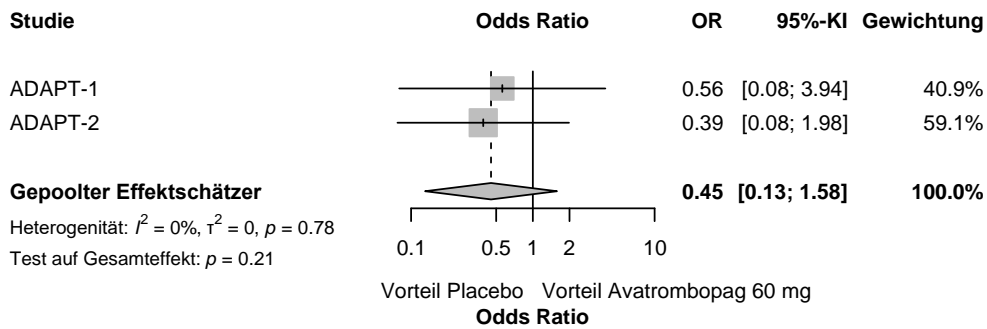
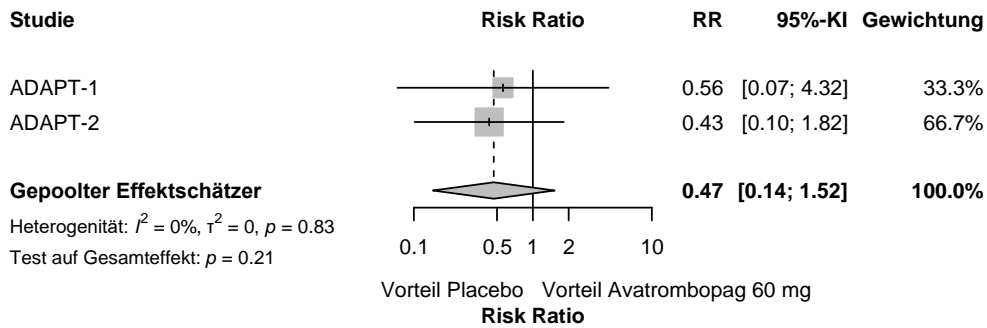
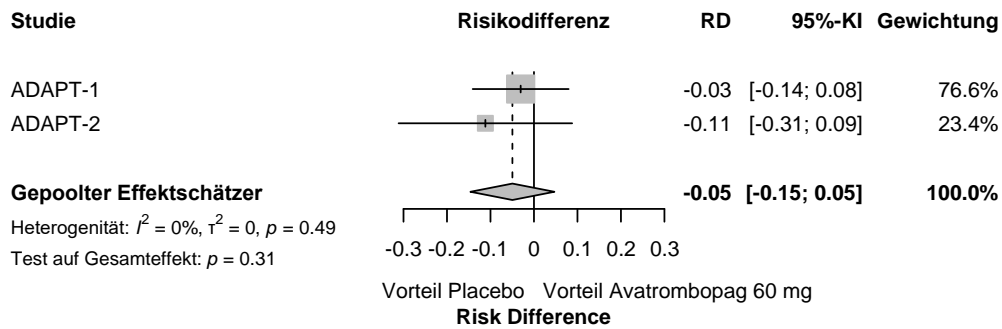
CTP-Stadium: C



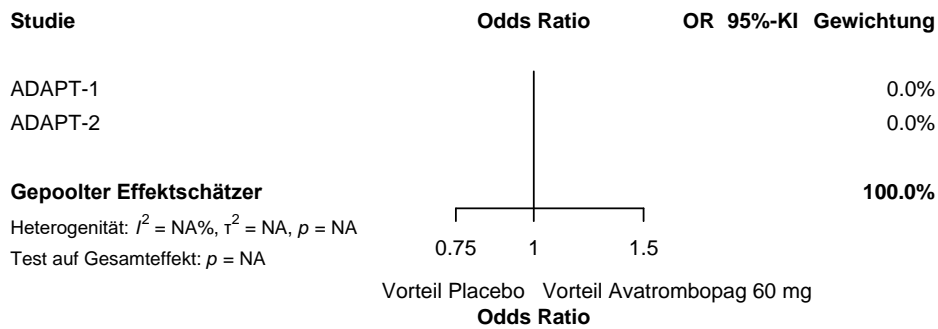
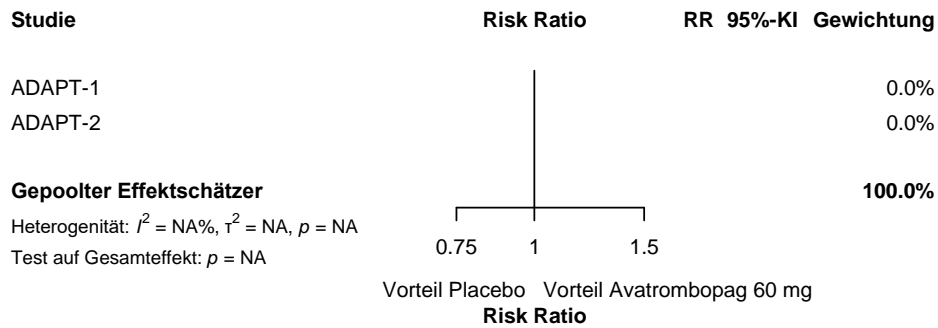
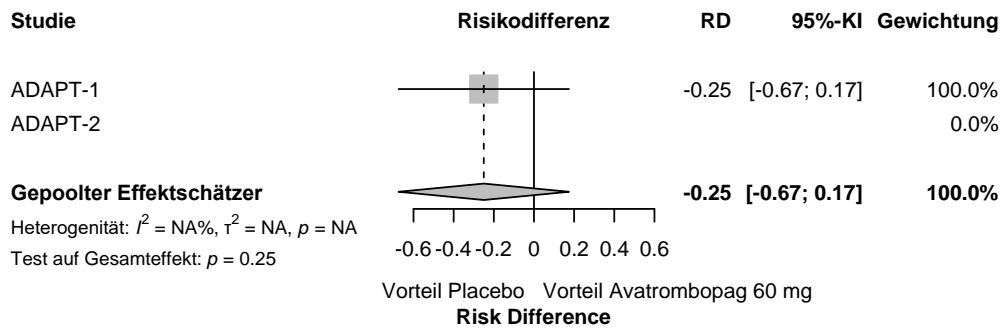
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



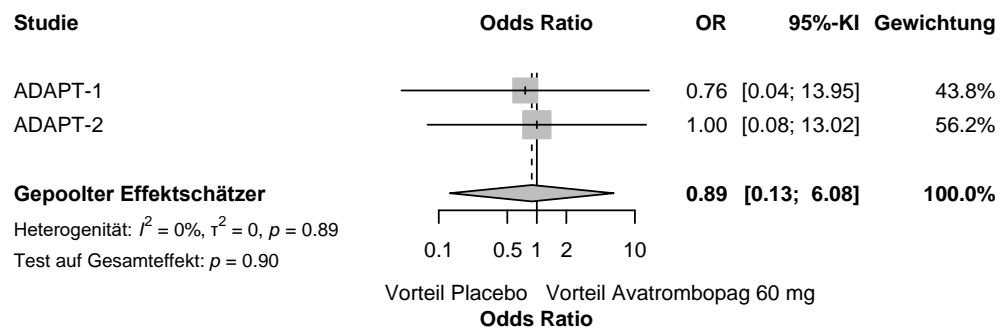
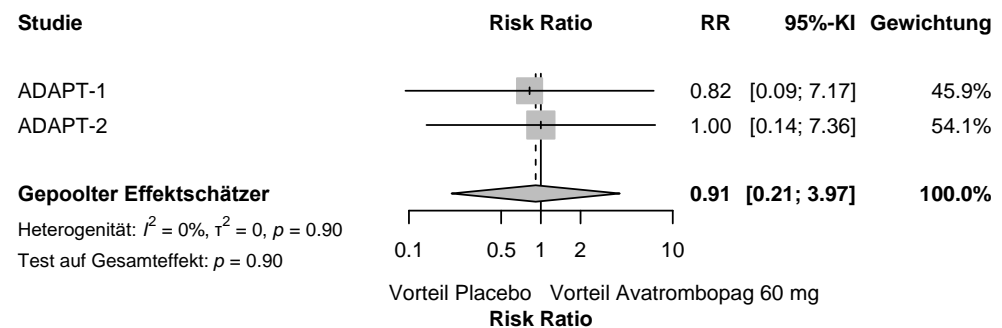
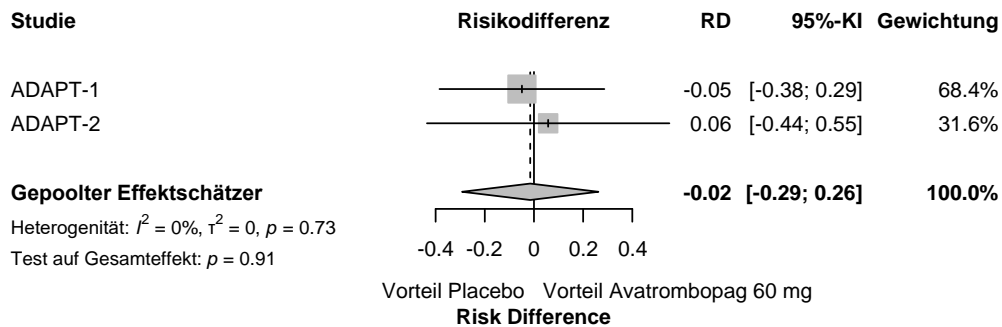
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



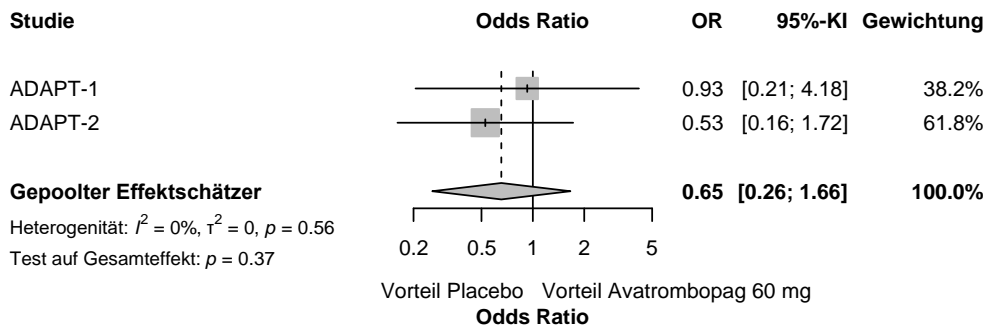
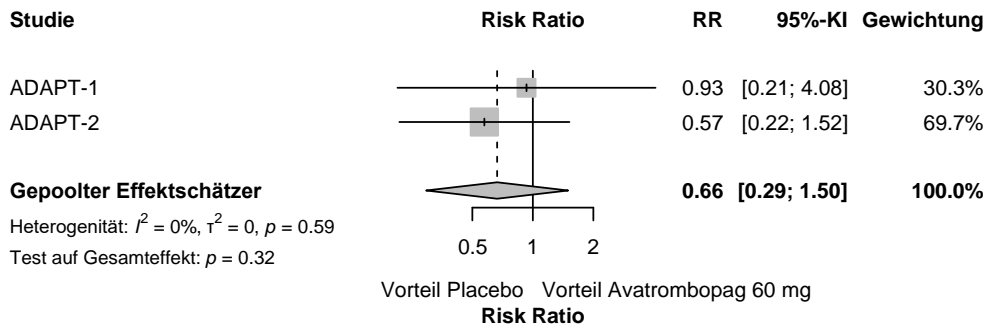
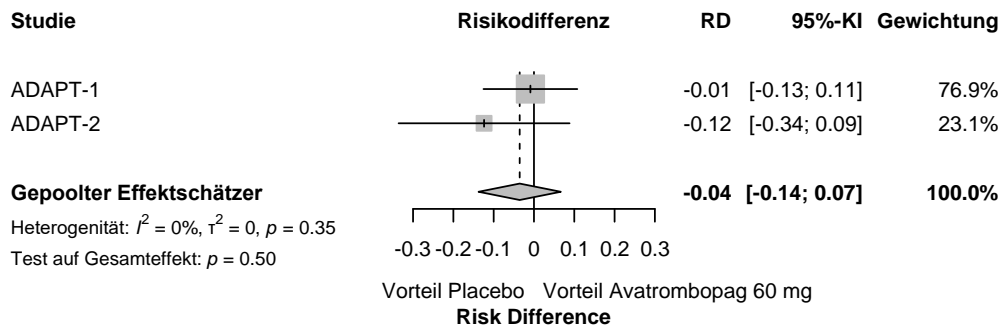
Krankheitsursache: NASH



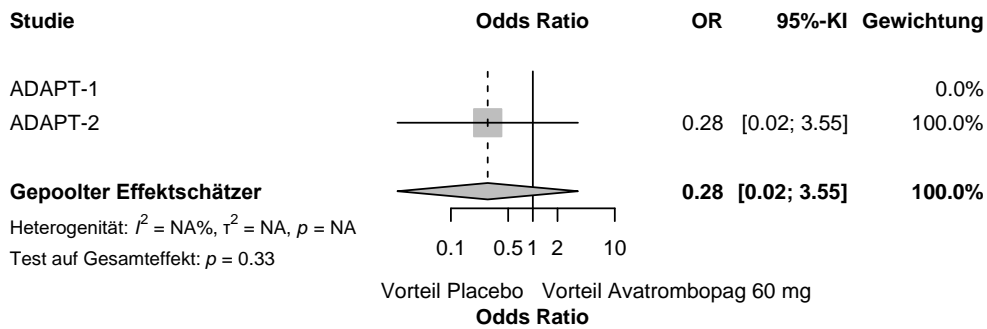
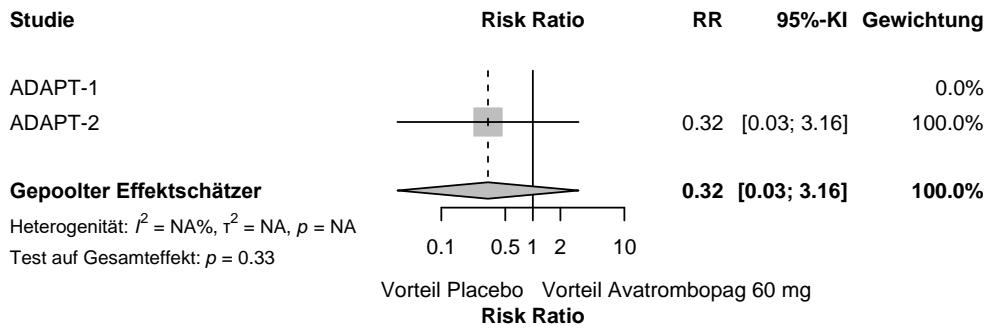
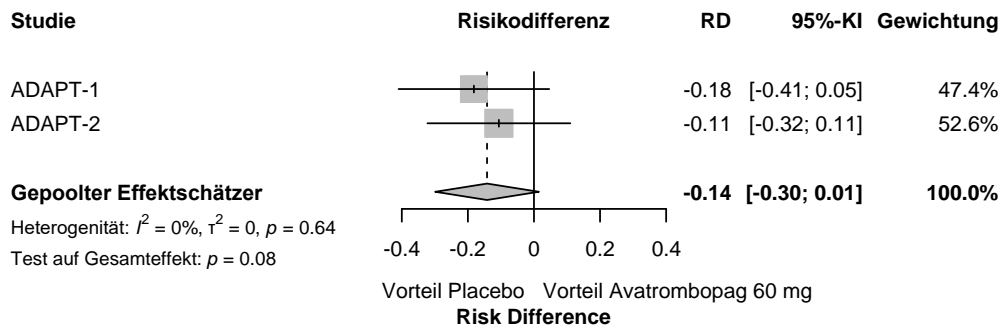
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein

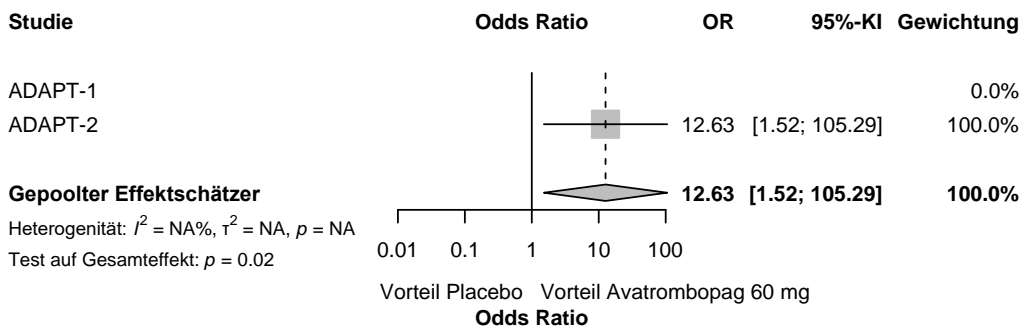
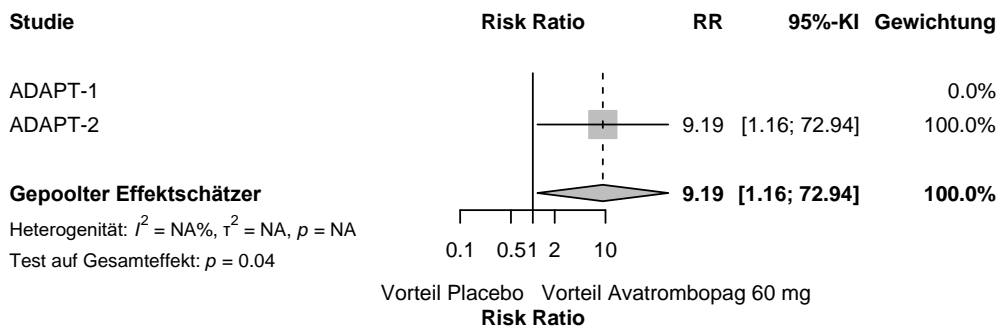
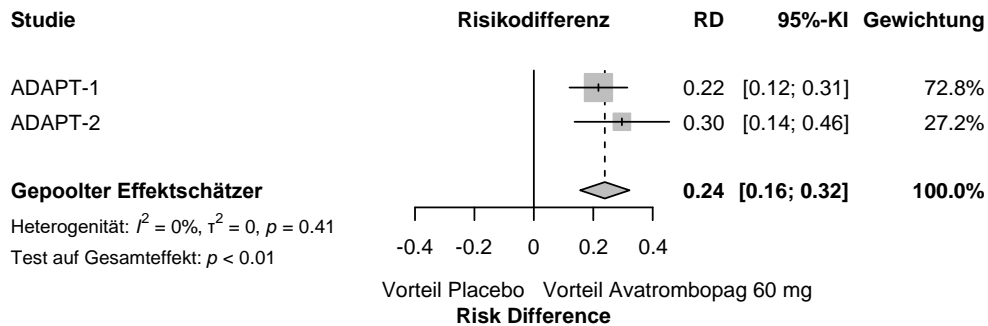


HCC-Status: ja

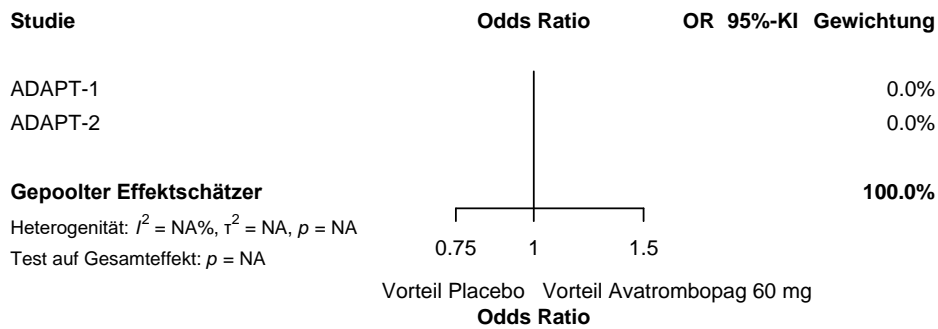
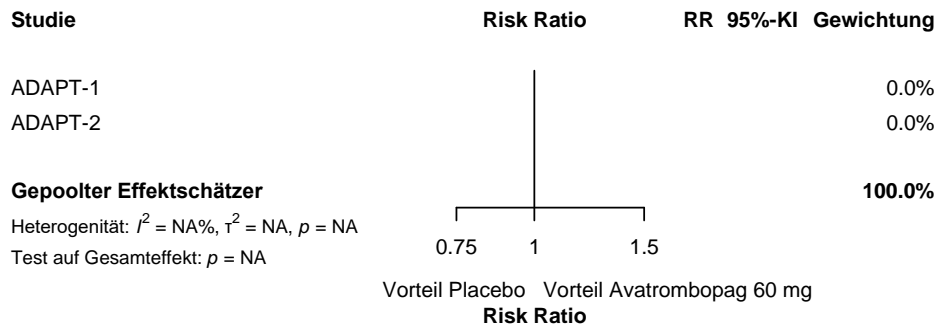
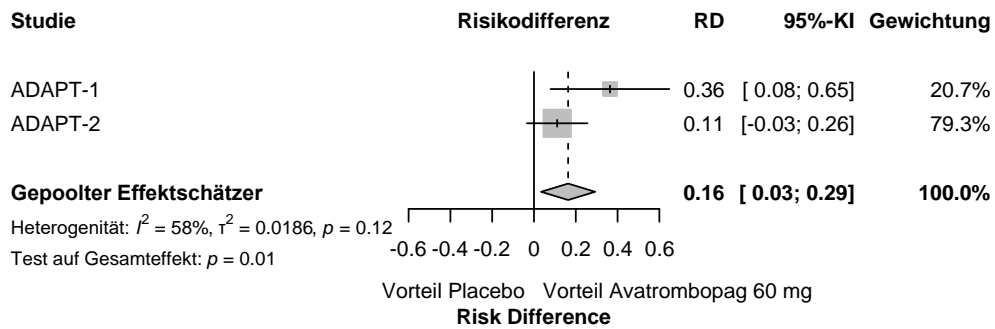


Visite 4, $\geq 75 \times 10^9/L$

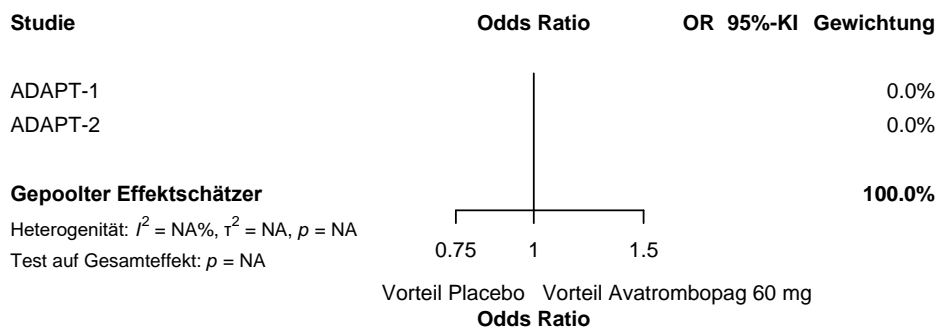
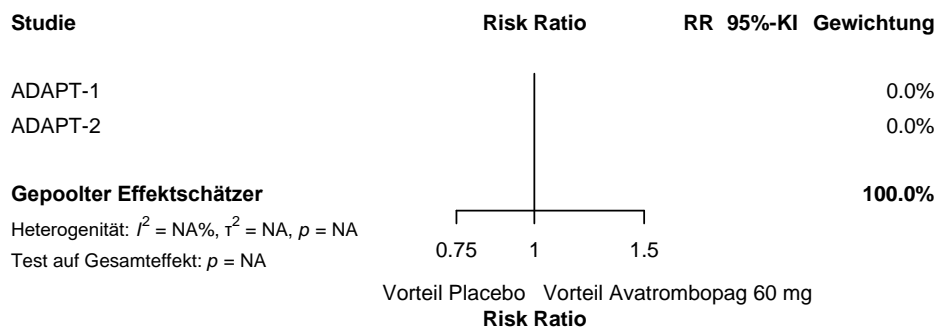
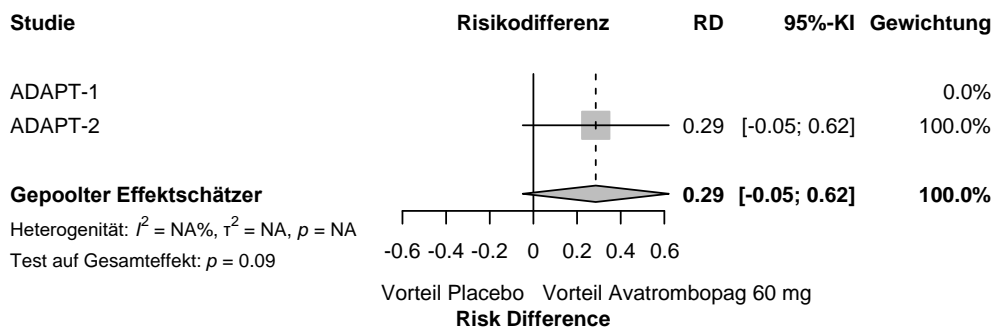
Alter: < 65 Jahre



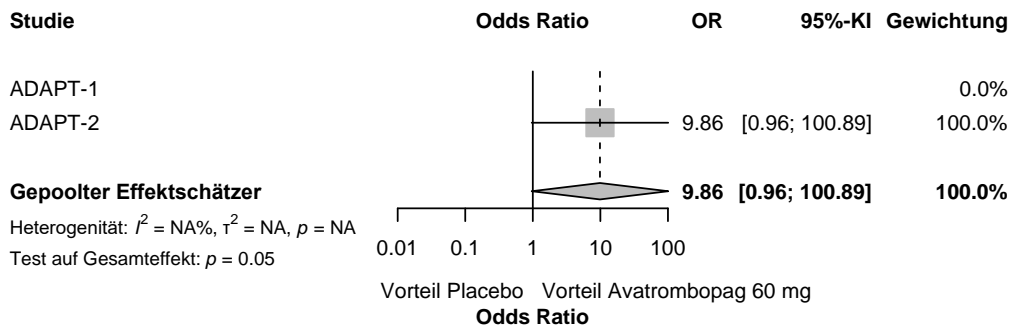
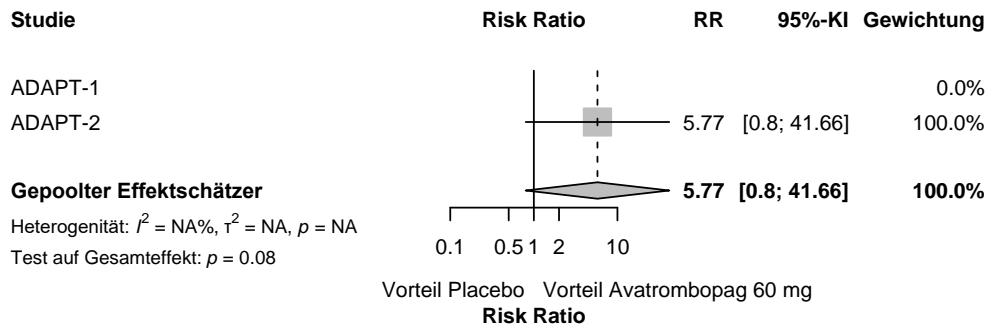
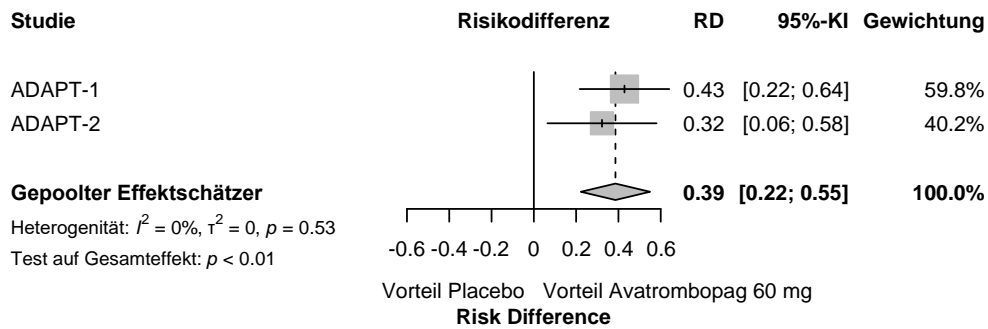
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



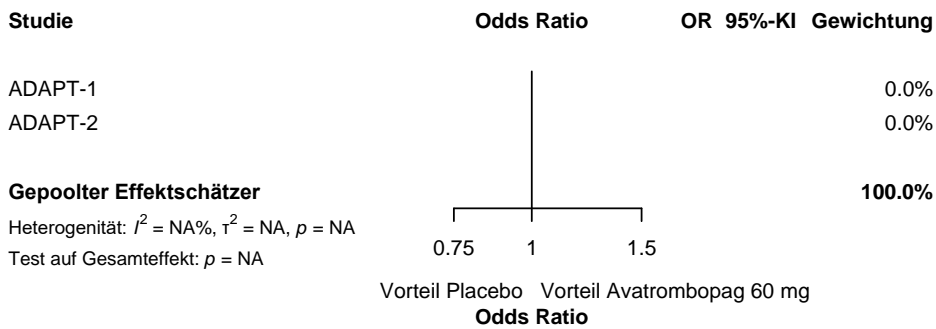
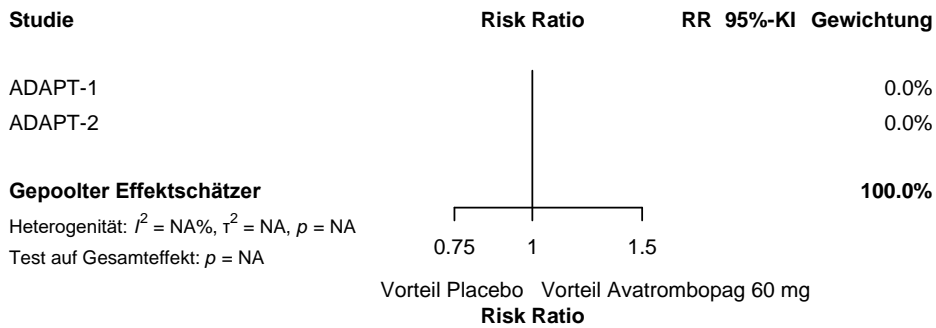
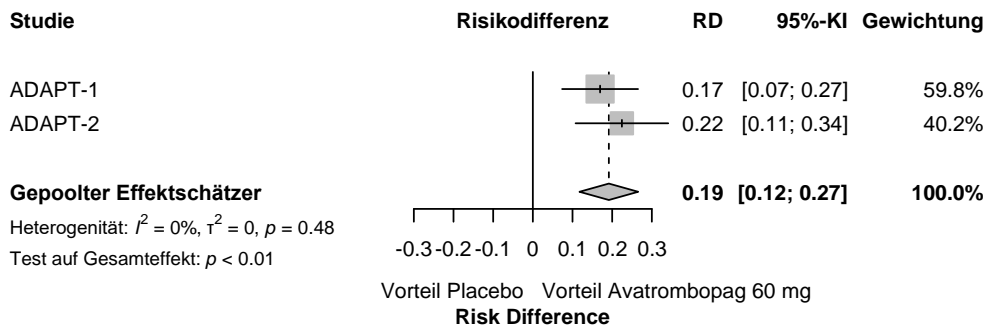
Alter: ≥ 75 Jahre



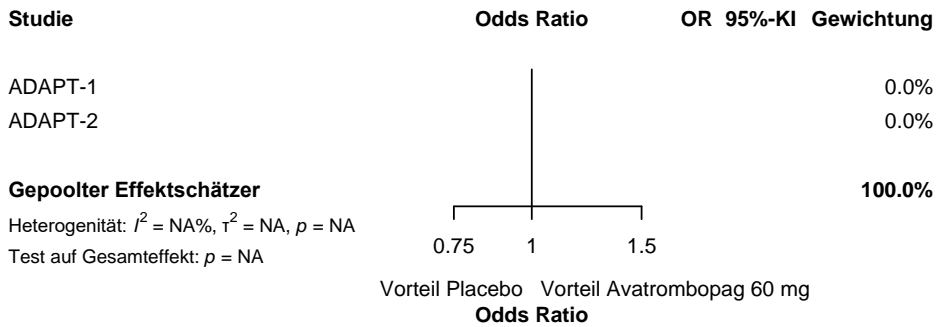
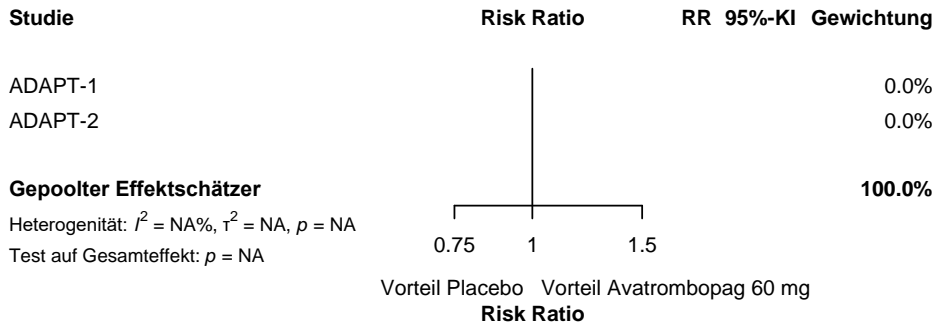
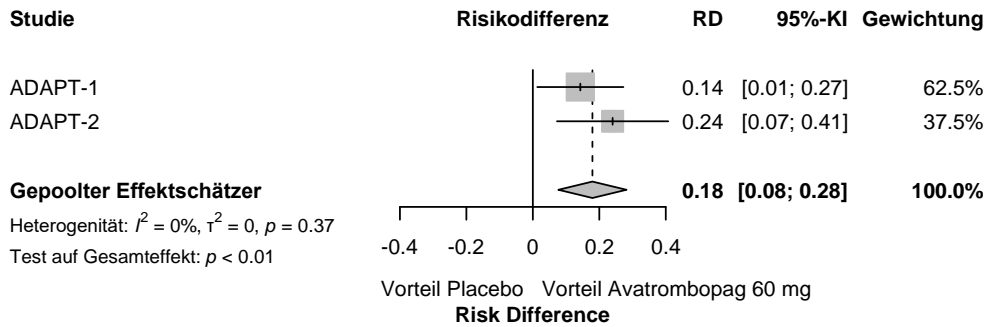
Geschlecht: weiblich



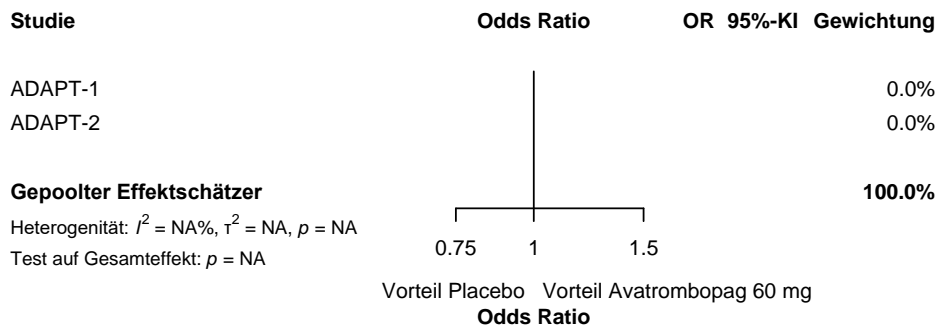
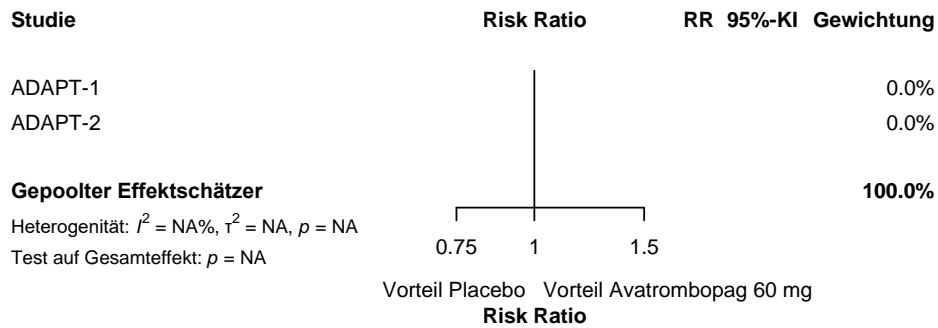
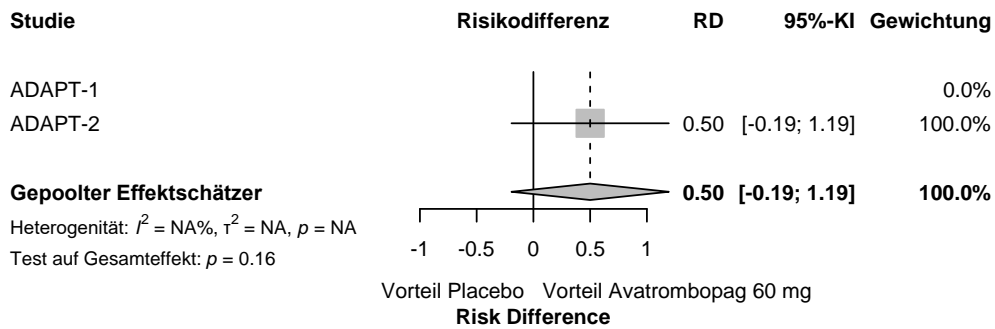
Geschlecht: männlich



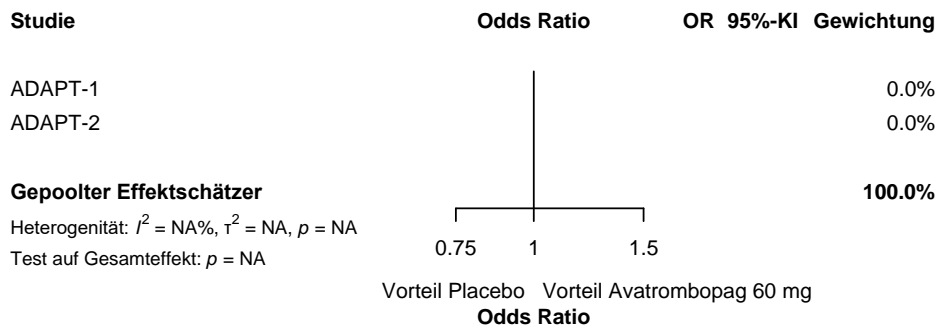
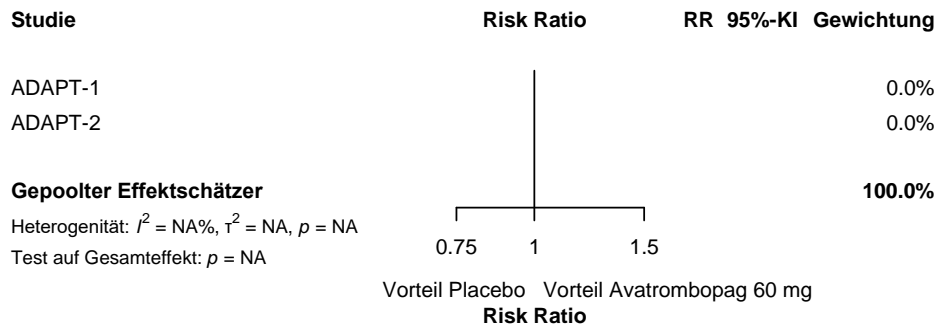
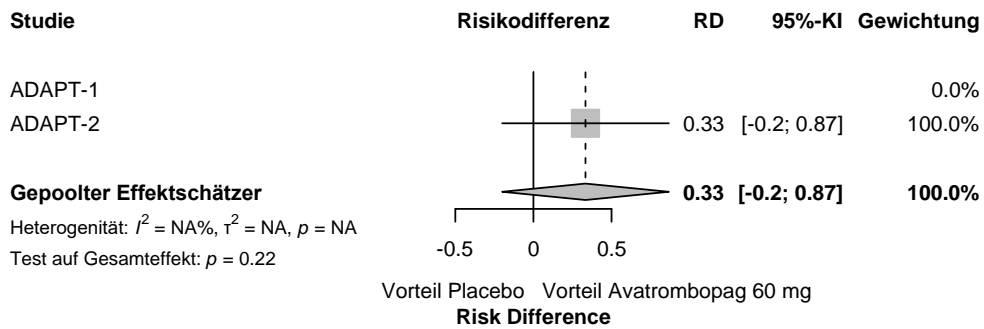
Ethnie: asiatisch



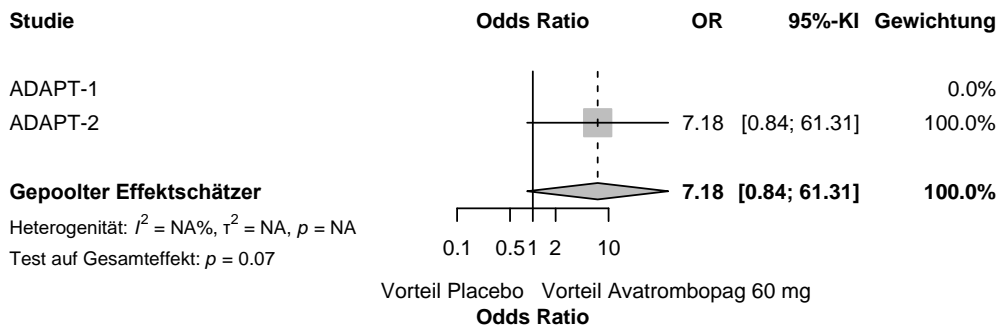
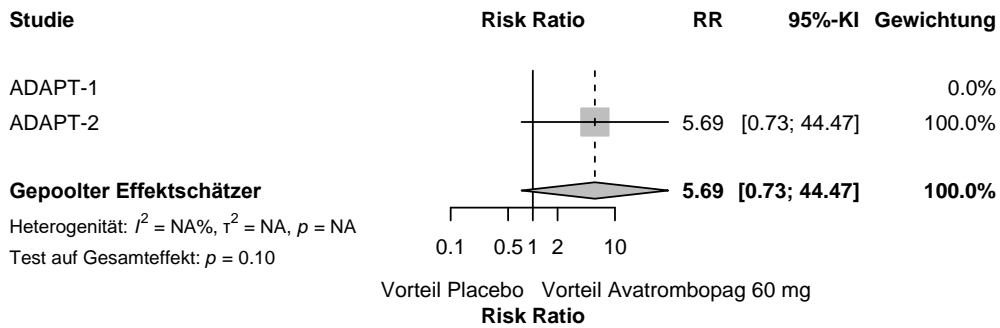
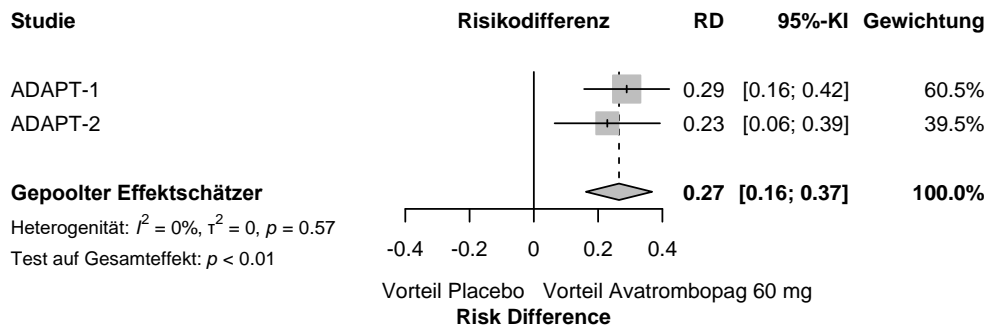
Ethnie: schwarz



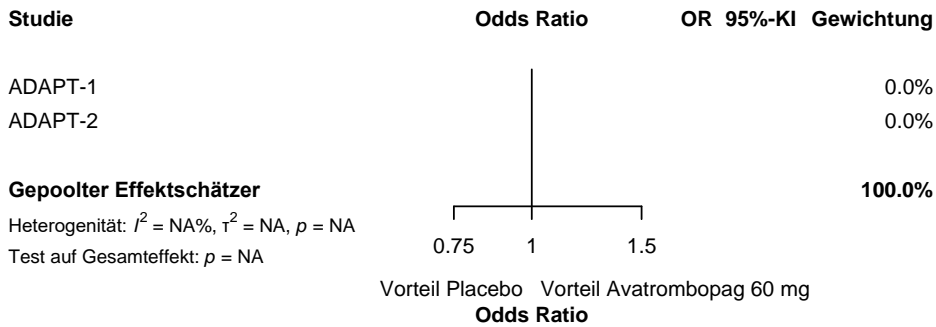
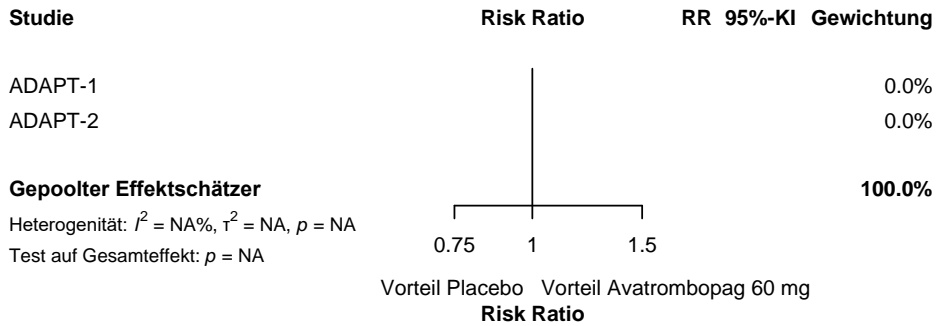
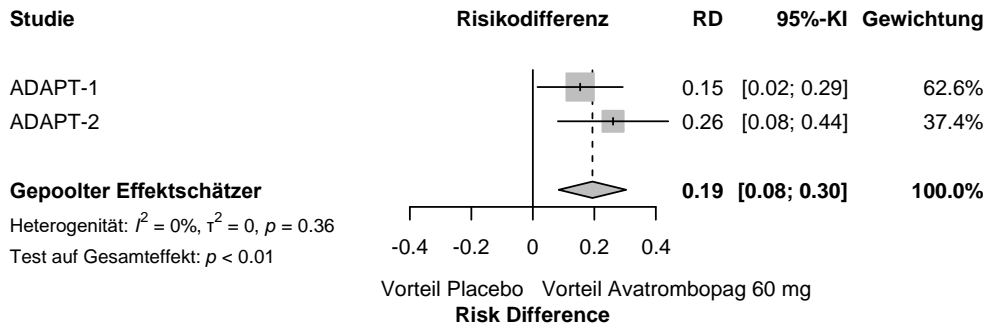
Ethnie: andere



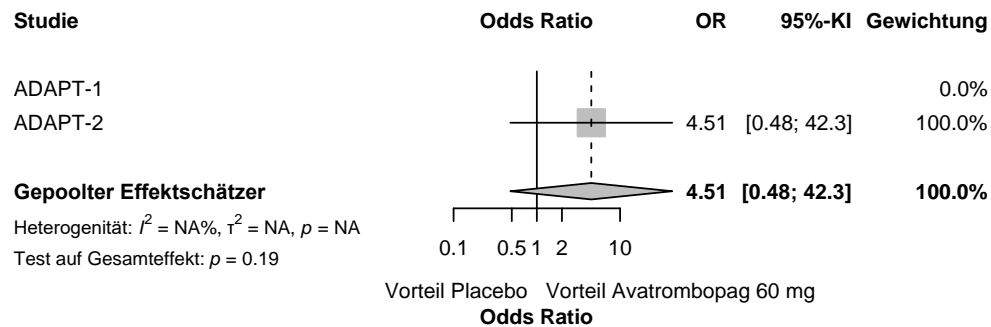
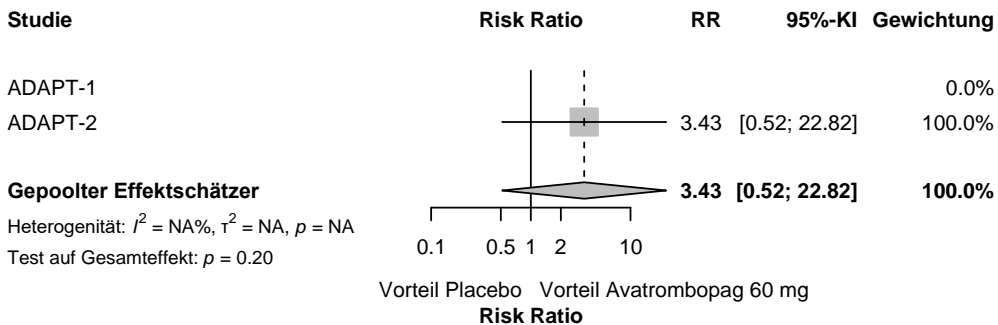
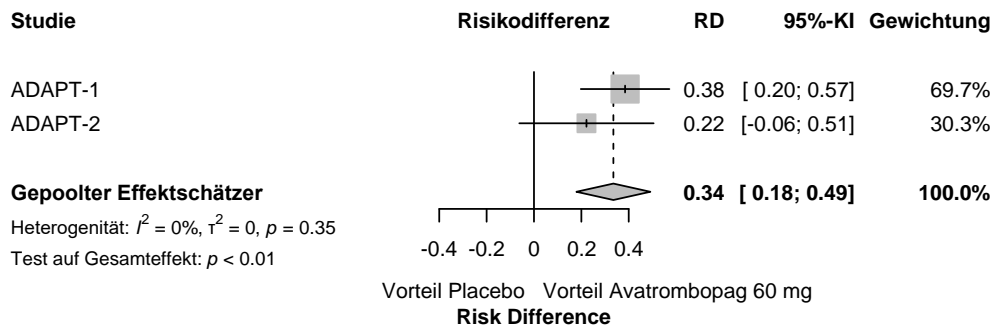
Ethnie: weiß



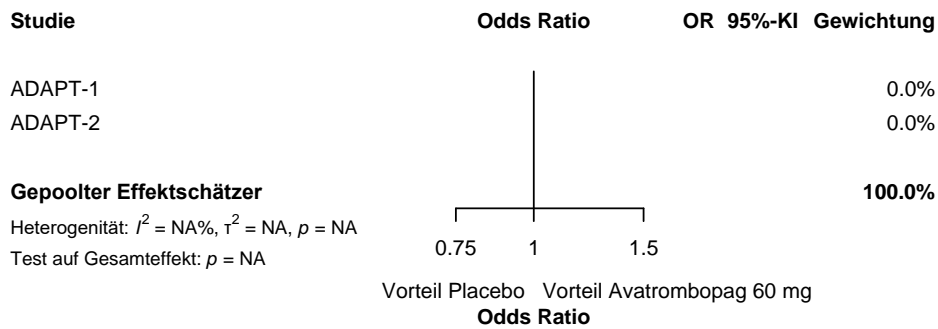
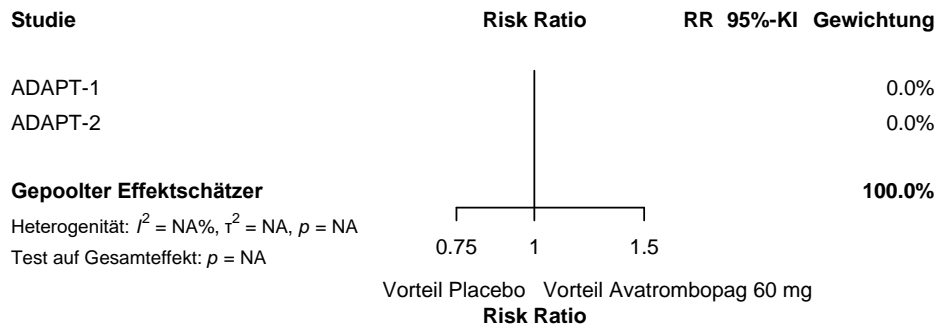
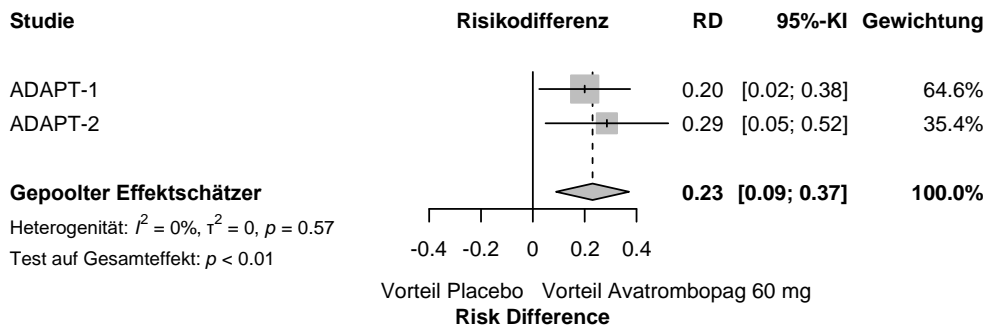
Region: Ostasien



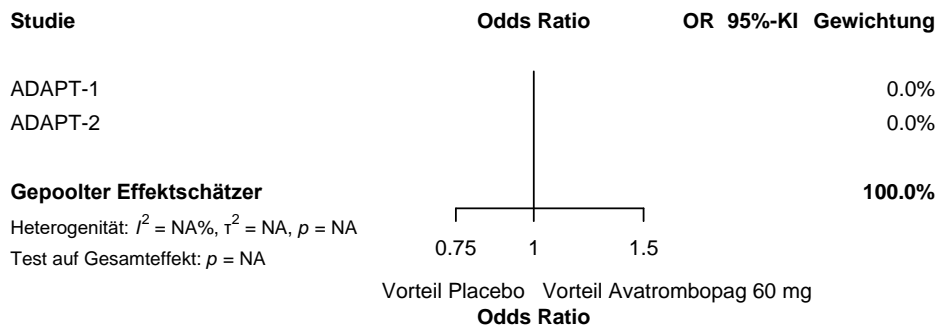
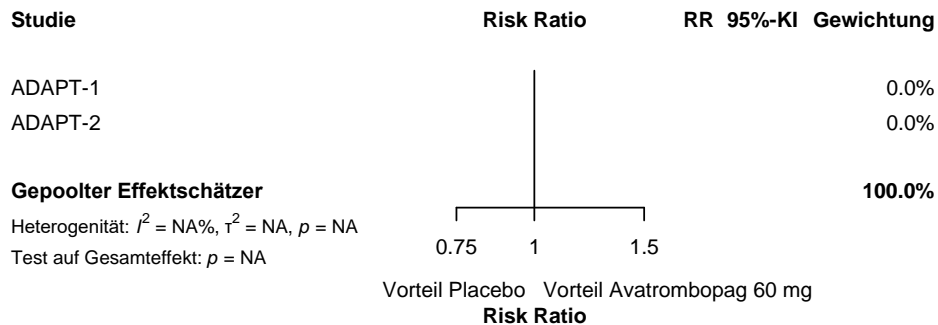
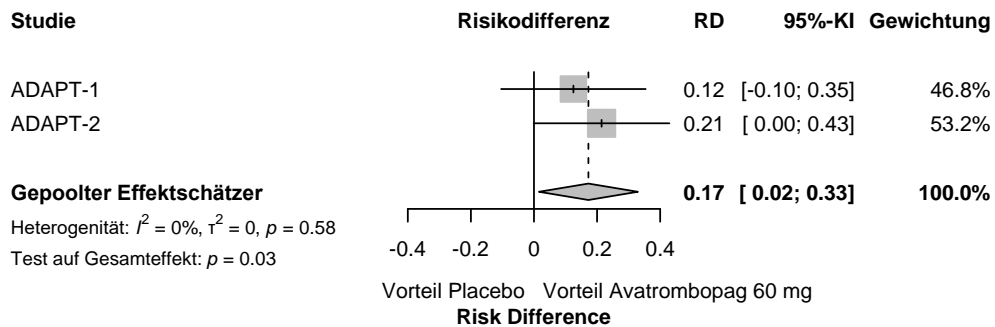
Region: Europa



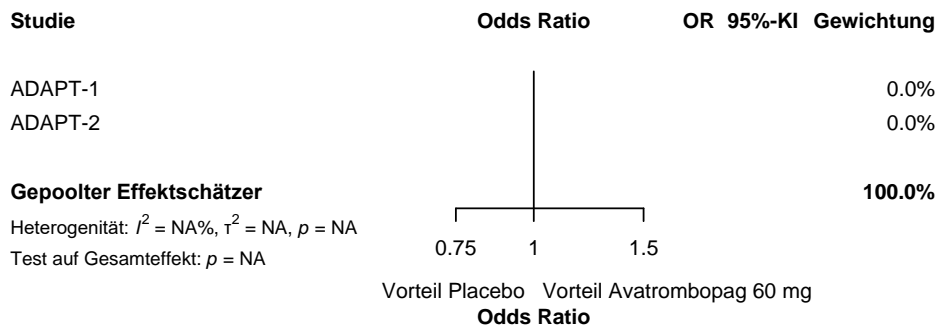
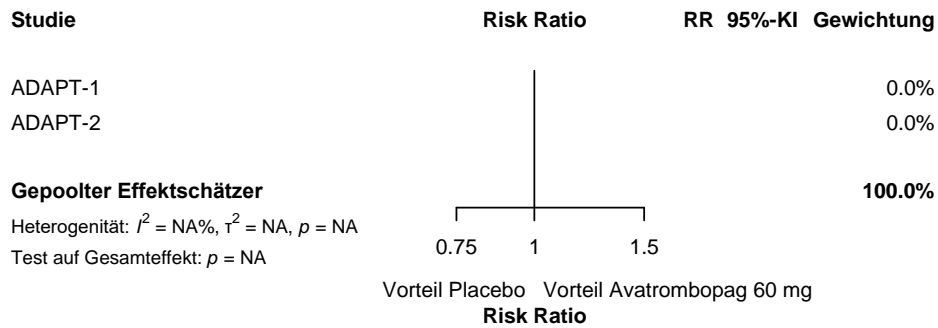
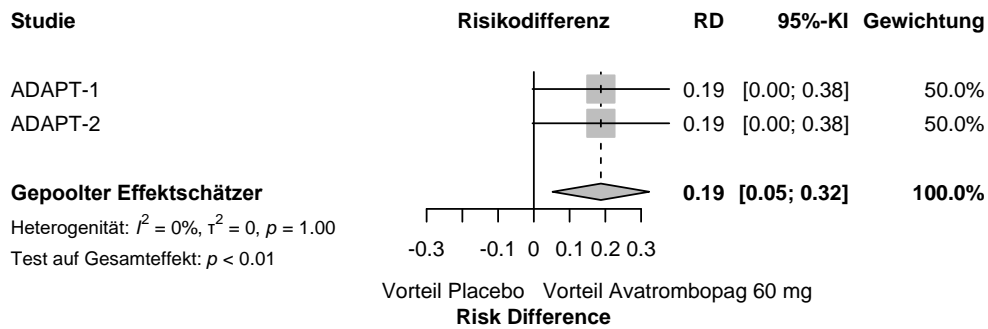
Region: Nordamerika



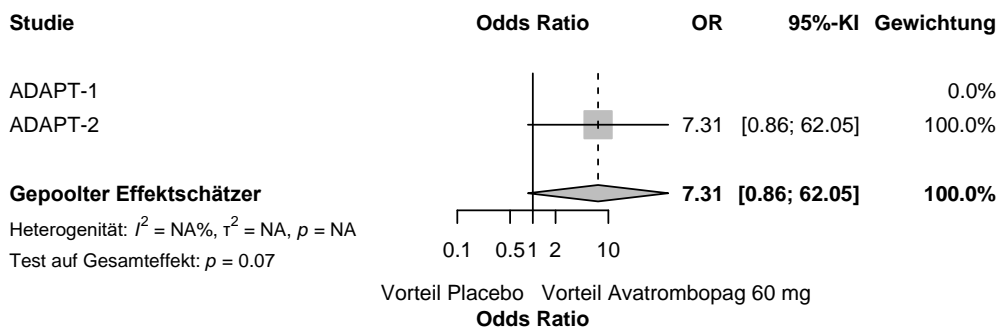
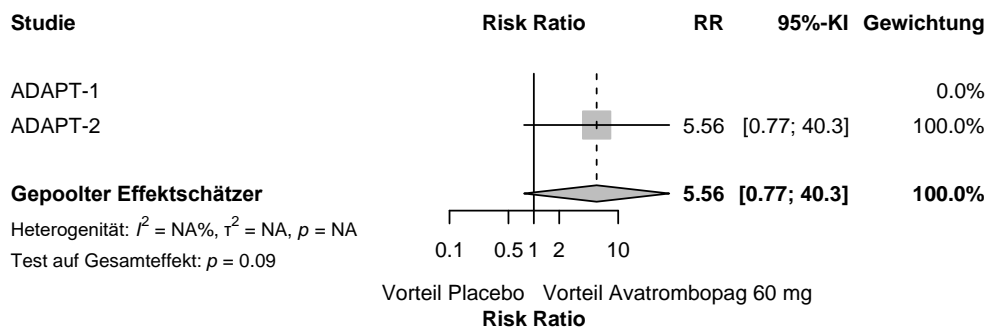
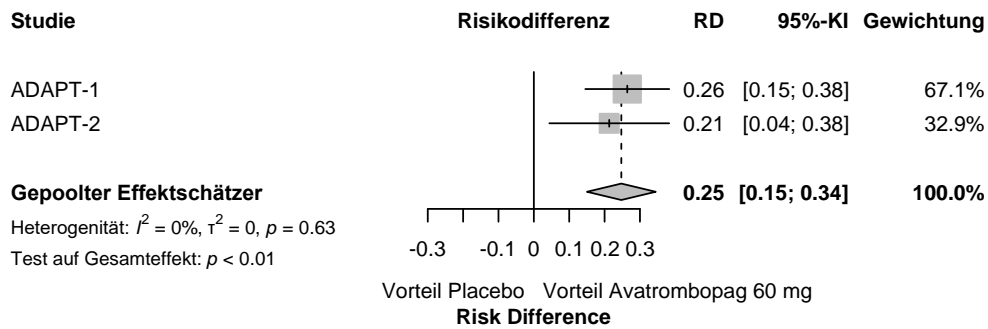
Region: Rest der Welt



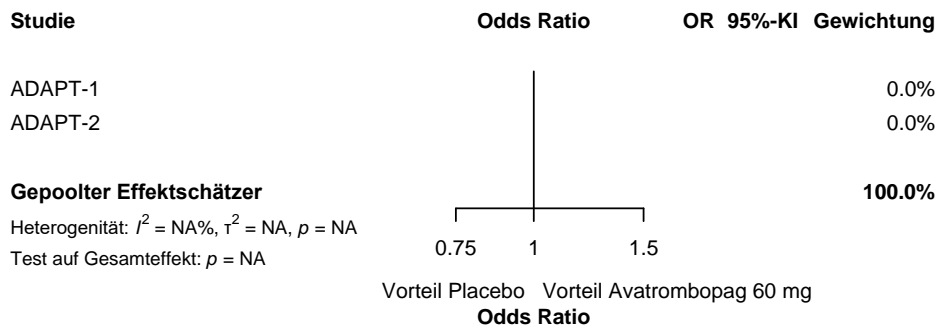
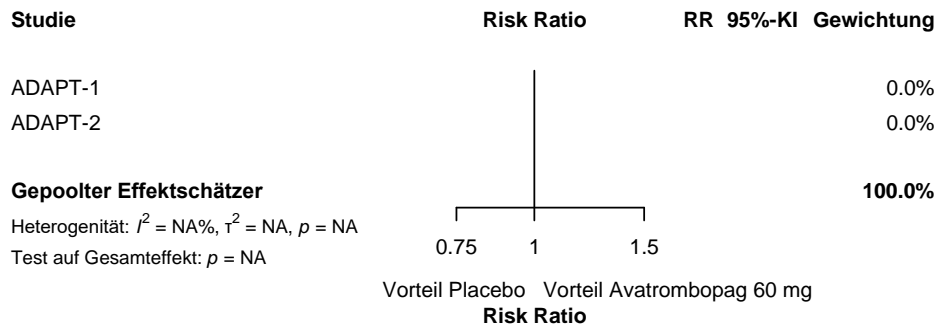
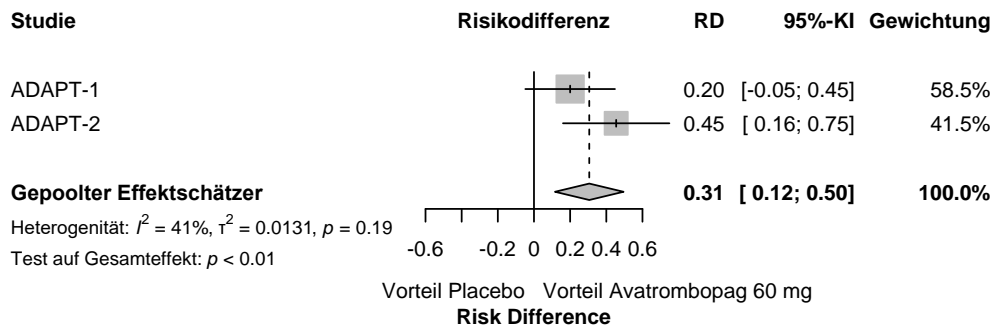
Blutungsrisiko: hoch



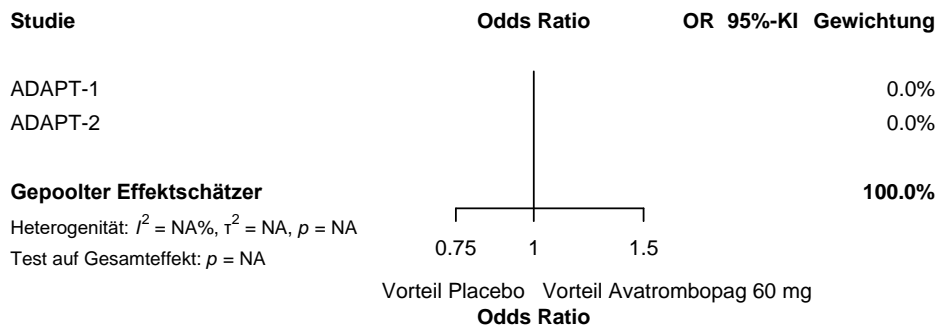
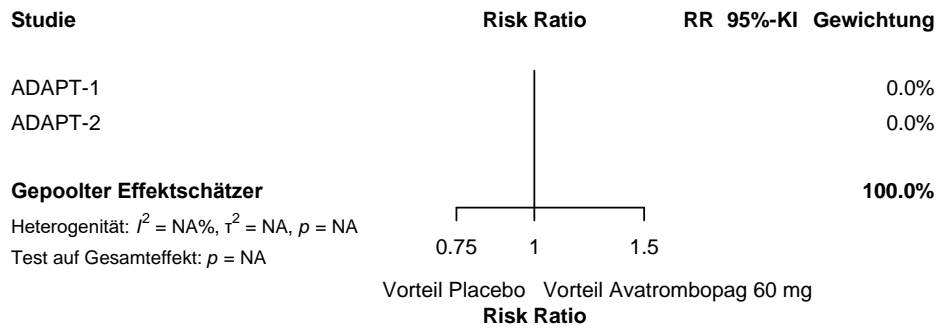
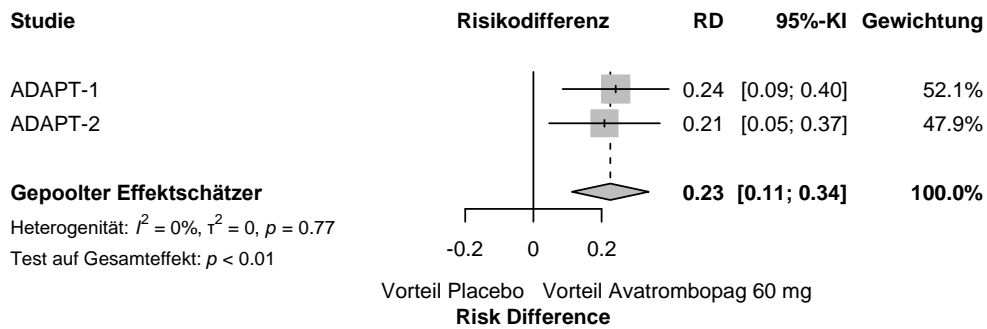
Blutungsrisiko: niedrig



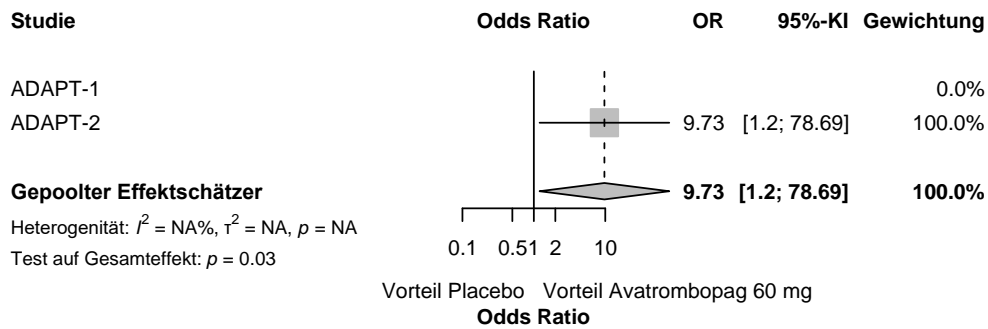
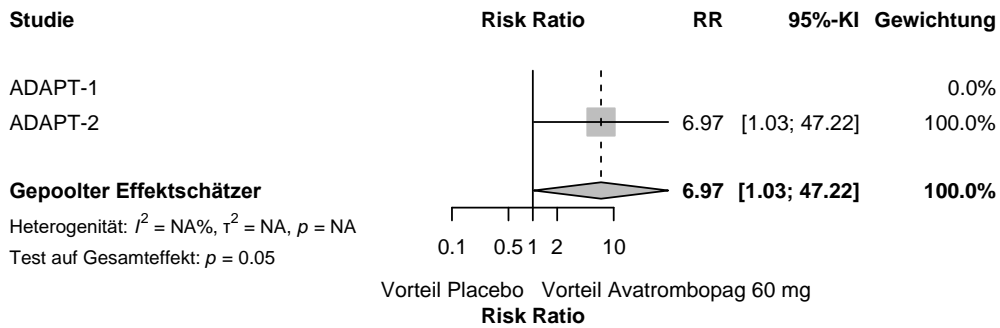
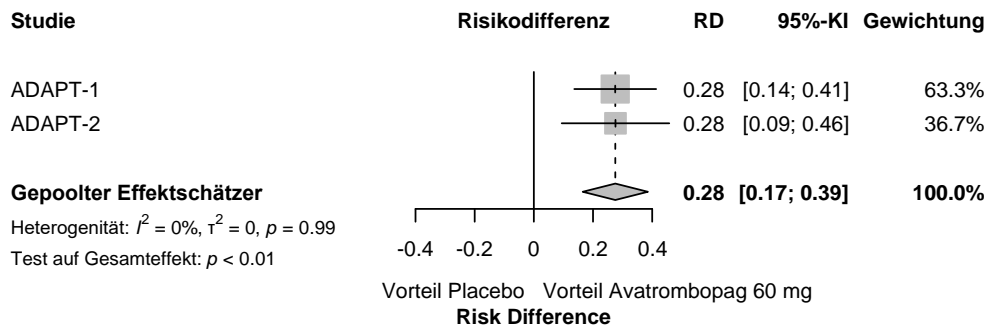
Blutungsrisiko: mittel



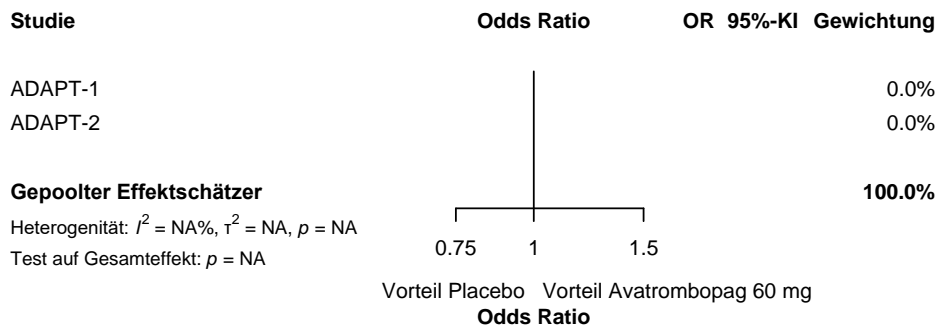
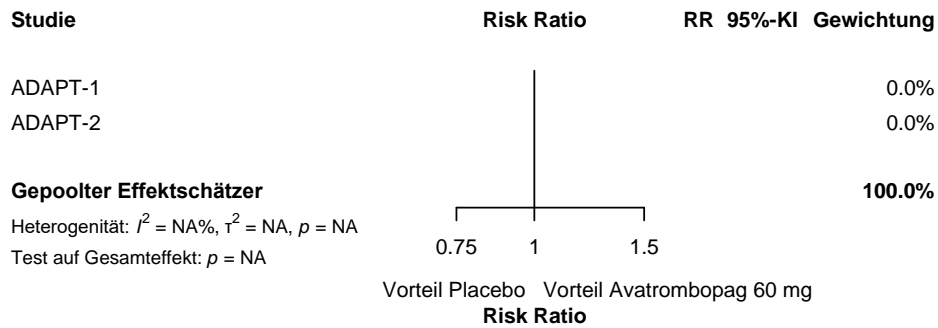
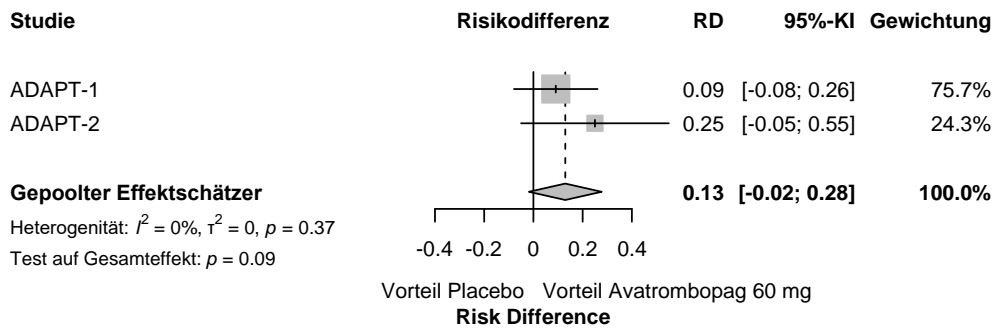
MELD-Score: < 10



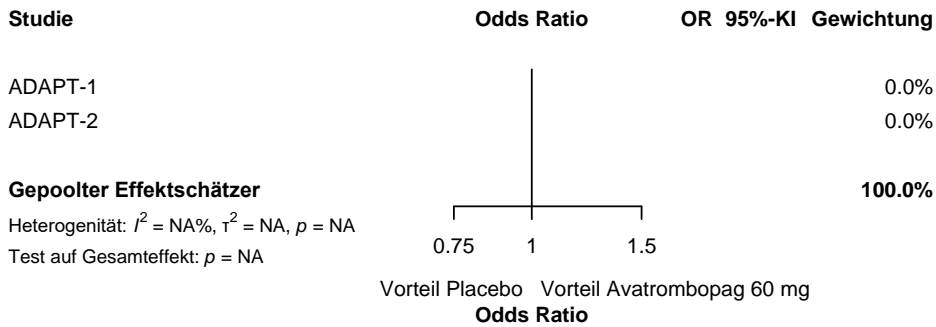
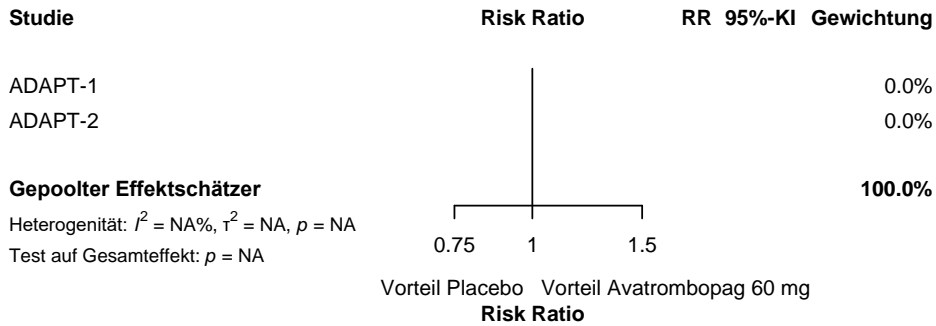
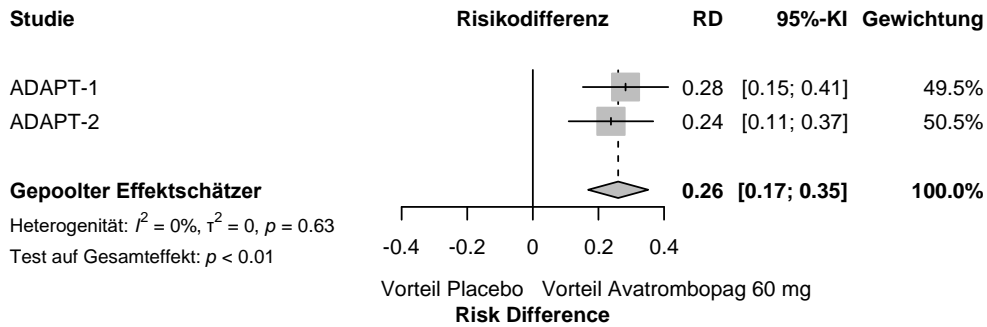
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



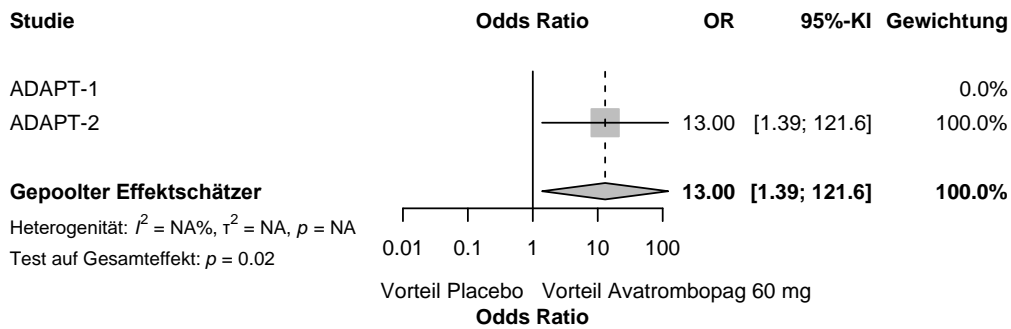
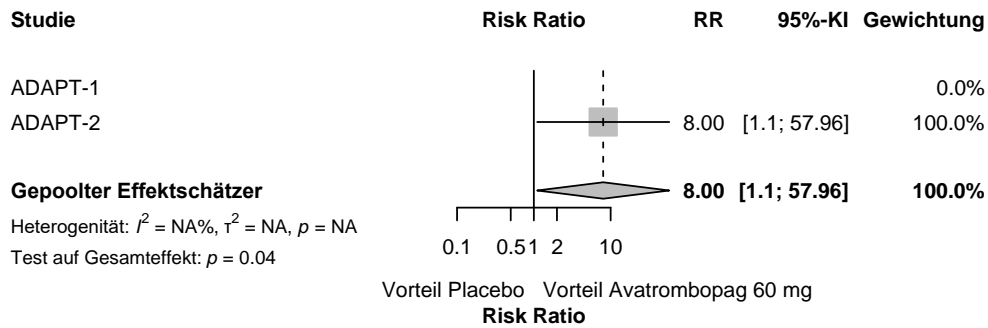
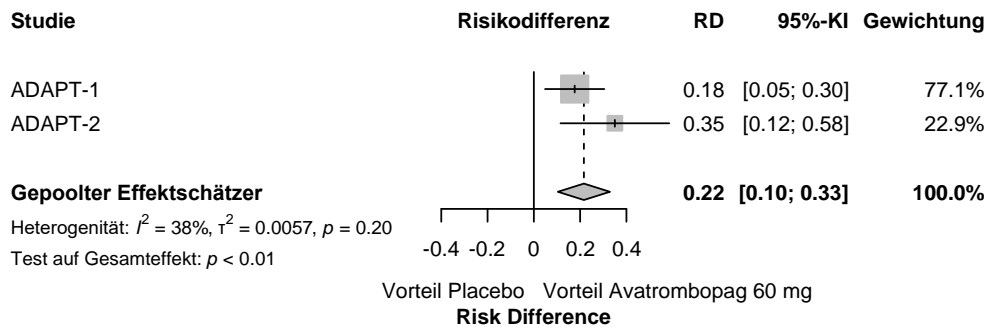
MELD-Score: > 14



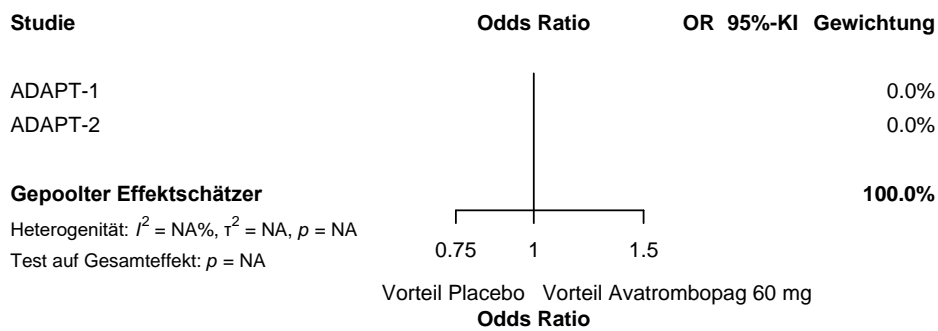
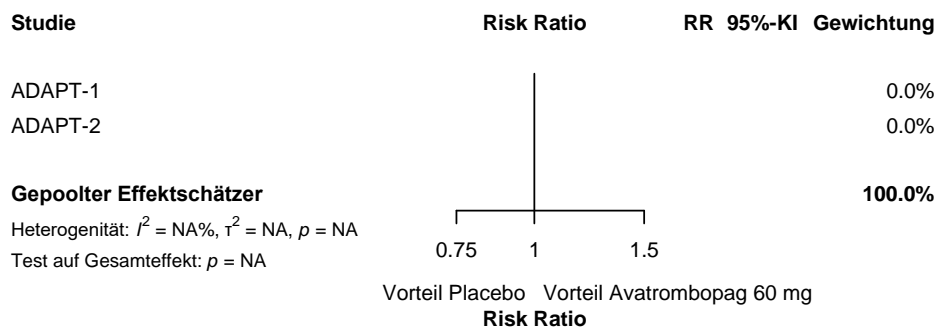
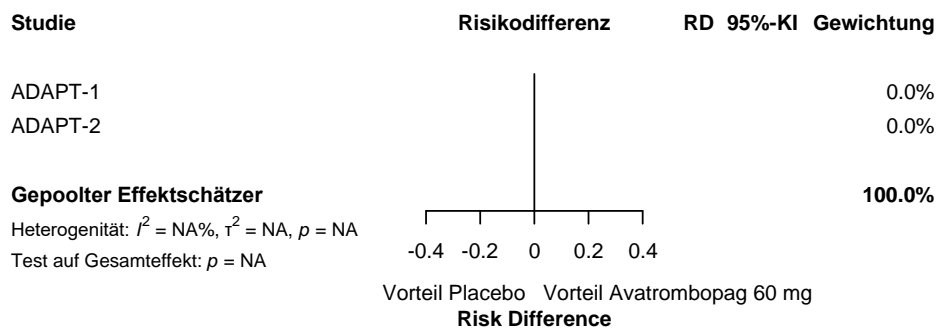
CTP-Stadium: A



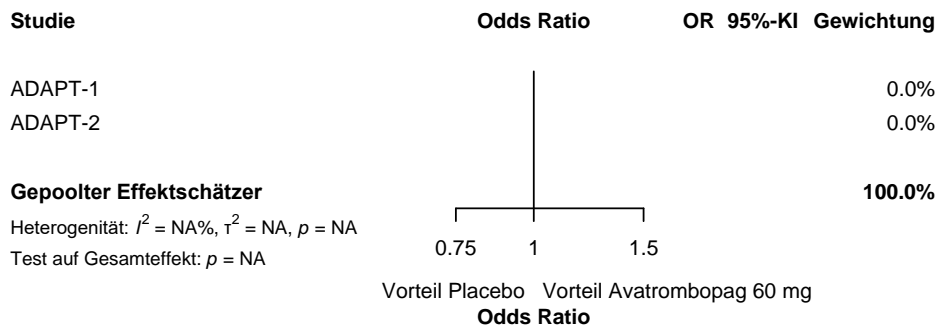
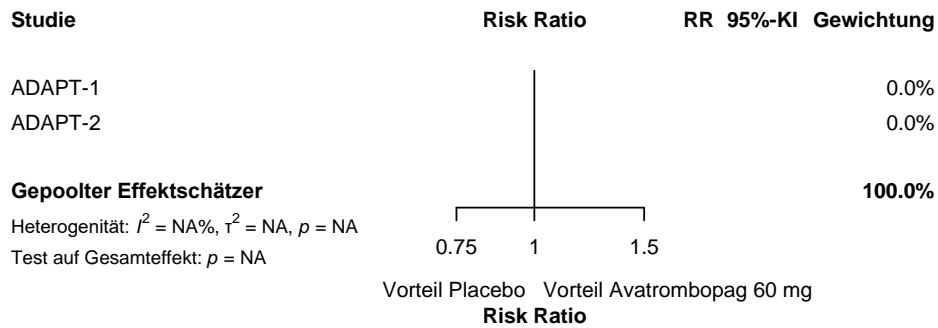
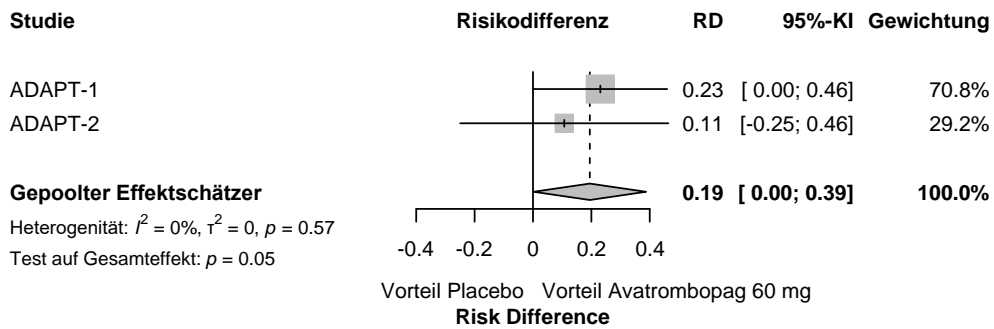
CTP-Stadium: B



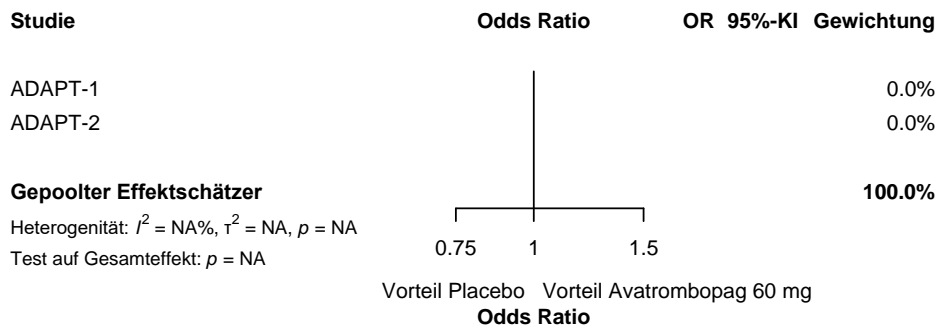
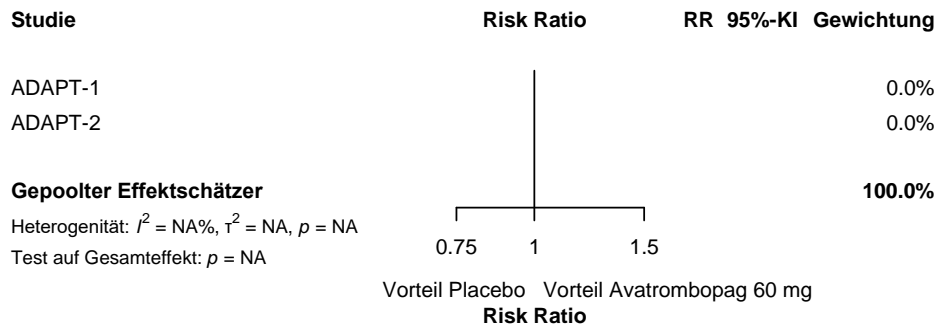
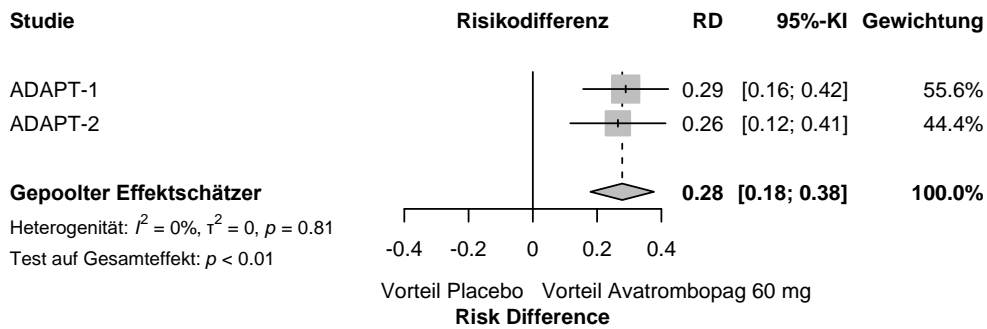
CTP-Stadium: C



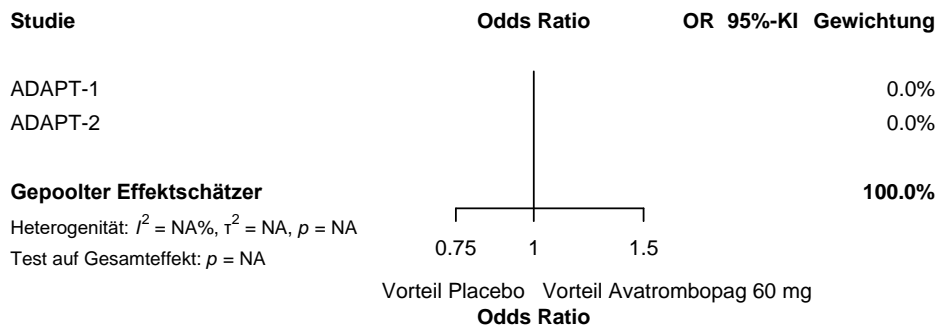
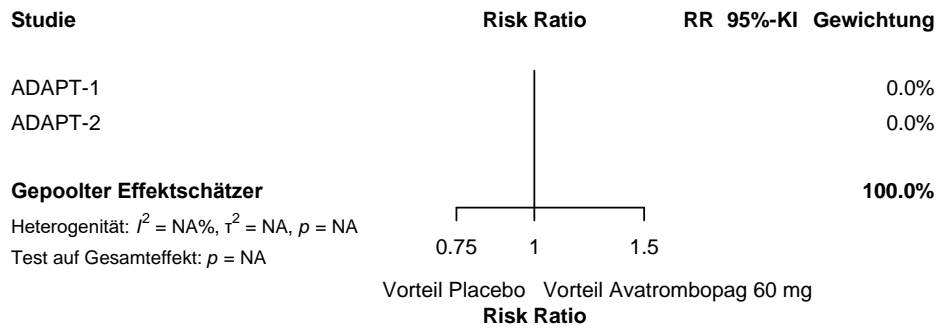
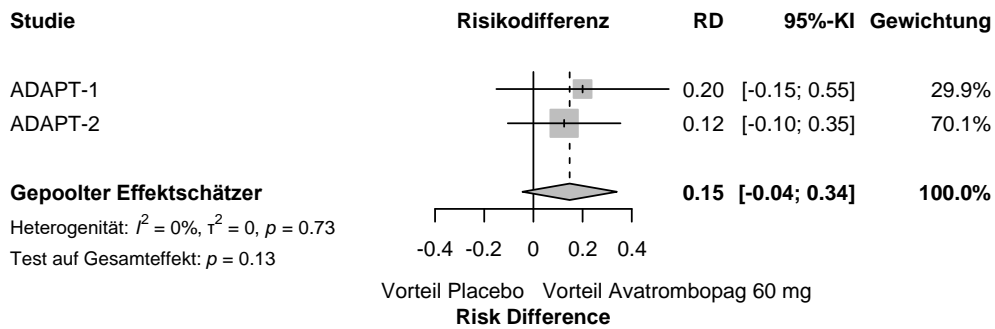
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



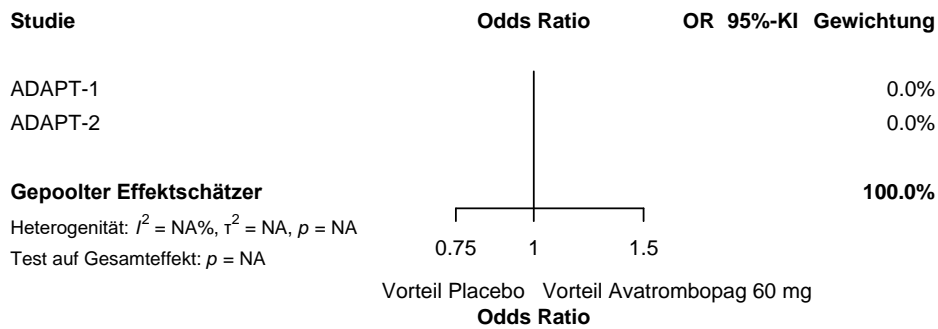
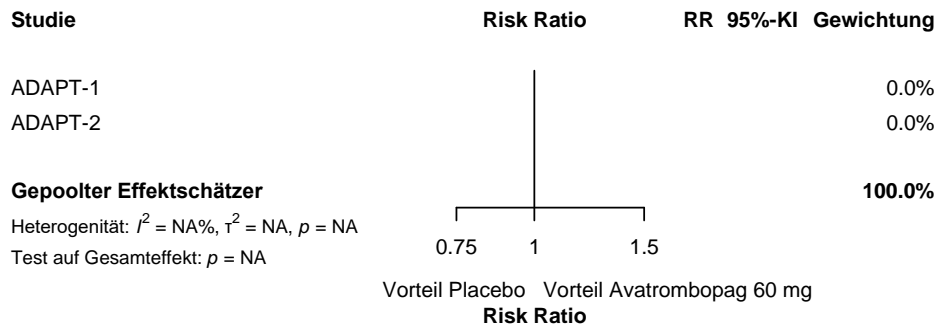
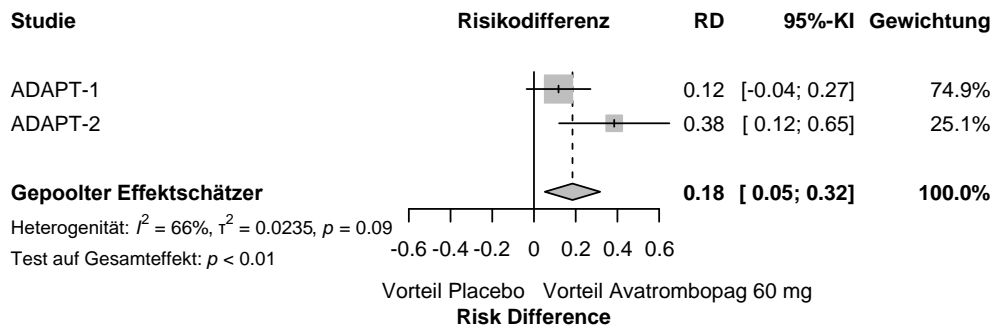
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



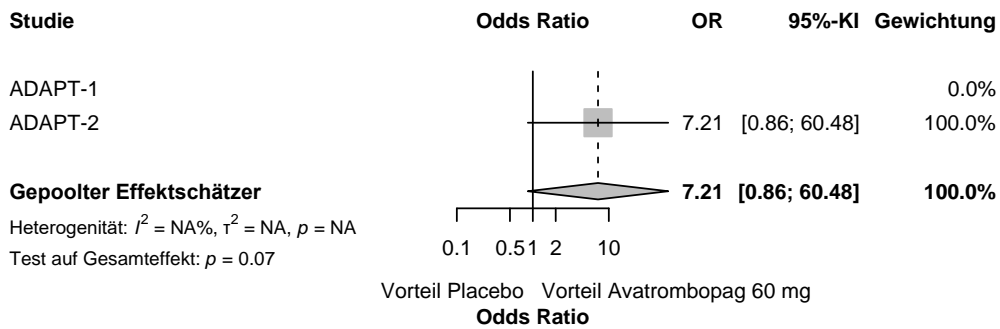
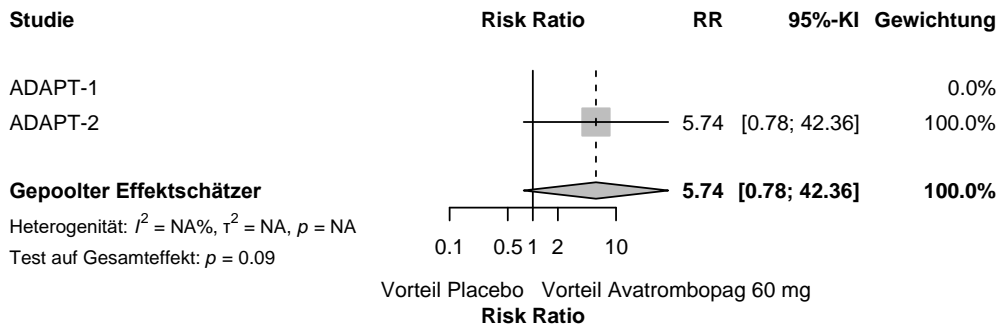
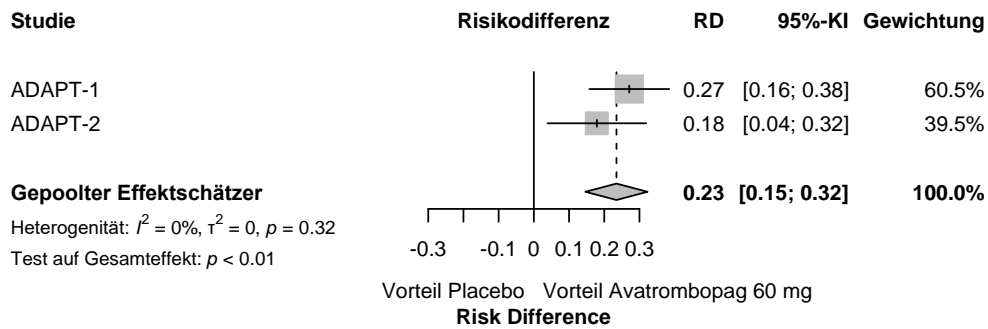
Krankheitsursache: NASH



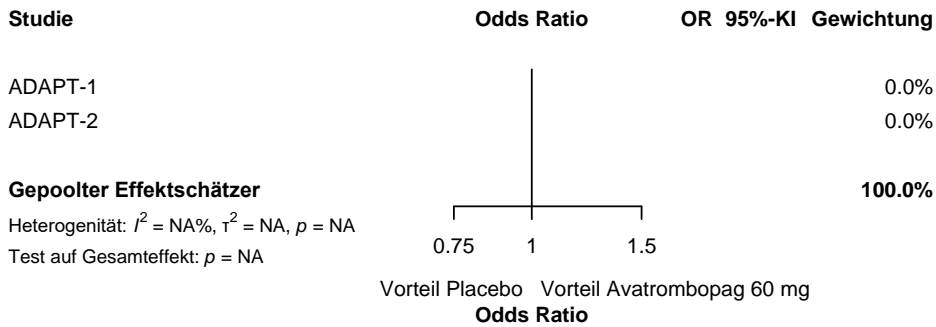
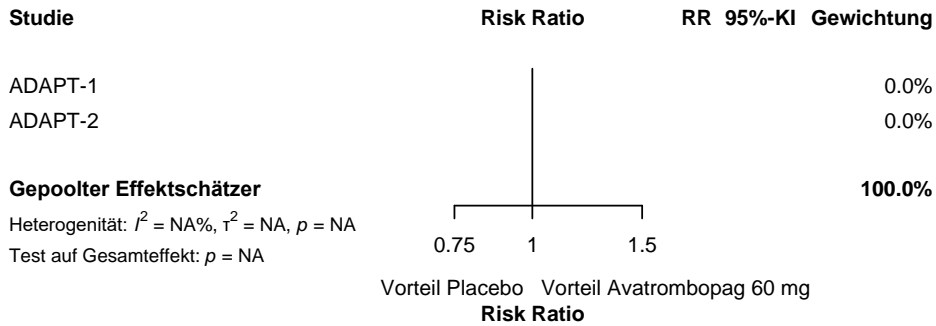
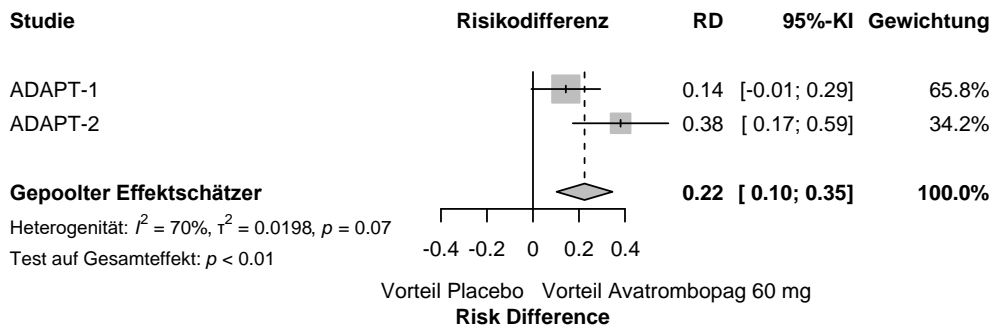
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein

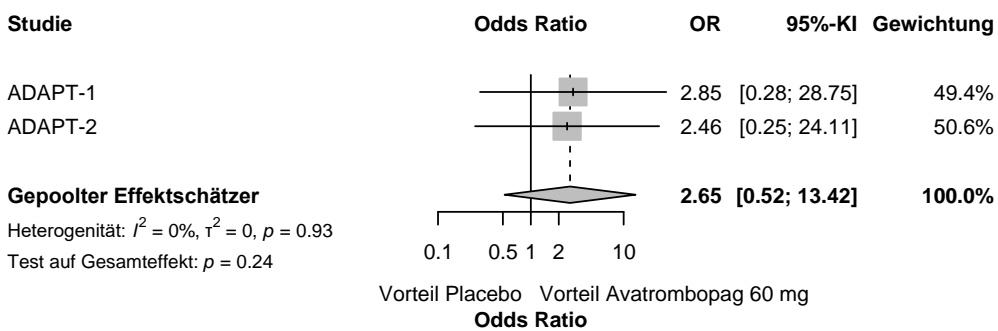
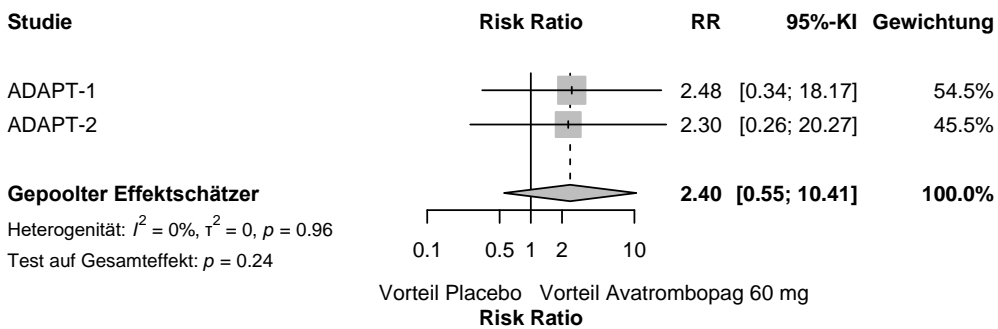
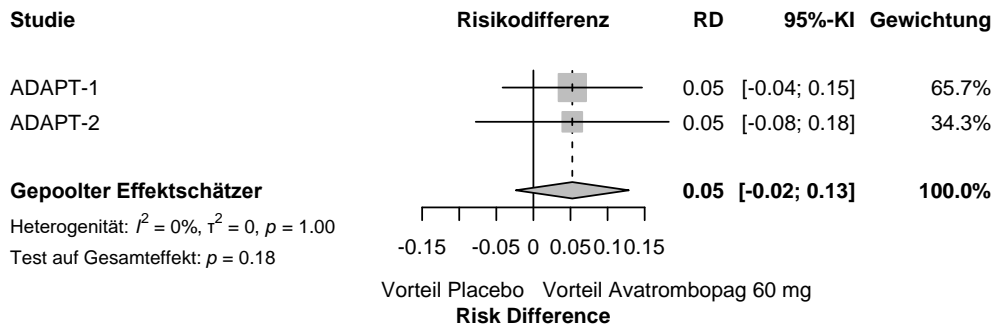


HCC-Status: ja

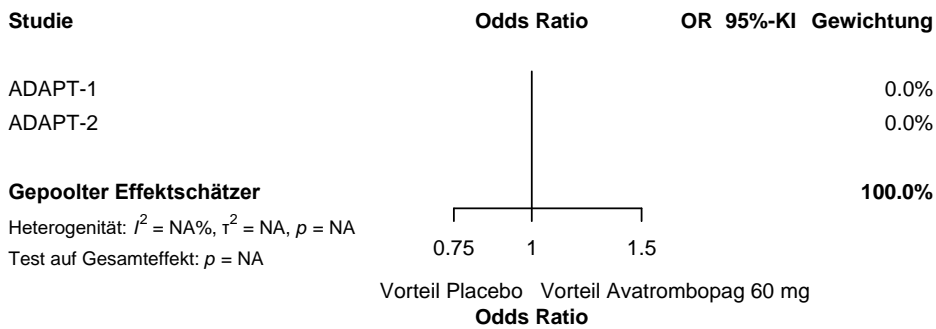
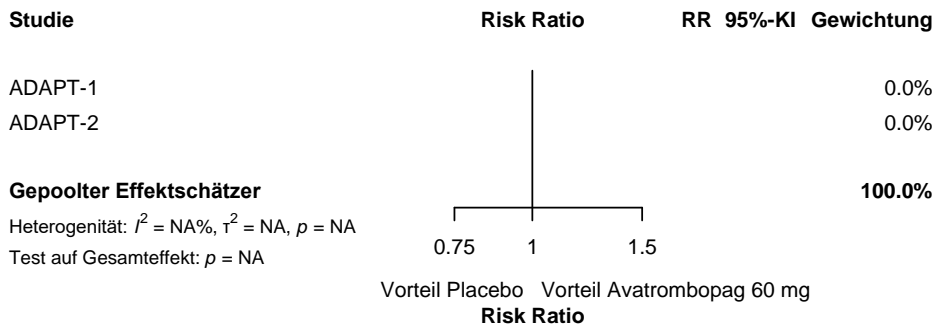
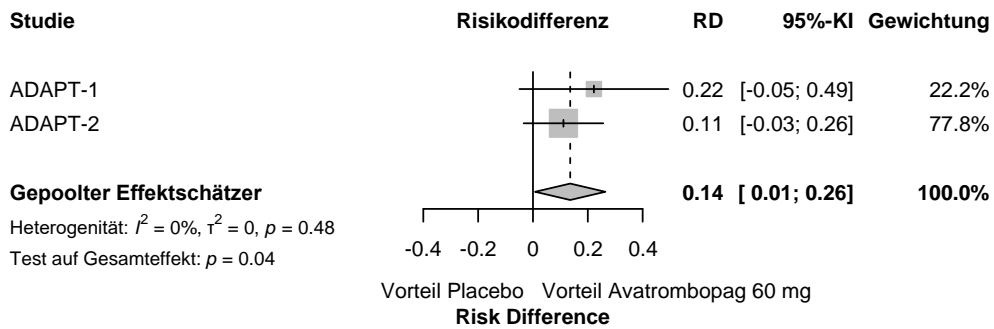


Visite 5, $\geq 75 \times 10^9/L$

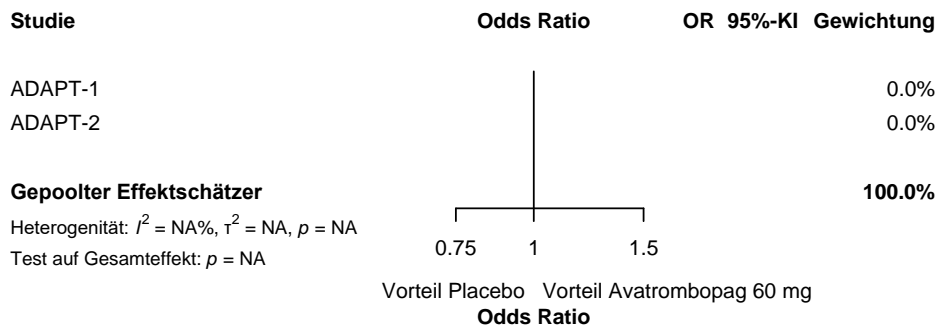
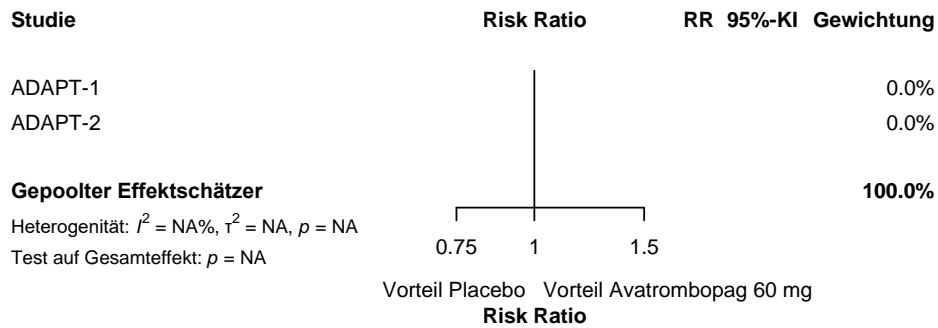
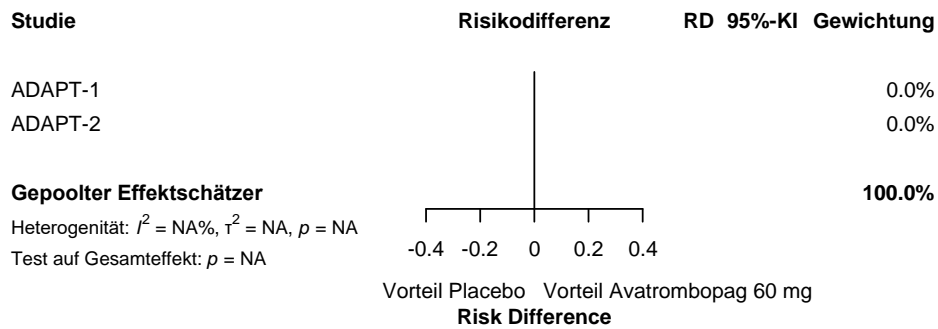
Alter: < 65 Jahre



Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



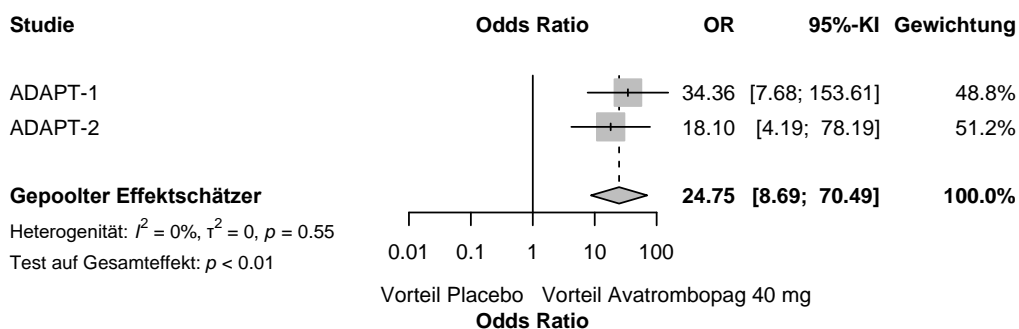
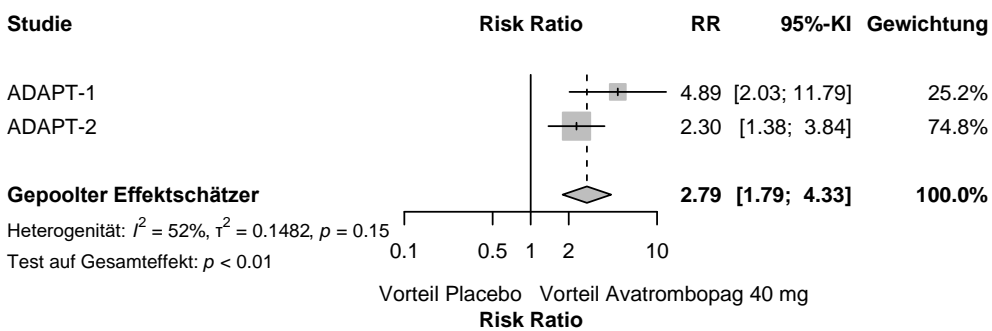
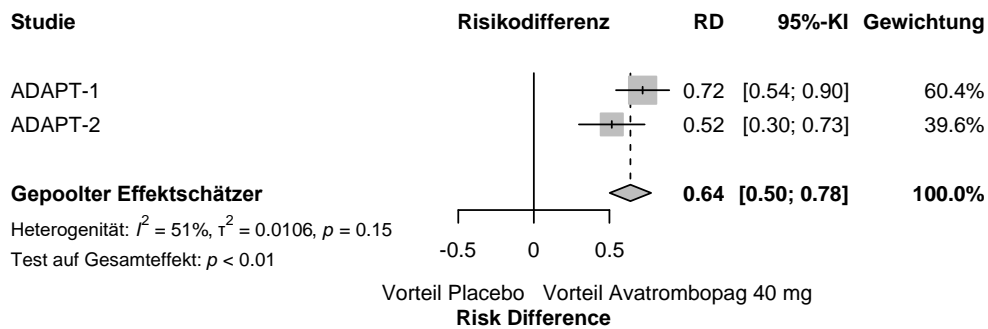
Alter: ≥ 75 Jahre



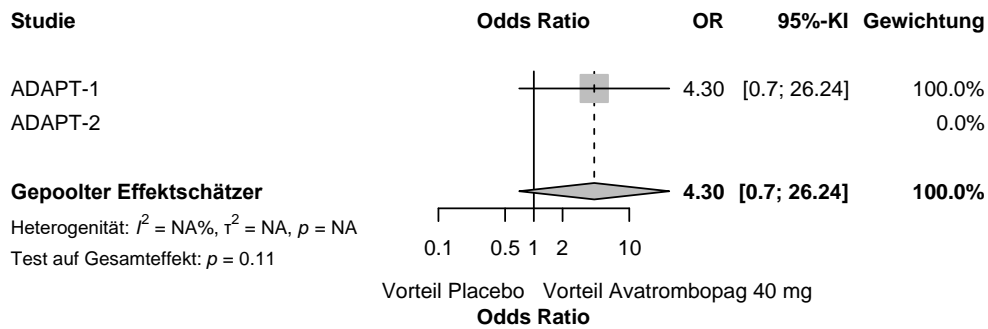
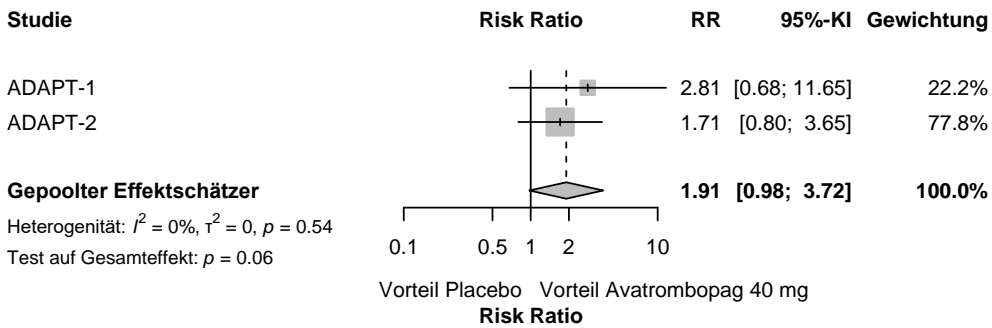
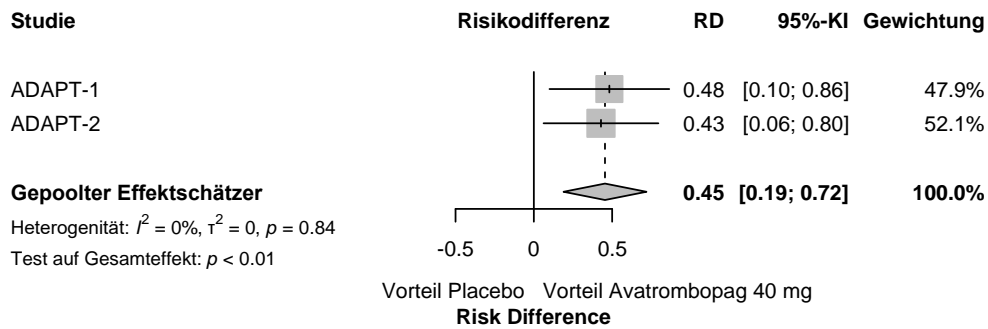
4.11.2 Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

4.11.2.1 Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hatten

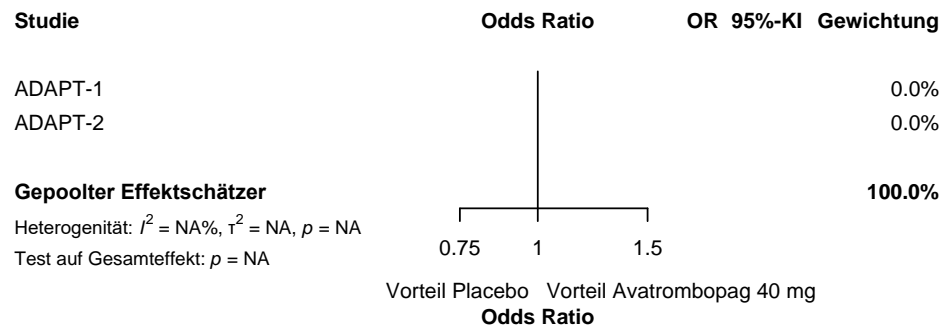
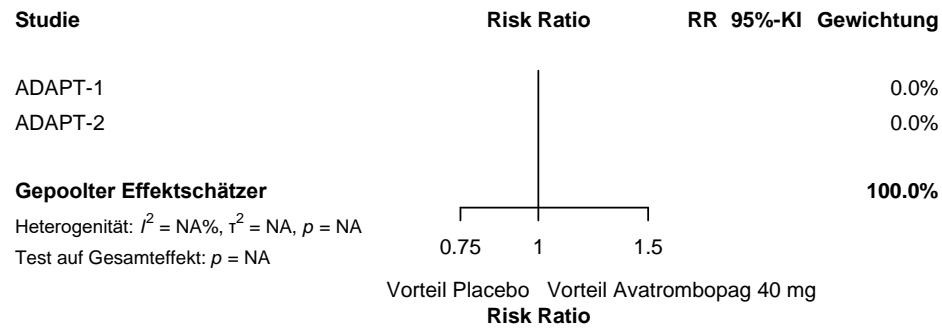
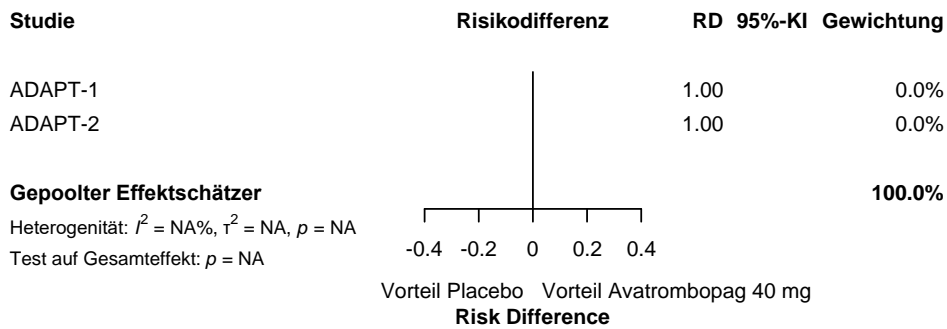
Alter: < 65 Jahre



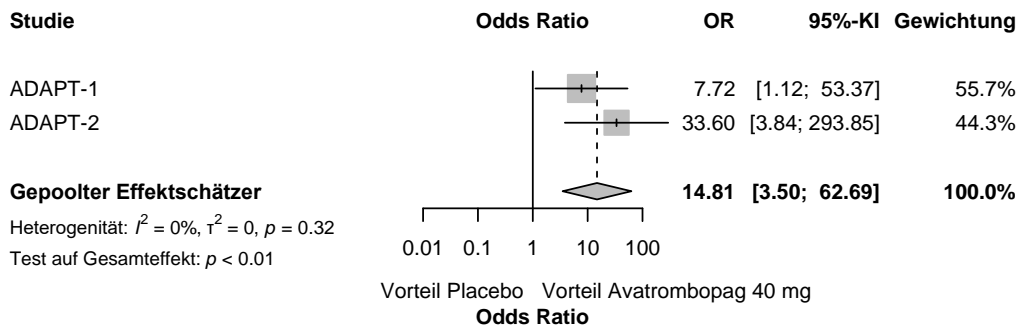
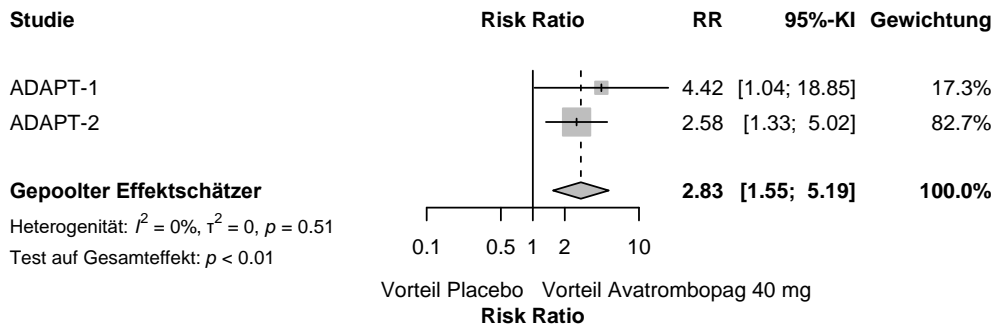
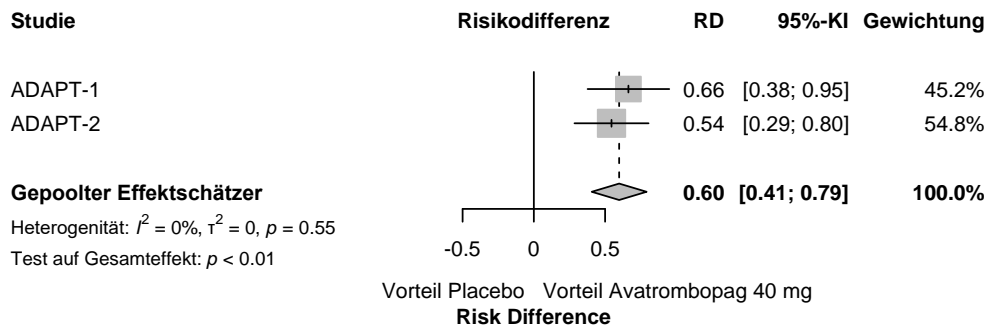
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



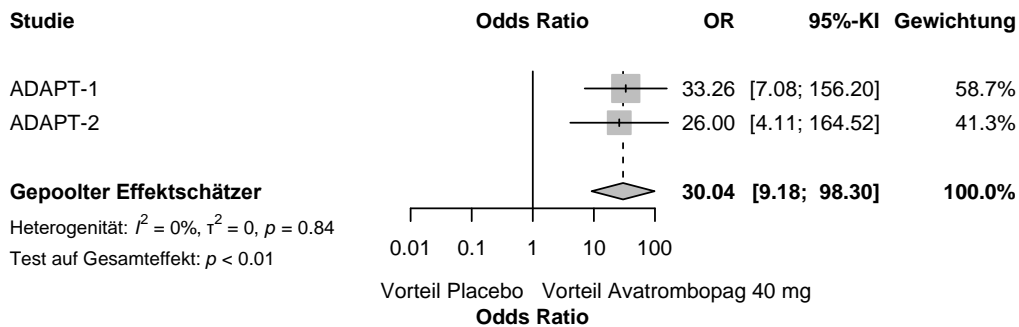
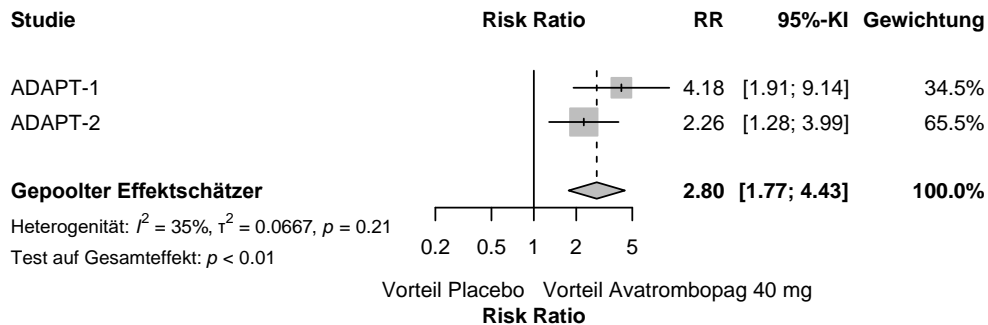
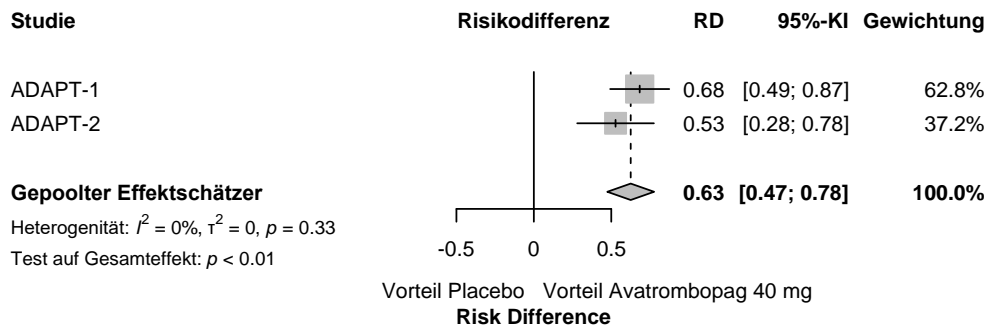
Alter: ≥ 75 Jahre



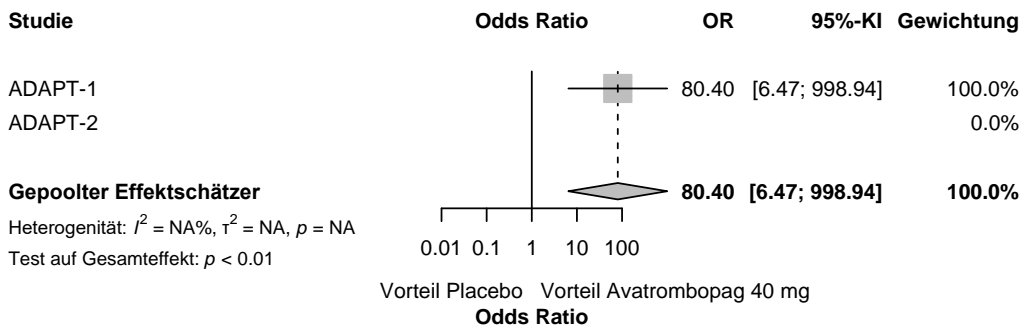
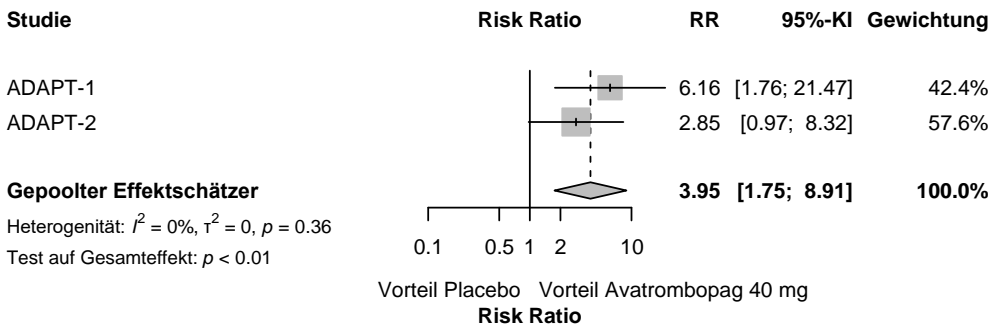
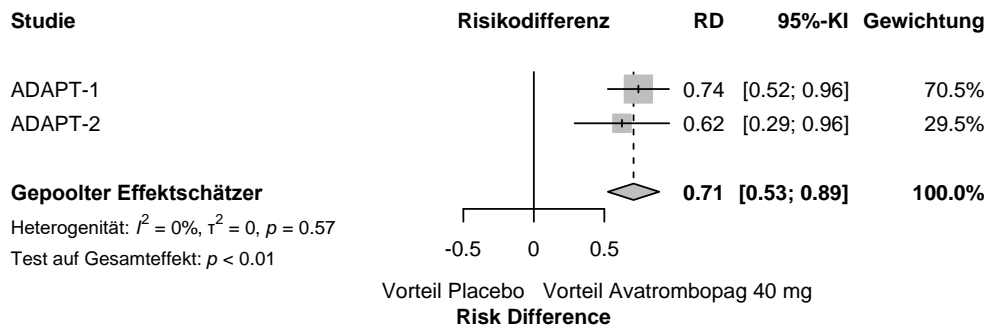
Geschlecht: weiblich



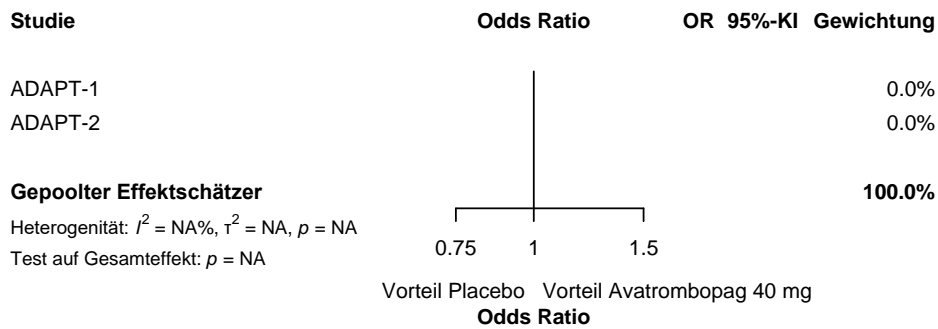
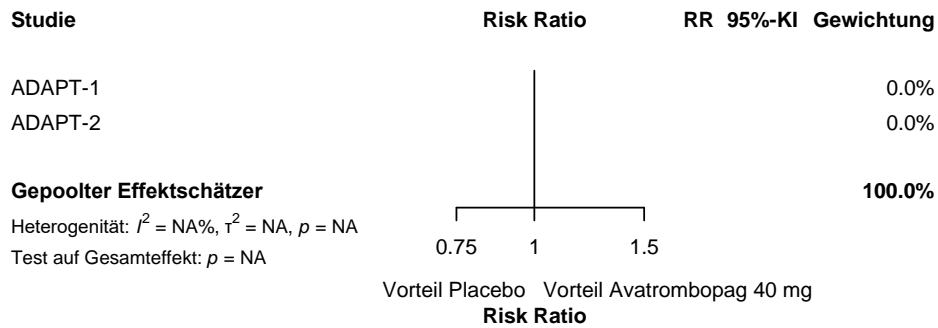
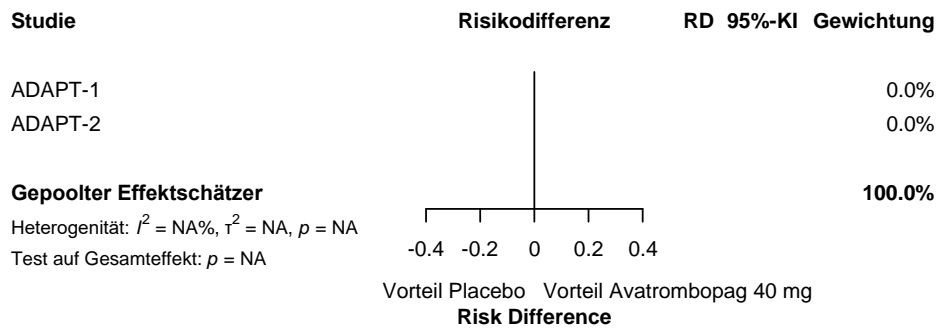
Geschlecht: männlich



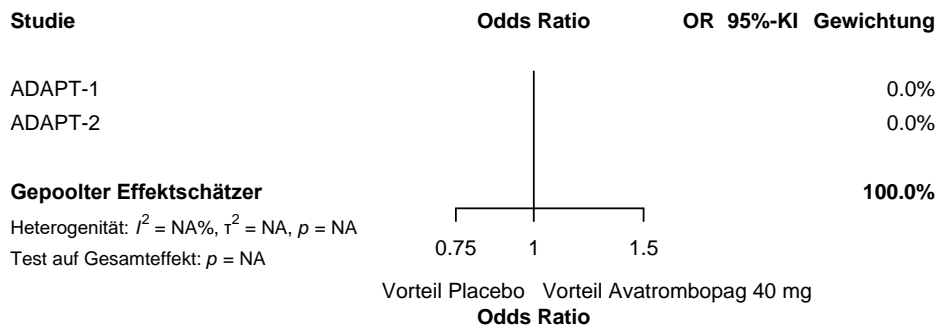
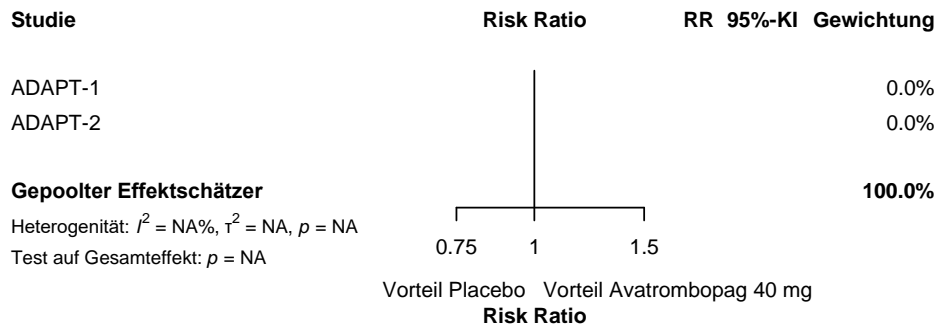
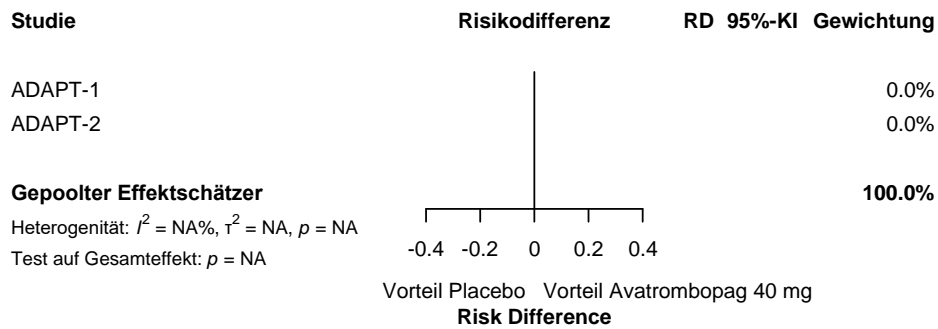
Ethnie: asiatisch



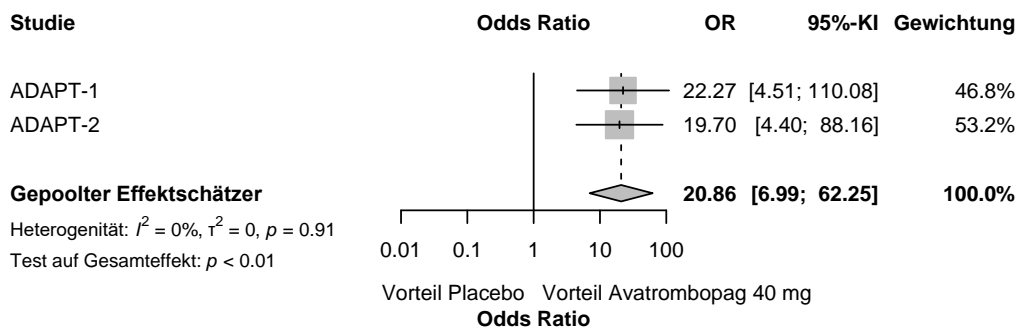
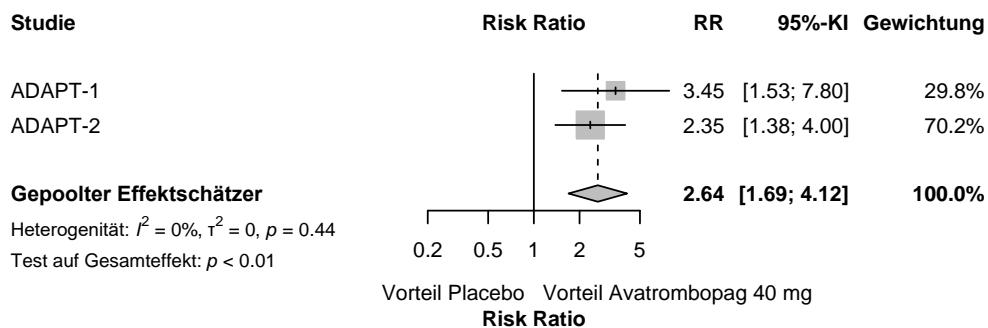
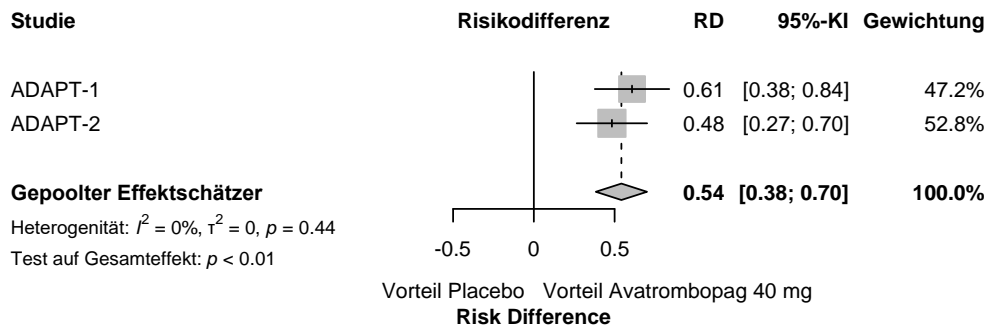
Ethnie: schwarz



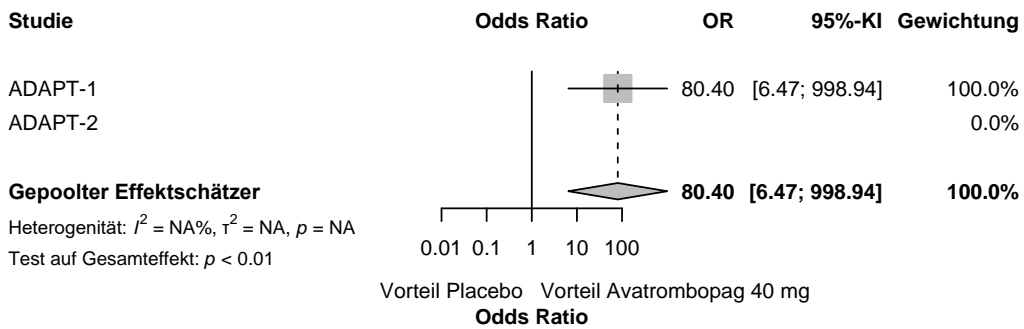
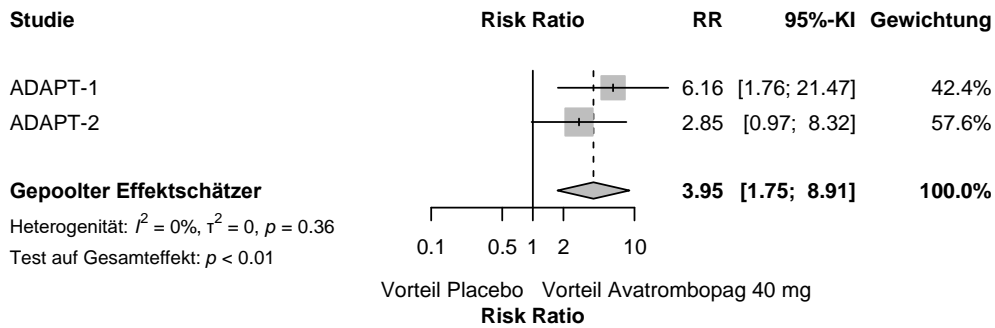
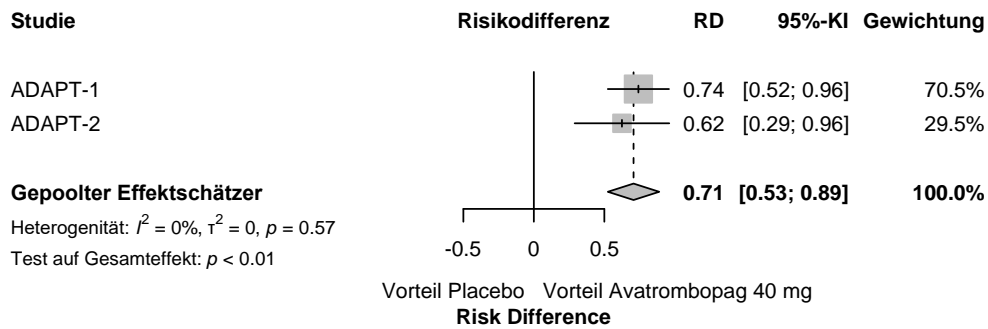
Ethnie: andere



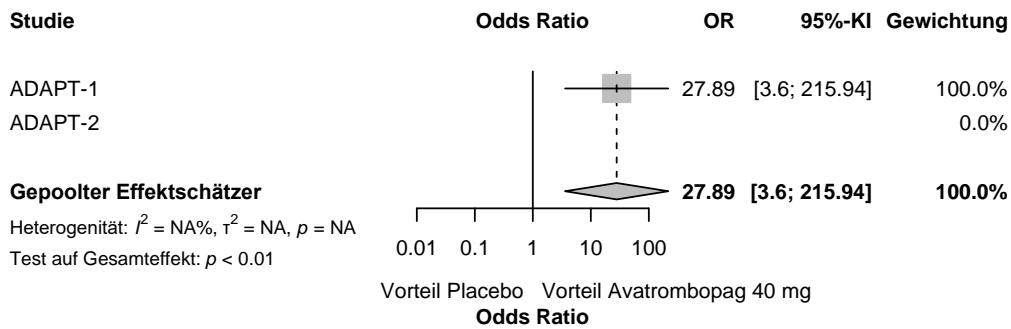
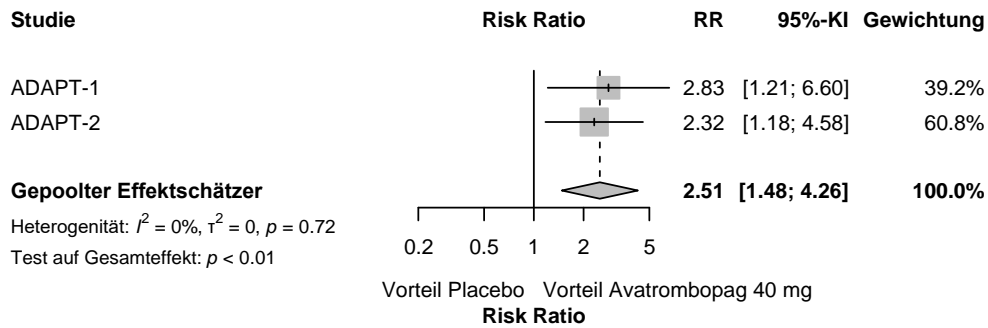
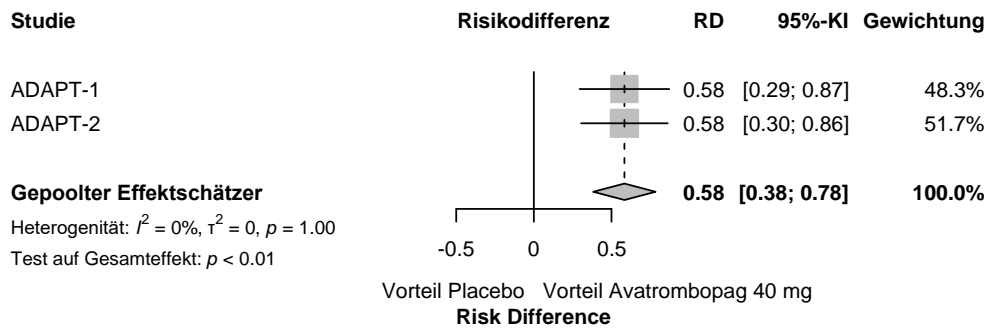
Ethnie: weiß



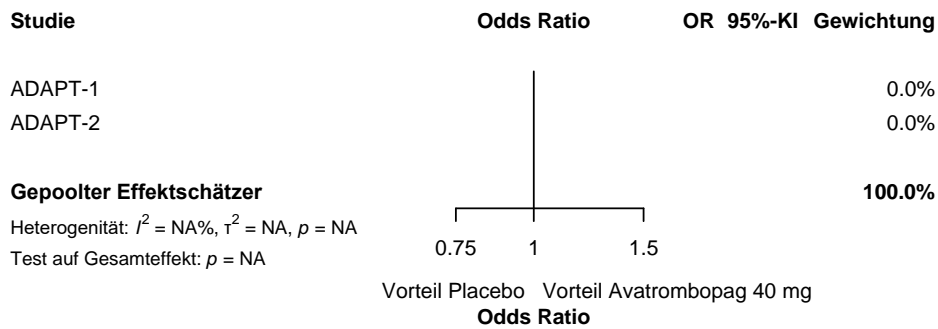
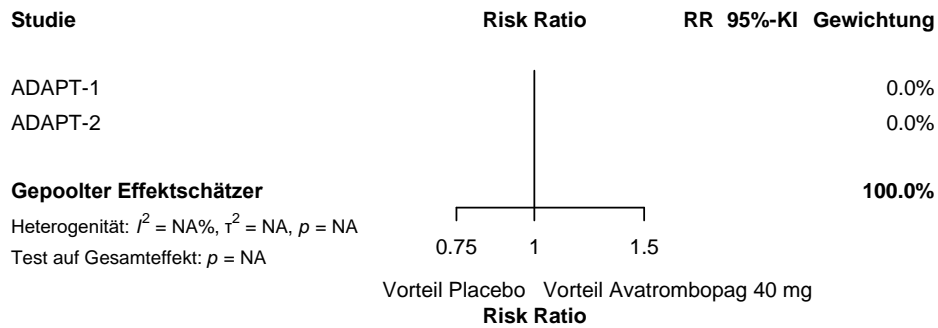
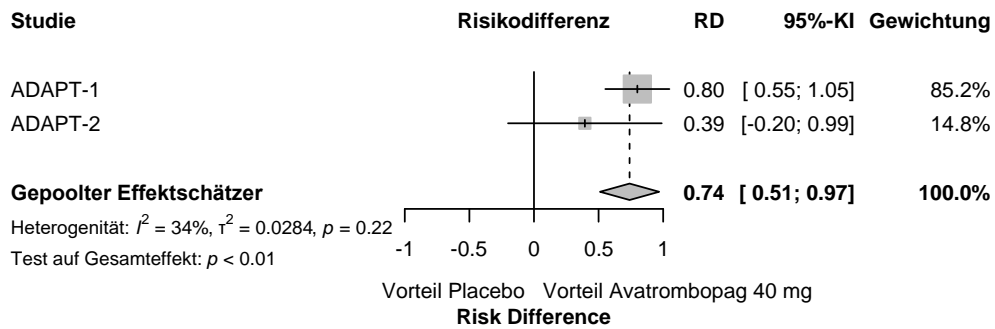
Region: Ostasien



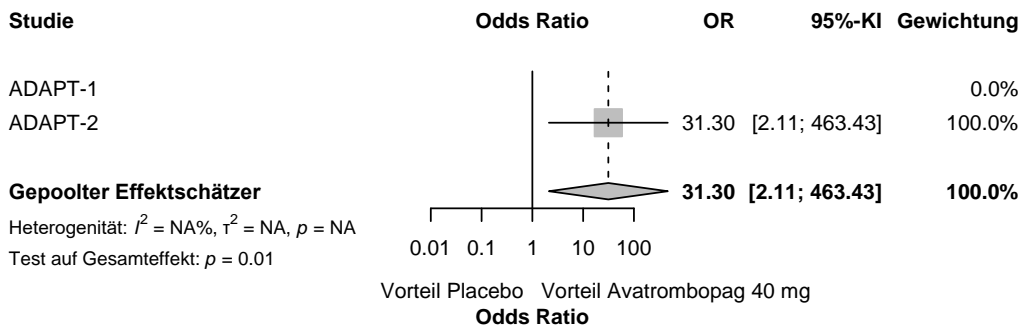
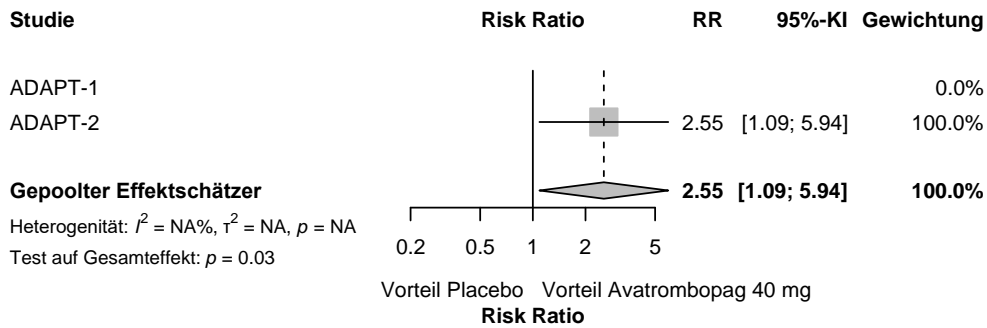
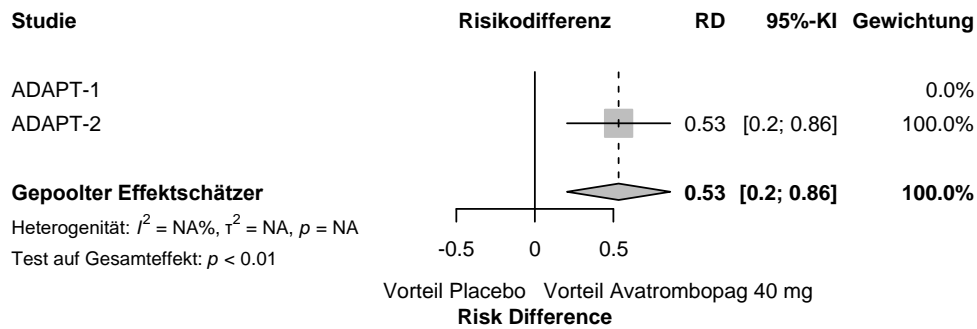
Region: Europa



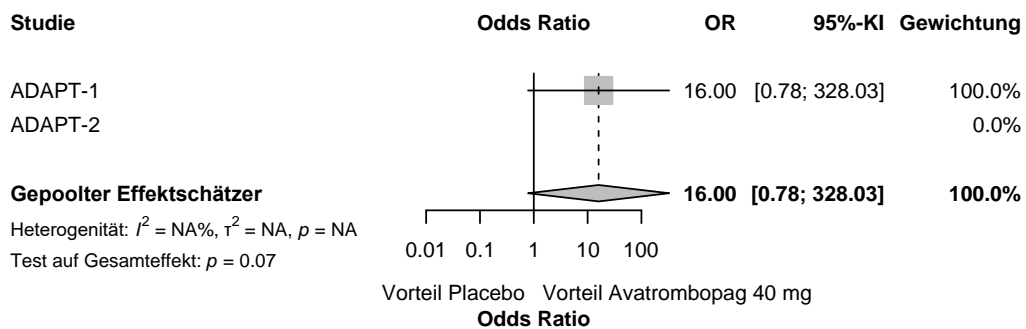
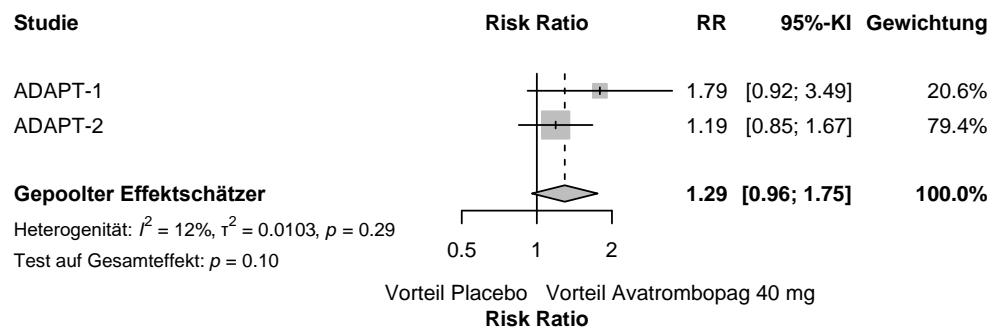
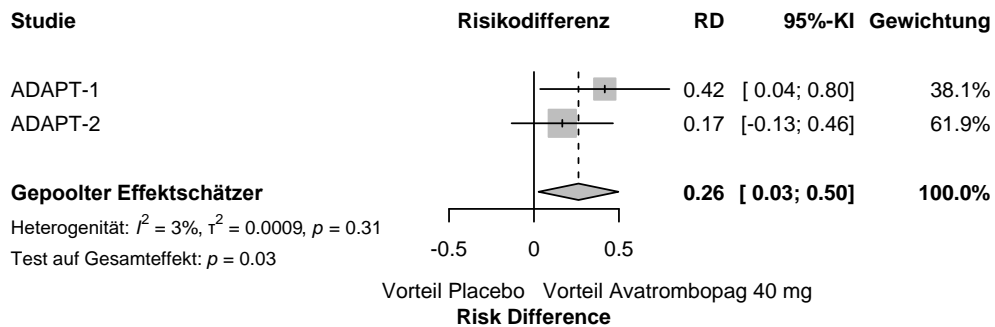
Region: Nordamerika



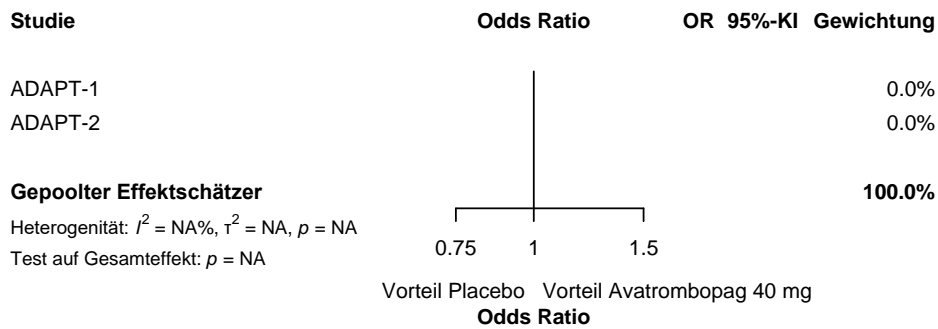
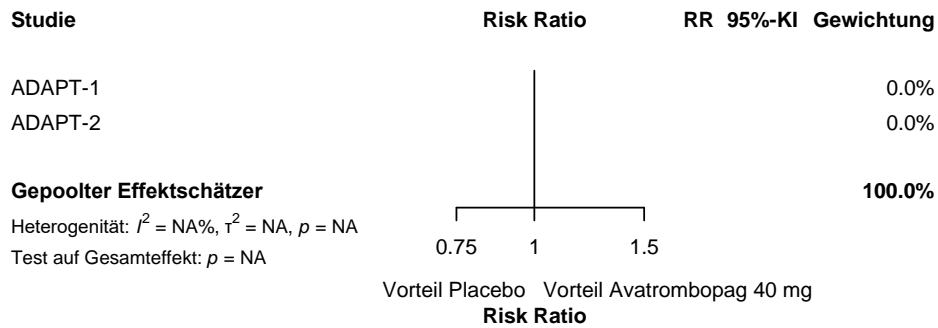
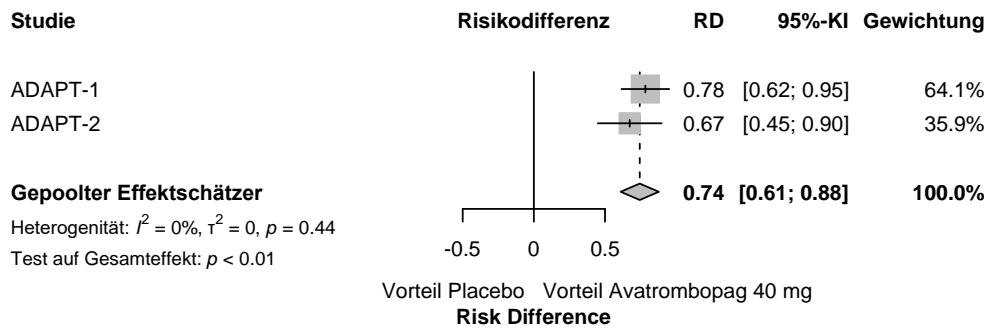
Region: Rest der Welt



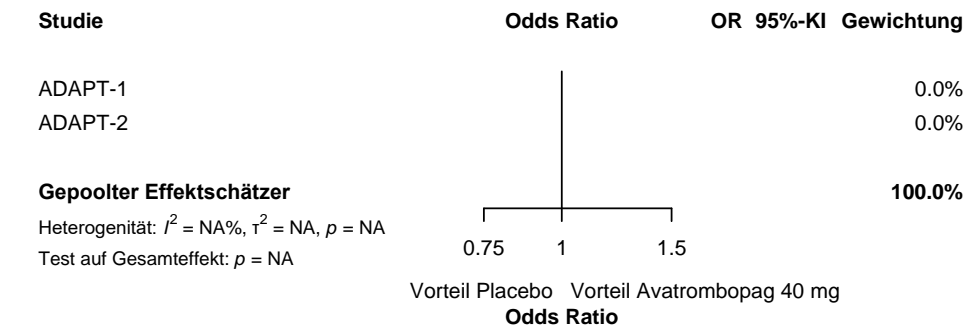
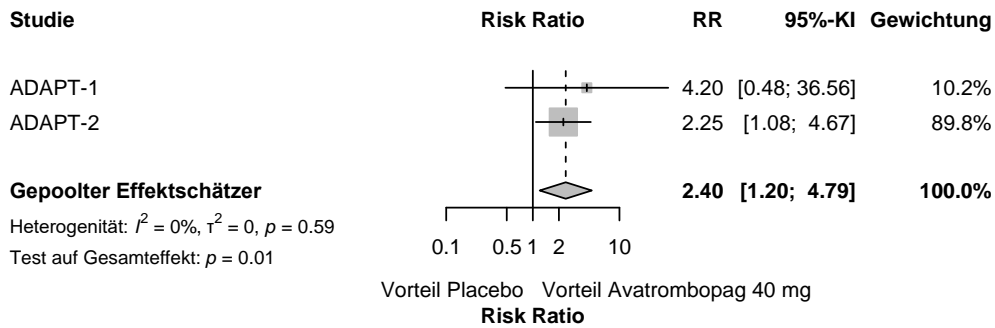
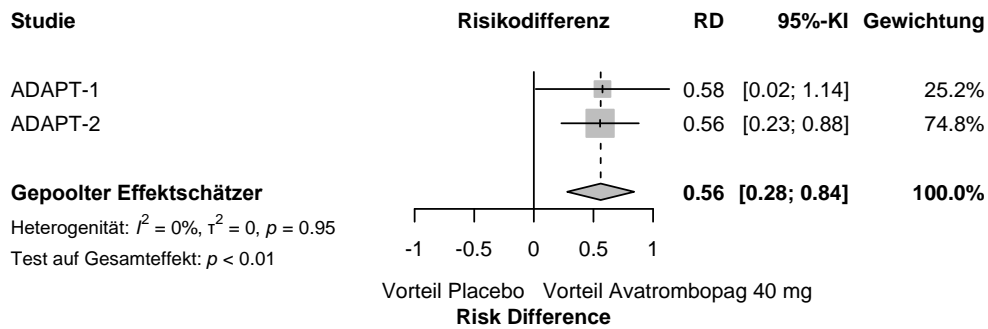
Blutungsrisiko: hoch



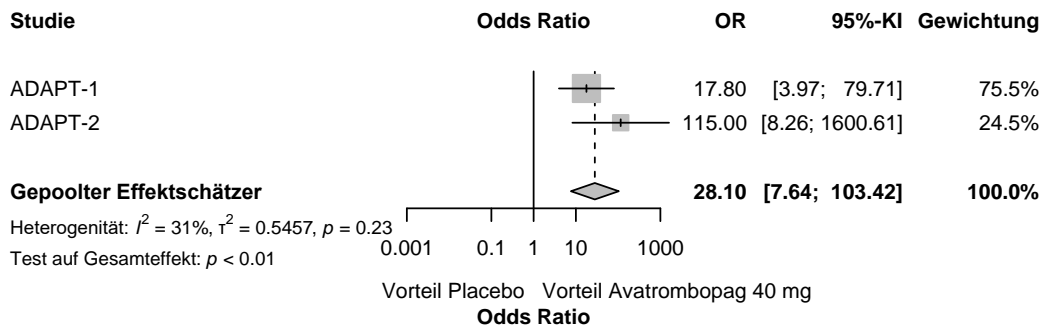
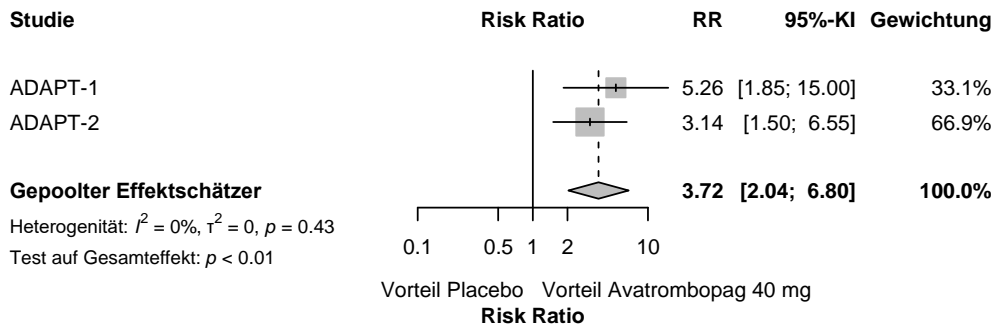
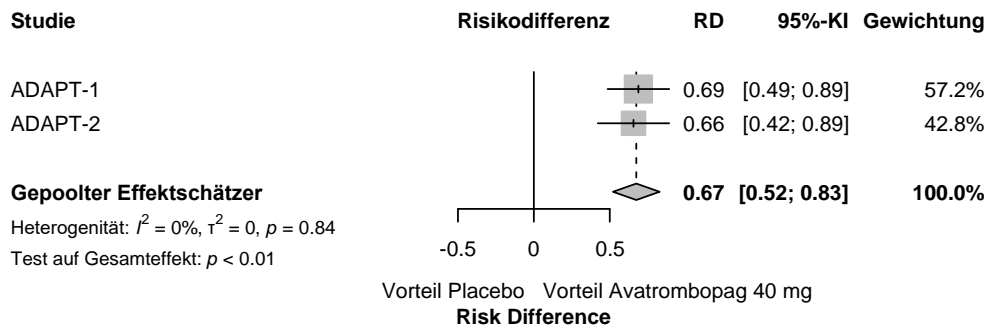
Blutungsrisiko: niedrig



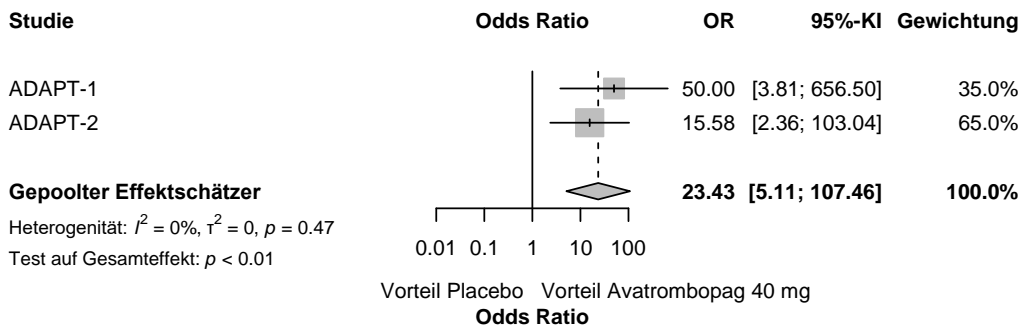
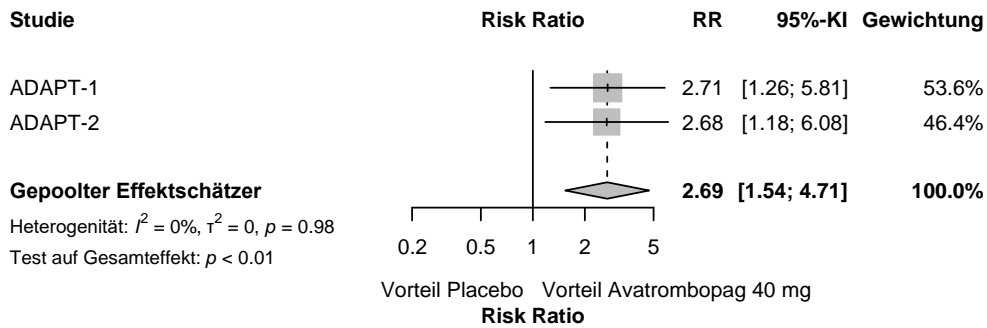
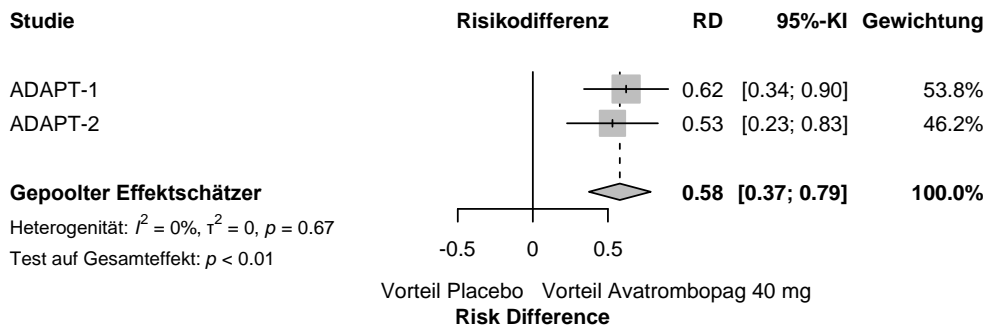
Blutungsrisiko: mittel



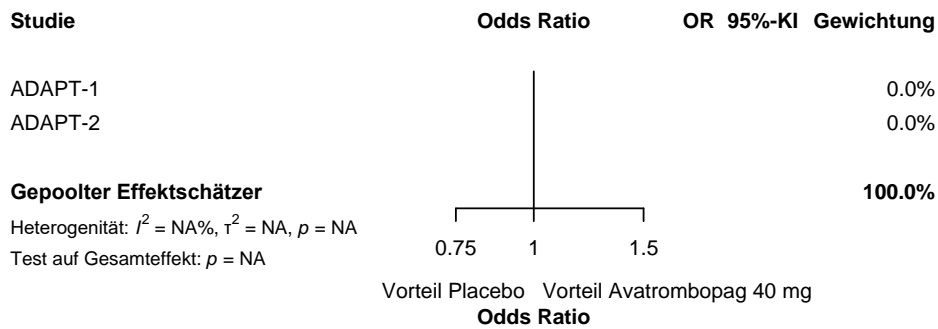
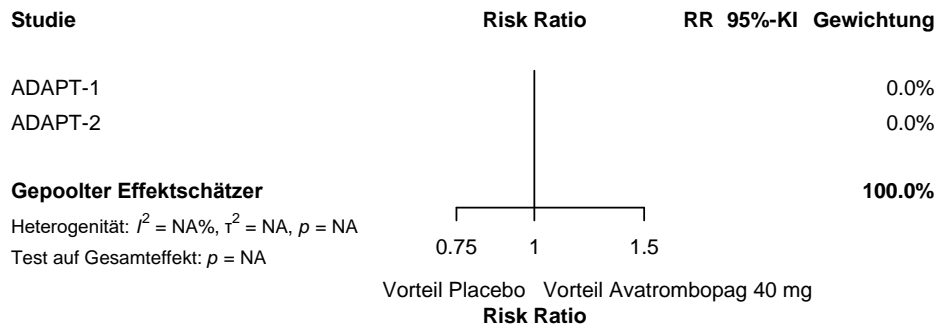
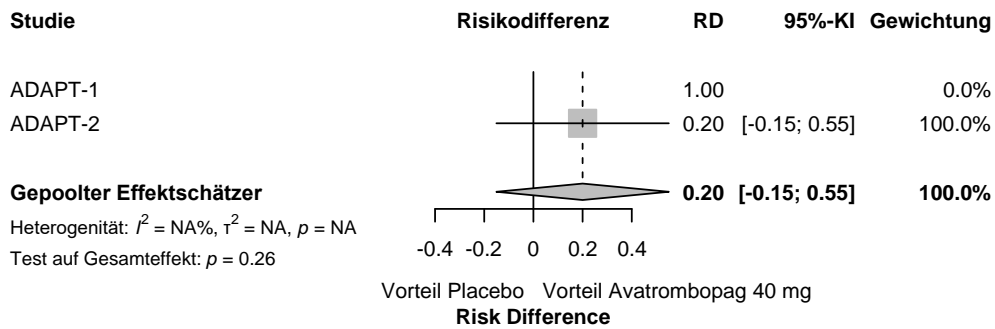
CTP-Stadium: A



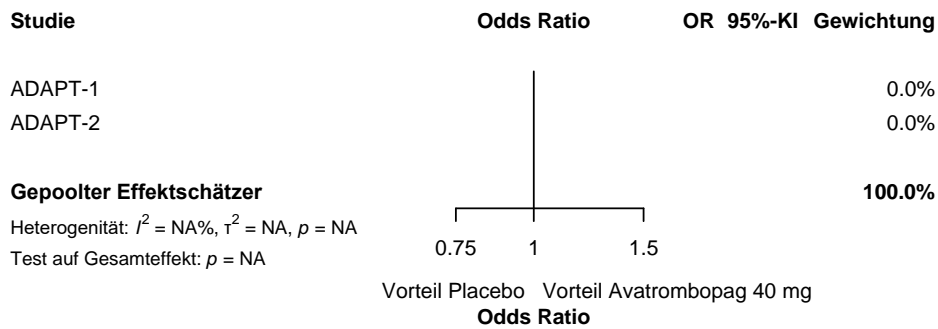
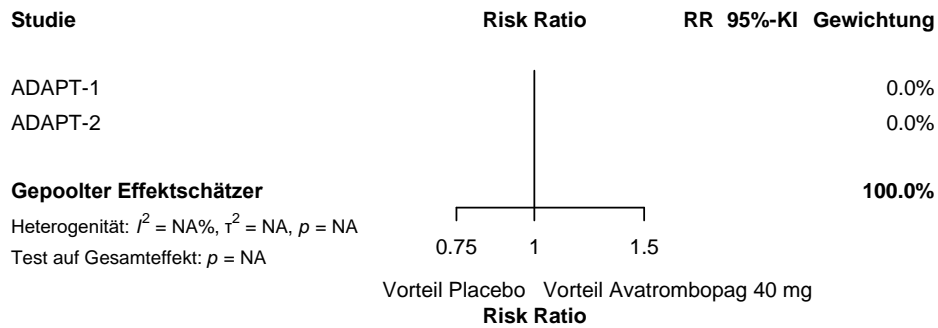
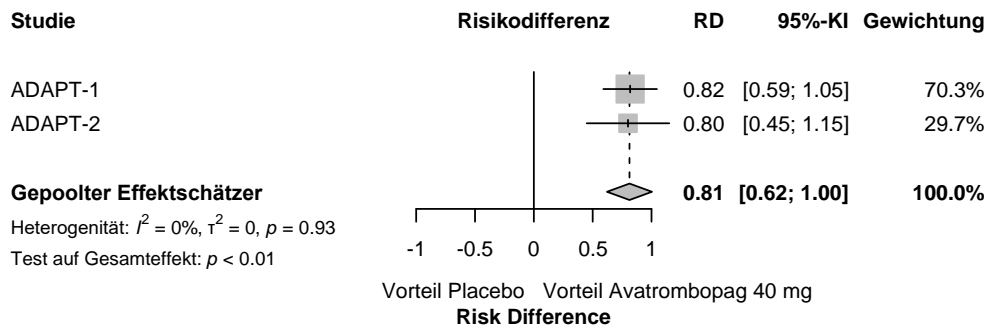
CTP-Stadium: B



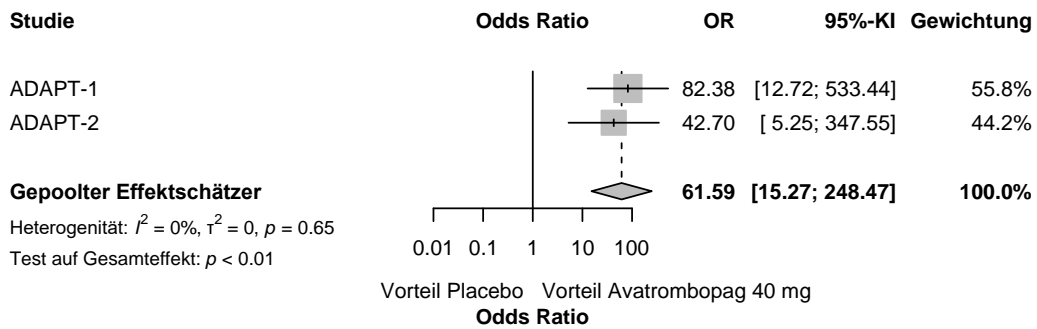
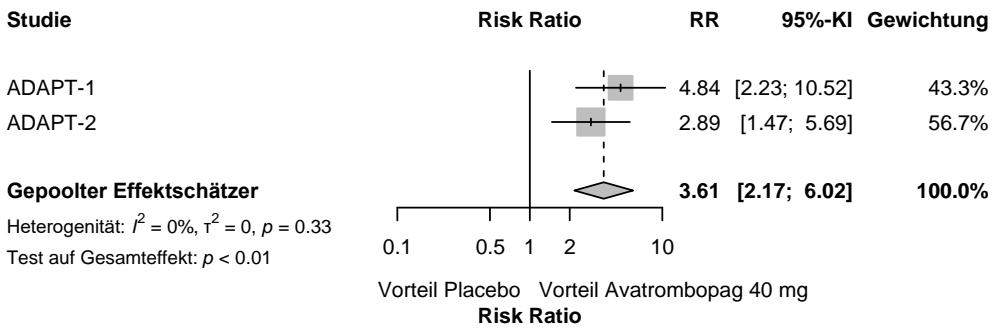
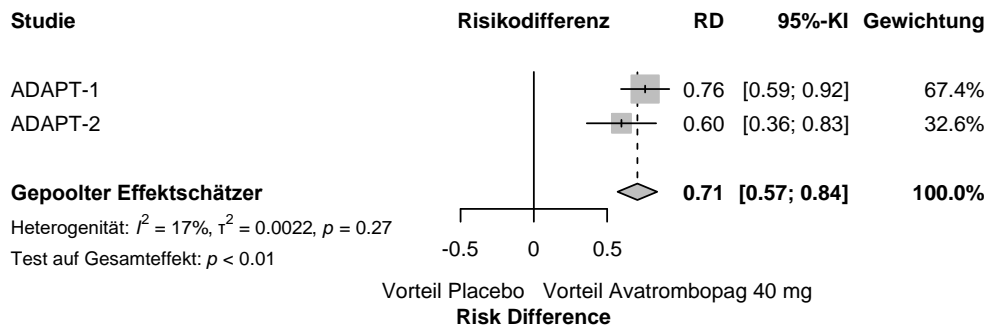
CTP-Stadium: C



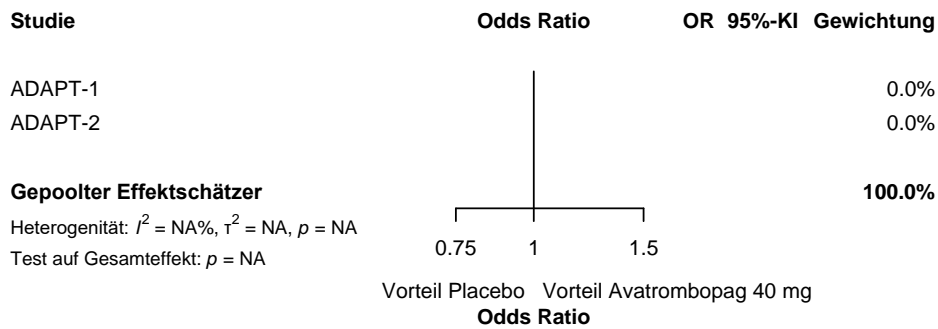
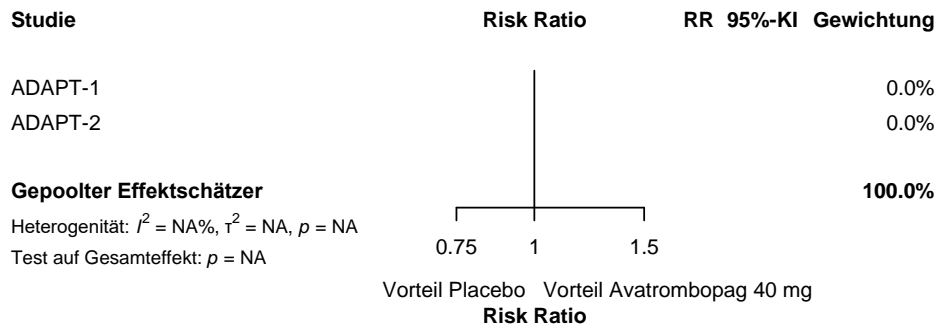
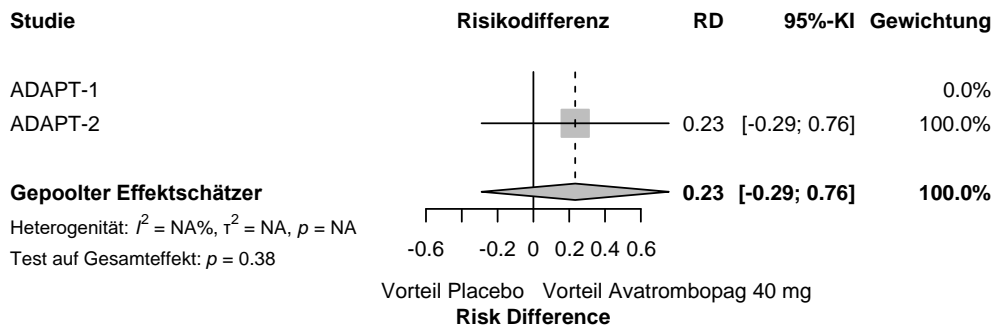
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



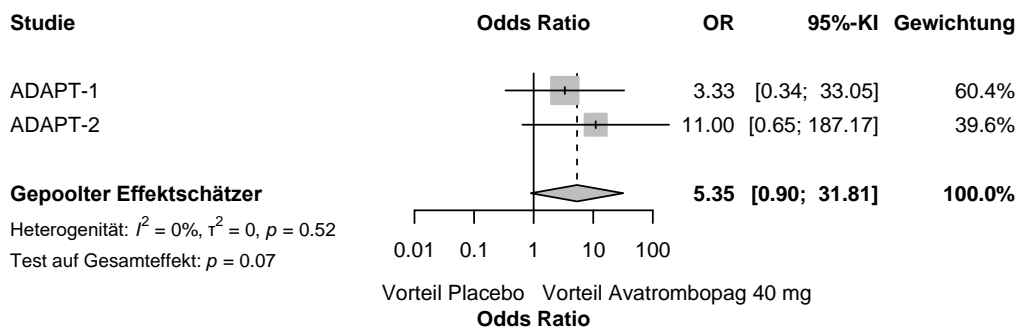
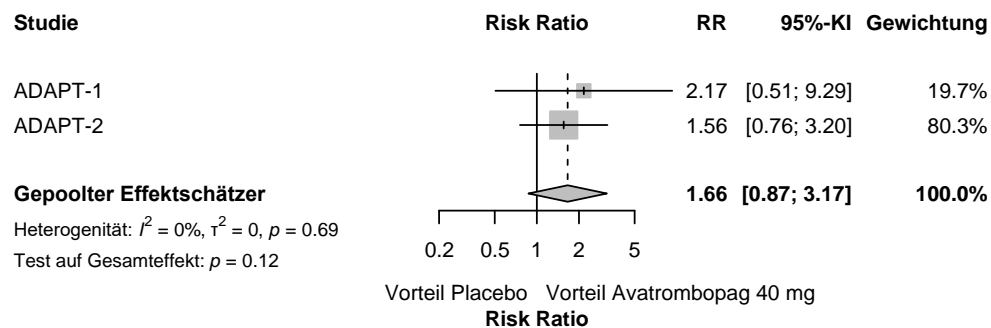
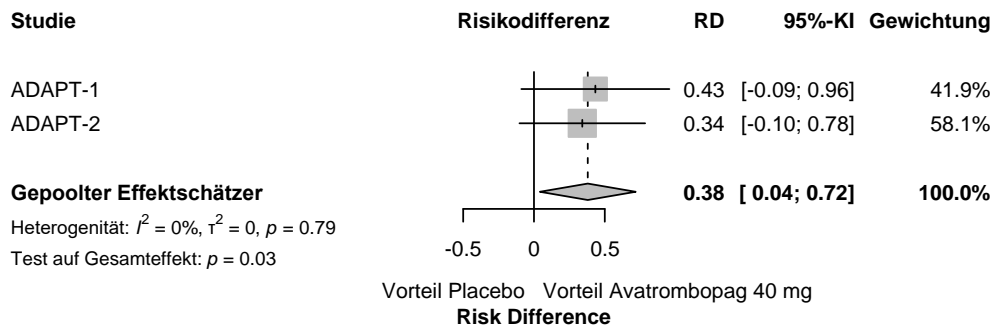
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



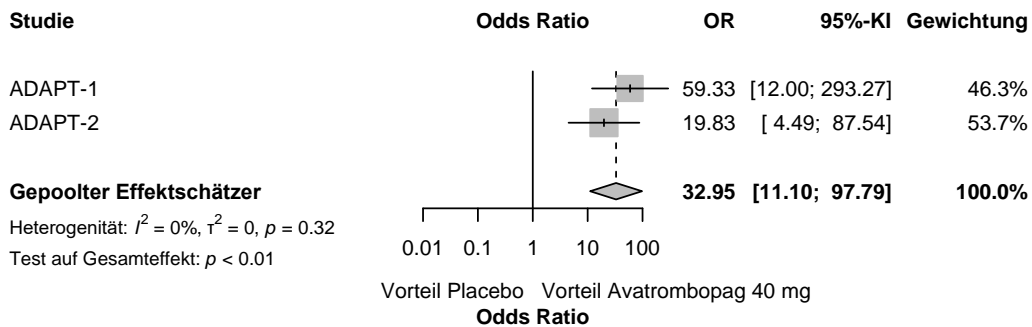
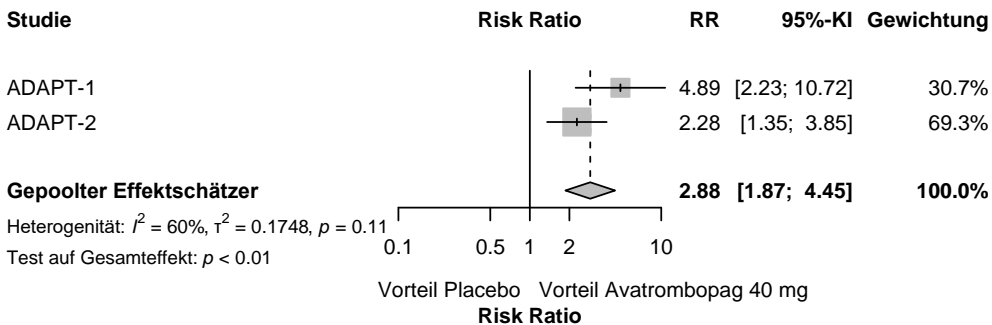
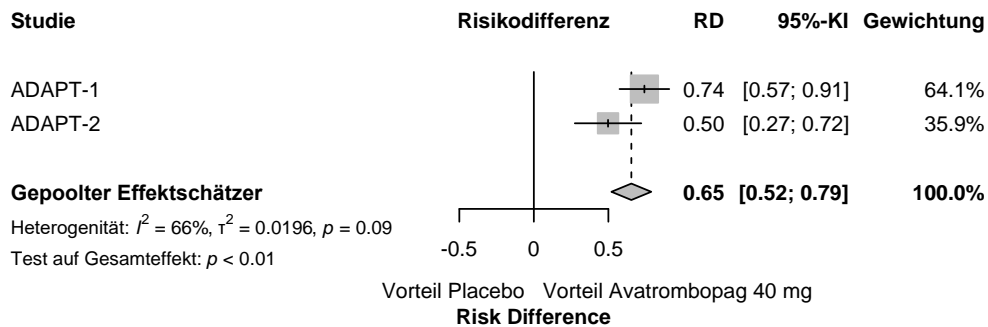
Krankheitsursache: NASH



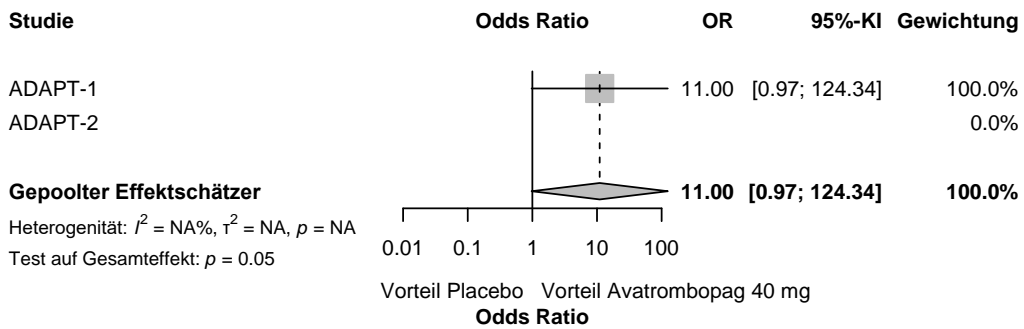
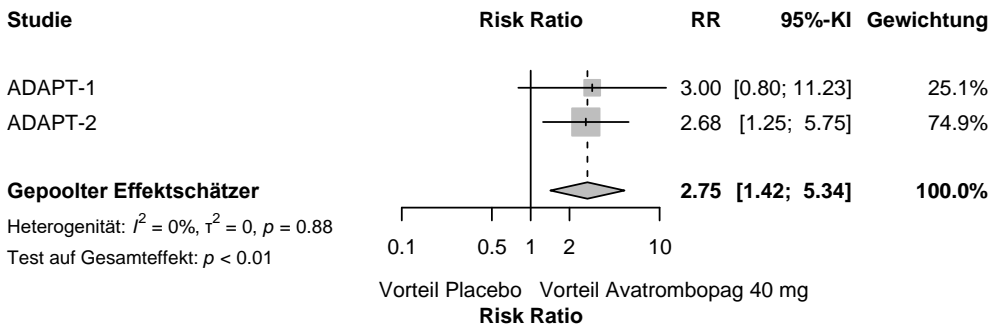
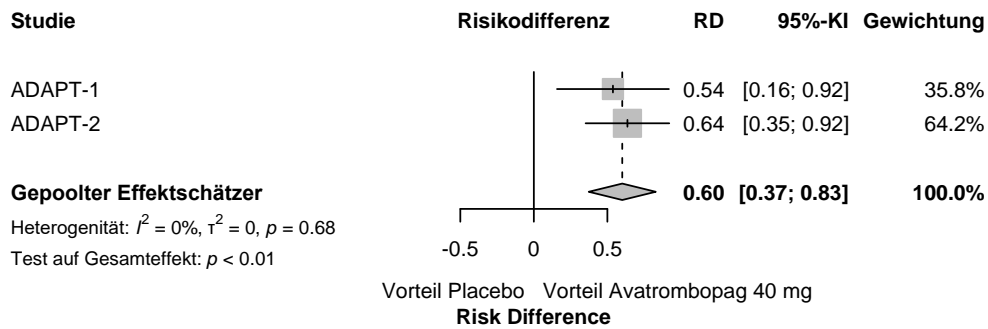
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein



HCC-Status: ja



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

4.11.2.2 Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs

Behandlungsgruppe	N	analysierte Werte	Subgruppe	Ausprägung	Hodges-Lehmann	SE	unteres KI	oberes KI	p-Wert	SMD	unteres KI	oberes KI																																																																																																																																																																																																																																						
Placebo	47	46	Alter	< 65 Jahre	33,00	4,21	25,00	41,50	< 0,0001	1,43	1,03	1,83																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	87	86											Placebo	15	14	Alter	≥ 65 bis < 75 Jahre	35,37	6,12	21,50	45,50	0,0003	1,32	0,61	2,03	40 mg Avatrombopag	26	26	Placebo	5	5	Alter	≥ 75 Jahre	36,75	23,60	14,50	107,00	0,0195	1,77	0,22	3,32	40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	26	26	Geschlecht	weiblich	46,50	4,97	36,50	56,00	< 0,0001	1,59	1,05	2,14	40 mg Avatrombopag	47	47	Placebo	41	39	Geschlecht	männlich	27,50	3,44	20,50	34,00	< 0,0001	1,56	1,12	2,01	40 mg Avatrombopag	70	69	Placebo	23	21	Ethnie	asiatisch	38,00	4,97	27,00	46,50	< 0,0001	1,74	1,11	2,37	40 mg Avatrombopag	36	36	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	43	Ethnie	weiß	30,50	4,34	22,50	39,50	< 0,0001	1,47	1,05	1,90	40 mg Avatrombopag	71	70	Placebo	23	21	Region	Ostasien	38,00	4,97	27,00	46,50	< 0,0001	1,74	1,11	2,37	40 mg Avatrombopag	36	36	Placebo	24	24	Region	Europa	28,00	4,59	20,00	38,00	< 0,0001	1,73	1,15	2,31	40 mg Avatrombopag	44	44	Placebo	9	9	Region	Nordamerika	41,00	12,63	18,50	68,00	0,0004	1,31	0,45	2,17	40 mg Avatrombopag	21	20	Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	43,00	13,39	18,50	71,00	0,0013	1,36	0,51	2,21	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	38	Blutungsrisiko	niedrig	33,50	4,02	25,25	41,00	< 0,0001	1,64	1,18	2,09	40 mg Avatrombopag	66	66	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	37,25
Placebo	15	14	Alter	≥ 65 bis < 75 Jahre	35,37	6,12	21,50	45,50	0,0003	1,32	0,61	2,03																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	26	26											Placebo	5	5	Alter	≥ 75 Jahre	36,75	23,60	14,50	107,00	0,0195	1,77	0,22	3,32	40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	26	26	Geschlecht	weiblich	46,50	4,97	36,50	56,00	< 0,0001	1,59	1,05	2,14	40 mg Avatrombopag	47	47	Placebo	41	39	Geschlecht	männlich	27,50	3,44	20,50	34,00	< 0,0001	1,56	1,12	2,01	40 mg Avatrombopag	70	69	Placebo	23	21	Ethnie	asiatisch	38,00	4,97	27,00	46,50	< 0,0001	1,74	1,11	2,37	40 mg Avatrombopag	36	36	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	43	Ethnie	weiß	30,50	4,34	22,50	39,50	< 0,0001	1,47	1,05	1,90	40 mg Avatrombopag	71	70	Placebo	23	21	Region	Ostasien	38,00	4,97	27,00	46,50	< 0,0001	1,74	1,11	2,37	40 mg Avatrombopag	36	36	Placebo	24	24	Region	Europa	28,00	4,59	20,00	38,00	< 0,0001	1,73	1,15	2,31	40 mg Avatrombopag	44	44	Placebo	9	9	Region	Nordamerika	41,00	12,63	18,50	68,00	0,0004	1,31	0,45	2,17	40 mg Avatrombopag	21	20	Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	43,00	13,39	18,50	71,00	0,0013	1,36	0,51	2,21	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	38	Blutungsrisiko	niedrig	33,50	4,02	25,25	41,00	< 0,0001	1,64	1,18	2,09	40 mg Avatrombopag	66	66	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	37,25	8,67	22,50	56,50	0,0001	1,60	0,78	2,41	40 mg Avatrombopag	20	20						
Placebo	5	5	Alter	≥ 75 Jahre	36,75	23,60	14,50	107,00	0,0195	1,77	0,22	3,32																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	4	4											Placebo	26	26	Geschlecht	weiblich	46,50	4,97	36,50	56,00	< 0,0001	1,59	1,05	2,14	40 mg Avatrombopag	47	47	Placebo	41	39	Geschlecht	männlich	27,50	3,44	20,50	34,00	< 0,0001	1,56	1,12	2,01	40 mg Avatrombopag	70	69	Placebo	23	21	Ethnie	asiatisch	38,00	4,97	27,00	46,50	< 0,0001	1,74	1,11	2,37	40 mg Avatrombopag	36	36	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	43	Ethnie	weiß	30,50	4,34	22,50	39,50	< 0,0001	1,47	1,05	1,90	40 mg Avatrombopag	71	70	Placebo	23	21	Region	Ostasien	38,00	4,97	27,00	46,50	< 0,0001	1,74	1,11	2,37	40 mg Avatrombopag	36	36	Placebo	24	24	Region	Europa	28,00	4,59	20,00	38,00	< 0,0001	1,73	1,15	2,31	40 mg Avatrombopag	44	44	Placebo	9	9	Region	Nordamerika	41,00	12,63	18,50	68,00	0,0004	1,31	0,45	2,17	40 mg Avatrombopag	21	20	Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	43,00	13,39	18,50	71,00	0,0013	1,36	0,51	2,21	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	38	Blutungsrisiko	niedrig	33,50	4,02	25,25	41,00	< 0,0001	1,64	1,18	2,09	40 mg Avatrombopag	66	66	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	37,25	8,67	22,50	56,50	0,0001	1,60	0,78	2,41	40 mg Avatrombopag	20	20																						
Placebo	26	26	Geschlecht	weiblich	46,50	4,97	36,50	56,00	< 0,0001	1,59	1,05	2,14																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	47	47											Placebo	41	39	Geschlecht	männlich	27,50	3,44	20,50	34,00	< 0,0001	1,56	1,12	2,01	40 mg Avatrombopag	70	69	Placebo	23	21	Ethnie	asiatisch	38,00	4,97	27,00	46,50	< 0,0001	1,74	1,11	2,37	40 mg Avatrombopag	36	36	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	43	Ethnie	weiß	30,50	4,34	22,50	39,50	< 0,0001	1,47	1,05	1,90	40 mg Avatrombopag	71	70	Placebo	23	21	Region	Ostasien	38,00	4,97	27,00	46,50	< 0,0001	1,74	1,11	2,37	40 mg Avatrombopag	36	36	Placebo	24	24	Region	Europa	28,00	4,59	20,00	38,00	< 0,0001	1,73	1,15	2,31	40 mg Avatrombopag	44	44	Placebo	9	9	Region	Nordamerika	41,00	12,63	18,50	68,00	0,0004	1,31	0,45	2,17	40 mg Avatrombopag	21	20	Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	43,00	13,39	18,50	71,00	0,0013	1,36	0,51	2,21	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	38	Blutungsrisiko	niedrig	33,50	4,02	25,25	41,00	< 0,0001	1,64	1,18	2,09	40 mg Avatrombopag	66	66	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	37,25	8,67	22,50	56,50	0,0001	1,60	0,78	2,41	40 mg Avatrombopag	20	20																																						
Placebo	41	39	Geschlecht	männlich	27,50	3,44	20,50	34,00	< 0,0001	1,56	1,12	2,01																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	70	69											Placebo	23	21	Ethnie	asiatisch	38,00	4,97	27,00	46,50	< 0,0001	1,74	1,11	2,37	40 mg Avatrombopag	36	36	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	43	Ethnie	weiß	30,50	4,34	22,50	39,50	< 0,0001	1,47	1,05	1,90	40 mg Avatrombopag	71	70	Placebo	23	21	Region	Ostasien	38,00	4,97	27,00	46,50	< 0,0001	1,74	1,11	2,37	40 mg Avatrombopag	36	36	Placebo	24	24	Region	Europa	28,00	4,59	20,00	38,00	< 0,0001	1,73	1,15	2,31	40 mg Avatrombopag	44	44	Placebo	9	9	Region	Nordamerika	41,00	12,63	18,50	68,00	0,0004	1,31	0,45	2,17	40 mg Avatrombopag	21	20	Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	43,00	13,39	18,50	71,00	0,0013	1,36	0,51	2,21	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	38	Blutungsrisiko	niedrig	33,50	4,02	25,25	41,00	< 0,0001	1,64	1,18	2,09	40 mg Avatrombopag	66	66	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	37,25	8,67	22,50	56,50	0,0001	1,60	0,78	2,41	40 mg Avatrombopag	20	20																																																						
Placebo	23	21	Ethnie	asiatisch	38,00	4,97	27,00	46,50	< 0,0001	1,74	1,11	2,37																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	36	36											Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	43	Ethnie	weiß	30,50	4,34	22,50	39,50	< 0,0001	1,47	1,05	1,90	40 mg Avatrombopag	71	70	Placebo	23	21	Region	Ostasien	38,00	4,97	27,00	46,50	< 0,0001	1,74	1,11	2,37	40 mg Avatrombopag	36	36	Placebo	24	24	Region	Europa	28,00	4,59	20,00	38,00	< 0,0001	1,73	1,15	2,31	40 mg Avatrombopag	44	44	Placebo	9	9	Region	Nordamerika	41,00	12,63	18,50	68,00	0,0004	1,31	0,45	2,17	40 mg Avatrombopag	21	20	Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	43,00	13,39	18,50	71,00	0,0013	1,36	0,51	2,21	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	38	Blutungsrisiko	niedrig	33,50	4,02	25,25	41,00	< 0,0001	1,64	1,18	2,09	40 mg Avatrombopag	66	66	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	37,25	8,67	22,50	56,50	0,0001	1,60	0,78	2,41	40 mg Avatrombopag	20	20																																																																						
Placebo	0	0	Ethnie	schwarz																																																																																																																																																																																																																																														
40 mg Avatrombopag	4	4											Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	43	Ethnie	weiß	30,50	4,34	22,50	39,50	< 0,0001	1,47	1,05	1,90	40 mg Avatrombopag	71	70	Placebo	23	21	Region	Ostasien	38,00	4,97	27,00	46,50	< 0,0001	1,74	1,11	2,37	40 mg Avatrombopag	36	36	Placebo	24	24	Region	Europa	28,00	4,59	20,00	38,00	< 0,0001	1,73	1,15	2,31	40 mg Avatrombopag	44	44	Placebo	9	9	Region	Nordamerika	41,00	12,63	18,50	68,00	0,0004	1,31	0,45	2,17	40 mg Avatrombopag	21	20	Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	43,00	13,39	18,50	71,00	0,0013	1,36	0,51	2,21	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	38	Blutungsrisiko	niedrig	33,50	4,02	25,25	41,00	< 0,0001	1,64	1,18	2,09	40 mg Avatrombopag	66	66	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	37,25	8,67	22,50	56,50	0,0001	1,60	0,78	2,41	40 mg Avatrombopag	20	20																																																																																						
Placebo	0	0	Ethnie	andere																																																																																																																																																																																																																																														
40 mg Avatrombopag	4	4											Placebo	43	43	Ethnie	weiß	30,50	4,34	22,50	39,50	< 0,0001	1,47	1,05	1,90	40 mg Avatrombopag	71	70	Placebo	23	21	Region	Ostasien	38,00	4,97	27,00	46,50	< 0,0001	1,74	1,11	2,37	40 mg Avatrombopag	36	36	Placebo	24	24	Region	Europa	28,00	4,59	20,00	38,00	< 0,0001	1,73	1,15	2,31	40 mg Avatrombopag	44	44	Placebo	9	9	Region	Nordamerika	41,00	12,63	18,50	68,00	0,0004	1,31	0,45	2,17	40 mg Avatrombopag	21	20	Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	43,00	13,39	18,50	71,00	0,0013	1,36	0,51	2,21	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	38	Blutungsrisiko	niedrig	33,50	4,02	25,25	41,00	< 0,0001	1,64	1,18	2,09	40 mg Avatrombopag	66	66	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	37,25	8,67	22,50	56,50	0,0001	1,60	0,78	2,41	40 mg Avatrombopag	20	20																																																																																																						
Placebo	43	43	Ethnie	weiß	30,50	4,34	22,50	39,50	< 0,0001	1,47	1,05	1,90																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	71	70											Placebo	23	21	Region	Ostasien	38,00	4,97	27,00	46,50	< 0,0001	1,74	1,11	2,37	40 mg Avatrombopag	36	36	Placebo	24	24	Region	Europa	28,00	4,59	20,00	38,00	< 0,0001	1,73	1,15	2,31	40 mg Avatrombopag	44	44	Placebo	9	9	Region	Nordamerika	41,00	12,63	18,50	68,00	0,0004	1,31	0,45	2,17	40 mg Avatrombopag	21	20	Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	43,00	13,39	18,50	71,00	0,0013	1,36	0,51	2,21	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	38	Blutungsrisiko	niedrig	33,50	4,02	25,25	41,00	< 0,0001	1,64	1,18	2,09	40 mg Avatrombopag	66	66	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	37,25	8,67	22,50	56,50	0,0001	1,60	0,78	2,41	40 mg Avatrombopag	20	20																																																																																																																						
Placebo	23	21	Region	Ostasien	38,00	4,97	27,00	46,50	< 0,0001	1,74	1,11	2,37																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	36	36											Placebo	24	24	Region	Europa	28,00	4,59	20,00	38,00	< 0,0001	1,73	1,15	2,31	40 mg Avatrombopag	44	44	Placebo	9	9	Region	Nordamerika	41,00	12,63	18,50	68,00	0,0004	1,31	0,45	2,17	40 mg Avatrombopag	21	20	Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	43,00	13,39	18,50	71,00	0,0013	1,36	0,51	2,21	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	38	Blutungsrisiko	niedrig	33,50	4,02	25,25	41,00	< 0,0001	1,64	1,18	2,09	40 mg Avatrombopag	66	66	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	37,25	8,67	22,50	56,50	0,0001	1,60	0,78	2,41	40 mg Avatrombopag	20	20																																																																																																																																						
Placebo	24	24	Region	Europa	28,00	4,59	20,00	38,00	< 0,0001	1,73	1,15	2,31																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	44	44											Placebo	9	9	Region	Nordamerika	41,00	12,63	18,50	68,00	0,0004	1,31	0,45	2,17	40 mg Avatrombopag	21	20	Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	43,00	13,39	18,50	71,00	0,0013	1,36	0,51	2,21	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	38	Blutungsrisiko	niedrig	33,50	4,02	25,25	41,00	< 0,0001	1,64	1,18	2,09	40 mg Avatrombopag	66	66	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	37,25	8,67	22,50	56,50	0,0001	1,60	0,78	2,41	40 mg Avatrombopag	20	20																																																																																																																																																						
Placebo	9	9	Region	Nordamerika	41,00	12,63	18,50	68,00	0,0004	1,31	0,45	2,17																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	21	20											Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	43,00	13,39	18,50	71,00	0,0013	1,36	0,51	2,21	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	38	Blutungsrisiko	niedrig	33,50	4,02	25,25	41,00	< 0,0001	1,64	1,18	2,09	40 mg Avatrombopag	66	66	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	37,25	8,67	22,50	56,50	0,0001	1,60	0,78	2,41	40 mg Avatrombopag	20	20																																																																																																																																																																						
Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	43,00	13,39	18,50	71,00	0,0013	1,36	0,51	2,21																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	16	16											Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	38	Blutungsrisiko	niedrig	33,50	4,02	25,25	41,00	< 0,0001	1,64	1,18	2,09	40 mg Avatrombopag	66	66	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	37,25	8,67	22,50	56,50	0,0001	1,60	0,78	2,41	40 mg Avatrombopag	20	20																																																																																																																																																																																						
Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	27	27											Placebo	38	38	Blutungsrisiko	niedrig	33,50	4,02	25,25	41,00	< 0,0001	1,64	1,18	2,09	40 mg Avatrombopag	66	66	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	37,25	8,67	22,50	56,50	0,0001	1,60	0,78	2,41	40 mg Avatrombopag	20	20																																																																																																																																																																																																						
Placebo	38	38	Blutungsrisiko	niedrig	33,50	4,02	25,25	41,00	< 0,0001	1,64	1,18	2,09																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	66	66											Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	37,25	8,67	22,50	56,50	0,0001	1,60	0,78	2,41	40 mg Avatrombopag	20	20																																																																																																																																																																																																																						
Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	37,25	8,67	22,50	56,50	0,0001	1,60	0,78	2,41																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	20	20																																																																																																																																																																																																																																																

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

Behandlungsgruppe	N	analysierte Werte	Subgruppe	Ausprägung	Hodges-Lehmann	SE	unteres KI	oberes KI	p-Wert	SMD	unteres KI	oberes KI																																																																																																																																																																						
Placebo	29	28	MELD-Score	< 10	37,02	5,61	24,00	46,00	< 0,0001	1,43	0,90	1,96																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	44	44											Placebo	30	30	MELD-Score	≥ 10 bis ≤ 14	33,00	4,72	24,00	42,50	< 0,0001	1,69	1,17	2,22	40 mg Avatrombopag	49	49	Placebo	8	7	MELD-Score	> 14	32,00	9,57	16,00	53,50	0,0024	1,11	0,21	2,00	40 mg Avatrombopag	23	23	Placebo	36	35	CTP-Stadium	A	34,00	4,21	25,50	42,00	< 0,0001	1,47	1,01	1,93	40 mg Avatrombopag	63	63	Placebo	24	24	CTP-Stadium	B	34,00	5,96	22,65	46,00	< 0,0001	1,33	0,79	1,88	40 mg Avatrombopag	44	44	Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	33,35	13,69	9,35	63,00	0,0062	1,66	0,41	2,92	40 mg Avatrombopag	9	9	Placebo	7	7	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	21,50	7,65	10,50	40,50	0,0013	1,22	0,28	2,17	40 mg Avatrombopag	17	17	Placebo	45	44	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	36,50	3,19	30,00	42,50	< 0,0001	1,69	1,25	2,13	40 mg Avatrombopag	65	65	Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	41,36	15,69	5,50	67,00	0,0142	1,58	0,36	2,79	40 mg Avatrombopag	10	10	Placebo	10	9	Krankheitsursache	andere	29,00	13,14	4,50	56,00	0,0150	0,95	0,14	1,75	40 mg Avatrombopag	23	23	Placebo	49	48	HCC-Status	nein	36,00	3,83	29,00	44,00	< 0,0001	1,53	1,13	1,93	40 mg Avatrombopag	84	84	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	29,92
Placebo	30	30	MELD-Score	≥ 10 bis ≤ 14	33,00	4,72	24,00	42,50	< 0,0001	1,69	1,17	2,22																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	49	49											Placebo	8	7	MELD-Score	> 14	32,00	9,57	16,00	53,50	0,0024	1,11	0,21	2,00	40 mg Avatrombopag	23	23	Placebo	36	35	CTP-Stadium	A	34,00	4,21	25,50	42,00	< 0,0001	1,47	1,01	1,93	40 mg Avatrombopag	63	63	Placebo	24	24	CTP-Stadium	B	34,00	5,96	22,65	46,00	< 0,0001	1,33	0,79	1,88	40 mg Avatrombopag	44	44	Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	33,35	13,69	9,35	63,00	0,0062	1,66	0,41	2,92	40 mg Avatrombopag	9	9	Placebo	7	7	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	21,50	7,65	10,50	40,50	0,0013	1,22	0,28	2,17	40 mg Avatrombopag	17	17	Placebo	45	44	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	36,50	3,19	30,00	42,50	< 0,0001	1,69	1,25	2,13	40 mg Avatrombopag	65	65	Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	41,36	15,69	5,50	67,00	0,0142	1,58	0,36	2,79	40 mg Avatrombopag	10	10	Placebo	10	9	Krankheitsursache	andere	29,00	13,14	4,50	56,00	0,0150	0,95	0,14	1,75	40 mg Avatrombopag	23	23	Placebo	49	48	HCC-Status	nein	36,00	3,83	29,00	44,00	< 0,0001	1,53	1,13	1,93	40 mg Avatrombopag	84	84	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	29,92	6,25	17,50	42,00	< 0,0001	1,22	0,59	1,86	40 mg Avatrombopag	32	32						
Placebo	8	7	MELD-Score	> 14	32,00	9,57	16,00	53,50	0,0024	1,11	0,21	2,00																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	23	23											Placebo	36	35	CTP-Stadium	A	34,00	4,21	25,50	42,00	< 0,0001	1,47	1,01	1,93	40 mg Avatrombopag	63	63	Placebo	24	24	CTP-Stadium	B	34,00	5,96	22,65	46,00	< 0,0001	1,33	0,79	1,88	40 mg Avatrombopag	44	44	Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	33,35	13,69	9,35	63,00	0,0062	1,66	0,41	2,92	40 mg Avatrombopag	9	9	Placebo	7	7	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	21,50	7,65	10,50	40,50	0,0013	1,22	0,28	2,17	40 mg Avatrombopag	17	17	Placebo	45	44	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	36,50	3,19	30,00	42,50	< 0,0001	1,69	1,25	2,13	40 mg Avatrombopag	65	65	Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	41,36	15,69	5,50	67,00	0,0142	1,58	0,36	2,79	40 mg Avatrombopag	10	10	Placebo	10	9	Krankheitsursache	andere	29,00	13,14	4,50	56,00	0,0150	0,95	0,14	1,75	40 mg Avatrombopag	23	23	Placebo	49	48	HCC-Status	nein	36,00	3,83	29,00	44,00	< 0,0001	1,53	1,13	1,93	40 mg Avatrombopag	84	84	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	29,92	6,25	17,50	42,00	< 0,0001	1,22	0,59	1,86	40 mg Avatrombopag	32	32																						
Placebo	36	35	CTP-Stadium	A	34,00	4,21	25,50	42,00	< 0,0001	1,47	1,01	1,93																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	63	63											Placebo	24	24	CTP-Stadium	B	34,00	5,96	22,65	46,00	< 0,0001	1,33	0,79	1,88	40 mg Avatrombopag	44	44	Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	33,35	13,69	9,35	63,00	0,0062	1,66	0,41	2,92	40 mg Avatrombopag	9	9	Placebo	7	7	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	21,50	7,65	10,50	40,50	0,0013	1,22	0,28	2,17	40 mg Avatrombopag	17	17	Placebo	45	44	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	36,50	3,19	30,00	42,50	< 0,0001	1,69	1,25	2,13	40 mg Avatrombopag	65	65	Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	41,36	15,69	5,50	67,00	0,0142	1,58	0,36	2,79	40 mg Avatrombopag	10	10	Placebo	10	9	Krankheitsursache	andere	29,00	13,14	4,50	56,00	0,0150	0,95	0,14	1,75	40 mg Avatrombopag	23	23	Placebo	49	48	HCC-Status	nein	36,00	3,83	29,00	44,00	< 0,0001	1,53	1,13	1,93	40 mg Avatrombopag	84	84	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	29,92	6,25	17,50	42,00	< 0,0001	1,22	0,59	1,86	40 mg Avatrombopag	32	32																																						
Placebo	24	24	CTP-Stadium	B	34,00	5,96	22,65	46,00	< 0,0001	1,33	0,79	1,88																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	44	44											Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	33,35	13,69	9,35	63,00	0,0062	1,66	0,41	2,92	40 mg Avatrombopag	9	9	Placebo	7	7	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	21,50	7,65	10,50	40,50	0,0013	1,22	0,28	2,17	40 mg Avatrombopag	17	17	Placebo	45	44	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	36,50	3,19	30,00	42,50	< 0,0001	1,69	1,25	2,13	40 mg Avatrombopag	65	65	Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	41,36	15,69	5,50	67,00	0,0142	1,58	0,36	2,79	40 mg Avatrombopag	10	10	Placebo	10	9	Krankheitsursache	andere	29,00	13,14	4,50	56,00	0,0150	0,95	0,14	1,75	40 mg Avatrombopag	23	23	Placebo	49	48	HCC-Status	nein	36,00	3,83	29,00	44,00	< 0,0001	1,53	1,13	1,93	40 mg Avatrombopag	84	84	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	29,92	6,25	17,50	42,00	< 0,0001	1,22	0,59	1,86	40 mg Avatrombopag	32	32																																																						
Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	33,35	13,69	9,35	63,00	0,0062	1,66	0,41	2,92																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	9	9											Placebo	7	7	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	21,50	7,65	10,50	40,50	0,0013	1,22	0,28	2,17	40 mg Avatrombopag	17	17	Placebo	45	44	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	36,50	3,19	30,00	42,50	< 0,0001	1,69	1,25	2,13	40 mg Avatrombopag	65	65	Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	41,36	15,69	5,50	67,00	0,0142	1,58	0,36	2,79	40 mg Avatrombopag	10	10	Placebo	10	9	Krankheitsursache	andere	29,00	13,14	4,50	56,00	0,0150	0,95	0,14	1,75	40 mg Avatrombopag	23	23	Placebo	49	48	HCC-Status	nein	36,00	3,83	29,00	44,00	< 0,0001	1,53	1,13	1,93	40 mg Avatrombopag	84	84	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	29,92	6,25	17,50	42,00	< 0,0001	1,22	0,59	1,86	40 mg Avatrombopag	32	32																																																																						
Placebo	7	7	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	21,50	7,65	10,50	40,50	0,0013	1,22	0,28	2,17																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	17	17											Placebo	45	44	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	36,50	3,19	30,00	42,50	< 0,0001	1,69	1,25	2,13	40 mg Avatrombopag	65	65	Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	41,36	15,69	5,50	67,00	0,0142	1,58	0,36	2,79	40 mg Avatrombopag	10	10	Placebo	10	9	Krankheitsursache	andere	29,00	13,14	4,50	56,00	0,0150	0,95	0,14	1,75	40 mg Avatrombopag	23	23	Placebo	49	48	HCC-Status	nein	36,00	3,83	29,00	44,00	< 0,0001	1,53	1,13	1,93	40 mg Avatrombopag	84	84	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	29,92	6,25	17,50	42,00	< 0,0001	1,22	0,59	1,86	40 mg Avatrombopag	32	32																																																																																						
Placebo	45	44	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	36,50	3,19	30,00	42,50	< 0,0001	1,69	1,25	2,13																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	65	65											Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	41,36	15,69	5,50	67,00	0,0142	1,58	0,36	2,79	40 mg Avatrombopag	10	10	Placebo	10	9	Krankheitsursache	andere	29,00	13,14	4,50	56,00	0,0150	0,95	0,14	1,75	40 mg Avatrombopag	23	23	Placebo	49	48	HCC-Status	nein	36,00	3,83	29,00	44,00	< 0,0001	1,53	1,13	1,93	40 mg Avatrombopag	84	84	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	29,92	6,25	17,50	42,00	< 0,0001	1,22	0,59	1,86	40 mg Avatrombopag	32	32																																																																																																						
Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	41,36	15,69	5,50	67,00	0,0142	1,58	0,36	2,79																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	10	10											Placebo	10	9	Krankheitsursache	andere	29,00	13,14	4,50	56,00	0,0150	0,95	0,14	1,75	40 mg Avatrombopag	23	23	Placebo	49	48	HCC-Status	nein	36,00	3,83	29,00	44,00	< 0,0001	1,53	1,13	1,93	40 mg Avatrombopag	84	84	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	29,92	6,25	17,50	42,00	< 0,0001	1,22	0,59	1,86	40 mg Avatrombopag	32	32																																																																																																																						
Placebo	10	9	Krankheitsursache	andere	29,00	13,14	4,50	56,00	0,0150	0,95	0,14	1,75																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	23	23											Placebo	49	48	HCC-Status	nein	36,00	3,83	29,00	44,00	< 0,0001	1,53	1,13	1,93	40 mg Avatrombopag	84	84	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	29,92	6,25	17,50	42,00	< 0,0001	1,22	0,59	1,86	40 mg Avatrombopag	32	32																																																																																																																																						
Placebo	49	48	HCC-Status	nein	36,00	3,83	29,00	44,00	< 0,0001	1,53	1,13	1,93																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	84	84											Placebo	18	17	HCC-Status	ja	29,92	6,25	17,50	42,00	< 0,0001	1,22	0,59	1,86	40 mg Avatrombopag	32	32																																																																																																																																																						
Placebo	18	17	HCC-Status	ja	29,92	6,25	17,50	42,00	< 0,0001	1,22	0,59	1,86																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	32	32																																																																																																																																																																																

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

4.11.2.3 Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zu jeder Visite**Visite 3**

Behandlungsgruppe	N	analyisierte Werte	Subgruppe	Ausprägung	Hodges-Lehmann	SE	unteres KI	oberes KI	p-Wert	SMD	unteres KI	oberes KI																																																																																																																																																																																																																																						
Placebo	47	45	Alter	< 65 Jahre	3,50	1,66	0,00	6,50	0,0357	0,27	-0,09	0,63																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	87	85											Placebo	15	14	Alter	≥ 65 bis < 75 Jahre	-0,50	2,55	-5,50	4,50	0,9156	-0,06	-0,72	0,60	40 mg Avatrombopag	26	24	Placebo	5	5	Alter	≥ 75 Jahre	12,19	11,10	-1,50	42,00	0,0851	1,17	-0,25	2,59	40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	26	26	Geschlecht	weiblich	6,50	2,68	1,50	12,00	0,0099	0,45	-0,03	0,94	40 mg Avatrombopag	47	46	Placebo	41	38	Geschlecht	männlich	1,50	1,66	-2,00	4,50	0,4254	0,00	-0,40	0,40	40 mg Avatrombopag	70	67	Placebo	23	21	Ethnie	asiatisch	5,00	2,04	1,00	9,00	0,0164	0,71	0,15	1,27	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	42	Ethnie	weiß	1,50	1,86	-1,80	5,50	0,2941	0,11	-0,28	0,49	40 mg Avatrombopag	71	69	Placebo	23	21	Region	Ostasien	5,00	2,04	1,00	9,00	0,0164	0,71	0,15	1,27	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	24	23	Region	Europa	1,00	2,17	-3,00	5,50	0,5566	0,19	-0,32	0,70	40 mg Avatrombopag	44	41	Placebo	9	8	Region	Nordamerika	4,69	3,57	-3,00	11,00	0,1540	0,52	-0,31	1,35	40 mg Avatrombopag	21	20	Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	1,65	7,53	-10,50	19,00	0,6569	0,24	-0,53	1,01	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	2,50	3,19	-3,50	9,00	0,4171	0,24	-0,41	0,89	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	3,00	1,79	-0,50	6,50	0,0813	0,32	-0,09	0,74	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	4,27
Placebo	15	14	Alter	≥ 65 bis < 75 Jahre	-0,50	2,55	-5,50	4,50	0,9156	-0,06	-0,72	0,60																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	26	24											Placebo	5	5	Alter	≥ 75 Jahre	12,19	11,10	-1,50	42,00	0,0851	1,17	-0,25	2,59	40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	26	26	Geschlecht	weiblich	6,50	2,68	1,50	12,00	0,0099	0,45	-0,03	0,94	40 mg Avatrombopag	47	46	Placebo	41	38	Geschlecht	männlich	1,50	1,66	-2,00	4,50	0,4254	0,00	-0,40	0,40	40 mg Avatrombopag	70	67	Placebo	23	21	Ethnie	asiatisch	5,00	2,04	1,00	9,00	0,0164	0,71	0,15	1,27	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	42	Ethnie	weiß	1,50	1,86	-1,80	5,50	0,2941	0,11	-0,28	0,49	40 mg Avatrombopag	71	69	Placebo	23	21	Region	Ostasien	5,00	2,04	1,00	9,00	0,0164	0,71	0,15	1,27	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	24	23	Region	Europa	1,00	2,17	-3,00	5,50	0,5566	0,19	-0,32	0,70	40 mg Avatrombopag	44	41	Placebo	9	8	Region	Nordamerika	4,69	3,57	-3,00	11,00	0,1540	0,52	-0,31	1,35	40 mg Avatrombopag	21	20	Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	1,65	7,53	-10,50	19,00	0,6569	0,24	-0,53	1,01	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	2,50	3,19	-3,50	9,00	0,4171	0,24	-0,41	0,89	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	3,00	1,79	-0,50	6,50	0,0813	0,32	-0,09	0,74	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	4,27	3,70	-3,00	11,50	0,3202	0,26	-0,46	0,99	40 mg Avatrombopag	20	19						
Placebo	5	5	Alter	≥ 75 Jahre	12,19	11,10	-1,50	42,00	0,0851	1,17	-0,25	2,59																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	4	4											Placebo	26	26	Geschlecht	weiblich	6,50	2,68	1,50	12,00	0,0099	0,45	-0,03	0,94	40 mg Avatrombopag	47	46	Placebo	41	38	Geschlecht	männlich	1,50	1,66	-2,00	4,50	0,4254	0,00	-0,40	0,40	40 mg Avatrombopag	70	67	Placebo	23	21	Ethnie	asiatisch	5,00	2,04	1,00	9,00	0,0164	0,71	0,15	1,27	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	42	Ethnie	weiß	1,50	1,86	-1,80	5,50	0,2941	0,11	-0,28	0,49	40 mg Avatrombopag	71	69	Placebo	23	21	Region	Ostasien	5,00	2,04	1,00	9,00	0,0164	0,71	0,15	1,27	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	24	23	Region	Europa	1,00	2,17	-3,00	5,50	0,5566	0,19	-0,32	0,70	40 mg Avatrombopag	44	41	Placebo	9	8	Region	Nordamerika	4,69	3,57	-3,00	11,00	0,1540	0,52	-0,31	1,35	40 mg Avatrombopag	21	20	Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	1,65	7,53	-10,50	19,00	0,6569	0,24	-0,53	1,01	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	2,50	3,19	-3,50	9,00	0,4171	0,24	-0,41	0,89	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	3,00	1,79	-0,50	6,50	0,0813	0,32	-0,09	0,74	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	4,27	3,70	-3,00	11,50	0,3202	0,26	-0,46	0,99	40 mg Avatrombopag	20	19																						
Placebo	26	26	Geschlecht	weiblich	6,50	2,68	1,50	12,00	0,0099	0,45	-0,03	0,94																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	47	46											Placebo	41	38	Geschlecht	männlich	1,50	1,66	-2,00	4,50	0,4254	0,00	-0,40	0,40	40 mg Avatrombopag	70	67	Placebo	23	21	Ethnie	asiatisch	5,00	2,04	1,00	9,00	0,0164	0,71	0,15	1,27	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	42	Ethnie	weiß	1,50	1,86	-1,80	5,50	0,2941	0,11	-0,28	0,49	40 mg Avatrombopag	71	69	Placebo	23	21	Region	Ostasien	5,00	2,04	1,00	9,00	0,0164	0,71	0,15	1,27	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	24	23	Region	Europa	1,00	2,17	-3,00	5,50	0,5566	0,19	-0,32	0,70	40 mg Avatrombopag	44	41	Placebo	9	8	Region	Nordamerika	4,69	3,57	-3,00	11,00	0,1540	0,52	-0,31	1,35	40 mg Avatrombopag	21	20	Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	1,65	7,53	-10,50	19,00	0,6569	0,24	-0,53	1,01	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	2,50	3,19	-3,50	9,00	0,4171	0,24	-0,41	0,89	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	3,00	1,79	-0,50	6,50	0,0813	0,32	-0,09	0,74	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	4,27	3,70	-3,00	11,50	0,3202	0,26	-0,46	0,99	40 mg Avatrombopag	20	19																																						
Placebo	41	38	Geschlecht	männlich	1,50	1,66	-2,00	4,50	0,4254	0,00	-0,40	0,40																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	70	67											Placebo	23	21	Ethnie	asiatisch	5,00	2,04	1,00	9,00	0,0164	0,71	0,15	1,27	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	42	Ethnie	weiß	1,50	1,86	-1,80	5,50	0,2941	0,11	-0,28	0,49	40 mg Avatrombopag	71	69	Placebo	23	21	Region	Ostasien	5,00	2,04	1,00	9,00	0,0164	0,71	0,15	1,27	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	24	23	Region	Europa	1,00	2,17	-3,00	5,50	0,5566	0,19	-0,32	0,70	40 mg Avatrombopag	44	41	Placebo	9	8	Region	Nordamerika	4,69	3,57	-3,00	11,00	0,1540	0,52	-0,31	1,35	40 mg Avatrombopag	21	20	Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	1,65	7,53	-10,50	19,00	0,6569	0,24	-0,53	1,01	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	2,50	3,19	-3,50	9,00	0,4171	0,24	-0,41	0,89	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	3,00	1,79	-0,50	6,50	0,0813	0,32	-0,09	0,74	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	4,27	3,70	-3,00	11,50	0,3202	0,26	-0,46	0,99	40 mg Avatrombopag	20	19																																																						
Placebo	23	21	Ethnie	asiatisch	5,00	2,04	1,00	9,00	0,0164	0,71	0,15	1,27																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	36	34											Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	42	Ethnie	weiß	1,50	1,86	-1,80	5,50	0,2941	0,11	-0,28	0,49	40 mg Avatrombopag	71	69	Placebo	23	21	Region	Ostasien	5,00	2,04	1,00	9,00	0,0164	0,71	0,15	1,27	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	24	23	Region	Europa	1,00	2,17	-3,00	5,50	0,5566	0,19	-0,32	0,70	40 mg Avatrombopag	44	41	Placebo	9	8	Region	Nordamerika	4,69	3,57	-3,00	11,00	0,1540	0,52	-0,31	1,35	40 mg Avatrombopag	21	20	Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	1,65	7,53	-10,50	19,00	0,6569	0,24	-0,53	1,01	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	2,50	3,19	-3,50	9,00	0,4171	0,24	-0,41	0,89	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	3,00	1,79	-0,50	6,50	0,0813	0,32	-0,09	0,74	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	4,27	3,70	-3,00	11,50	0,3202	0,26	-0,46	0,99	40 mg Avatrombopag	20	19																																																																						
Placebo	0	0	Ethnie	schwarz																																																																																																																																																																																																																																														
40 mg Avatrombopag	4	4											Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	42	Ethnie	weiß	1,50	1,86	-1,80	5,50	0,2941	0,11	-0,28	0,49	40 mg Avatrombopag	71	69	Placebo	23	21	Region	Ostasien	5,00	2,04	1,00	9,00	0,0164	0,71	0,15	1,27	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	24	23	Region	Europa	1,00	2,17	-3,00	5,50	0,5566	0,19	-0,32	0,70	40 mg Avatrombopag	44	41	Placebo	9	8	Region	Nordamerika	4,69	3,57	-3,00	11,00	0,1540	0,52	-0,31	1,35	40 mg Avatrombopag	21	20	Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	1,65	7,53	-10,50	19,00	0,6569	0,24	-0,53	1,01	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	2,50	3,19	-3,50	9,00	0,4171	0,24	-0,41	0,89	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	3,00	1,79	-0,50	6,50	0,0813	0,32	-0,09	0,74	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	4,27	3,70	-3,00	11,50	0,3202	0,26	-0,46	0,99	40 mg Avatrombopag	20	19																																																																																						
Placebo	0	0	Ethnie	andere																																																																																																																																																																																																																																														
40 mg Avatrombopag	4	4											Placebo	43	42	Ethnie	weiß	1,50	1,86	-1,80	5,50	0,2941	0,11	-0,28	0,49	40 mg Avatrombopag	71	69	Placebo	23	21	Region	Ostasien	5,00	2,04	1,00	9,00	0,0164	0,71	0,15	1,27	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	24	23	Region	Europa	1,00	2,17	-3,00	5,50	0,5566	0,19	-0,32	0,70	40 mg Avatrombopag	44	41	Placebo	9	8	Region	Nordamerika	4,69	3,57	-3,00	11,00	0,1540	0,52	-0,31	1,35	40 mg Avatrombopag	21	20	Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	1,65	7,53	-10,50	19,00	0,6569	0,24	-0,53	1,01	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	2,50	3,19	-3,50	9,00	0,4171	0,24	-0,41	0,89	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	3,00	1,79	-0,50	6,50	0,0813	0,32	-0,09	0,74	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	4,27	3,70	-3,00	11,50	0,3202	0,26	-0,46	0,99	40 mg Avatrombopag	20	19																																																																																																						
Placebo	43	42	Ethnie	weiß	1,50	1,86	-1,80	5,50	0,2941	0,11	-0,28	0,49																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	71	69											Placebo	23	21	Region	Ostasien	5,00	2,04	1,00	9,00	0,0164	0,71	0,15	1,27	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	24	23	Region	Europa	1,00	2,17	-3,00	5,50	0,5566	0,19	-0,32	0,70	40 mg Avatrombopag	44	41	Placebo	9	8	Region	Nordamerika	4,69	3,57	-3,00	11,00	0,1540	0,52	-0,31	1,35	40 mg Avatrombopag	21	20	Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	1,65	7,53	-10,50	19,00	0,6569	0,24	-0,53	1,01	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	2,50	3,19	-3,50	9,00	0,4171	0,24	-0,41	0,89	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	3,00	1,79	-0,50	6,50	0,0813	0,32	-0,09	0,74	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	4,27	3,70	-3,00	11,50	0,3202	0,26	-0,46	0,99	40 mg Avatrombopag	20	19																																																																																																																						
Placebo	23	21	Region	Ostasien	5,00	2,04	1,00	9,00	0,0164	0,71	0,15	1,27																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	36	34											Placebo	24	23	Region	Europa	1,00	2,17	-3,00	5,50	0,5566	0,19	-0,32	0,70	40 mg Avatrombopag	44	41	Placebo	9	8	Region	Nordamerika	4,69	3,57	-3,00	11,00	0,1540	0,52	-0,31	1,35	40 mg Avatrombopag	21	20	Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	1,65	7,53	-10,50	19,00	0,6569	0,24	-0,53	1,01	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	2,50	3,19	-3,50	9,00	0,4171	0,24	-0,41	0,89	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	3,00	1,79	-0,50	6,50	0,0813	0,32	-0,09	0,74	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	4,27	3,70	-3,00	11,50	0,3202	0,26	-0,46	0,99	40 mg Avatrombopag	20	19																																																																																																																																						
Placebo	24	23	Region	Europa	1,00	2,17	-3,00	5,50	0,5566	0,19	-0,32	0,70																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	44	41											Placebo	9	8	Region	Nordamerika	4,69	3,57	-3,00	11,00	0,1540	0,52	-0,31	1,35	40 mg Avatrombopag	21	20	Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	1,65	7,53	-10,50	19,00	0,6569	0,24	-0,53	1,01	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	2,50	3,19	-3,50	9,00	0,4171	0,24	-0,41	0,89	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	3,00	1,79	-0,50	6,50	0,0813	0,32	-0,09	0,74	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	4,27	3,70	-3,00	11,50	0,3202	0,26	-0,46	0,99	40 mg Avatrombopag	20	19																																																																																																																																																						
Placebo	9	8	Region	Nordamerika	4,69	3,57	-3,00	11,00	0,1540	0,52	-0,31	1,35																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	21	20											Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	1,65	7,53	-10,50	19,00	0,6569	0,24	-0,53	1,01	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	2,50	3,19	-3,50	9,00	0,4171	0,24	-0,41	0,89	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	3,00	1,79	-0,50	6,50	0,0813	0,32	-0,09	0,74	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	4,27	3,70	-3,00	11,50	0,3202	0,26	-0,46	0,99	40 mg Avatrombopag	20	19																																																																																																																																																																						
Placebo	11	11	Region	Rest der Welt	1,65	7,53	-10,50	19,00	0,6569	0,24	-0,53	1,01																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	16	16											Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	2,50	3,19	-3,50	9,00	0,4171	0,24	-0,41	0,89	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	3,00	1,79	-0,50	6,50	0,0813	0,32	-0,09	0,74	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	4,27	3,70	-3,00	11,50	0,3202	0,26	-0,46	0,99	40 mg Avatrombopag	20	19																																																																																																																																																																																						
Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	2,50	3,19	-3,50	9,00	0,4171	0,24	-0,41	0,89																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	27	27											Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	3,00	1,79	-0,50	6,50	0,0813	0,32	-0,09	0,74	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	4,27	3,70	-3,00	11,50	0,3202	0,26	-0,46	0,99	40 mg Avatrombopag	20	19																																																																																																																																																																																																						
Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	3,00	1,79	-0,50	6,50	0,0813	0,32	-0,09	0,74																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	66	62											Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	4,27	3,70	-3,00	11,50	0,3202	0,26	-0,46	0,99	40 mg Avatrombopag	20	19																																																																																																																																																																																																																						
Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	4,27	3,70	-3,00	11,50	0,3202	0,26	-0,46	0,99																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	20	19																																																																																																																																																																																																																																																

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

Behandlungsgruppe	N	analysierte Werte	Subgruppe	Ausprägung	Hodges-Lehmann	SE	unteres KI	oberes KI	p-Wert	SMD	unteres KI	oberes KI																																																																																																																																																																						
Placebo	29	28	MELD-Score	< 10	3,50	2,55	-1,50	8,50	0,1359	0,27	-0,21	0,76																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	44	41											Placebo	30	27	MELD-Score	≥ 10 bis ≤ 14	3,50	1,91	0,00	7,50	0,0576	0,45	-0,03	0,93	40 mg Avatrombopag	49	47	Placebo	8	7	MELD-Score	> 14	1,00	3,70	-6,00	8,50	0,7817	0,17	-0,69	1,04	40 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	36	34	CTP-Stadium	A	3,50	1,73	0,20	7,00	0,0376	0,30	-0,13	0,73	40 mg Avatrombopag	63	58	Placebo	24	23	CTP-Stadium	B	3,00	2,42	-1,50	8,00	0,1876	0,21	-0,30	0,72	40 mg Avatrombopag	44	42	Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	1,00	5,63	-9,55	12,50	0,8260	0,00	-1,12	1,11	40 mg Avatrombopag	9	8	Placebo	7	6	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	0,50	3,83	-7,50	7,50	0,8453	-0,07	-1,01	0,88	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	3,00	1,53	0,00	6,00	0,0487	0,40	0,00	0,79	40 mg Avatrombopag	65	61	Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	-2,00	6,63	-15,00	11,00	1,0000	-0,14	-1,24	0,95	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	8	Krankheitsursache	andere	7,53	6,89	-10,00	17,00	0,2910	0,21	-0,60	1,02	40 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	49	45	HCC-Status	nein	3,50	1,66	0,50	7,00	0,0220	0,35	-0,02	0,72	40 mg Avatrombopag	84	78	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	1,00
Placebo	30	27	MELD-Score	≥ 10 bis ≤ 14	3,50	1,91	0,00	7,50	0,0576	0,45	-0,03	0,93																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	49	47											Placebo	8	7	MELD-Score	> 14	1,00	3,70	-6,00	8,50	0,7817	0,17	-0,69	1,04	40 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	36	34	CTP-Stadium	A	3,50	1,73	0,20	7,00	0,0376	0,30	-0,13	0,73	40 mg Avatrombopag	63	58	Placebo	24	23	CTP-Stadium	B	3,00	2,42	-1,50	8,00	0,1876	0,21	-0,30	0,72	40 mg Avatrombopag	44	42	Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	1,00	5,63	-9,55	12,50	0,8260	0,00	-1,12	1,11	40 mg Avatrombopag	9	8	Placebo	7	6	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	0,50	3,83	-7,50	7,50	0,8453	-0,07	-1,01	0,88	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	3,00	1,53	0,00	6,00	0,0487	0,40	0,00	0,79	40 mg Avatrombopag	65	61	Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	-2,00	6,63	-15,00	11,00	1,0000	-0,14	-1,24	0,95	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	8	Krankheitsursache	andere	7,53	6,89	-10,00	17,00	0,2910	0,21	-0,60	1,02	40 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	49	45	HCC-Status	nein	3,50	1,66	0,50	7,00	0,0220	0,35	-0,02	0,72	40 mg Avatrombopag	84	78	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	1,00	2,55	-3,50	6,50	0,6004	-0,04	-0,64	0,56	40 mg Avatrombopag	32	29						
Placebo	8	7	MELD-Score	> 14	1,00	3,70	-6,00	8,50	0,7817	0,17	-0,69	1,04																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	23	20											Placebo	36	34	CTP-Stadium	A	3,50	1,73	0,20	7,00	0,0376	0,30	-0,13	0,73	40 mg Avatrombopag	63	58	Placebo	24	23	CTP-Stadium	B	3,00	2,42	-1,50	8,00	0,1876	0,21	-0,30	0,72	40 mg Avatrombopag	44	42	Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	1,00	5,63	-9,55	12,50	0,8260	0,00	-1,12	1,11	40 mg Avatrombopag	9	8	Placebo	7	6	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	0,50	3,83	-7,50	7,50	0,8453	-0,07	-1,01	0,88	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	3,00	1,53	0,00	6,00	0,0487	0,40	0,00	0,79	40 mg Avatrombopag	65	61	Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	-2,00	6,63	-15,00	11,00	1,0000	-0,14	-1,24	0,95	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	8	Krankheitsursache	andere	7,53	6,89	-10,00	17,00	0,2910	0,21	-0,60	1,02	40 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	49	45	HCC-Status	nein	3,50	1,66	0,50	7,00	0,0220	0,35	-0,02	0,72	40 mg Avatrombopag	84	78	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	1,00	2,55	-3,50	6,50	0,6004	-0,04	-0,64	0,56	40 mg Avatrombopag	32	29																						
Placebo	36	34	CTP-Stadium	A	3,50	1,73	0,20	7,00	0,0376	0,30	-0,13	0,73																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	63	58											Placebo	24	23	CTP-Stadium	B	3,00	2,42	-1,50	8,00	0,1876	0,21	-0,30	0,72	40 mg Avatrombopag	44	42	Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	1,00	5,63	-9,55	12,50	0,8260	0,00	-1,12	1,11	40 mg Avatrombopag	9	8	Placebo	7	6	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	0,50	3,83	-7,50	7,50	0,8453	-0,07	-1,01	0,88	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	3,00	1,53	0,00	6,00	0,0487	0,40	0,00	0,79	40 mg Avatrombopag	65	61	Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	-2,00	6,63	-15,00	11,00	1,0000	-0,14	-1,24	0,95	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	8	Krankheitsursache	andere	7,53	6,89	-10,00	17,00	0,2910	0,21	-0,60	1,02	40 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	49	45	HCC-Status	nein	3,50	1,66	0,50	7,00	0,0220	0,35	-0,02	0,72	40 mg Avatrombopag	84	78	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	1,00	2,55	-3,50	6,50	0,6004	-0,04	-0,64	0,56	40 mg Avatrombopag	32	29																																						
Placebo	24	23	CTP-Stadium	B	3,00	2,42	-1,50	8,00	0,1876	0,21	-0,30	0,72																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	44	42											Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	1,00	5,63	-9,55	12,50	0,8260	0,00	-1,12	1,11	40 mg Avatrombopag	9	8	Placebo	7	6	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	0,50	3,83	-7,50	7,50	0,8453	-0,07	-1,01	0,88	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	3,00	1,53	0,00	6,00	0,0487	0,40	0,00	0,79	40 mg Avatrombopag	65	61	Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	-2,00	6,63	-15,00	11,00	1,0000	-0,14	-1,24	0,95	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	8	Krankheitsursache	andere	7,53	6,89	-10,00	17,00	0,2910	0,21	-0,60	1,02	40 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	49	45	HCC-Status	nein	3,50	1,66	0,50	7,00	0,0220	0,35	-0,02	0,72	40 mg Avatrombopag	84	78	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	1,00	2,55	-3,50	6,50	0,6004	-0,04	-0,64	0,56	40 mg Avatrombopag	32	29																																																						
Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	1,00	5,63	-9,55	12,50	0,8260	0,00	-1,12	1,11																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	9	8											Placebo	7	6	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	0,50	3,83	-7,50	7,50	0,8453	-0,07	-1,01	0,88	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	3,00	1,53	0,00	6,00	0,0487	0,40	0,00	0,79	40 mg Avatrombopag	65	61	Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	-2,00	6,63	-15,00	11,00	1,0000	-0,14	-1,24	0,95	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	8	Krankheitsursache	andere	7,53	6,89	-10,00	17,00	0,2910	0,21	-0,60	1,02	40 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	49	45	HCC-Status	nein	3,50	1,66	0,50	7,00	0,0220	0,35	-0,02	0,72	40 mg Avatrombopag	84	78	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	1,00	2,55	-3,50	6,50	0,6004	-0,04	-0,64	0,56	40 mg Avatrombopag	32	29																																																																						
Placebo	7	6	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	0,50	3,83	-7,50	7,50	0,8453	-0,07	-1,01	0,88																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	17	15											Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	3,00	1,53	0,00	6,00	0,0487	0,40	0,00	0,79	40 mg Avatrombopag	65	61	Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	-2,00	6,63	-15,00	11,00	1,0000	-0,14	-1,24	0,95	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	8	Krankheitsursache	andere	7,53	6,89	-10,00	17,00	0,2910	0,21	-0,60	1,02	40 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	49	45	HCC-Status	nein	3,50	1,66	0,50	7,00	0,0220	0,35	-0,02	0,72	40 mg Avatrombopag	84	78	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	1,00	2,55	-3,50	6,50	0,6004	-0,04	-0,64	0,56	40 mg Avatrombopag	32	29																																																																																						
Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	3,00	1,53	0,00	6,00	0,0487	0,40	0,00	0,79																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	65	61											Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	-2,00	6,63	-15,00	11,00	1,0000	-0,14	-1,24	0,95	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	8	Krankheitsursache	andere	7,53	6,89	-10,00	17,00	0,2910	0,21	-0,60	1,02	40 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	49	45	HCC-Status	nein	3,50	1,66	0,50	7,00	0,0220	0,35	-0,02	0,72	40 mg Avatrombopag	84	78	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	1,00	2,55	-3,50	6,50	0,6004	-0,04	-0,64	0,56	40 mg Avatrombopag	32	29																																																																																																						
Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	-2,00	6,63	-15,00	11,00	1,0000	-0,14	-1,24	0,95																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	10	9											Placebo	10	8	Krankheitsursache	andere	7,53	6,89	-10,00	17,00	0,2910	0,21	-0,60	1,02	40 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	49	45	HCC-Status	nein	3,50	1,66	0,50	7,00	0,0220	0,35	-0,02	0,72	40 mg Avatrombopag	84	78	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	1,00	2,55	-3,50	6,50	0,6004	-0,04	-0,64	0,56	40 mg Avatrombopag	32	29																																																																																																																						
Placebo	10	8	Krankheitsursache	andere	7,53	6,89	-10,00	17,00	0,2910	0,21	-0,60	1,02																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	23	22											Placebo	49	45	HCC-Status	nein	3,50	1,66	0,50	7,00	0,0220	0,35	-0,02	0,72	40 mg Avatrombopag	84	78	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	1,00	2,55	-3,50	6,50	0,6004	-0,04	-0,64	0,56	40 mg Avatrombopag	32	29																																																																																																																																						
Placebo	49	45	HCC-Status	nein	3,50	1,66	0,50	7,00	0,0220	0,35	-0,02	0,72																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	84	78											Placebo	18	17	HCC-Status	ja	1,00	2,55	-3,50	6,50	0,6004	-0,04	-0,64	0,56	40 mg Avatrombopag	32	29																																																																																																																																																						
Placebo	18	17	HCC-Status	ja	1,00	2,55	-3,50	6,50	0,6004	-0,04	-0,64	0,56																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	32	29																																																																																																																																																																																

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

Visite 4

Behandlungsgruppe	N	analysierte Werte	Subgruppe	Ausprägung	Hodges-Lehmann	SE	unteres KI	oberes KI	p-Wert	SMD	unteres KI	oberes KI																																																																																																																																																																																																																																						
Placebo	47	43	Alter	< 65 Jahre	34,00	4,21	26,00	42,50	< 0,0001	1,48	1,07	1,89																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	87	83											Placebo	15	13	Alter	≥ 65 bis < 75 Jahre	35,50	5,99	22,50	46,00	0,0002	1,41	0,67	2,15	40 mg Avatrombopag	26	25	Placebo	5	5	Alter	≥ 75 Jahre	36,75	23,60	14,50	107,00	0,0195	1,77	0,22	3,32	40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	26	24	Geschlecht	weiblich	47,90	4,97	38,50	58,00	< 0,0001	1,67	1,10	2,24	40 mg Avatrombopag	47	45	Placebo	41	37	Geschlecht	männlich	28,15	3,53	21,15	35,00	< 0,0001	1,64	1,18	2,10	40 mg Avatrombopag	70	67	Placebo	23	20	Ethnie	asiatisch	38,50	4,85	27,50	46,50	< 0,0001	1,82	1,17	2,46	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	40	Ethnie	weiß	32,50	4,21	24,00	40,50	< 0,0001	1,55	1,10	1,99	40 mg Avatrombopag	71	67	Placebo	23	20	Region	Ostasien	38,50	4,85	27,50	46,50	< 0,0001	1,82	1,17	2,46	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	24	23	Region	Europa	27,00	4,17	19,65	36,00	< 0,0001	1,76	1,16	2,35	40 mg Avatrombopag	44	41	Placebo	9	7	Region	Nordamerika	47,50	13,27	24,50	76,50	0,0005	1,46	0,50	2,43	40 mg Avatrombopag	21	18	Placebo	11	10	Region	Rest der Welt	42,00	13,65	17,00	70,50	0,0027	1,30	0,43	2,16	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	34,00	3,95	26,00	41,50	< 0,0001	1,67	1,19	2,14	40 mg Avatrombopag	66	63	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	37,00
Placebo	15	13	Alter	≥ 65 bis < 75 Jahre	35,50	5,99	22,50	46,00	0,0002	1,41	0,67	2,15																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	26	25											Placebo	5	5	Alter	≥ 75 Jahre	36,75	23,60	14,50	107,00	0,0195	1,77	0,22	3,32	40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	26	24	Geschlecht	weiblich	47,90	4,97	38,50	58,00	< 0,0001	1,67	1,10	2,24	40 mg Avatrombopag	47	45	Placebo	41	37	Geschlecht	männlich	28,15	3,53	21,15	35,00	< 0,0001	1,64	1,18	2,10	40 mg Avatrombopag	70	67	Placebo	23	20	Ethnie	asiatisch	38,50	4,85	27,50	46,50	< 0,0001	1,82	1,17	2,46	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	40	Ethnie	weiß	32,50	4,21	24,00	40,50	< 0,0001	1,55	1,10	1,99	40 mg Avatrombopag	71	67	Placebo	23	20	Region	Ostasien	38,50	4,85	27,50	46,50	< 0,0001	1,82	1,17	2,46	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	24	23	Region	Europa	27,00	4,17	19,65	36,00	< 0,0001	1,76	1,16	2,35	40 mg Avatrombopag	44	41	Placebo	9	7	Region	Nordamerika	47,50	13,27	24,50	76,50	0,0005	1,46	0,50	2,43	40 mg Avatrombopag	21	18	Placebo	11	10	Region	Rest der Welt	42,00	13,65	17,00	70,50	0,0027	1,30	0,43	2,16	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	34,00	3,95	26,00	41,50	< 0,0001	1,67	1,19	2,14	40 mg Avatrombopag	66	63	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	37,00	8,42	22,00	55,00	< 0,0001	1,71	0,84	2,58	40 mg Avatrombopag	20	18						
Placebo	5	5	Alter	≥ 75 Jahre	36,75	23,60	14,50	107,00	0,0195	1,77	0,22	3,32																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	4	4											Placebo	26	24	Geschlecht	weiblich	47,90	4,97	38,50	58,00	< 0,0001	1,67	1,10	2,24	40 mg Avatrombopag	47	45	Placebo	41	37	Geschlecht	männlich	28,15	3,53	21,15	35,00	< 0,0001	1,64	1,18	2,10	40 mg Avatrombopag	70	67	Placebo	23	20	Ethnie	asiatisch	38,50	4,85	27,50	46,50	< 0,0001	1,82	1,17	2,46	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	40	Ethnie	weiß	32,50	4,21	24,00	40,50	< 0,0001	1,55	1,10	1,99	40 mg Avatrombopag	71	67	Placebo	23	20	Region	Ostasien	38,50	4,85	27,50	46,50	< 0,0001	1,82	1,17	2,46	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	24	23	Region	Europa	27,00	4,17	19,65	36,00	< 0,0001	1,76	1,16	2,35	40 mg Avatrombopag	44	41	Placebo	9	7	Region	Nordamerika	47,50	13,27	24,50	76,50	0,0005	1,46	0,50	2,43	40 mg Avatrombopag	21	18	Placebo	11	10	Region	Rest der Welt	42,00	13,65	17,00	70,50	0,0027	1,30	0,43	2,16	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	34,00	3,95	26,00	41,50	< 0,0001	1,67	1,19	2,14	40 mg Avatrombopag	66	63	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	37,00	8,42	22,00	55,00	< 0,0001	1,71	0,84	2,58	40 mg Avatrombopag	20	18																						
Placebo	26	24	Geschlecht	weiblich	47,90	4,97	38,50	58,00	< 0,0001	1,67	1,10	2,24																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	47	45											Placebo	41	37	Geschlecht	männlich	28,15	3,53	21,15	35,00	< 0,0001	1,64	1,18	2,10	40 mg Avatrombopag	70	67	Placebo	23	20	Ethnie	asiatisch	38,50	4,85	27,50	46,50	< 0,0001	1,82	1,17	2,46	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	40	Ethnie	weiß	32,50	4,21	24,00	40,50	< 0,0001	1,55	1,10	1,99	40 mg Avatrombopag	71	67	Placebo	23	20	Region	Ostasien	38,50	4,85	27,50	46,50	< 0,0001	1,82	1,17	2,46	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	24	23	Region	Europa	27,00	4,17	19,65	36,00	< 0,0001	1,76	1,16	2,35	40 mg Avatrombopag	44	41	Placebo	9	7	Region	Nordamerika	47,50	13,27	24,50	76,50	0,0005	1,46	0,50	2,43	40 mg Avatrombopag	21	18	Placebo	11	10	Region	Rest der Welt	42,00	13,65	17,00	70,50	0,0027	1,30	0,43	2,16	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	34,00	3,95	26,00	41,50	< 0,0001	1,67	1,19	2,14	40 mg Avatrombopag	66	63	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	37,00	8,42	22,00	55,00	< 0,0001	1,71	0,84	2,58	40 mg Avatrombopag	20	18																																						
Placebo	41	37	Geschlecht	männlich	28,15	3,53	21,15	35,00	< 0,0001	1,64	1,18	2,10																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	70	67											Placebo	23	20	Ethnie	asiatisch	38,50	4,85	27,50	46,50	< 0,0001	1,82	1,17	2,46	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	40	Ethnie	weiß	32,50	4,21	24,00	40,50	< 0,0001	1,55	1,10	1,99	40 mg Avatrombopag	71	67	Placebo	23	20	Region	Ostasien	38,50	4,85	27,50	46,50	< 0,0001	1,82	1,17	2,46	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	24	23	Region	Europa	27,00	4,17	19,65	36,00	< 0,0001	1,76	1,16	2,35	40 mg Avatrombopag	44	41	Placebo	9	7	Region	Nordamerika	47,50	13,27	24,50	76,50	0,0005	1,46	0,50	2,43	40 mg Avatrombopag	21	18	Placebo	11	10	Region	Rest der Welt	42,00	13,65	17,00	70,50	0,0027	1,30	0,43	2,16	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	34,00	3,95	26,00	41,50	< 0,0001	1,67	1,19	2,14	40 mg Avatrombopag	66	63	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	37,00	8,42	22,00	55,00	< 0,0001	1,71	0,84	2,58	40 mg Avatrombopag	20	18																																																						
Placebo	23	20	Ethnie	asiatisch	38,50	4,85	27,50	46,50	< 0,0001	1,82	1,17	2,46																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	36	35											Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	40	Ethnie	weiß	32,50	4,21	24,00	40,50	< 0,0001	1,55	1,10	1,99	40 mg Avatrombopag	71	67	Placebo	23	20	Region	Ostasien	38,50	4,85	27,50	46,50	< 0,0001	1,82	1,17	2,46	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	24	23	Region	Europa	27,00	4,17	19,65	36,00	< 0,0001	1,76	1,16	2,35	40 mg Avatrombopag	44	41	Placebo	9	7	Region	Nordamerika	47,50	13,27	24,50	76,50	0,0005	1,46	0,50	2,43	40 mg Avatrombopag	21	18	Placebo	11	10	Region	Rest der Welt	42,00	13,65	17,00	70,50	0,0027	1,30	0,43	2,16	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	34,00	3,95	26,00	41,50	< 0,0001	1,67	1,19	2,14	40 mg Avatrombopag	66	63	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	37,00	8,42	22,00	55,00	< 0,0001	1,71	0,84	2,58	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																						
Placebo	0	0	Ethnie	schwarz																																																																																																																																																																																																																																														
40 mg Avatrombopag	4	4											Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	40	Ethnie	weiß	32,50	4,21	24,00	40,50	< 0,0001	1,55	1,10	1,99	40 mg Avatrombopag	71	67	Placebo	23	20	Region	Ostasien	38,50	4,85	27,50	46,50	< 0,0001	1,82	1,17	2,46	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	24	23	Region	Europa	27,00	4,17	19,65	36,00	< 0,0001	1,76	1,16	2,35	40 mg Avatrombopag	44	41	Placebo	9	7	Region	Nordamerika	47,50	13,27	24,50	76,50	0,0005	1,46	0,50	2,43	40 mg Avatrombopag	21	18	Placebo	11	10	Region	Rest der Welt	42,00	13,65	17,00	70,50	0,0027	1,30	0,43	2,16	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	34,00	3,95	26,00	41,50	< 0,0001	1,67	1,19	2,14	40 mg Avatrombopag	66	63	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	37,00	8,42	22,00	55,00	< 0,0001	1,71	0,84	2,58	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																						
Placebo	0	0	Ethnie	andere																																																																																																																																																																																																																																														
40 mg Avatrombopag	4	4											Placebo	43	40	Ethnie	weiß	32,50	4,21	24,00	40,50	< 0,0001	1,55	1,10	1,99	40 mg Avatrombopag	71	67	Placebo	23	20	Region	Ostasien	38,50	4,85	27,50	46,50	< 0,0001	1,82	1,17	2,46	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	24	23	Region	Europa	27,00	4,17	19,65	36,00	< 0,0001	1,76	1,16	2,35	40 mg Avatrombopag	44	41	Placebo	9	7	Region	Nordamerika	47,50	13,27	24,50	76,50	0,0005	1,46	0,50	2,43	40 mg Avatrombopag	21	18	Placebo	11	10	Region	Rest der Welt	42,00	13,65	17,00	70,50	0,0027	1,30	0,43	2,16	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	34,00	3,95	26,00	41,50	< 0,0001	1,67	1,19	2,14	40 mg Avatrombopag	66	63	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	37,00	8,42	22,00	55,00	< 0,0001	1,71	0,84	2,58	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																						
Placebo	43	40	Ethnie	weiß	32,50	4,21	24,00	40,50	< 0,0001	1,55	1,10	1,99																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	71	67											Placebo	23	20	Region	Ostasien	38,50	4,85	27,50	46,50	< 0,0001	1,82	1,17	2,46	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	24	23	Region	Europa	27,00	4,17	19,65	36,00	< 0,0001	1,76	1,16	2,35	40 mg Avatrombopag	44	41	Placebo	9	7	Region	Nordamerika	47,50	13,27	24,50	76,50	0,0005	1,46	0,50	2,43	40 mg Avatrombopag	21	18	Placebo	11	10	Region	Rest der Welt	42,00	13,65	17,00	70,50	0,0027	1,30	0,43	2,16	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	34,00	3,95	26,00	41,50	< 0,0001	1,67	1,19	2,14	40 mg Avatrombopag	66	63	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	37,00	8,42	22,00	55,00	< 0,0001	1,71	0,84	2,58	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																						
Placebo	23	20	Region	Ostasien	38,50	4,85	27,50	46,50	< 0,0001	1,82	1,17	2,46																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	36	35											Placebo	24	23	Region	Europa	27,00	4,17	19,65	36,00	< 0,0001	1,76	1,16	2,35	40 mg Avatrombopag	44	41	Placebo	9	7	Region	Nordamerika	47,50	13,27	24,50	76,50	0,0005	1,46	0,50	2,43	40 mg Avatrombopag	21	18	Placebo	11	10	Region	Rest der Welt	42,00	13,65	17,00	70,50	0,0027	1,30	0,43	2,16	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	34,00	3,95	26,00	41,50	< 0,0001	1,67	1,19	2,14	40 mg Avatrombopag	66	63	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	37,00	8,42	22,00	55,00	< 0,0001	1,71	0,84	2,58	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																																						
Placebo	24	23	Region	Europa	27,00	4,17	19,65	36,00	< 0,0001	1,76	1,16	2,35																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	44	41											Placebo	9	7	Region	Nordamerika	47,50	13,27	24,50	76,50	0,0005	1,46	0,50	2,43	40 mg Avatrombopag	21	18	Placebo	11	10	Region	Rest der Welt	42,00	13,65	17,00	70,50	0,0027	1,30	0,43	2,16	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	34,00	3,95	26,00	41,50	< 0,0001	1,67	1,19	2,14	40 mg Avatrombopag	66	63	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	37,00	8,42	22,00	55,00	< 0,0001	1,71	0,84	2,58	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																																																						
Placebo	9	7	Region	Nordamerika	47,50	13,27	24,50	76,50	0,0005	1,46	0,50	2,43																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	21	18											Placebo	11	10	Region	Rest der Welt	42,00	13,65	17,00	70,50	0,0027	1,30	0,43	2,16	40 mg Avatrombopag	16	16	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	34,00	3,95	26,00	41,50	< 0,0001	1,67	1,19	2,14	40 mg Avatrombopag	66	63	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	37,00	8,42	22,00	55,00	< 0,0001	1,71	0,84	2,58	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																																																																						
Placebo	11	10	Region	Rest der Welt	42,00	13,65	17,00	70,50	0,0027	1,30	0,43	2,16																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	16	16											Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	34,00	3,95	26,00	41,50	< 0,0001	1,67	1,19	2,14	40 mg Avatrombopag	66	63	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	37,00	8,42	22,00	55,00	< 0,0001	1,71	0,84	2,58	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																																																																																						
Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	35,50	7,78	21,50	52,00	< 0,0001	1,21	0,52	1,91																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	27	27											Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	34,00	3,95	26,00	41,50	< 0,0001	1,67	1,19	2,14	40 mg Avatrombopag	66	63	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	37,00	8,42	22,00	55,00	< 0,0001	1,71	0,84	2,58	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																																																																																																						
Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	34,00	3,95	26,00	41,50	< 0,0001	1,67	1,19	2,14																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	66	63											Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	37,00	8,42	22,00	55,00	< 0,0001	1,71	0,84	2,58	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																																																																																																																						
Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	37,00	8,42	22,00	55,00	< 0,0001	1,71	0,84	2,58																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																																																																																																																																																

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

Behandlungsgruppe	N	analysierte Werte	Subgruppe	Ausprägung	Hodges-Lehmann	SE	unteres KI	oberes KI	p-Wert	SMD	unteres KI	oberes KI																																																																																																																																																																						
Placebo	29	27	MELD-Score	< 10	38,00	5,55	24,50	46,25	< 0,0001	1,47	0,93	2,01																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	44	42											Placebo	30	26	MELD-Score	≥ 10 bis ≤ 14	32,00	4,97	23,00	42,50	< 0,0001	1,62	1,07	2,16	40 mg Avatrombopag	49	47	Placebo	8	7	MELD-Score	> 14	35,00	8,93	22,00	57,00	0,0003	1,32	0,38	2,25	40 mg Avatrombopag	23	19	Placebo	36	31	CTP-Stadium	A	33,50	4,34	24,50	41,50	< 0,0001	1,46	0,97	1,94	40 mg Avatrombopag	63	60	Placebo	24	23	CTP-Stadium	B	38,00	5,36	26,50	47,50	< 0,0001	1,48	0,90	2,05	40 mg Avatrombopag	44	40	Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	29,00	14,41	6,50	63,00	0,0083	1,55	0,28	2,82	40 mg Avatrombopag	9	8	Placebo	7	6	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	23,50	8,80	11,00	45,50	0,0024	1,27	0,25	2,29	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	41	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	37,00	3,15	30,65	43,00	< 0,0001	1,78	1,31	2,24	40 mg Avatrombopag	65	61	Placebo	5	4	Krankheitsursache	NASH	35,08	18,11	0,00	71,00	0,0446	1,33	0,05	2,62	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	8	Krankheitsursache	andere	27,50	14,03	1,00	56,00	0,0413	0,85	0,01	1,68	40 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	49	43	HCC-Status	nein	36,50	3,76	29,00	43,75	< 0,0001	1,54	1,12	1,96	40 mg Avatrombopag	84	79	Placebo	18	16	HCC-Status	ja	30,83
Placebo	30	26	MELD-Score	≥ 10 bis ≤ 14	32,00	4,97	23,00	42,50	< 0,0001	1,62	1,07	2,16																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	49	47											Placebo	8	7	MELD-Score	> 14	35,00	8,93	22,00	57,00	0,0003	1,32	0,38	2,25	40 mg Avatrombopag	23	19	Placebo	36	31	CTP-Stadium	A	33,50	4,34	24,50	41,50	< 0,0001	1,46	0,97	1,94	40 mg Avatrombopag	63	60	Placebo	24	23	CTP-Stadium	B	38,00	5,36	26,50	47,50	< 0,0001	1,48	0,90	2,05	40 mg Avatrombopag	44	40	Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	29,00	14,41	6,50	63,00	0,0083	1,55	0,28	2,82	40 mg Avatrombopag	9	8	Placebo	7	6	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	23,50	8,80	11,00	45,50	0,0024	1,27	0,25	2,29	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	41	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	37,00	3,15	30,65	43,00	< 0,0001	1,78	1,31	2,24	40 mg Avatrombopag	65	61	Placebo	5	4	Krankheitsursache	NASH	35,08	18,11	0,00	71,00	0,0446	1,33	0,05	2,62	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	8	Krankheitsursache	andere	27,50	14,03	1,00	56,00	0,0413	0,85	0,01	1,68	40 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	49	43	HCC-Status	nein	36,50	3,76	29,00	43,75	< 0,0001	1,54	1,12	1,96	40 mg Avatrombopag	84	79	Placebo	18	16	HCC-Status	ja	30,83	6,38	18,00	43,00	0,0001	1,28	0,61	1,95	40 mg Avatrombopag	32	28						
Placebo	8	7	MELD-Score	> 14	35,00	8,93	22,00	57,00	0,0003	1,32	0,38	2,25																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	23	19											Placebo	36	31	CTP-Stadium	A	33,50	4,34	24,50	41,50	< 0,0001	1,46	0,97	1,94	40 mg Avatrombopag	63	60	Placebo	24	23	CTP-Stadium	B	38,00	5,36	26,50	47,50	< 0,0001	1,48	0,90	2,05	40 mg Avatrombopag	44	40	Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	29,00	14,41	6,50	63,00	0,0083	1,55	0,28	2,82	40 mg Avatrombopag	9	8	Placebo	7	6	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	23,50	8,80	11,00	45,50	0,0024	1,27	0,25	2,29	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	41	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	37,00	3,15	30,65	43,00	< 0,0001	1,78	1,31	2,24	40 mg Avatrombopag	65	61	Placebo	5	4	Krankheitsursache	NASH	35,08	18,11	0,00	71,00	0,0446	1,33	0,05	2,62	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	8	Krankheitsursache	andere	27,50	14,03	1,00	56,00	0,0413	0,85	0,01	1,68	40 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	49	43	HCC-Status	nein	36,50	3,76	29,00	43,75	< 0,0001	1,54	1,12	1,96	40 mg Avatrombopag	84	79	Placebo	18	16	HCC-Status	ja	30,83	6,38	18,00	43,00	0,0001	1,28	0,61	1,95	40 mg Avatrombopag	32	28																						
Placebo	36	31	CTP-Stadium	A	33,50	4,34	24,50	41,50	< 0,0001	1,46	0,97	1,94																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	63	60											Placebo	24	23	CTP-Stadium	B	38,00	5,36	26,50	47,50	< 0,0001	1,48	0,90	2,05	40 mg Avatrombopag	44	40	Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	29,00	14,41	6,50	63,00	0,0083	1,55	0,28	2,82	40 mg Avatrombopag	9	8	Placebo	7	6	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	23,50	8,80	11,00	45,50	0,0024	1,27	0,25	2,29	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	41	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	37,00	3,15	30,65	43,00	< 0,0001	1,78	1,31	2,24	40 mg Avatrombopag	65	61	Placebo	5	4	Krankheitsursache	NASH	35,08	18,11	0,00	71,00	0,0446	1,33	0,05	2,62	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	8	Krankheitsursache	andere	27,50	14,03	1,00	56,00	0,0413	0,85	0,01	1,68	40 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	49	43	HCC-Status	nein	36,50	3,76	29,00	43,75	< 0,0001	1,54	1,12	1,96	40 mg Avatrombopag	84	79	Placebo	18	16	HCC-Status	ja	30,83	6,38	18,00	43,00	0,0001	1,28	0,61	1,95	40 mg Avatrombopag	32	28																																						
Placebo	24	23	CTP-Stadium	B	38,00	5,36	26,50	47,50	< 0,0001	1,48	0,90	2,05																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	44	40											Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	29,00	14,41	6,50	63,00	0,0083	1,55	0,28	2,82	40 mg Avatrombopag	9	8	Placebo	7	6	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	23,50	8,80	11,00	45,50	0,0024	1,27	0,25	2,29	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	41	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	37,00	3,15	30,65	43,00	< 0,0001	1,78	1,31	2,24	40 mg Avatrombopag	65	61	Placebo	5	4	Krankheitsursache	NASH	35,08	18,11	0,00	71,00	0,0446	1,33	0,05	2,62	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	8	Krankheitsursache	andere	27,50	14,03	1,00	56,00	0,0413	0,85	0,01	1,68	40 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	49	43	HCC-Status	nein	36,50	3,76	29,00	43,75	< 0,0001	1,54	1,12	1,96	40 mg Avatrombopag	84	79	Placebo	18	16	HCC-Status	ja	30,83	6,38	18,00	43,00	0,0001	1,28	0,61	1,95	40 mg Avatrombopag	32	28																																																						
Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	29,00	14,41	6,50	63,00	0,0083	1,55	0,28	2,82																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	9	8											Placebo	7	6	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	23,50	8,80	11,00	45,50	0,0024	1,27	0,25	2,29	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	41	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	37,00	3,15	30,65	43,00	< 0,0001	1,78	1,31	2,24	40 mg Avatrombopag	65	61	Placebo	5	4	Krankheitsursache	NASH	35,08	18,11	0,00	71,00	0,0446	1,33	0,05	2,62	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	8	Krankheitsursache	andere	27,50	14,03	1,00	56,00	0,0413	0,85	0,01	1,68	40 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	49	43	HCC-Status	nein	36,50	3,76	29,00	43,75	< 0,0001	1,54	1,12	1,96	40 mg Avatrombopag	84	79	Placebo	18	16	HCC-Status	ja	30,83	6,38	18,00	43,00	0,0001	1,28	0,61	1,95	40 mg Avatrombopag	32	28																																																																						
Placebo	7	6	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	23,50	8,80	11,00	45,50	0,0024	1,27	0,25	2,29																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	17	15											Placebo	45	41	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	37,00	3,15	30,65	43,00	< 0,0001	1,78	1,31	2,24	40 mg Avatrombopag	65	61	Placebo	5	4	Krankheitsursache	NASH	35,08	18,11	0,00	71,00	0,0446	1,33	0,05	2,62	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	8	Krankheitsursache	andere	27,50	14,03	1,00	56,00	0,0413	0,85	0,01	1,68	40 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	49	43	HCC-Status	nein	36,50	3,76	29,00	43,75	< 0,0001	1,54	1,12	1,96	40 mg Avatrombopag	84	79	Placebo	18	16	HCC-Status	ja	30,83	6,38	18,00	43,00	0,0001	1,28	0,61	1,95	40 mg Avatrombopag	32	28																																																																																						
Placebo	45	41	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	37,00	3,15	30,65	43,00	< 0,0001	1,78	1,31	2,24																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	65	61											Placebo	5	4	Krankheitsursache	NASH	35,08	18,11	0,00	71,00	0,0446	1,33	0,05	2,62	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	8	Krankheitsursache	andere	27,50	14,03	1,00	56,00	0,0413	0,85	0,01	1,68	40 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	49	43	HCC-Status	nein	36,50	3,76	29,00	43,75	< 0,0001	1,54	1,12	1,96	40 mg Avatrombopag	84	79	Placebo	18	16	HCC-Status	ja	30,83	6,38	18,00	43,00	0,0001	1,28	0,61	1,95	40 mg Avatrombopag	32	28																																																																																																						
Placebo	5	4	Krankheitsursache	NASH	35,08	18,11	0,00	71,00	0,0446	1,33	0,05	2,62																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	10	9											Placebo	10	8	Krankheitsursache	andere	27,50	14,03	1,00	56,00	0,0413	0,85	0,01	1,68	40 mg Avatrombopag	23	22	Placebo	49	43	HCC-Status	nein	36,50	3,76	29,00	43,75	< 0,0001	1,54	1,12	1,96	40 mg Avatrombopag	84	79	Placebo	18	16	HCC-Status	ja	30,83	6,38	18,00	43,00	0,0001	1,28	0,61	1,95	40 mg Avatrombopag	32	28																																																																																																																						
Placebo	10	8	Krankheitsursache	andere	27,50	14,03	1,00	56,00	0,0413	0,85	0,01	1,68																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	23	22											Placebo	49	43	HCC-Status	nein	36,50	3,76	29,00	43,75	< 0,0001	1,54	1,12	1,96	40 mg Avatrombopag	84	79	Placebo	18	16	HCC-Status	ja	30,83	6,38	18,00	43,00	0,0001	1,28	0,61	1,95	40 mg Avatrombopag	32	28																																																																																																																																						
Placebo	49	43	HCC-Status	nein	36,50	3,76	29,00	43,75	< 0,0001	1,54	1,12	1,96																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	84	79											Placebo	18	16	HCC-Status	ja	30,83	6,38	18,00	43,00	0,0001	1,28	0,61	1,95	40 mg Avatrombopag	32	28																																																																																																																																																						
Placebo	18	16	HCC-Status	ja	30,83	6,38	18,00	43,00	0,0001	1,28	0,61	1,95																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	32	28																																																																																																																																																																																

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

Visite 5

Behandlungsgruppe	N	analysierte Werte	Subgruppe	Ausprägung	Hodges-Lehmann	SE	unteres KI	oberes KI	p-Wert	SMD	unteres KI	oberes KI																																																																																																																																																																																																																																						
Placebo	47	42	Alter	< 65 Jahre	9,50	2,30	5,50	14,50	< 0,0001	0,61	0,23	0,99																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	87	80											Placebo	15	13	Alter	≥ 65 bis < 75 Jahre	12,50	5,74	5,00	27,50	0,0015	0,81	0,11	1,51	40 mg Avatrombopag	26	24	Placebo	5	5	Alter	≥ 75 Jahre	25,75	30,61	-22,50	97,50	0,1111	0,97	-0,42	2,36	40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	26	22	Geschlecht	weiblich	18,50	6,00	10,00	33,50	< 0,0001	0,99	0,45	1,53	40 mg Avatrombopag	47	44	Placebo	41	38	Geschlecht	männlich	7,00	2,17	3,00	11,50	0,0009	0,44	0,03	0,84	40 mg Avatrombopag	70	64	Placebo	23	20	Ethnie	asiatisch	12,50	3,44	7,50	21,00	< 0,0001	1,09	0,50	1,68	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	40	Ethnie	weiß	9,50	2,81	4,00	15,00	0,0004	0,56	0,15	0,96	40 mg Avatrombopag	71	64	Placebo	23	20	Region	Ostasien	12,50	3,44	7,50	21,00	< 0,0001	1,09	0,50	1,68	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	24	23	Region	Europa	6,50	3,83	-1,00	14,00	0,0853	0,55	0,03	1,07	40 mg Avatrombopag	44	40	Placebo	9	8	Region	Nordamerika	15,29	9,44	6,00	43,00	0,0007	0,97	0,08	1,85	40 mg Avatrombopag	21	17	Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	10,00	9,69	-4,00	34,00	0,2571	0,34	-0,50	1,17	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	10,50	7,27	-0,50	28,00	0,0560	0,46	-0,20	1,11	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	10,00	2,30	6,00	15,00	< 0,0001	0,81	0,38	1,24	40 mg Avatrombopag	66	60	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	10,50
Placebo	15	13	Alter	≥ 65 bis < 75 Jahre	12,50	5,74	5,00	27,50	0,0015	0,81	0,11	1,51																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	26	24											Placebo	5	5	Alter	≥ 75 Jahre	25,75	30,61	-22,50	97,50	0,1111	0,97	-0,42	2,36	40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	26	22	Geschlecht	weiblich	18,50	6,00	10,00	33,50	< 0,0001	0,99	0,45	1,53	40 mg Avatrombopag	47	44	Placebo	41	38	Geschlecht	männlich	7,00	2,17	3,00	11,50	0,0009	0,44	0,03	0,84	40 mg Avatrombopag	70	64	Placebo	23	20	Ethnie	asiatisch	12,50	3,44	7,50	21,00	< 0,0001	1,09	0,50	1,68	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	40	Ethnie	weiß	9,50	2,81	4,00	15,00	0,0004	0,56	0,15	0,96	40 mg Avatrombopag	71	64	Placebo	23	20	Region	Ostasien	12,50	3,44	7,50	21,00	< 0,0001	1,09	0,50	1,68	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	24	23	Region	Europa	6,50	3,83	-1,00	14,00	0,0853	0,55	0,03	1,07	40 mg Avatrombopag	44	40	Placebo	9	8	Region	Nordamerika	15,29	9,44	6,00	43,00	0,0007	0,97	0,08	1,85	40 mg Avatrombopag	21	17	Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	10,00	9,69	-4,00	34,00	0,2571	0,34	-0,50	1,17	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	10,50	7,27	-0,50	28,00	0,0560	0,46	-0,20	1,11	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	10,00	2,30	6,00	15,00	< 0,0001	0,81	0,38	1,24	40 mg Avatrombopag	66	60	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	10,50	4,97	0,50	20,00	0,0454	0,63	-0,14	1,40	40 mg Avatrombopag	20	18						
Placebo	5	5	Alter	≥ 75 Jahre	25,75	30,61	-22,50	97,50	0,1111	0,97	-0,42	2,36																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	4	4											Placebo	26	22	Geschlecht	weiblich	18,50	6,00	10,00	33,50	< 0,0001	0,99	0,45	1,53	40 mg Avatrombopag	47	44	Placebo	41	38	Geschlecht	männlich	7,00	2,17	3,00	11,50	0,0009	0,44	0,03	0,84	40 mg Avatrombopag	70	64	Placebo	23	20	Ethnie	asiatisch	12,50	3,44	7,50	21,00	< 0,0001	1,09	0,50	1,68	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	40	Ethnie	weiß	9,50	2,81	4,00	15,00	0,0004	0,56	0,15	0,96	40 mg Avatrombopag	71	64	Placebo	23	20	Region	Ostasien	12,50	3,44	7,50	21,00	< 0,0001	1,09	0,50	1,68	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	24	23	Region	Europa	6,50	3,83	-1,00	14,00	0,0853	0,55	0,03	1,07	40 mg Avatrombopag	44	40	Placebo	9	8	Region	Nordamerika	15,29	9,44	6,00	43,00	0,0007	0,97	0,08	1,85	40 mg Avatrombopag	21	17	Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	10,00	9,69	-4,00	34,00	0,2571	0,34	-0,50	1,17	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	10,50	7,27	-0,50	28,00	0,0560	0,46	-0,20	1,11	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	10,00	2,30	6,00	15,00	< 0,0001	0,81	0,38	1,24	40 mg Avatrombopag	66	60	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	10,50	4,97	0,50	20,00	0,0454	0,63	-0,14	1,40	40 mg Avatrombopag	20	18																						
Placebo	26	22	Geschlecht	weiblich	18,50	6,00	10,00	33,50	< 0,0001	0,99	0,45	1,53																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	47	44											Placebo	41	38	Geschlecht	männlich	7,00	2,17	3,00	11,50	0,0009	0,44	0,03	0,84	40 mg Avatrombopag	70	64	Placebo	23	20	Ethnie	asiatisch	12,50	3,44	7,50	21,00	< 0,0001	1,09	0,50	1,68	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	40	Ethnie	weiß	9,50	2,81	4,00	15,00	0,0004	0,56	0,15	0,96	40 mg Avatrombopag	71	64	Placebo	23	20	Region	Ostasien	12,50	3,44	7,50	21,00	< 0,0001	1,09	0,50	1,68	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	24	23	Region	Europa	6,50	3,83	-1,00	14,00	0,0853	0,55	0,03	1,07	40 mg Avatrombopag	44	40	Placebo	9	8	Region	Nordamerika	15,29	9,44	6,00	43,00	0,0007	0,97	0,08	1,85	40 mg Avatrombopag	21	17	Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	10,00	9,69	-4,00	34,00	0,2571	0,34	-0,50	1,17	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	10,50	7,27	-0,50	28,00	0,0560	0,46	-0,20	1,11	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	10,00	2,30	6,00	15,00	< 0,0001	0,81	0,38	1,24	40 mg Avatrombopag	66	60	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	10,50	4,97	0,50	20,00	0,0454	0,63	-0,14	1,40	40 mg Avatrombopag	20	18																																						
Placebo	41	38	Geschlecht	männlich	7,00	2,17	3,00	11,50	0,0009	0,44	0,03	0,84																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	70	64											Placebo	23	20	Ethnie	asiatisch	12,50	3,44	7,50	21,00	< 0,0001	1,09	0,50	1,68	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	40	Ethnie	weiß	9,50	2,81	4,00	15,00	0,0004	0,56	0,15	0,96	40 mg Avatrombopag	71	64	Placebo	23	20	Region	Ostasien	12,50	3,44	7,50	21,00	< 0,0001	1,09	0,50	1,68	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	24	23	Region	Europa	6,50	3,83	-1,00	14,00	0,0853	0,55	0,03	1,07	40 mg Avatrombopag	44	40	Placebo	9	8	Region	Nordamerika	15,29	9,44	6,00	43,00	0,0007	0,97	0,08	1,85	40 mg Avatrombopag	21	17	Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	10,00	9,69	-4,00	34,00	0,2571	0,34	-0,50	1,17	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	10,50	7,27	-0,50	28,00	0,0560	0,46	-0,20	1,11	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	10,00	2,30	6,00	15,00	< 0,0001	0,81	0,38	1,24	40 mg Avatrombopag	66	60	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	10,50	4,97	0,50	20,00	0,0454	0,63	-0,14	1,40	40 mg Avatrombopag	20	18																																																						
Placebo	23	20	Ethnie	asiatisch	12,50	3,44	7,50	21,00	< 0,0001	1,09	0,50	1,68																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	36	34											Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	40	Ethnie	weiß	9,50	2,81	4,00	15,00	0,0004	0,56	0,15	0,96	40 mg Avatrombopag	71	64	Placebo	23	20	Region	Ostasien	12,50	3,44	7,50	21,00	< 0,0001	1,09	0,50	1,68	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	24	23	Region	Europa	6,50	3,83	-1,00	14,00	0,0853	0,55	0,03	1,07	40 mg Avatrombopag	44	40	Placebo	9	8	Region	Nordamerika	15,29	9,44	6,00	43,00	0,0007	0,97	0,08	1,85	40 mg Avatrombopag	21	17	Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	10,00	9,69	-4,00	34,00	0,2571	0,34	-0,50	1,17	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	10,50	7,27	-0,50	28,00	0,0560	0,46	-0,20	1,11	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	10,00	2,30	6,00	15,00	< 0,0001	0,81	0,38	1,24	40 mg Avatrombopag	66	60	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	10,50	4,97	0,50	20,00	0,0454	0,63	-0,14	1,40	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																						
Placebo	0	0	Ethnie	schwarz																																																																																																																																																																																																																																														
40 mg Avatrombopag	4	4											Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	40	Ethnie	weiß	9,50	2,81	4,00	15,00	0,0004	0,56	0,15	0,96	40 mg Avatrombopag	71	64	Placebo	23	20	Region	Ostasien	12,50	3,44	7,50	21,00	< 0,0001	1,09	0,50	1,68	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	24	23	Region	Europa	6,50	3,83	-1,00	14,00	0,0853	0,55	0,03	1,07	40 mg Avatrombopag	44	40	Placebo	9	8	Region	Nordamerika	15,29	9,44	6,00	43,00	0,0007	0,97	0,08	1,85	40 mg Avatrombopag	21	17	Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	10,00	9,69	-4,00	34,00	0,2571	0,34	-0,50	1,17	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	10,50	7,27	-0,50	28,00	0,0560	0,46	-0,20	1,11	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	10,00	2,30	6,00	15,00	< 0,0001	0,81	0,38	1,24	40 mg Avatrombopag	66	60	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	10,50	4,97	0,50	20,00	0,0454	0,63	-0,14	1,40	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																						
Placebo	0	0	Ethnie	andere																																																																																																																																																																																																																																														
40 mg Avatrombopag	4	4											Placebo	43	40	Ethnie	weiß	9,50	2,81	4,00	15,00	0,0004	0,56	0,15	0,96	40 mg Avatrombopag	71	64	Placebo	23	20	Region	Ostasien	12,50	3,44	7,50	21,00	< 0,0001	1,09	0,50	1,68	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	24	23	Region	Europa	6,50	3,83	-1,00	14,00	0,0853	0,55	0,03	1,07	40 mg Avatrombopag	44	40	Placebo	9	8	Region	Nordamerika	15,29	9,44	6,00	43,00	0,0007	0,97	0,08	1,85	40 mg Avatrombopag	21	17	Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	10,00	9,69	-4,00	34,00	0,2571	0,34	-0,50	1,17	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	10,50	7,27	-0,50	28,00	0,0560	0,46	-0,20	1,11	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	10,00	2,30	6,00	15,00	< 0,0001	0,81	0,38	1,24	40 mg Avatrombopag	66	60	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	10,50	4,97	0,50	20,00	0,0454	0,63	-0,14	1,40	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																						
Placebo	43	40	Ethnie	weiß	9,50	2,81	4,00	15,00	0,0004	0,56	0,15	0,96																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	71	64											Placebo	23	20	Region	Ostasien	12,50	3,44	7,50	21,00	< 0,0001	1,09	0,50	1,68	40 mg Avatrombopag	36	34	Placebo	24	23	Region	Europa	6,50	3,83	-1,00	14,00	0,0853	0,55	0,03	1,07	40 mg Avatrombopag	44	40	Placebo	9	8	Region	Nordamerika	15,29	9,44	6,00	43,00	0,0007	0,97	0,08	1,85	40 mg Avatrombopag	21	17	Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	10,00	9,69	-4,00	34,00	0,2571	0,34	-0,50	1,17	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	10,50	7,27	-0,50	28,00	0,0560	0,46	-0,20	1,11	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	10,00	2,30	6,00	15,00	< 0,0001	0,81	0,38	1,24	40 mg Avatrombopag	66	60	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	10,50	4,97	0,50	20,00	0,0454	0,63	-0,14	1,40	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																						
Placebo	23	20	Region	Ostasien	12,50	3,44	7,50	21,00	< 0,0001	1,09	0,50	1,68																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	36	34											Placebo	24	23	Region	Europa	6,50	3,83	-1,00	14,00	0,0853	0,55	0,03	1,07	40 mg Avatrombopag	44	40	Placebo	9	8	Region	Nordamerika	15,29	9,44	6,00	43,00	0,0007	0,97	0,08	1,85	40 mg Avatrombopag	21	17	Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	10,00	9,69	-4,00	34,00	0,2571	0,34	-0,50	1,17	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	10,50	7,27	-0,50	28,00	0,0560	0,46	-0,20	1,11	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	10,00	2,30	6,00	15,00	< 0,0001	0,81	0,38	1,24	40 mg Avatrombopag	66	60	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	10,50	4,97	0,50	20,00	0,0454	0,63	-0,14	1,40	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																																						
Placebo	24	23	Region	Europa	6,50	3,83	-1,00	14,00	0,0853	0,55	0,03	1,07																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	44	40											Placebo	9	8	Region	Nordamerika	15,29	9,44	6,00	43,00	0,0007	0,97	0,08	1,85	40 mg Avatrombopag	21	17	Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	10,00	9,69	-4,00	34,00	0,2571	0,34	-0,50	1,17	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	10,50	7,27	-0,50	28,00	0,0560	0,46	-0,20	1,11	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	10,00	2,30	6,00	15,00	< 0,0001	0,81	0,38	1,24	40 mg Avatrombopag	66	60	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	10,50	4,97	0,50	20,00	0,0454	0,63	-0,14	1,40	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																																																						
Placebo	9	8	Region	Nordamerika	15,29	9,44	6,00	43,00	0,0007	0,97	0,08	1,85																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	21	17											Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	10,00	9,69	-4,00	34,00	0,2571	0,34	-0,50	1,17	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	10,50	7,27	-0,50	28,00	0,0560	0,46	-0,20	1,11	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	10,00	2,30	6,00	15,00	< 0,0001	0,81	0,38	1,24	40 mg Avatrombopag	66	60	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	10,50	4,97	0,50	20,00	0,0454	0,63	-0,14	1,40	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																																																																						
Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	10,00	9,69	-4,00	34,00	0,2571	0,34	-0,50	1,17																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	16	15											Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	10,50	7,27	-0,50	28,00	0,0560	0,46	-0,20	1,11	40 mg Avatrombopag	27	27	Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	10,00	2,30	6,00	15,00	< 0,0001	0,81	0,38	1,24	40 mg Avatrombopag	66	60	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	10,50	4,97	0,50	20,00	0,0454	0,63	-0,14	1,40	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																																																																																						
Placebo	14	14	Blutungsrisiko	hoch	10,50	7,27	-0,50	28,00	0,0560	0,46	-0,20	1,11																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	27	27											Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	10,00	2,30	6,00	15,00	< 0,0001	0,81	0,38	1,24	40 mg Avatrombopag	66	60	Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	10,50	4,97	0,50	20,00	0,0454	0,63	-0,14	1,40	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																																																																																																						
Placebo	38	35	Blutungsrisiko	niedrig	10,00	2,30	6,00	15,00	< 0,0001	0,81	0,38	1,24																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	66	60											Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	10,50	4,97	0,50	20,00	0,0454	0,63	-0,14	1,40	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																																																																																																																						
Placebo	12	11	Blutungsrisiko	mittel	10,50	4,97	0,50	20,00	0,0454	0,63	-0,14	1,40																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																																																																																																																																																

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

Behandlungsgruppe	N	analysierte Werte	Subgruppe	Ausprägung	Hodges-Lehmann	SE	unteres KI	oberes KI	p-Wert	SMD	unteres KI	oberes KI																																																																																																																																																																						
Placebo	29	25	MELD-Score	< 10	11,00	3,44	5,50	19,00	0,0001	0,64	0,13	1,15																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	44	40											Placebo	30	28	MELD-Score	≥ 10 bis ≤ 14	9,00	2,68	4,00	14,50	0,0003	0,66	0,17	1,14	40 mg Avatrombopag	49	45	Placebo	8	7	MELD-Score	> 14	11,50	7,78	0,00	30,50	0,0561	0,75	-0,13	1,63	40 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	36	31	CTP-Stadium	A	10,50	2,30	6,00	15,00	< 0,0001	0,65	0,20	1,09	40 mg Avatrombopag	63	57	Placebo	24	23	CTP-Stadium	B	14,00	5,48	5,50	27,00	0,0011	0,79	0,26	1,32	40 mg Avatrombopag	44	40	Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	2,48	9,95	-10,00	29,00	1,0000	0,49	-0,64	1,62	40 mg Avatrombopag	9	8	Placebo	7	6	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	3,81	8,99	-6,50	28,75	0,4594	0,55	-0,41	1,52	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	12,00	2,55	8,00	18,00	< 0,0001	0,87	0,46	1,28	40 mg Avatrombopag	65	61	Placebo	5	3	Krankheitsursache	NASH	7,50	8,29	-7,50	25,00	0,1939	0,79	-0,58	2,16	40 mg Avatrombopag	10	8	Placebo	10	7	Krankheitsursache	andere	6,27	11,86	-20,50	26,00	0,4718	0,12	-0,75	0,98	40 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	49	42	HCC-Status	nein	11,50	2,55	7,00	17,00	< 0,0001	0,86	0,47	1,25	40 mg Avatrombopag	84	76	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	6,35
Placebo	30	28	MELD-Score	≥ 10 bis ≤ 14	9,00	2,68	4,00	14,50	0,0003	0,66	0,17	1,14																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	49	45											Placebo	8	7	MELD-Score	> 14	11,50	7,78	0,00	30,50	0,0561	0,75	-0,13	1,63	40 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	36	31	CTP-Stadium	A	10,50	2,30	6,00	15,00	< 0,0001	0,65	0,20	1,09	40 mg Avatrombopag	63	57	Placebo	24	23	CTP-Stadium	B	14,00	5,48	5,50	27,00	0,0011	0,79	0,26	1,32	40 mg Avatrombopag	44	40	Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	2,48	9,95	-10,00	29,00	1,0000	0,49	-0,64	1,62	40 mg Avatrombopag	9	8	Placebo	7	6	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	3,81	8,99	-6,50	28,75	0,4594	0,55	-0,41	1,52	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	12,00	2,55	8,00	18,00	< 0,0001	0,87	0,46	1,28	40 mg Avatrombopag	65	61	Placebo	5	3	Krankheitsursache	NASH	7,50	8,29	-7,50	25,00	0,1939	0,79	-0,58	2,16	40 mg Avatrombopag	10	8	Placebo	10	7	Krankheitsursache	andere	6,27	11,86	-20,50	26,00	0,4718	0,12	-0,75	0,98	40 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	49	42	HCC-Status	nein	11,50	2,55	7,00	17,00	< 0,0001	0,86	0,47	1,25	40 mg Avatrombopag	84	76	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	6,35	4,59	-2,00	16,00	0,1531	0,27	-0,33	0,88	40 mg Avatrombopag	32	28						
Placebo	8	7	MELD-Score	> 14	11,50	7,78	0,00	30,50	0,0561	0,75	-0,13	1,63																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	23	20											Placebo	36	31	CTP-Stadium	A	10,50	2,30	6,00	15,00	< 0,0001	0,65	0,20	1,09	40 mg Avatrombopag	63	57	Placebo	24	23	CTP-Stadium	B	14,00	5,48	5,50	27,00	0,0011	0,79	0,26	1,32	40 mg Avatrombopag	44	40	Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	2,48	9,95	-10,00	29,00	1,0000	0,49	-0,64	1,62	40 mg Avatrombopag	9	8	Placebo	7	6	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	3,81	8,99	-6,50	28,75	0,4594	0,55	-0,41	1,52	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	12,00	2,55	8,00	18,00	< 0,0001	0,87	0,46	1,28	40 mg Avatrombopag	65	61	Placebo	5	3	Krankheitsursache	NASH	7,50	8,29	-7,50	25,00	0,1939	0,79	-0,58	2,16	40 mg Avatrombopag	10	8	Placebo	10	7	Krankheitsursache	andere	6,27	11,86	-20,50	26,00	0,4718	0,12	-0,75	0,98	40 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	49	42	HCC-Status	nein	11,50	2,55	7,00	17,00	< 0,0001	0,86	0,47	1,25	40 mg Avatrombopag	84	76	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	6,35	4,59	-2,00	16,00	0,1531	0,27	-0,33	0,88	40 mg Avatrombopag	32	28																						
Placebo	36	31	CTP-Stadium	A	10,50	2,30	6,00	15,00	< 0,0001	0,65	0,20	1,09																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	63	57											Placebo	24	23	CTP-Stadium	B	14,00	5,48	5,50	27,00	0,0011	0,79	0,26	1,32	40 mg Avatrombopag	44	40	Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	2,48	9,95	-10,00	29,00	1,0000	0,49	-0,64	1,62	40 mg Avatrombopag	9	8	Placebo	7	6	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	3,81	8,99	-6,50	28,75	0,4594	0,55	-0,41	1,52	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	12,00	2,55	8,00	18,00	< 0,0001	0,87	0,46	1,28	40 mg Avatrombopag	65	61	Placebo	5	3	Krankheitsursache	NASH	7,50	8,29	-7,50	25,00	0,1939	0,79	-0,58	2,16	40 mg Avatrombopag	10	8	Placebo	10	7	Krankheitsursache	andere	6,27	11,86	-20,50	26,00	0,4718	0,12	-0,75	0,98	40 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	49	42	HCC-Status	nein	11,50	2,55	7,00	17,00	< 0,0001	0,86	0,47	1,25	40 mg Avatrombopag	84	76	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	6,35	4,59	-2,00	16,00	0,1531	0,27	-0,33	0,88	40 mg Avatrombopag	32	28																																						
Placebo	24	23	CTP-Stadium	B	14,00	5,48	5,50	27,00	0,0011	0,79	0,26	1,32																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	44	40											Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	2,48	9,95	-10,00	29,00	1,0000	0,49	-0,64	1,62	40 mg Avatrombopag	9	8	Placebo	7	6	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	3,81	8,99	-6,50	28,75	0,4594	0,55	-0,41	1,52	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	12,00	2,55	8,00	18,00	< 0,0001	0,87	0,46	1,28	40 mg Avatrombopag	65	61	Placebo	5	3	Krankheitsursache	NASH	7,50	8,29	-7,50	25,00	0,1939	0,79	-0,58	2,16	40 mg Avatrombopag	10	8	Placebo	10	7	Krankheitsursache	andere	6,27	11,86	-20,50	26,00	0,4718	0,12	-0,75	0,98	40 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	49	42	HCC-Status	nein	11,50	2,55	7,00	17,00	< 0,0001	0,86	0,47	1,25	40 mg Avatrombopag	84	76	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	6,35	4,59	-2,00	16,00	0,1531	0,27	-0,33	0,88	40 mg Avatrombopag	32	28																																																						
Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	2,48	9,95	-10,00	29,00	1,0000	0,49	-0,64	1,62																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	9	8											Placebo	7	6	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	3,81	8,99	-6,50	28,75	0,4594	0,55	-0,41	1,52	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	12,00	2,55	8,00	18,00	< 0,0001	0,87	0,46	1,28	40 mg Avatrombopag	65	61	Placebo	5	3	Krankheitsursache	NASH	7,50	8,29	-7,50	25,00	0,1939	0,79	-0,58	2,16	40 mg Avatrombopag	10	8	Placebo	10	7	Krankheitsursache	andere	6,27	11,86	-20,50	26,00	0,4718	0,12	-0,75	0,98	40 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	49	42	HCC-Status	nein	11,50	2,55	7,00	17,00	< 0,0001	0,86	0,47	1,25	40 mg Avatrombopag	84	76	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	6,35	4,59	-2,00	16,00	0,1531	0,27	-0,33	0,88	40 mg Avatrombopag	32	28																																																																						
Placebo	7	6	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	3,81	8,99	-6,50	28,75	0,4594	0,55	-0,41	1,52																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	17	15											Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	12,00	2,55	8,00	18,00	< 0,0001	0,87	0,46	1,28	40 mg Avatrombopag	65	61	Placebo	5	3	Krankheitsursache	NASH	7,50	8,29	-7,50	25,00	0,1939	0,79	-0,58	2,16	40 mg Avatrombopag	10	8	Placebo	10	7	Krankheitsursache	andere	6,27	11,86	-20,50	26,00	0,4718	0,12	-0,75	0,98	40 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	49	42	HCC-Status	nein	11,50	2,55	7,00	17,00	< 0,0001	0,86	0,47	1,25	40 mg Avatrombopag	84	76	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	6,35	4,59	-2,00	16,00	0,1531	0,27	-0,33	0,88	40 mg Avatrombopag	32	28																																																																																						
Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	12,00	2,55	8,00	18,00	< 0,0001	0,87	0,46	1,28																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	65	61											Placebo	5	3	Krankheitsursache	NASH	7,50	8,29	-7,50	25,00	0,1939	0,79	-0,58	2,16	40 mg Avatrombopag	10	8	Placebo	10	7	Krankheitsursache	andere	6,27	11,86	-20,50	26,00	0,4718	0,12	-0,75	0,98	40 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	49	42	HCC-Status	nein	11,50	2,55	7,00	17,00	< 0,0001	0,86	0,47	1,25	40 mg Avatrombopag	84	76	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	6,35	4,59	-2,00	16,00	0,1531	0,27	-0,33	0,88	40 mg Avatrombopag	32	28																																																																																																						
Placebo	5	3	Krankheitsursache	NASH	7,50	8,29	-7,50	25,00	0,1939	0,79	-0,58	2,16																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	10	8											Placebo	10	7	Krankheitsursache	andere	6,27	11,86	-20,50	26,00	0,4718	0,12	-0,75	0,98	40 mg Avatrombopag	23	20	Placebo	49	42	HCC-Status	nein	11,50	2,55	7,00	17,00	< 0,0001	0,86	0,47	1,25	40 mg Avatrombopag	84	76	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	6,35	4,59	-2,00	16,00	0,1531	0,27	-0,33	0,88	40 mg Avatrombopag	32	28																																																																																																																						
Placebo	10	7	Krankheitsursache	andere	6,27	11,86	-20,50	26,00	0,4718	0,12	-0,75	0,98																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	23	20											Placebo	49	42	HCC-Status	nein	11,50	2,55	7,00	17,00	< 0,0001	0,86	0,47	1,25	40 mg Avatrombopag	84	76	Placebo	18	17	HCC-Status	ja	6,35	4,59	-2,00	16,00	0,1531	0,27	-0,33	0,88	40 mg Avatrombopag	32	28																																																																																																																																						
Placebo	49	42	HCC-Status	nein	11,50	2,55	7,00	17,00	< 0,0001	0,86	0,47	1,25																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	84	76											Placebo	18	17	HCC-Status	ja	6,35	4,59	-2,00	16,00	0,1531	0,27	-0,33	0,88	40 mg Avatrombopag	32	28																																																																																																																																																						
Placebo	18	17	HCC-Status	ja	6,35	4,59	-2,00	16,00	0,1531	0,27	-0,33	0,88																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	32	28																																																																																																																																																																																

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

Visite 6

Behandlungsgruppe	N	analysierte Werte	Subgruppe	Ausprägung	Hodges-Lehmann	SE	unteres KI	oberes KI	p-Wert	SMD	unteres KI	oberes KI																																																																																																																																																																																																																																						
Placebo	47	44	Alter	< 65 Jahre	-0,50	2,04	-4,00	4,00	0,8750	0,06	-0,31	0,43																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	87	78											Placebo	15	13	Alter	≥ 65 bis < 75 Jahre	1,00	3,06	-6,00	6,00	0,7348	-0,09	-0,76	0,58	40 mg Avatrombopag	26	25	Placebo	5	5	Alter	≥ 75 Jahre	-1,50	19,01	-46,50	28,00	0,9048	-0,22	-1,54	1,10	40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	26	25	Geschlecht	weiblich	1,00	3,19	-4,50	8,00	0,7360	0,16	-0,33	0,65	40 mg Avatrombopag	47	44	Placebo	41	37	Geschlecht	männlich	-1,00	2,04	-5,00	3,00	0,6297	-0,24	-0,64	0,17	40 mg Avatrombopag	70	63	Placebo	23	21	Ethnie	asiatisch	-1,00	2,42	-5,00	4,50	0,5996	-0,14	-0,68	0,40	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	3	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	40	Ethnie	weiß	0,00	2,17	-4,50	4,00	0,9946	0,00	-0,39	0,40	40 mg Avatrombopag	71	63	Placebo	23	21	Region	Ostasien	-1,00	2,42	-5,00	4,50	0,5996	-0,14	-0,68	0,40	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	24	22	Region	Europa	1,00	2,93	-5,00	6,50	0,8239	-0,06	-0,59	0,46	40 mg Avatrombopag	44	38	Placebo	9	9	Region	Nordamerika	1,00	4,85	-7,50	11,50	0,7875	0,22	-0,59	1,03	40 mg Avatrombopag	21	17	Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	-2,50	6,51	-14,50	11,00	0,7203	0,06	-0,77	0,89	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	13	Blutungsrisiko	hoch	-1,00	4,21	-9,50	7,00	0,8237	-0,24	-0,92	0,44	40 mg Avatrombopag	27	24	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	0,50	2,17	-4,00	4,50	0,8741	0,10	-0,31	0,51	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	-0,50
Placebo	15	13	Alter	≥ 65 bis < 75 Jahre	1,00	3,06	-6,00	6,00	0,7348	-0,09	-0,76	0,58																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	26	25											Placebo	5	5	Alter	≥ 75 Jahre	-1,50	19,01	-46,50	28,00	0,9048	-0,22	-1,54	1,10	40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	26	25	Geschlecht	weiblich	1,00	3,19	-4,50	8,00	0,7360	0,16	-0,33	0,65	40 mg Avatrombopag	47	44	Placebo	41	37	Geschlecht	männlich	-1,00	2,04	-5,00	3,00	0,6297	-0,24	-0,64	0,17	40 mg Avatrombopag	70	63	Placebo	23	21	Ethnie	asiatisch	-1,00	2,42	-5,00	4,50	0,5996	-0,14	-0,68	0,40	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	3	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	40	Ethnie	weiß	0,00	2,17	-4,50	4,00	0,9946	0,00	-0,39	0,40	40 mg Avatrombopag	71	63	Placebo	23	21	Region	Ostasien	-1,00	2,42	-5,00	4,50	0,5996	-0,14	-0,68	0,40	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	24	22	Region	Europa	1,00	2,93	-5,00	6,50	0,8239	-0,06	-0,59	0,46	40 mg Avatrombopag	44	38	Placebo	9	9	Region	Nordamerika	1,00	4,85	-7,50	11,50	0,7875	0,22	-0,59	1,03	40 mg Avatrombopag	21	17	Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	-2,50	6,51	-14,50	11,00	0,7203	0,06	-0,77	0,89	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	13	Blutungsrisiko	hoch	-1,00	4,21	-9,50	7,00	0,8237	-0,24	-0,92	0,44	40 mg Avatrombopag	27	24	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	0,50	2,17	-4,00	4,50	0,8741	0,10	-0,31	0,51	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	-0,50	4,85	-9,50	9,50	0,8989	-0,04	-0,77	0,69	40 mg Avatrombopag	20	18						
Placebo	5	5	Alter	≥ 75 Jahre	-1,50	19,01	-46,50	28,00	0,9048	-0,22	-1,54	1,10																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	4	4											Placebo	26	25	Geschlecht	weiblich	1,00	3,19	-4,50	8,00	0,7360	0,16	-0,33	0,65	40 mg Avatrombopag	47	44	Placebo	41	37	Geschlecht	männlich	-1,00	2,04	-5,00	3,00	0,6297	-0,24	-0,64	0,17	40 mg Avatrombopag	70	63	Placebo	23	21	Ethnie	asiatisch	-1,00	2,42	-5,00	4,50	0,5996	-0,14	-0,68	0,40	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	3	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	40	Ethnie	weiß	0,00	2,17	-4,50	4,00	0,9946	0,00	-0,39	0,40	40 mg Avatrombopag	71	63	Placebo	23	21	Region	Ostasien	-1,00	2,42	-5,00	4,50	0,5996	-0,14	-0,68	0,40	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	24	22	Region	Europa	1,00	2,93	-5,00	6,50	0,8239	-0,06	-0,59	0,46	40 mg Avatrombopag	44	38	Placebo	9	9	Region	Nordamerika	1,00	4,85	-7,50	11,50	0,7875	0,22	-0,59	1,03	40 mg Avatrombopag	21	17	Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	-2,50	6,51	-14,50	11,00	0,7203	0,06	-0,77	0,89	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	13	Blutungsrisiko	hoch	-1,00	4,21	-9,50	7,00	0,8237	-0,24	-0,92	0,44	40 mg Avatrombopag	27	24	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	0,50	2,17	-4,00	4,50	0,8741	0,10	-0,31	0,51	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	-0,50	4,85	-9,50	9,50	0,8989	-0,04	-0,77	0,69	40 mg Avatrombopag	20	18																						
Placebo	26	25	Geschlecht	weiblich	1,00	3,19	-4,50	8,00	0,7360	0,16	-0,33	0,65																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	47	44											Placebo	41	37	Geschlecht	männlich	-1,00	2,04	-5,00	3,00	0,6297	-0,24	-0,64	0,17	40 mg Avatrombopag	70	63	Placebo	23	21	Ethnie	asiatisch	-1,00	2,42	-5,00	4,50	0,5996	-0,14	-0,68	0,40	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	3	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	40	Ethnie	weiß	0,00	2,17	-4,50	4,00	0,9946	0,00	-0,39	0,40	40 mg Avatrombopag	71	63	Placebo	23	21	Region	Ostasien	-1,00	2,42	-5,00	4,50	0,5996	-0,14	-0,68	0,40	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	24	22	Region	Europa	1,00	2,93	-5,00	6,50	0,8239	-0,06	-0,59	0,46	40 mg Avatrombopag	44	38	Placebo	9	9	Region	Nordamerika	1,00	4,85	-7,50	11,50	0,7875	0,22	-0,59	1,03	40 mg Avatrombopag	21	17	Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	-2,50	6,51	-14,50	11,00	0,7203	0,06	-0,77	0,89	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	13	Blutungsrisiko	hoch	-1,00	4,21	-9,50	7,00	0,8237	-0,24	-0,92	0,44	40 mg Avatrombopag	27	24	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	0,50	2,17	-4,00	4,50	0,8741	0,10	-0,31	0,51	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	-0,50	4,85	-9,50	9,50	0,8989	-0,04	-0,77	0,69	40 mg Avatrombopag	20	18																																						
Placebo	41	37	Geschlecht	männlich	-1,00	2,04	-5,00	3,00	0,6297	-0,24	-0,64	0,17																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	70	63											Placebo	23	21	Ethnie	asiatisch	-1,00	2,42	-5,00	4,50	0,5996	-0,14	-0,68	0,40	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	3	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	40	Ethnie	weiß	0,00	2,17	-4,50	4,00	0,9946	0,00	-0,39	0,40	40 mg Avatrombopag	71	63	Placebo	23	21	Region	Ostasien	-1,00	2,42	-5,00	4,50	0,5996	-0,14	-0,68	0,40	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	24	22	Region	Europa	1,00	2,93	-5,00	6,50	0,8239	-0,06	-0,59	0,46	40 mg Avatrombopag	44	38	Placebo	9	9	Region	Nordamerika	1,00	4,85	-7,50	11,50	0,7875	0,22	-0,59	1,03	40 mg Avatrombopag	21	17	Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	-2,50	6,51	-14,50	11,00	0,7203	0,06	-0,77	0,89	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	13	Blutungsrisiko	hoch	-1,00	4,21	-9,50	7,00	0,8237	-0,24	-0,92	0,44	40 mg Avatrombopag	27	24	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	0,50	2,17	-4,00	4,50	0,8741	0,10	-0,31	0,51	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	-0,50	4,85	-9,50	9,50	0,8989	-0,04	-0,77	0,69	40 mg Avatrombopag	20	18																																																						
Placebo	23	21	Ethnie	asiatisch	-1,00	2,42	-5,00	4,50	0,5996	-0,14	-0,68	0,40																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	36	35											Placebo	0	0	Ethnie	schwarz									40 mg Avatrombopag	4	3	Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	40	Ethnie	weiß	0,00	2,17	-4,50	4,00	0,9946	0,00	-0,39	0,40	40 mg Avatrombopag	71	63	Placebo	23	21	Region	Ostasien	-1,00	2,42	-5,00	4,50	0,5996	-0,14	-0,68	0,40	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	24	22	Region	Europa	1,00	2,93	-5,00	6,50	0,8239	-0,06	-0,59	0,46	40 mg Avatrombopag	44	38	Placebo	9	9	Region	Nordamerika	1,00	4,85	-7,50	11,50	0,7875	0,22	-0,59	1,03	40 mg Avatrombopag	21	17	Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	-2,50	6,51	-14,50	11,00	0,7203	0,06	-0,77	0,89	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	13	Blutungsrisiko	hoch	-1,00	4,21	-9,50	7,00	0,8237	-0,24	-0,92	0,44	40 mg Avatrombopag	27	24	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	0,50	2,17	-4,00	4,50	0,8741	0,10	-0,31	0,51	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	-0,50	4,85	-9,50	9,50	0,8989	-0,04	-0,77	0,69	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																						
Placebo	0	0	Ethnie	schwarz																																																																																																																																																																																																																																														
40 mg Avatrombopag	4	3											Placebo	0	0	Ethnie	andere									40 mg Avatrombopag	4	4	Placebo	43	40	Ethnie	weiß	0,00	2,17	-4,50	4,00	0,9946	0,00	-0,39	0,40	40 mg Avatrombopag	71	63	Placebo	23	21	Region	Ostasien	-1,00	2,42	-5,00	4,50	0,5996	-0,14	-0,68	0,40	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	24	22	Region	Europa	1,00	2,93	-5,00	6,50	0,8239	-0,06	-0,59	0,46	40 mg Avatrombopag	44	38	Placebo	9	9	Region	Nordamerika	1,00	4,85	-7,50	11,50	0,7875	0,22	-0,59	1,03	40 mg Avatrombopag	21	17	Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	-2,50	6,51	-14,50	11,00	0,7203	0,06	-0,77	0,89	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	13	Blutungsrisiko	hoch	-1,00	4,21	-9,50	7,00	0,8237	-0,24	-0,92	0,44	40 mg Avatrombopag	27	24	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	0,50	2,17	-4,00	4,50	0,8741	0,10	-0,31	0,51	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	-0,50	4,85	-9,50	9,50	0,8989	-0,04	-0,77	0,69	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																						
Placebo	0	0	Ethnie	andere																																																																																																																																																																																																																																														
40 mg Avatrombopag	4	4											Placebo	43	40	Ethnie	weiß	0,00	2,17	-4,50	4,00	0,9946	0,00	-0,39	0,40	40 mg Avatrombopag	71	63	Placebo	23	21	Region	Ostasien	-1,00	2,42	-5,00	4,50	0,5996	-0,14	-0,68	0,40	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	24	22	Region	Europa	1,00	2,93	-5,00	6,50	0,8239	-0,06	-0,59	0,46	40 mg Avatrombopag	44	38	Placebo	9	9	Region	Nordamerika	1,00	4,85	-7,50	11,50	0,7875	0,22	-0,59	1,03	40 mg Avatrombopag	21	17	Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	-2,50	6,51	-14,50	11,00	0,7203	0,06	-0,77	0,89	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	13	Blutungsrisiko	hoch	-1,00	4,21	-9,50	7,00	0,8237	-0,24	-0,92	0,44	40 mg Avatrombopag	27	24	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	0,50	2,17	-4,00	4,50	0,8741	0,10	-0,31	0,51	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	-0,50	4,85	-9,50	9,50	0,8989	-0,04	-0,77	0,69	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																						
Placebo	43	40	Ethnie	weiß	0,00	2,17	-4,50	4,00	0,9946	0,00	-0,39	0,40																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	71	63											Placebo	23	21	Region	Ostasien	-1,00	2,42	-5,00	4,50	0,5996	-0,14	-0,68	0,40	40 mg Avatrombopag	36	35	Placebo	24	22	Region	Europa	1,00	2,93	-5,00	6,50	0,8239	-0,06	-0,59	0,46	40 mg Avatrombopag	44	38	Placebo	9	9	Region	Nordamerika	1,00	4,85	-7,50	11,50	0,7875	0,22	-0,59	1,03	40 mg Avatrombopag	21	17	Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	-2,50	6,51	-14,50	11,00	0,7203	0,06	-0,77	0,89	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	13	Blutungsrisiko	hoch	-1,00	4,21	-9,50	7,00	0,8237	-0,24	-0,92	0,44	40 mg Avatrombopag	27	24	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	0,50	2,17	-4,00	4,50	0,8741	0,10	-0,31	0,51	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	-0,50	4,85	-9,50	9,50	0,8989	-0,04	-0,77	0,69	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																						
Placebo	23	21	Region	Ostasien	-1,00	2,42	-5,00	4,50	0,5996	-0,14	-0,68	0,40																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	36	35											Placebo	24	22	Region	Europa	1,00	2,93	-5,00	6,50	0,8239	-0,06	-0,59	0,46	40 mg Avatrombopag	44	38	Placebo	9	9	Region	Nordamerika	1,00	4,85	-7,50	11,50	0,7875	0,22	-0,59	1,03	40 mg Avatrombopag	21	17	Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	-2,50	6,51	-14,50	11,00	0,7203	0,06	-0,77	0,89	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	13	Blutungsrisiko	hoch	-1,00	4,21	-9,50	7,00	0,8237	-0,24	-0,92	0,44	40 mg Avatrombopag	27	24	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	0,50	2,17	-4,00	4,50	0,8741	0,10	-0,31	0,51	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	-0,50	4,85	-9,50	9,50	0,8989	-0,04	-0,77	0,69	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																																						
Placebo	24	22	Region	Europa	1,00	2,93	-5,00	6,50	0,8239	-0,06	-0,59	0,46																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	44	38											Placebo	9	9	Region	Nordamerika	1,00	4,85	-7,50	11,50	0,7875	0,22	-0,59	1,03	40 mg Avatrombopag	21	17	Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	-2,50	6,51	-14,50	11,00	0,7203	0,06	-0,77	0,89	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	13	Blutungsrisiko	hoch	-1,00	4,21	-9,50	7,00	0,8237	-0,24	-0,92	0,44	40 mg Avatrombopag	27	24	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	0,50	2,17	-4,00	4,50	0,8741	0,10	-0,31	0,51	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	-0,50	4,85	-9,50	9,50	0,8989	-0,04	-0,77	0,69	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																																																						
Placebo	9	9	Region	Nordamerika	1,00	4,85	-7,50	11,50	0,7875	0,22	-0,59	1,03																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	21	17											Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	-2,50	6,51	-14,50	11,00	0,7203	0,06	-0,77	0,89	40 mg Avatrombopag	16	15	Placebo	14	13	Blutungsrisiko	hoch	-1,00	4,21	-9,50	7,00	0,8237	-0,24	-0,92	0,44	40 mg Avatrombopag	27	24	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	0,50	2,17	-4,00	4,50	0,8741	0,10	-0,31	0,51	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	-0,50	4,85	-9,50	9,50	0,8989	-0,04	-0,77	0,69	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																																																																						
Placebo	11	9	Region	Rest der Welt	-2,50	6,51	-14,50	11,00	0,7203	0,06	-0,77	0,89																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	16	15											Placebo	14	13	Blutungsrisiko	hoch	-1,00	4,21	-9,50	7,00	0,8237	-0,24	-0,92	0,44	40 mg Avatrombopag	27	24	Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	0,50	2,17	-4,00	4,50	0,8741	0,10	-0,31	0,51	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	-0,50	4,85	-9,50	9,50	0,8989	-0,04	-0,77	0,69	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																																																																																						
Placebo	14	13	Blutungsrisiko	hoch	-1,00	4,21	-9,50	7,00	0,8237	-0,24	-0,92	0,44																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	27	24											Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	0,50	2,17	-4,00	4,50	0,8741	0,10	-0,31	0,51	40 mg Avatrombopag	66	62	Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	-0,50	4,85	-9,50	9,50	0,8989	-0,04	-0,77	0,69	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																																																																																																						
Placebo	38	36	Blutungsrisiko	niedrig	0,50	2,17	-4,00	4,50	0,8741	0,10	-0,31	0,51																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	66	62											Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	-0,50	4,85	-9,50	9,50	0,8989	-0,04	-0,77	0,69	40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																																																																																																																						
Placebo	12	12	Blutungsrisiko	mittel	-0,50	4,85	-9,50	9,50	0,8989	-0,04	-0,77	0,69																																																																																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	20	18																																																																																																																																																																																																																																																

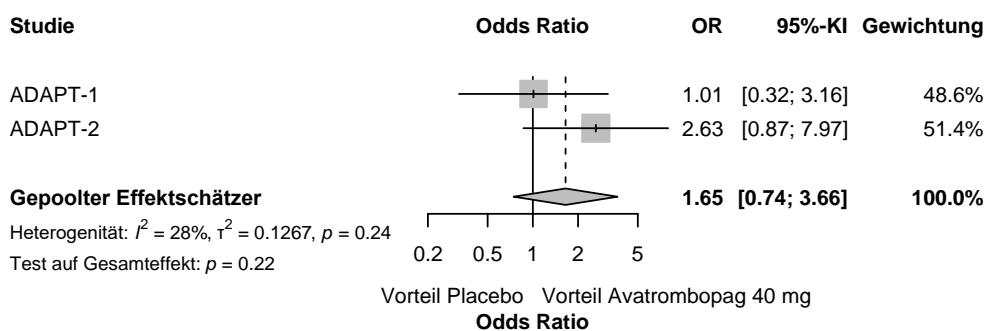
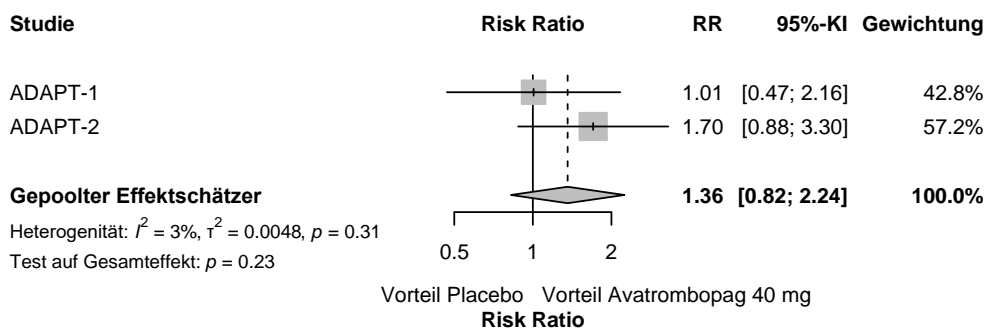
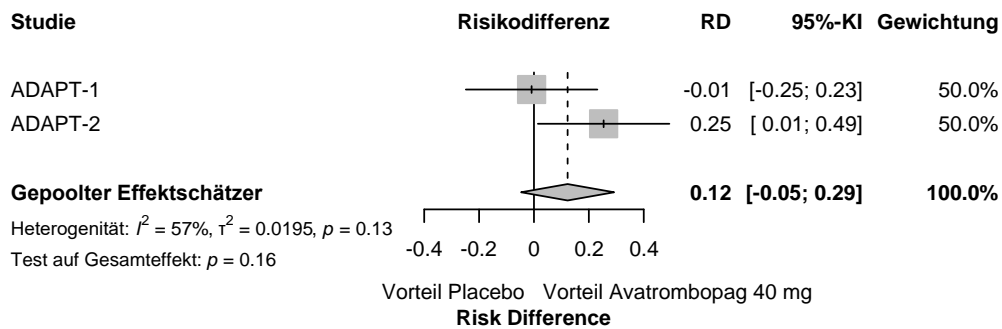
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlungsgruppe	N	analysierte Werte	Subgruppe	Ausprägung	Hodges-Lehmann	SE	unteres KI	oberes KI	p-Wert	SMD	unteres KI	oberes KI																																																																																																																																																																						
Placebo	29	27	MELD-Score	< 10	0,00	2,68	-5,00	5,50	0,9807	-0,01	-0,49	0,47																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	44	43											Placebo	30	28	MELD-Score	≥ 10 bis ≤ 14	-1,00	2,68	-6,00	4,50	0,7419	-0,02	-0,50	0,45	40 mg Avatrombopag	49	44	Placebo	8	6	MELD-Score	> 14	1,00	4,72	-9,00	9,50	0,8610	-0,06	-0,99	0,87	40 mg Avatrombopag	23	17	Placebo	36	33	CTP-Stadium	A	-0,50	1,91	-4,00	3,50	0,8688	-0,07	-0,50	0,36	40 mg Avatrombopag	63	58	Placebo	24	22	CTP-Stadium	B	-2,50	3,44	-8,00	5,50	0,5912	-0,05	-0,57	0,48	40 mg Avatrombopag	44	38	Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	0,24	7,65	-12,50	17,50	1,0000	0,18	-0,94	1,30	40 mg Avatrombopag	9	8	Placebo	7	5	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	0,75	5,80	-13,25	9,50	0,8958	-0,14	-1,15	0,87	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	-1,00	2,17	-5,00	3,50	0,6676	-0,10	-0,49	0,30	40 mg Avatrombopag	65	58	Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	-4,00	4,59	-13,00	5,00	0,4629	-0,51	-1,62	0,60	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	7	Krankheitsursache	andere	1,50	5,36	-10,00	11,00	0,9154	0,11	-0,74	0,97	40 mg Avatrombopag	23	21	Placebo	49	45	HCC-Status	nein	0,00	1,91	-4,00	3,50	0,9870	0,01	-0,36	0,37	40 mg Avatrombopag	84	75	Placebo	18	15	HCC-Status	ja	-2,00
Placebo	30	28	MELD-Score	≥ 10 bis ≤ 14	-1,00	2,68	-6,00	4,50	0,7419	-0,02	-0,50	0,45																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	49	44											Placebo	8	6	MELD-Score	> 14	1,00	4,72	-9,00	9,50	0,8610	-0,06	-0,99	0,87	40 mg Avatrombopag	23	17	Placebo	36	33	CTP-Stadium	A	-0,50	1,91	-4,00	3,50	0,8688	-0,07	-0,50	0,36	40 mg Avatrombopag	63	58	Placebo	24	22	CTP-Stadium	B	-2,50	3,44	-8,00	5,50	0,5912	-0,05	-0,57	0,48	40 mg Avatrombopag	44	38	Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	0,24	7,65	-12,50	17,50	1,0000	0,18	-0,94	1,30	40 mg Avatrombopag	9	8	Placebo	7	5	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	0,75	5,80	-13,25	9,50	0,8958	-0,14	-1,15	0,87	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	-1,00	2,17	-5,00	3,50	0,6676	-0,10	-0,49	0,30	40 mg Avatrombopag	65	58	Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	-4,00	4,59	-13,00	5,00	0,4629	-0,51	-1,62	0,60	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	7	Krankheitsursache	andere	1,50	5,36	-10,00	11,00	0,9154	0,11	-0,74	0,97	40 mg Avatrombopag	23	21	Placebo	49	45	HCC-Status	nein	0,00	1,91	-4,00	3,50	0,9870	0,01	-0,36	0,37	40 mg Avatrombopag	84	75	Placebo	18	15	HCC-Status	ja	-2,00	3,44	-9,00	4,50	0,4293	-0,16	-0,79	0,47	40 mg Avatrombopag	32	28						
Placebo	8	6	MELD-Score	> 14	1,00	4,72	-9,00	9,50	0,8610	-0,06	-0,99	0,87																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	23	17											Placebo	36	33	CTP-Stadium	A	-0,50	1,91	-4,00	3,50	0,8688	-0,07	-0,50	0,36	40 mg Avatrombopag	63	58	Placebo	24	22	CTP-Stadium	B	-2,50	3,44	-8,00	5,50	0,5912	-0,05	-0,57	0,48	40 mg Avatrombopag	44	38	Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	0,24	7,65	-12,50	17,50	1,0000	0,18	-0,94	1,30	40 mg Avatrombopag	9	8	Placebo	7	5	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	0,75	5,80	-13,25	9,50	0,8958	-0,14	-1,15	0,87	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	-1,00	2,17	-5,00	3,50	0,6676	-0,10	-0,49	0,30	40 mg Avatrombopag	65	58	Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	-4,00	4,59	-13,00	5,00	0,4629	-0,51	-1,62	0,60	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	7	Krankheitsursache	andere	1,50	5,36	-10,00	11,00	0,9154	0,11	-0,74	0,97	40 mg Avatrombopag	23	21	Placebo	49	45	HCC-Status	nein	0,00	1,91	-4,00	3,50	0,9870	0,01	-0,36	0,37	40 mg Avatrombopag	84	75	Placebo	18	15	HCC-Status	ja	-2,00	3,44	-9,00	4,50	0,4293	-0,16	-0,79	0,47	40 mg Avatrombopag	32	28																						
Placebo	36	33	CTP-Stadium	A	-0,50	1,91	-4,00	3,50	0,8688	-0,07	-0,50	0,36																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	63	58											Placebo	24	22	CTP-Stadium	B	-2,50	3,44	-8,00	5,50	0,5912	-0,05	-0,57	0,48	40 mg Avatrombopag	44	38	Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	0,24	7,65	-12,50	17,50	1,0000	0,18	-0,94	1,30	40 mg Avatrombopag	9	8	Placebo	7	5	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	0,75	5,80	-13,25	9,50	0,8958	-0,14	-1,15	0,87	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	-1,00	2,17	-5,00	3,50	0,6676	-0,10	-0,49	0,30	40 mg Avatrombopag	65	58	Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	-4,00	4,59	-13,00	5,00	0,4629	-0,51	-1,62	0,60	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	7	Krankheitsursache	andere	1,50	5,36	-10,00	11,00	0,9154	0,11	-0,74	0,97	40 mg Avatrombopag	23	21	Placebo	49	45	HCC-Status	nein	0,00	1,91	-4,00	3,50	0,9870	0,01	-0,36	0,37	40 mg Avatrombopag	84	75	Placebo	18	15	HCC-Status	ja	-2,00	3,44	-9,00	4,50	0,4293	-0,16	-0,79	0,47	40 mg Avatrombopag	32	28																																						
Placebo	24	22	CTP-Stadium	B	-2,50	3,44	-8,00	5,50	0,5912	-0,05	-0,57	0,48																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	44	38											Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	0,24	7,65	-12,50	17,50	1,0000	0,18	-0,94	1,30	40 mg Avatrombopag	9	8	Placebo	7	5	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	0,75	5,80	-13,25	9,50	0,8958	-0,14	-1,15	0,87	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	-1,00	2,17	-5,00	3,50	0,6676	-0,10	-0,49	0,30	40 mg Avatrombopag	65	58	Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	-4,00	4,59	-13,00	5,00	0,4629	-0,51	-1,62	0,60	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	7	Krankheitsursache	andere	1,50	5,36	-10,00	11,00	0,9154	0,11	-0,74	0,97	40 mg Avatrombopag	23	21	Placebo	49	45	HCC-Status	nein	0,00	1,91	-4,00	3,50	0,9870	0,01	-0,36	0,37	40 mg Avatrombopag	84	75	Placebo	18	15	HCC-Status	ja	-2,00	3,44	-9,00	4,50	0,4293	-0,16	-0,79	0,47	40 mg Avatrombopag	32	28																																																						
Placebo	6	5	CTP-Stadium	C	0,24	7,65	-12,50	17,50	1,0000	0,18	-0,94	1,30																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	9	8											Placebo	7	5	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	0,75	5,80	-13,25	9,50	0,8958	-0,14	-1,15	0,87	40 mg Avatrombopag	17	15	Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	-1,00	2,17	-5,00	3,50	0,6676	-0,10	-0,49	0,30	40 mg Avatrombopag	65	58	Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	-4,00	4,59	-13,00	5,00	0,4629	-0,51	-1,62	0,60	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	7	Krankheitsursache	andere	1,50	5,36	-10,00	11,00	0,9154	0,11	-0,74	0,97	40 mg Avatrombopag	23	21	Placebo	49	45	HCC-Status	nein	0,00	1,91	-4,00	3,50	0,9870	0,01	-0,36	0,37	40 mg Avatrombopag	84	75	Placebo	18	15	HCC-Status	ja	-2,00	3,44	-9,00	4,50	0,4293	-0,16	-0,79	0,47	40 mg Avatrombopag	32	28																																																																						
Placebo	7	5	Krankheitsursache	alkoholische Lebererkrankung	0,75	5,80	-13,25	9,50	0,8958	-0,14	-1,15	0,87																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	17	15											Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	-1,00	2,17	-5,00	3,50	0,6676	-0,10	-0,49	0,30	40 mg Avatrombopag	65	58	Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	-4,00	4,59	-13,00	5,00	0,4629	-0,51	-1,62	0,60	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	7	Krankheitsursache	andere	1,50	5,36	-10,00	11,00	0,9154	0,11	-0,74	0,97	40 mg Avatrombopag	23	21	Placebo	49	45	HCC-Status	nein	0,00	1,91	-4,00	3,50	0,9870	0,01	-0,36	0,37	40 mg Avatrombopag	84	75	Placebo	18	15	HCC-Status	ja	-2,00	3,44	-9,00	4,50	0,4293	-0,16	-0,79	0,47	40 mg Avatrombopag	32	28																																																																																						
Placebo	45	43	Krankheitsursache	chronische virale Hepatitis	-1,00	2,17	-5,00	3,50	0,6676	-0,10	-0,49	0,30																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	65	58											Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	-4,00	4,59	-13,00	5,00	0,4629	-0,51	-1,62	0,60	40 mg Avatrombopag	10	9	Placebo	10	7	Krankheitsursache	andere	1,50	5,36	-10,00	11,00	0,9154	0,11	-0,74	0,97	40 mg Avatrombopag	23	21	Placebo	49	45	HCC-Status	nein	0,00	1,91	-4,00	3,50	0,9870	0,01	-0,36	0,37	40 mg Avatrombopag	84	75	Placebo	18	15	HCC-Status	ja	-2,00	3,44	-9,00	4,50	0,4293	-0,16	-0,79	0,47	40 mg Avatrombopag	32	28																																																																																																						
Placebo	5	5	Krankheitsursache	NASH	-4,00	4,59	-13,00	5,00	0,4629	-0,51	-1,62	0,60																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	10	9											Placebo	10	7	Krankheitsursache	andere	1,50	5,36	-10,00	11,00	0,9154	0,11	-0,74	0,97	40 mg Avatrombopag	23	21	Placebo	49	45	HCC-Status	nein	0,00	1,91	-4,00	3,50	0,9870	0,01	-0,36	0,37	40 mg Avatrombopag	84	75	Placebo	18	15	HCC-Status	ja	-2,00	3,44	-9,00	4,50	0,4293	-0,16	-0,79	0,47	40 mg Avatrombopag	32	28																																																																																																																						
Placebo	10	7	Krankheitsursache	andere	1,50	5,36	-10,00	11,00	0,9154	0,11	-0,74	0,97																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	23	21											Placebo	49	45	HCC-Status	nein	0,00	1,91	-4,00	3,50	0,9870	0,01	-0,36	0,37	40 mg Avatrombopag	84	75	Placebo	18	15	HCC-Status	ja	-2,00	3,44	-9,00	4,50	0,4293	-0,16	-0,79	0,47	40 mg Avatrombopag	32	28																																																																																																																																						
Placebo	49	45	HCC-Status	nein	0,00	1,91	-4,00	3,50	0,9870	0,01	-0,36	0,37																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	84	75											Placebo	18	15	HCC-Status	ja	-2,00	3,44	-9,00	4,50	0,4293	-0,16	-0,79	0,47	40 mg Avatrombopag	32	28																																																																																																																																																						
Placebo	18	15	HCC-Status	ja	-2,00	3,44	-9,00	4,50	0,4293	-0,16	-0,79	0,47																																																																																																																																																																						
40 mg Avatrombopag	32	28																																																																																																																																																																																

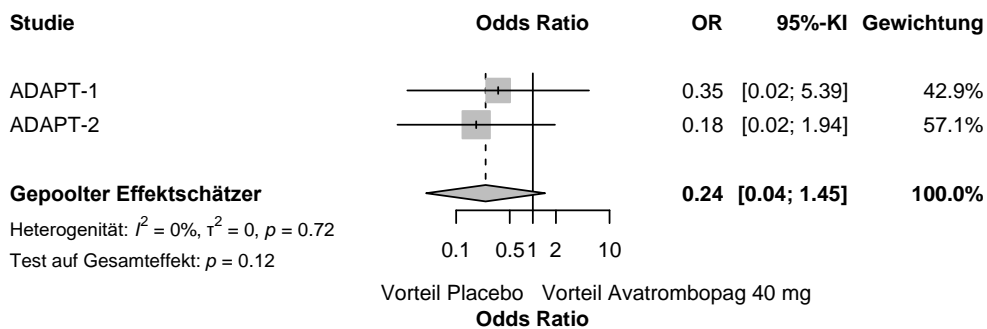
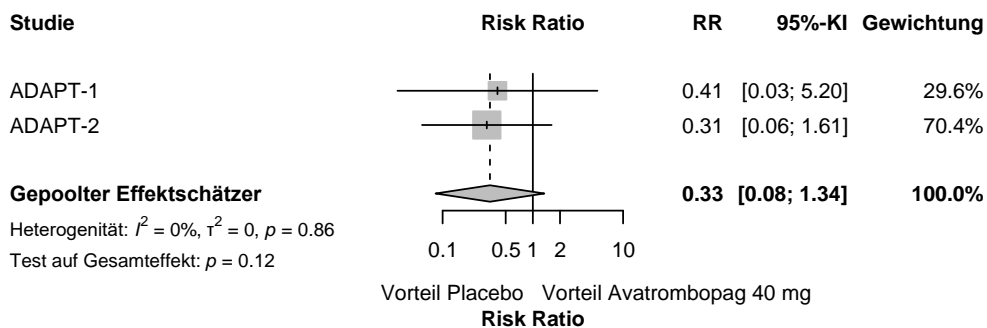
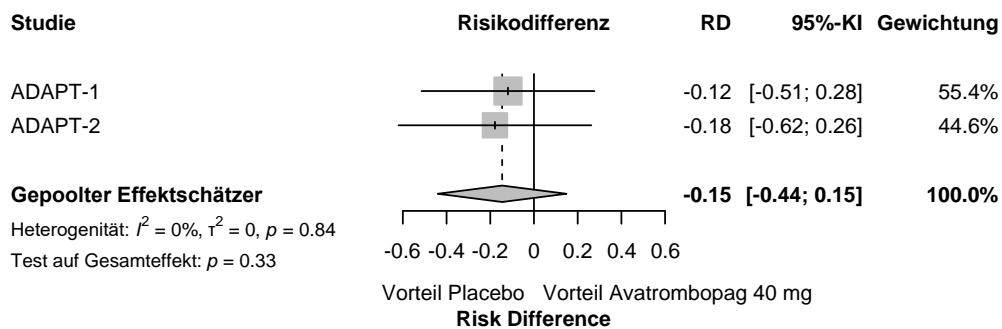
4.11.2.4 Anteil der Studienteilnehmer, die Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 75 \times 10^9/L$ oder $\geq 200 \times 10^9/L$ zu den jeweiligen Visiten erreicht hatten

Visite 3, $\geq 50 \times 10^9/L$

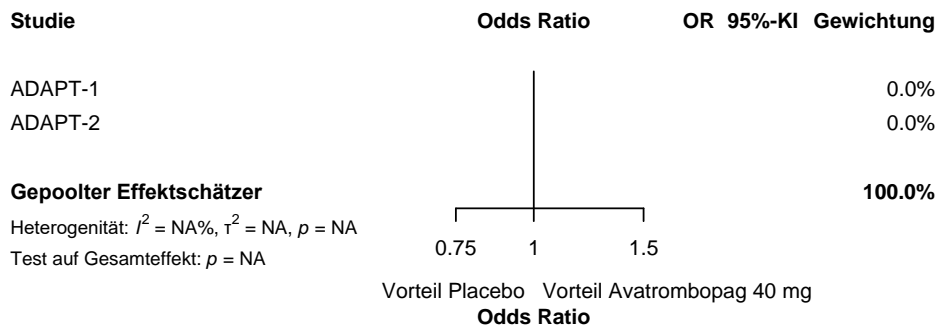
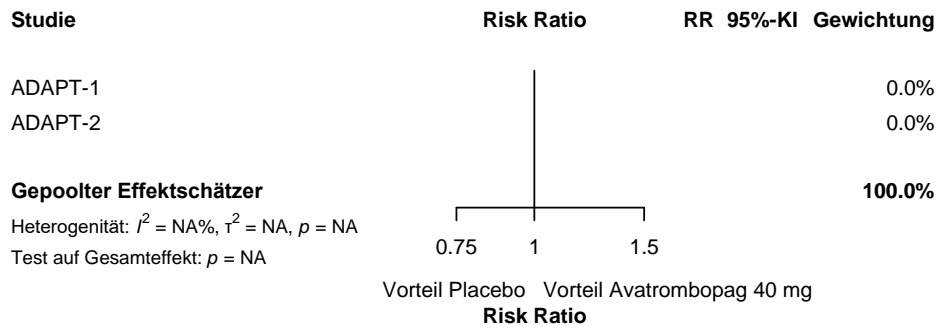
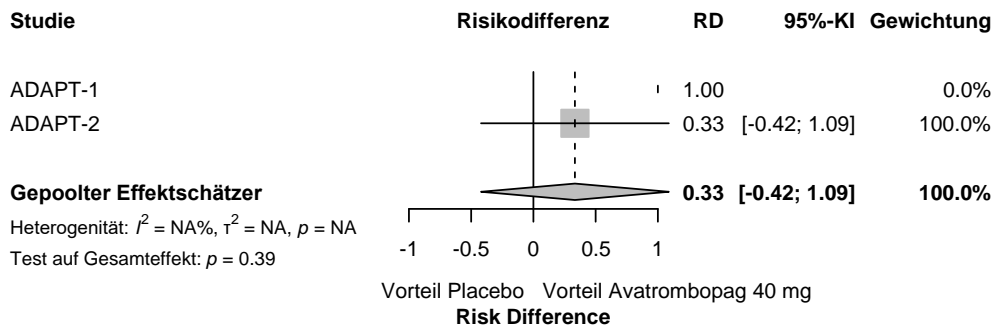
Alter: < 65 Jahre



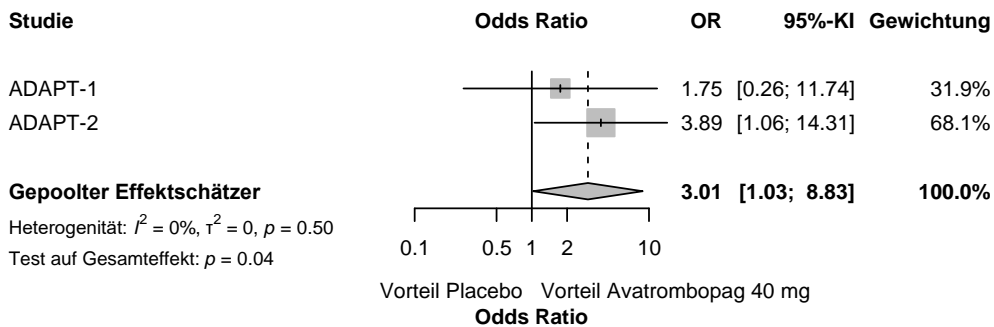
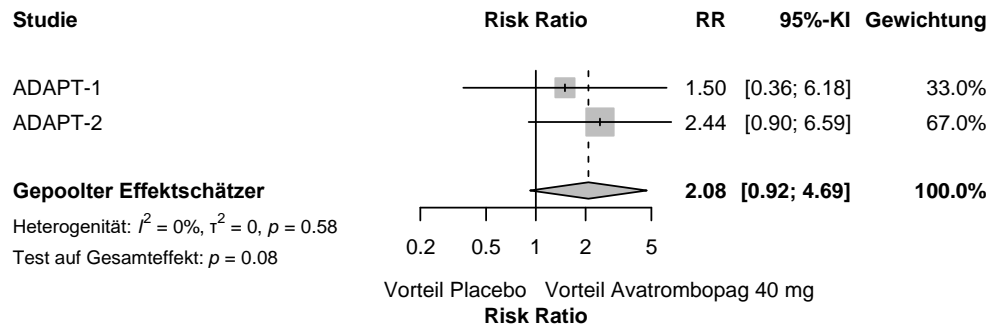
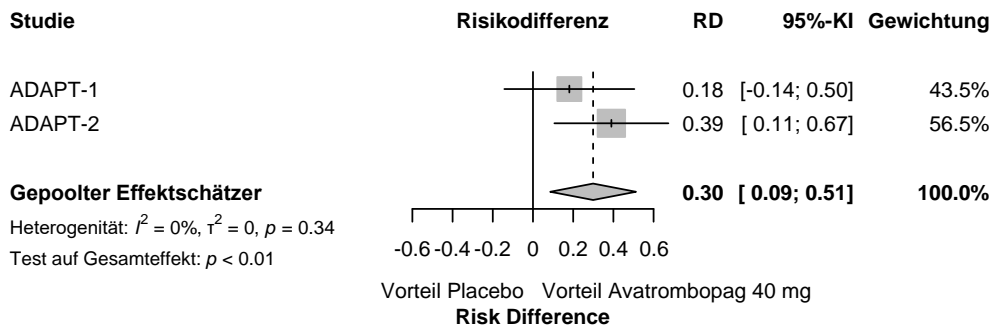
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



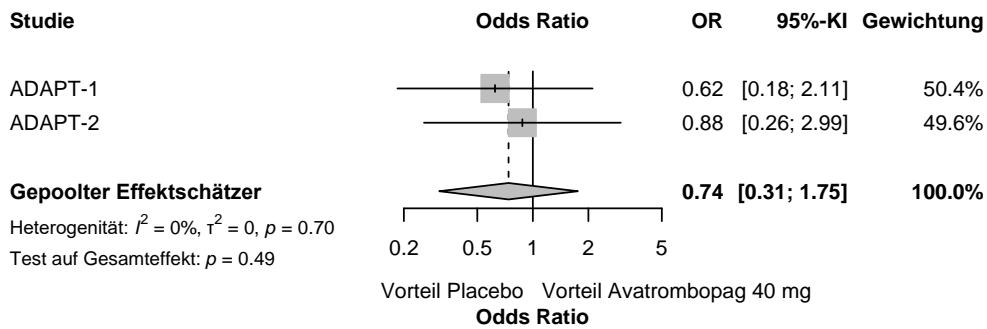
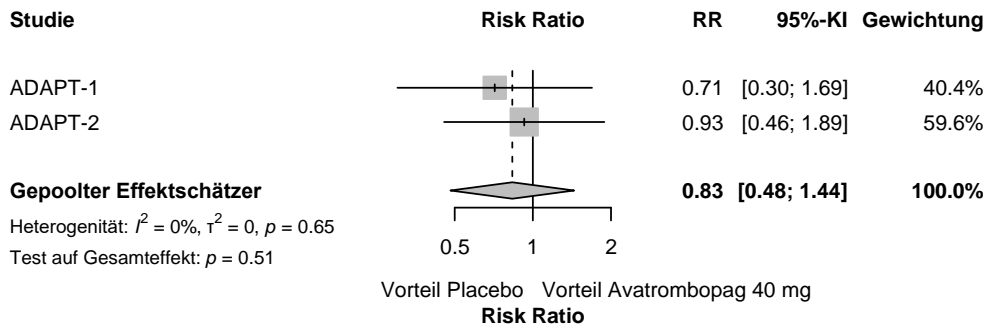
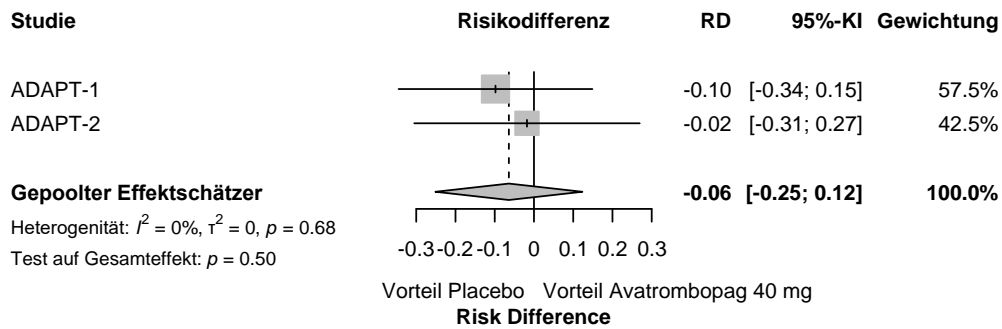
Alter: ≥ 75 Jahre



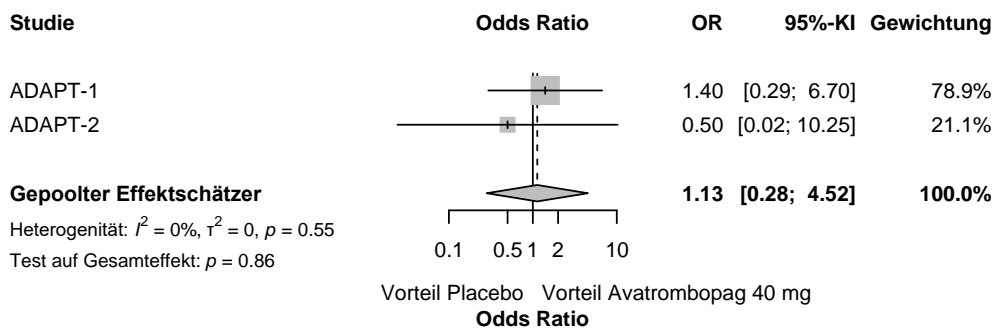
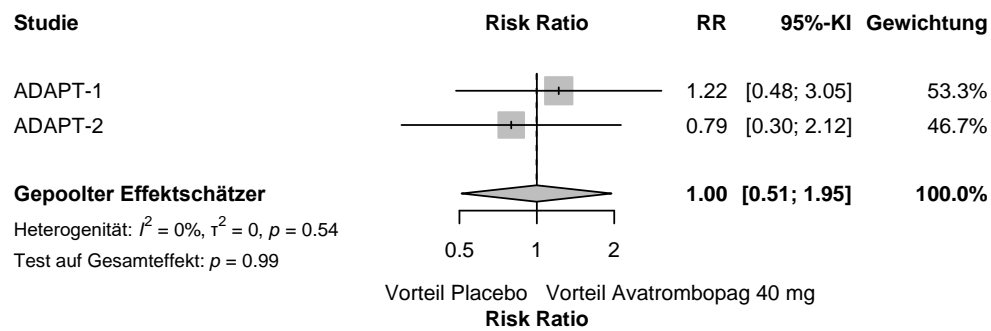
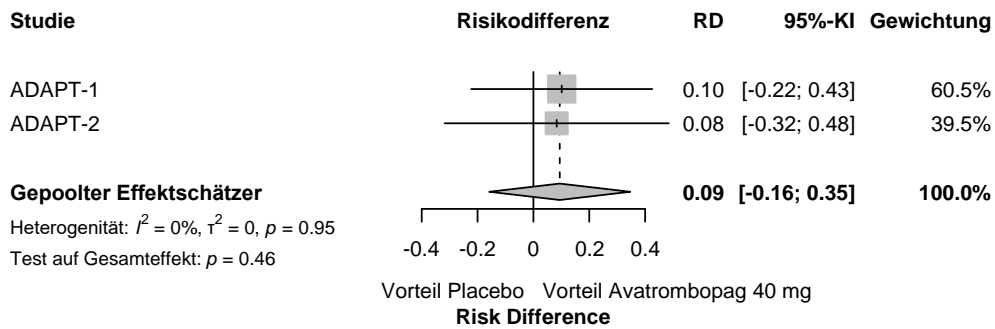
Geschlecht: weiblich



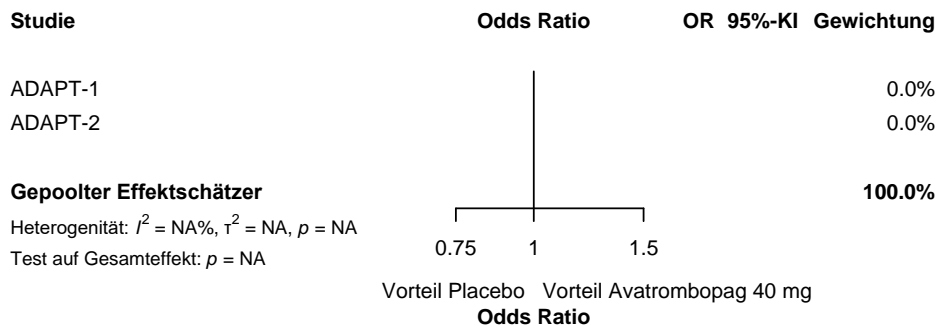
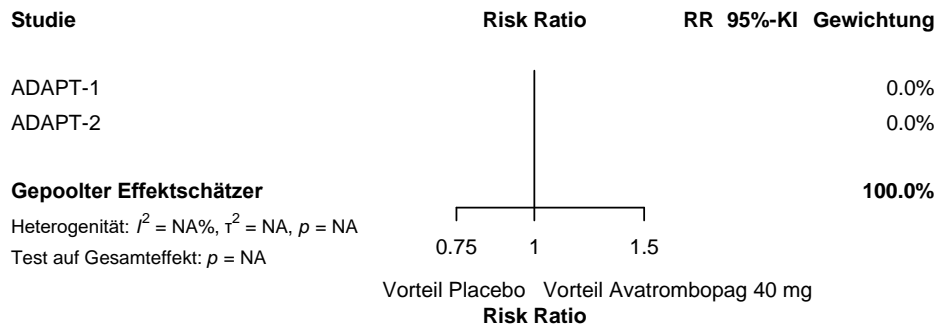
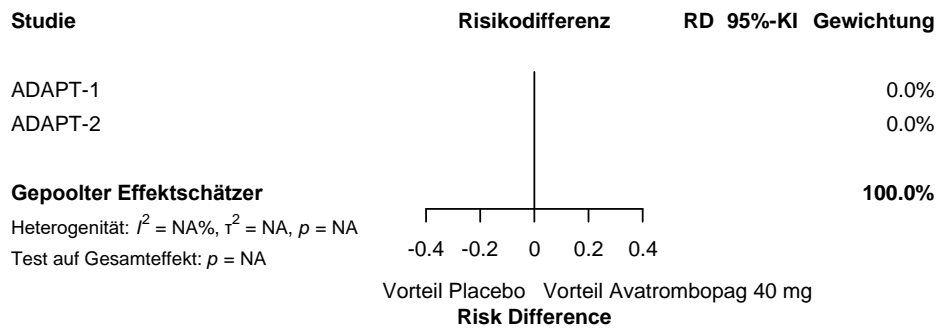
Geschlecht: männlich



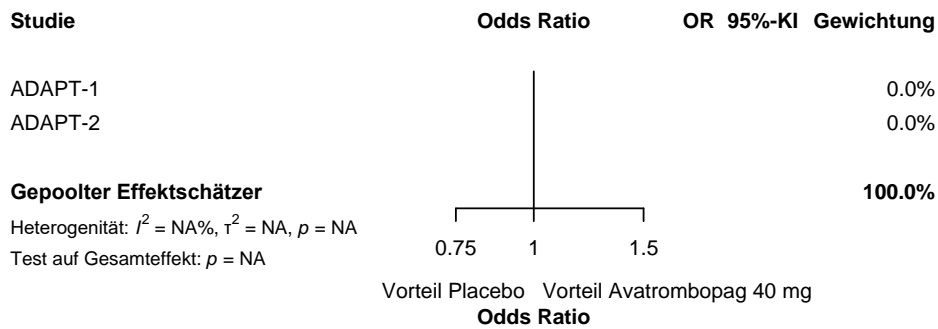
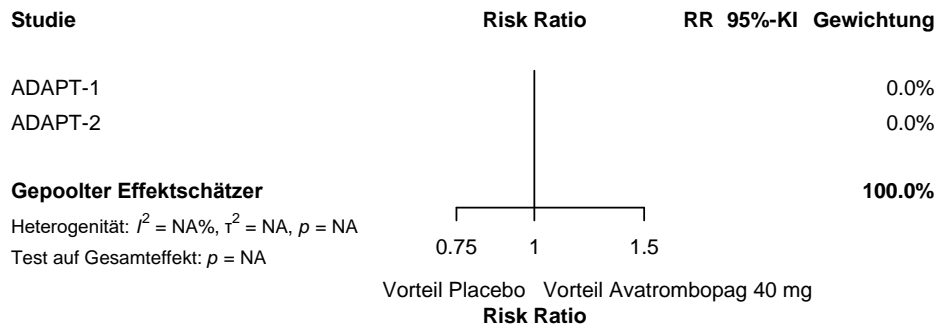
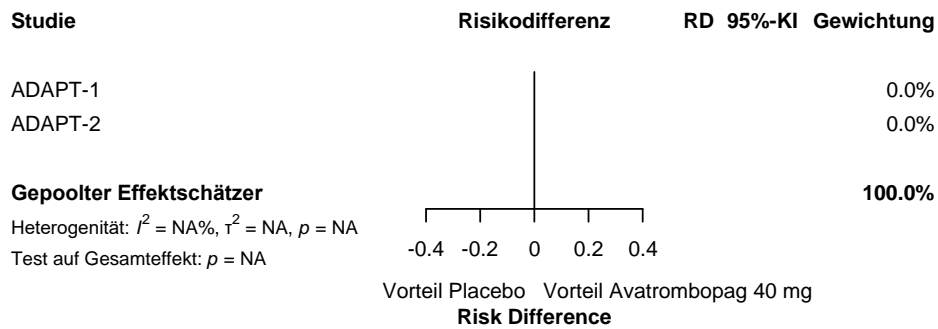
Ethnie: asiatisch



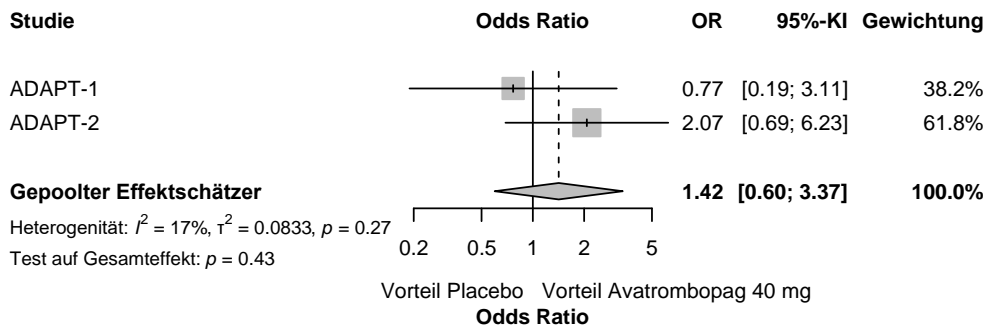
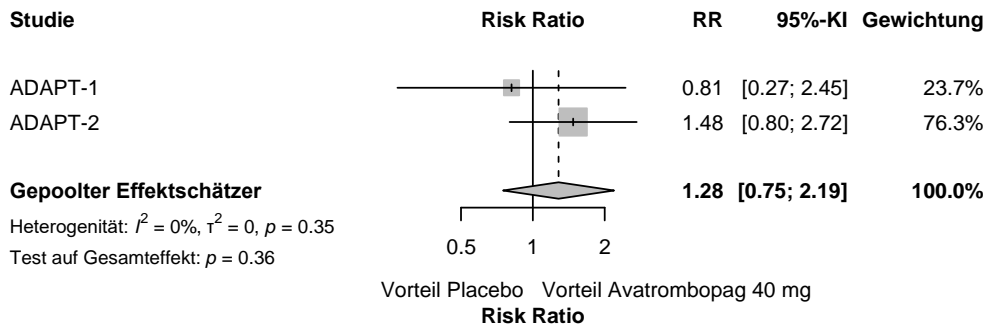
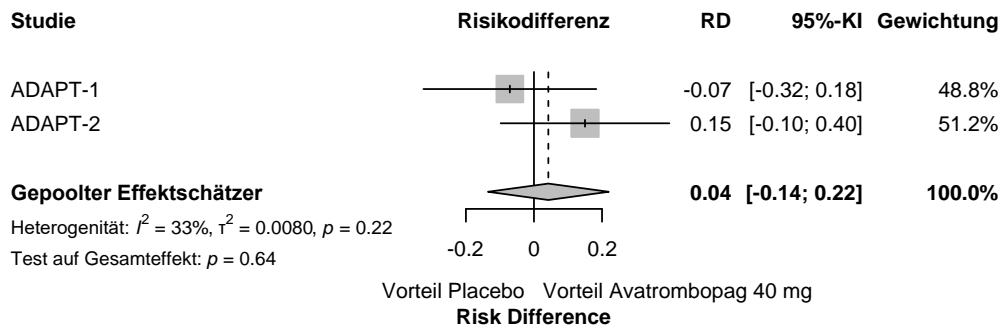
Ethnie: schwarz



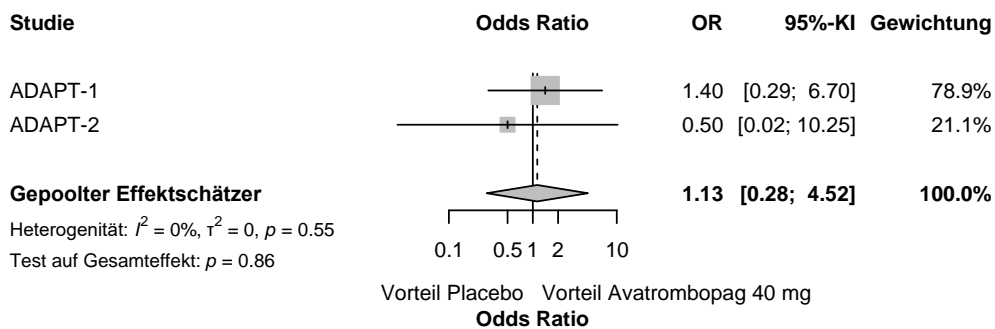
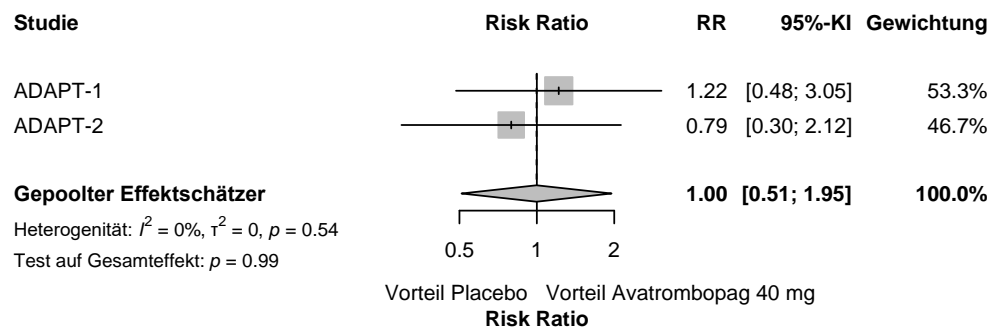
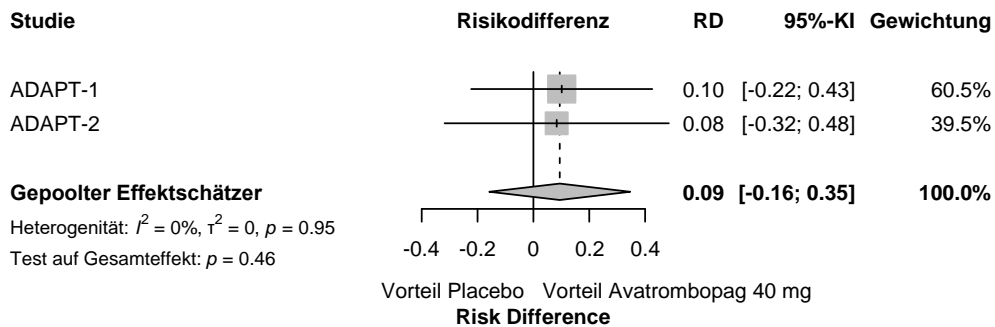
Ethnie: andere



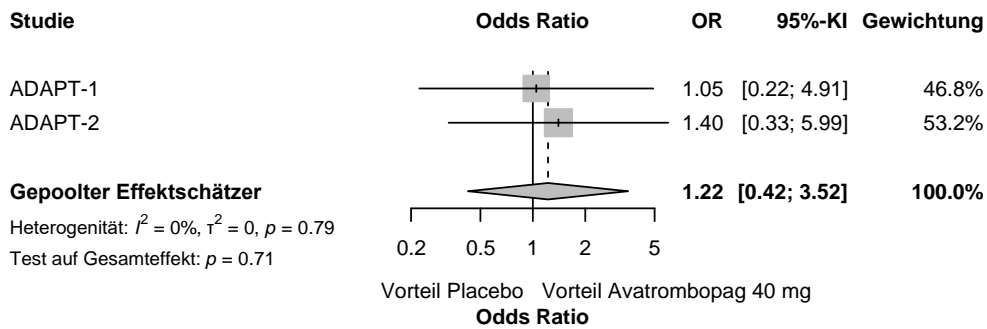
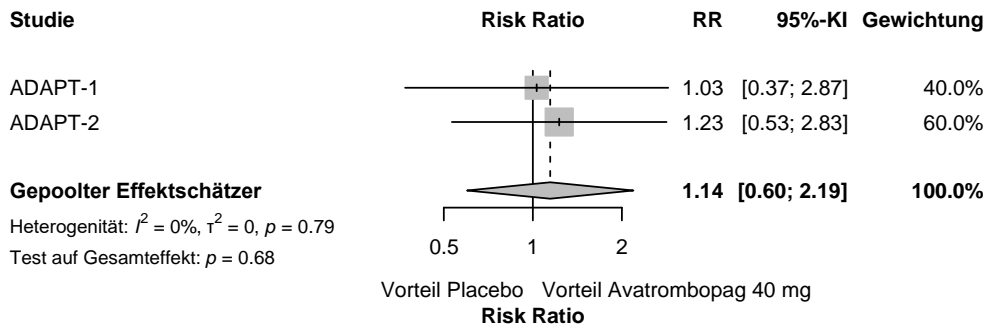
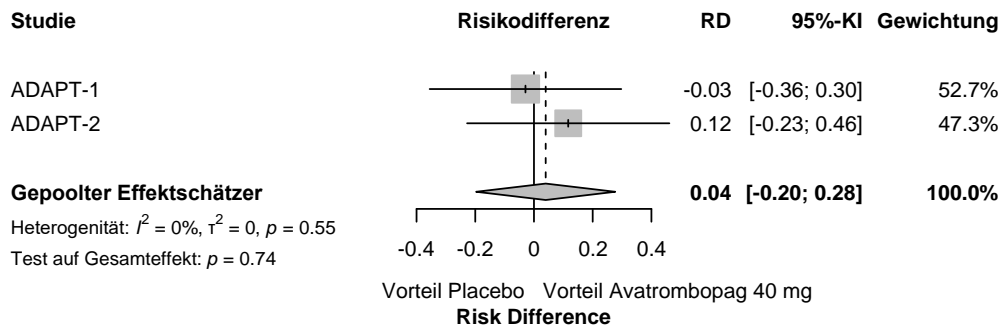
Ethnie: weiß



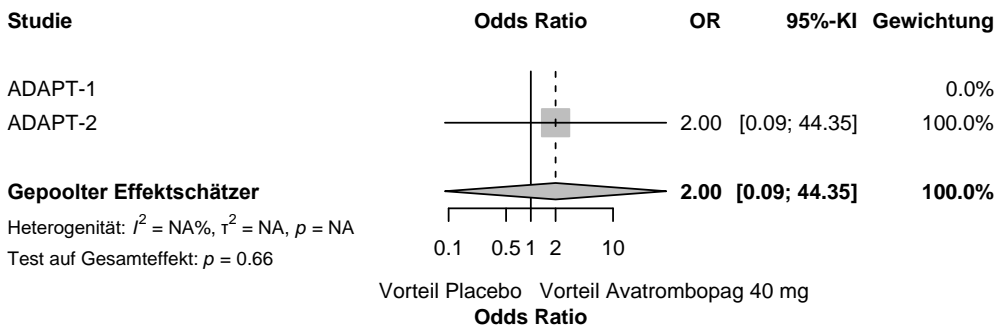
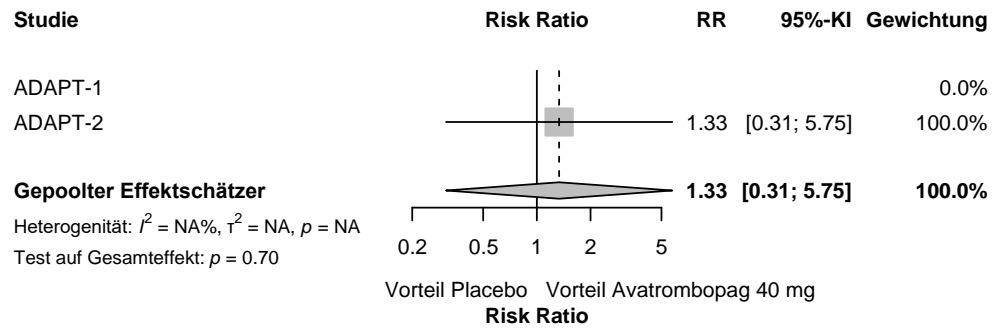
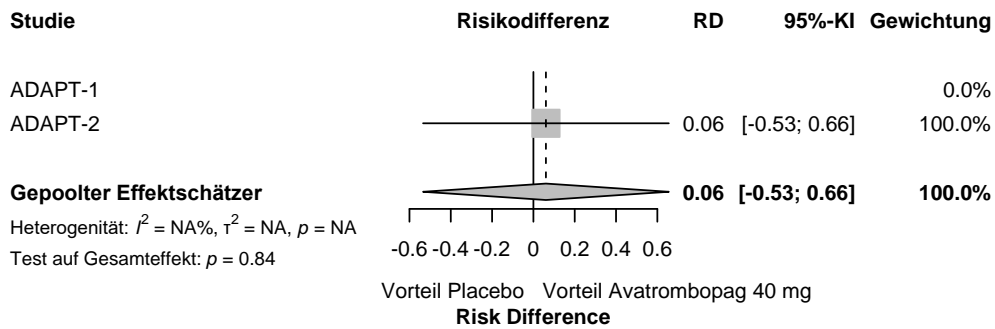
Region: Ostasien



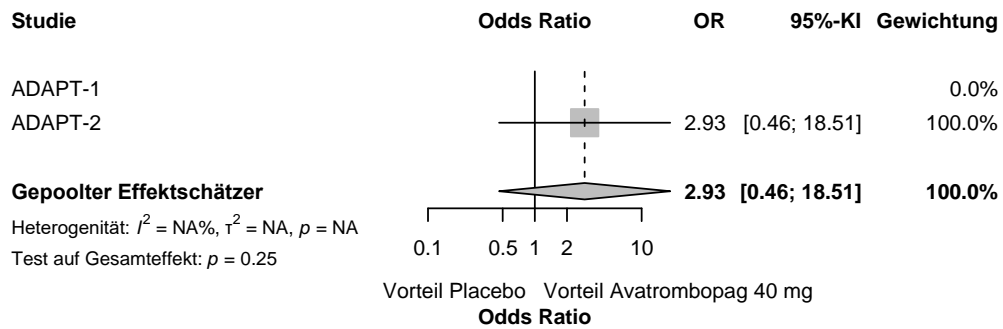
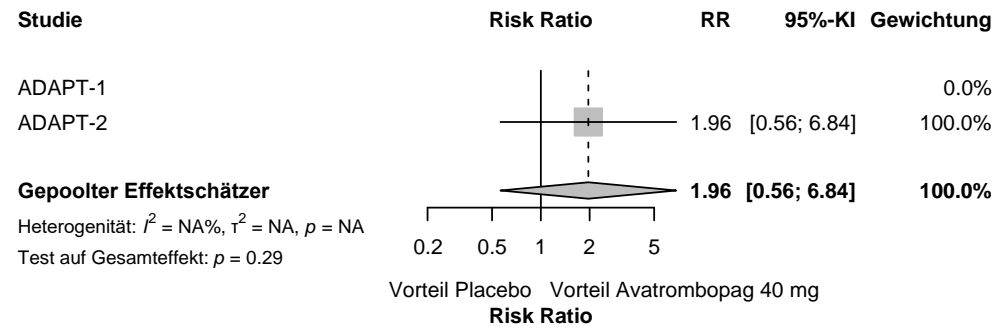
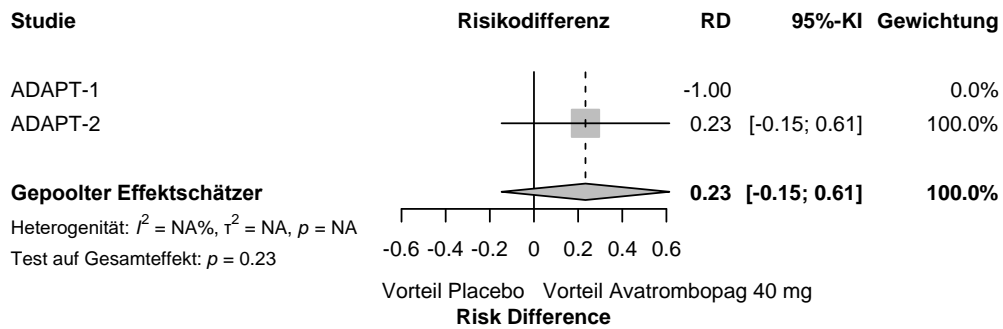
Region: Europa



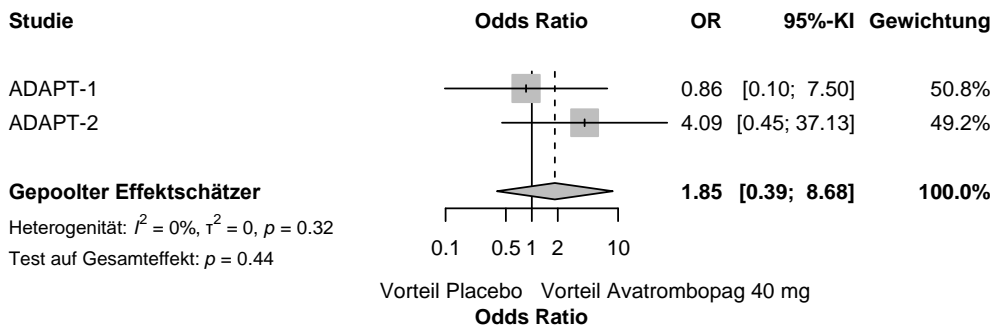
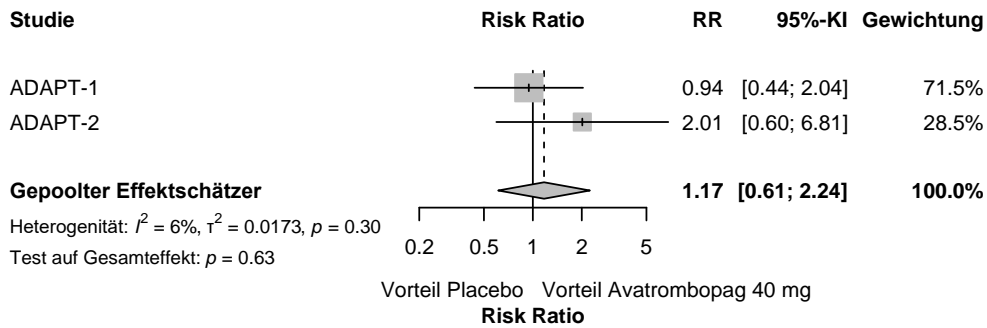
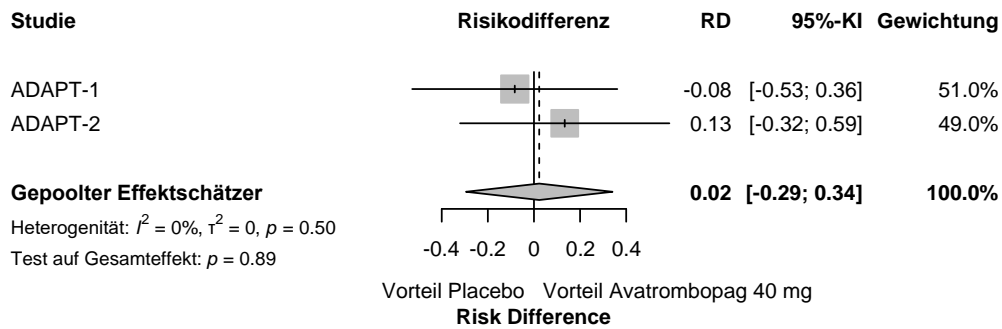
Region: Nordamerika



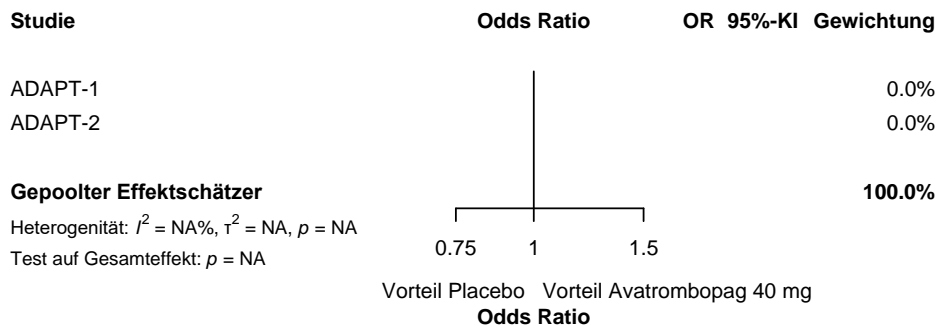
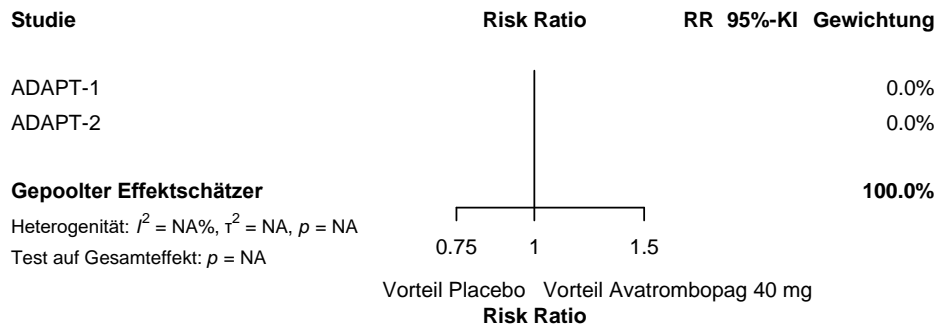
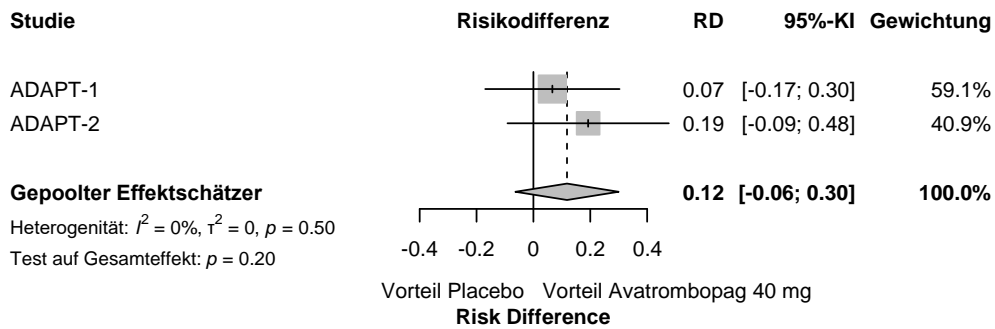
Region: Rest der Welt



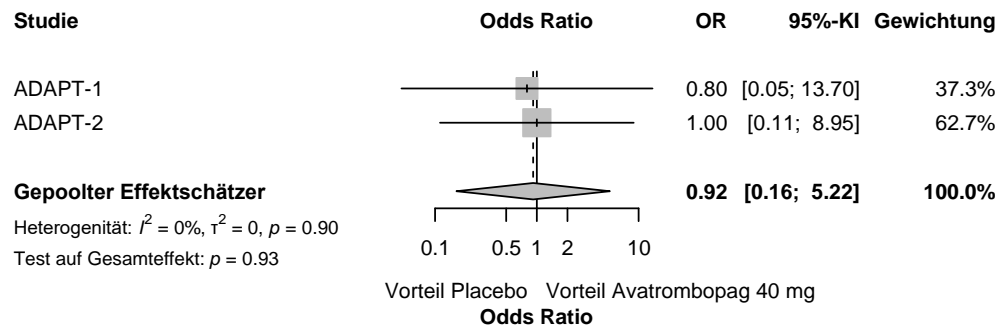
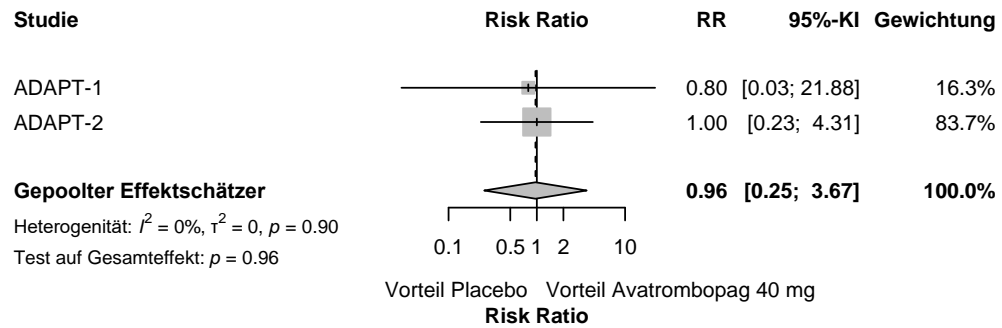
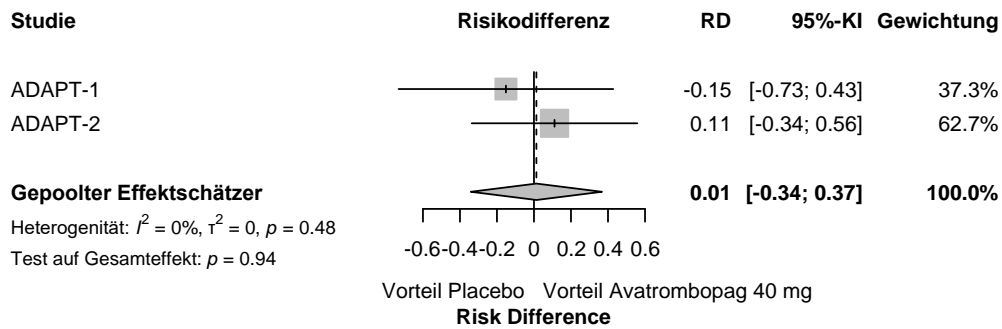
Blutungsrisiko: hoch



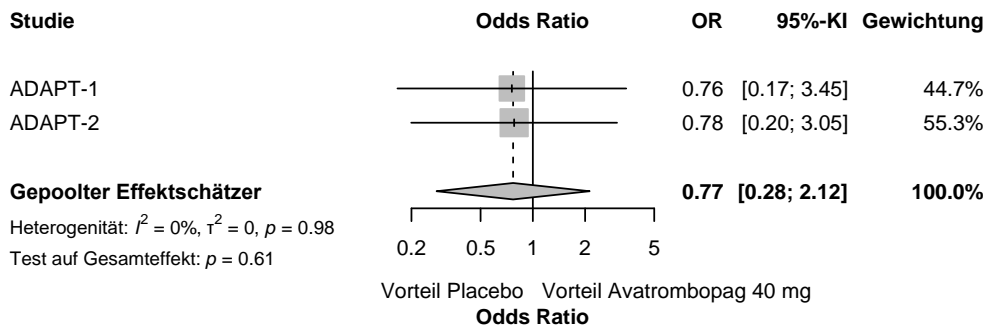
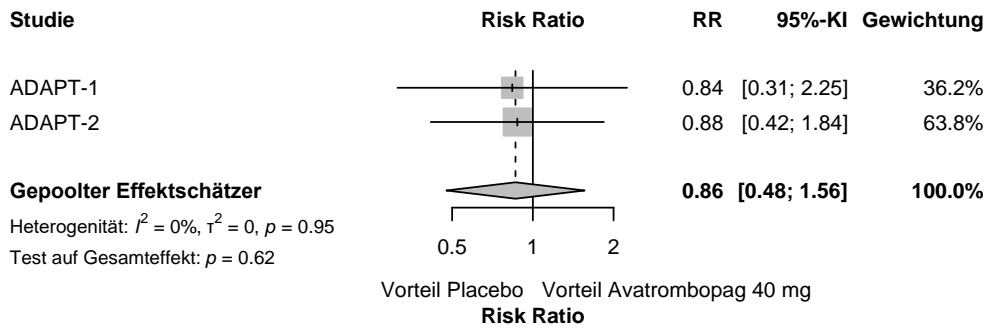
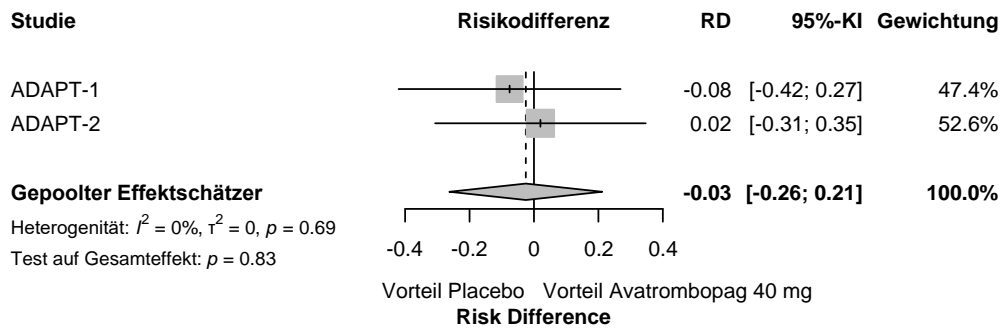
Blutungsrisiko: niedrig



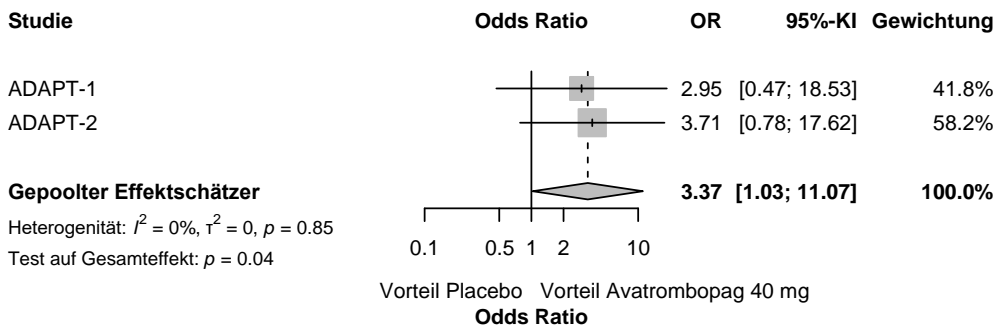
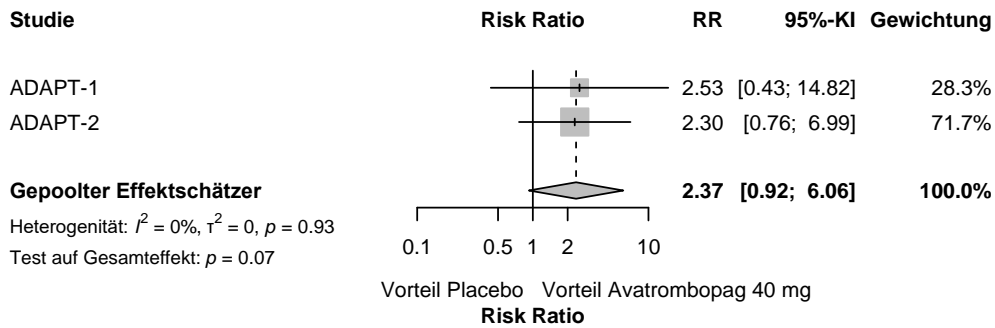
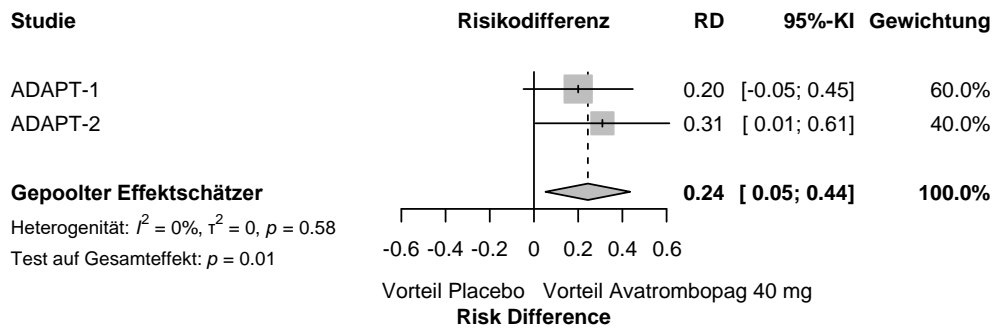
Blutungsrisiko: mittel



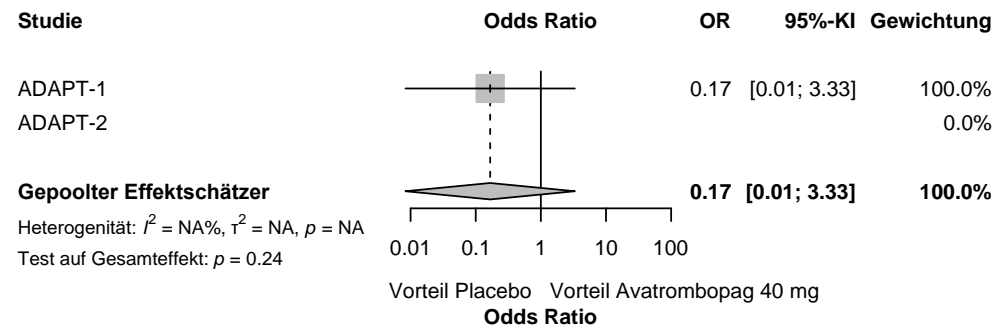
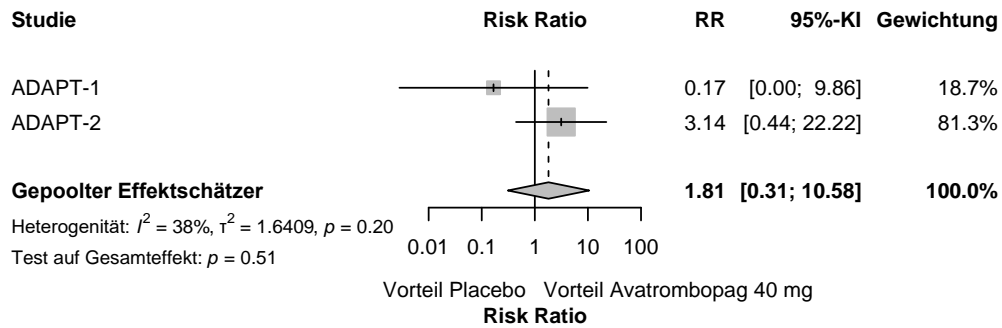
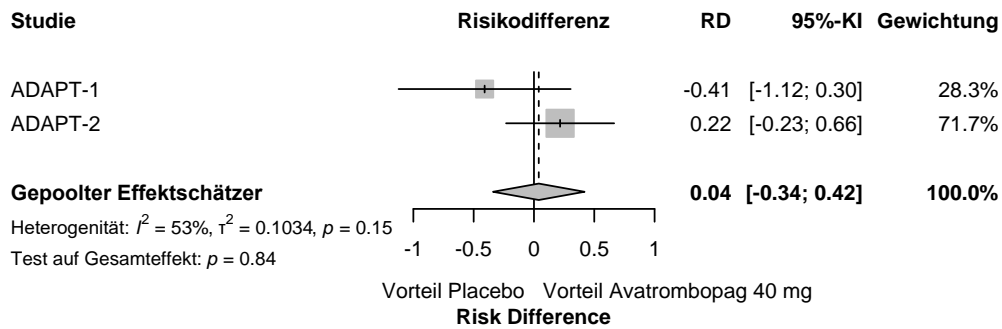
MELD-Score: < 10



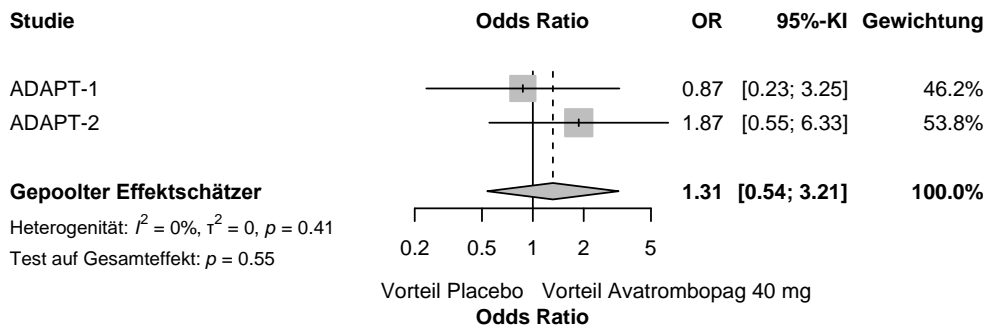
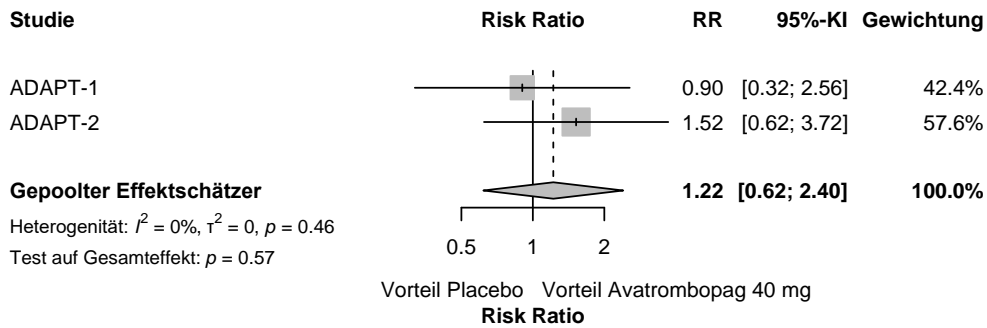
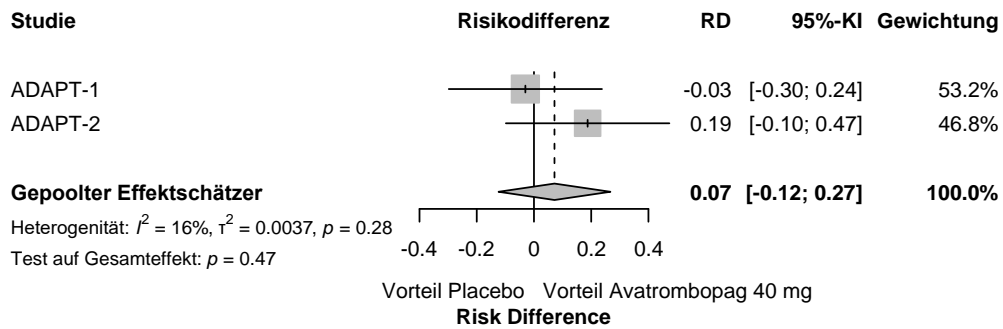
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



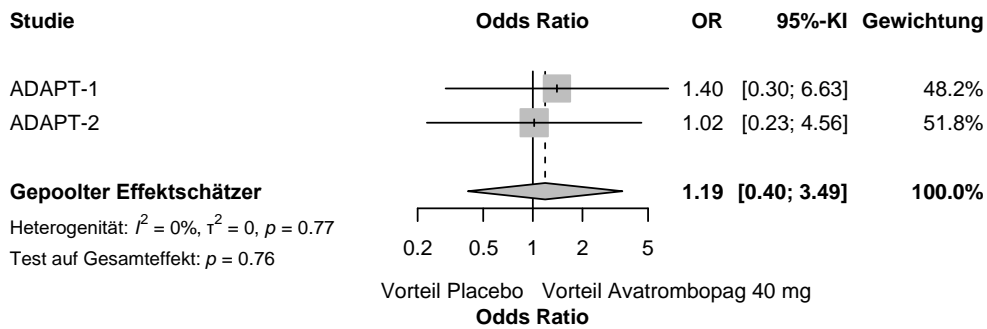
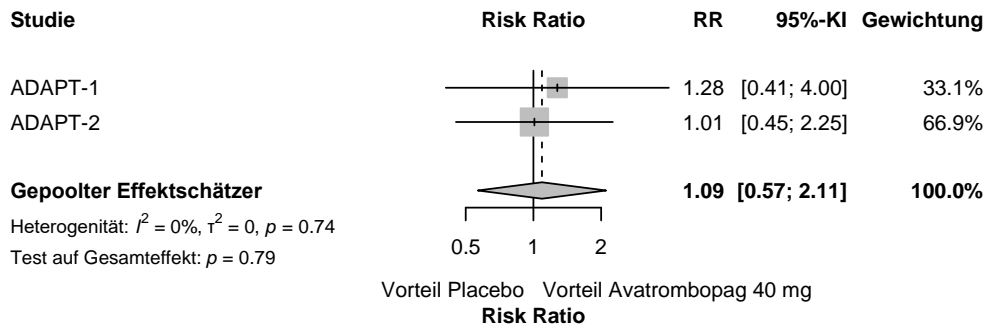
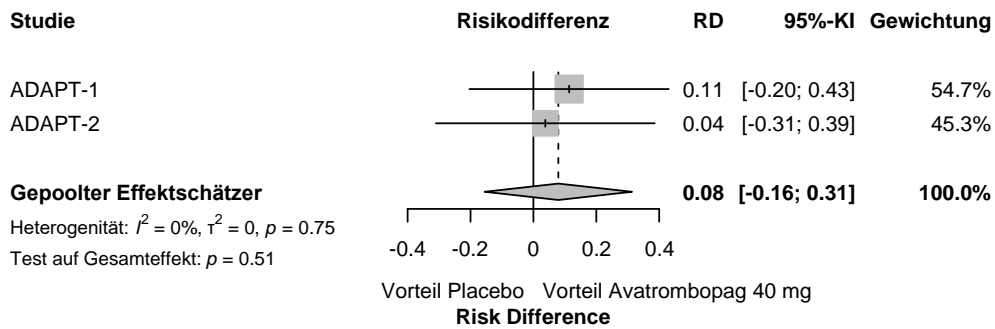
MELD-Score: > 14



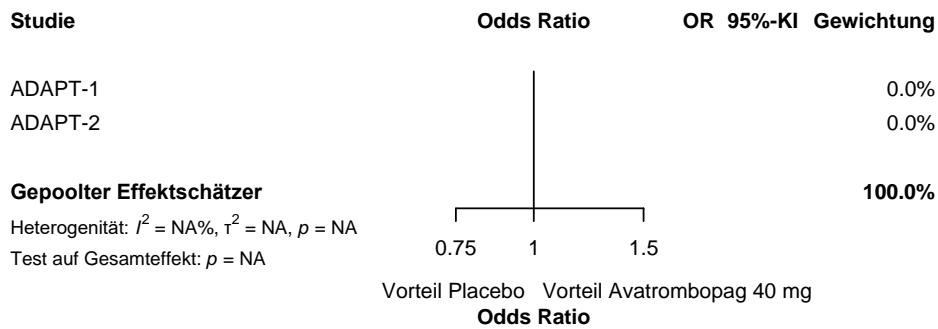
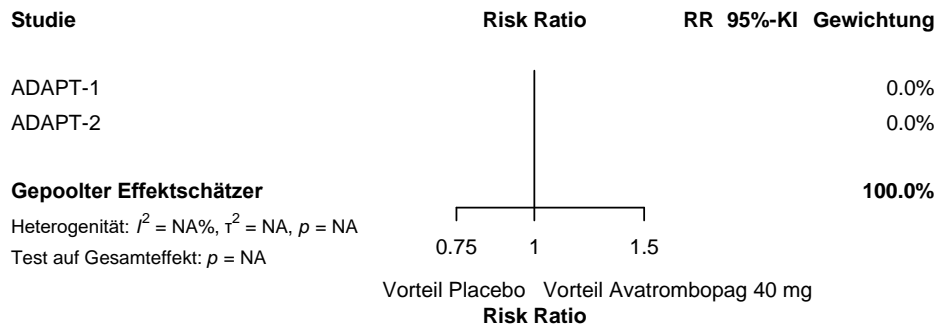
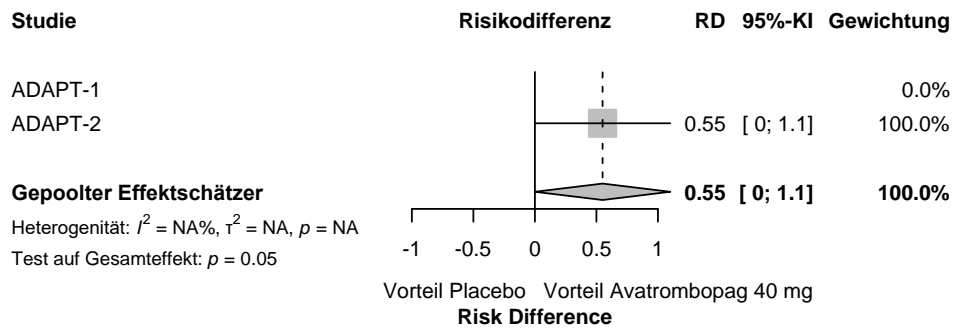
CTP-Stadium: A



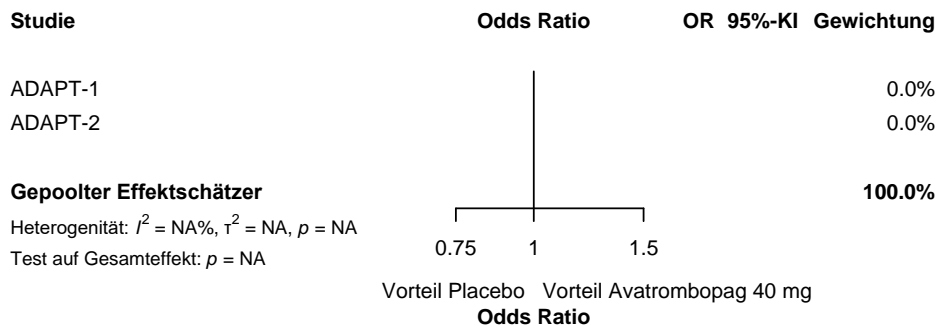
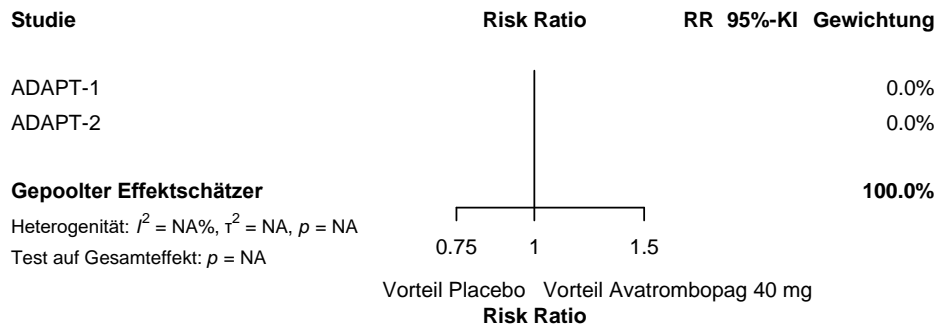
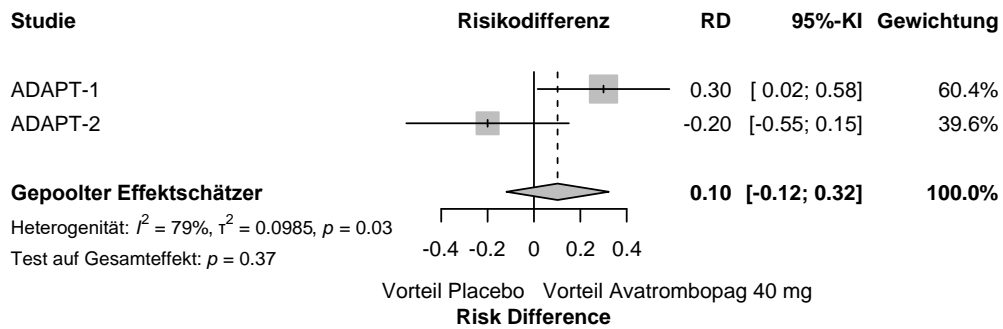
CTP-Stadium: B



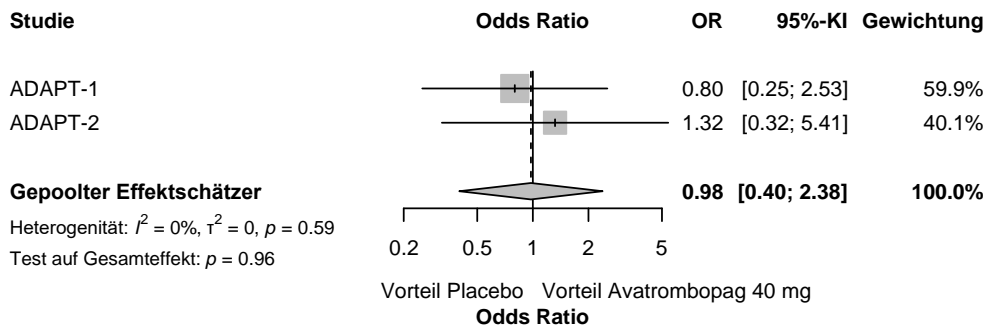
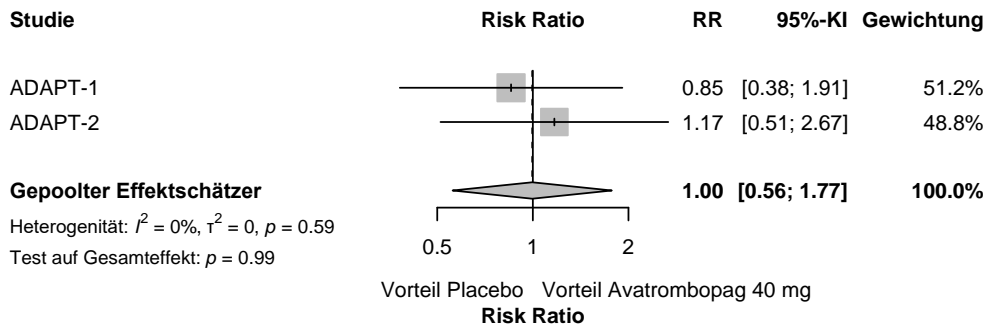
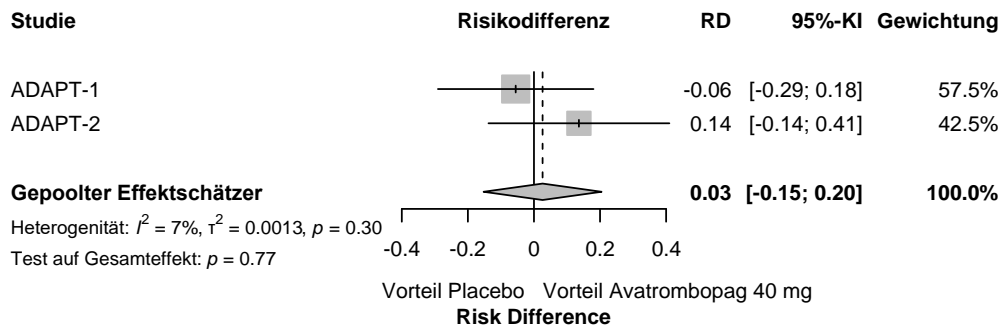
CTP-Stadium: C



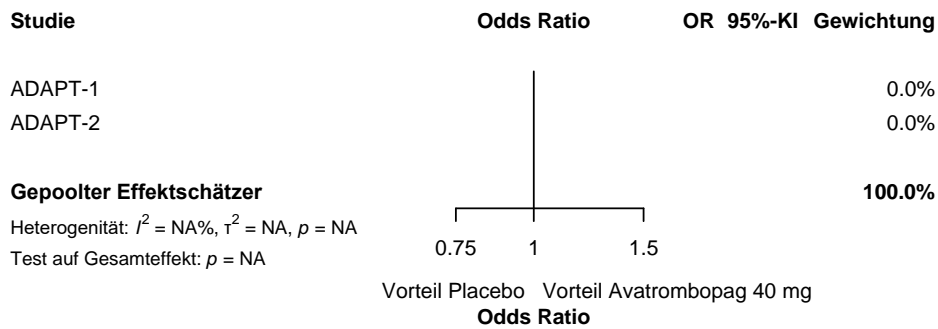
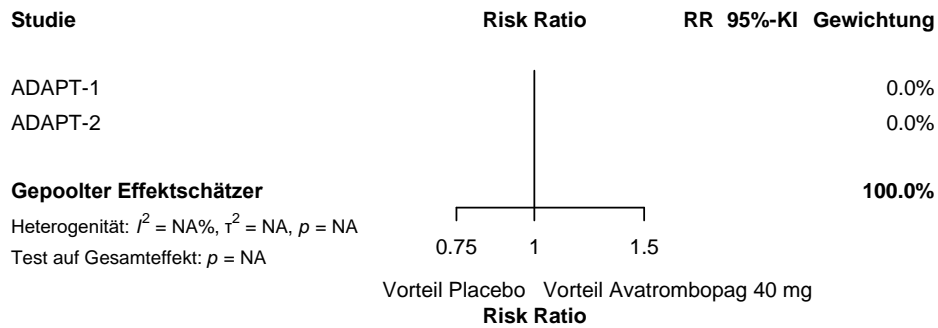
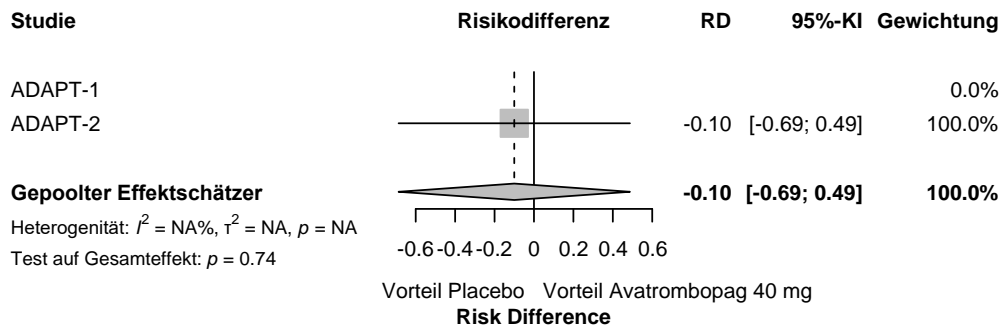
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



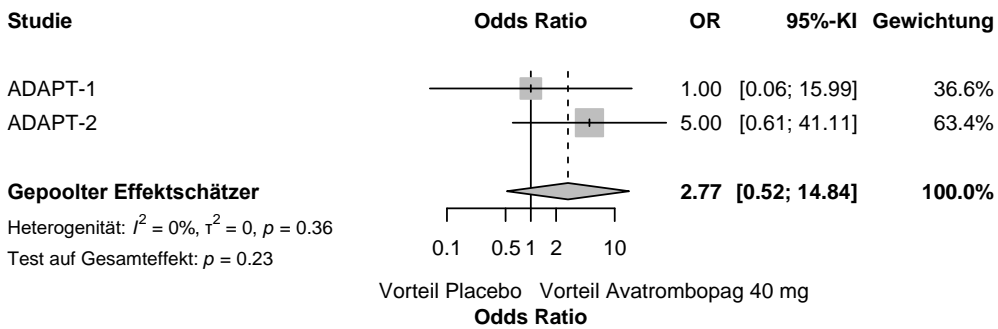
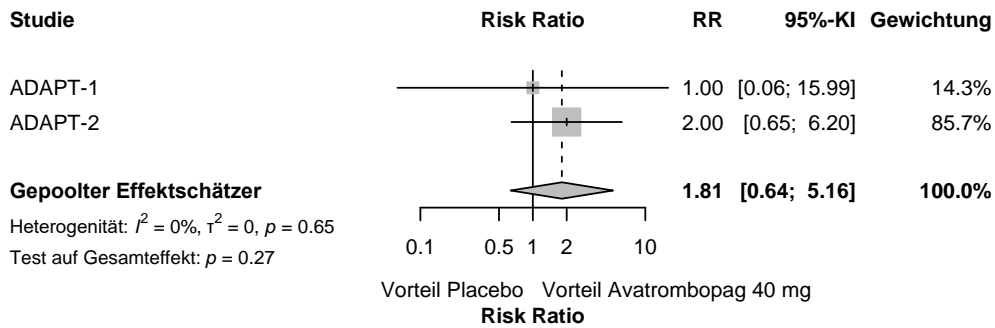
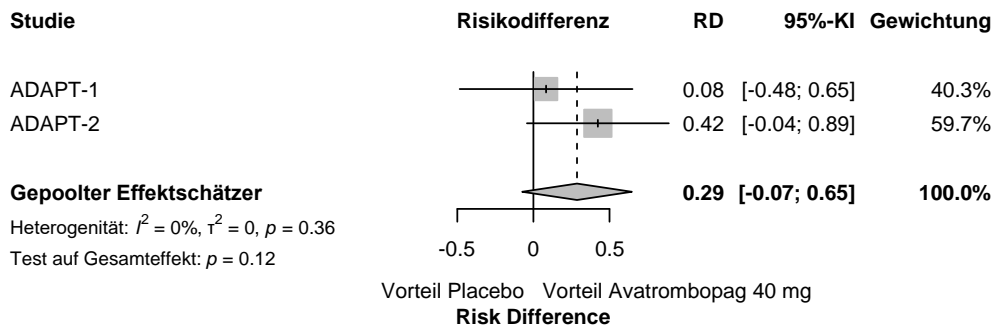
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



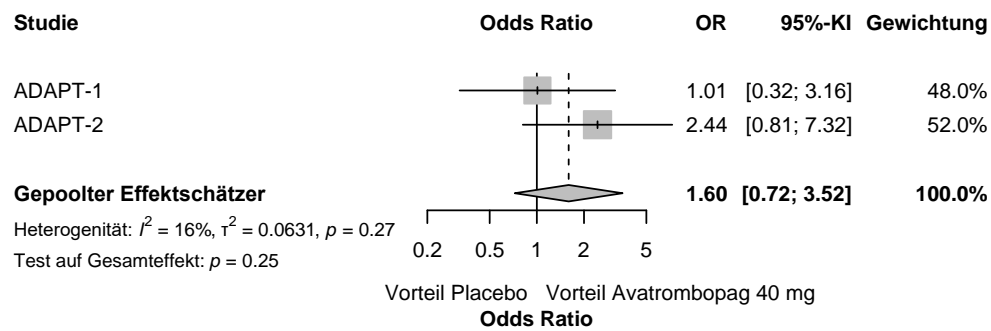
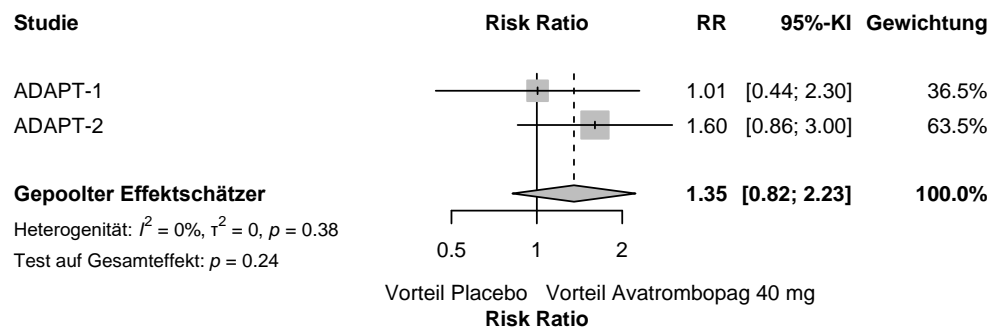
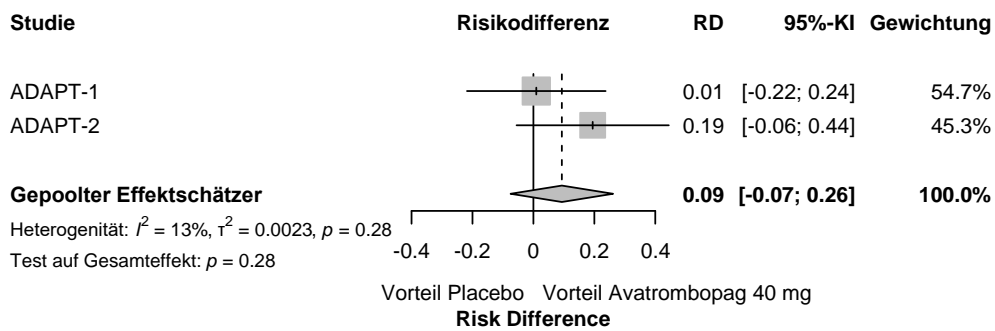
Krankheitsursache: NASH



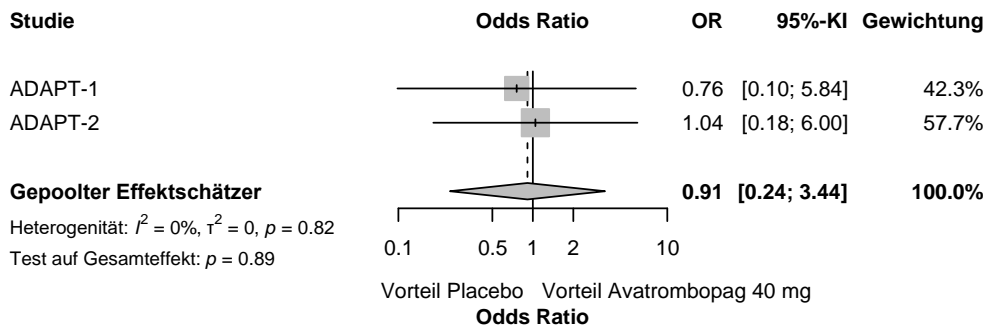
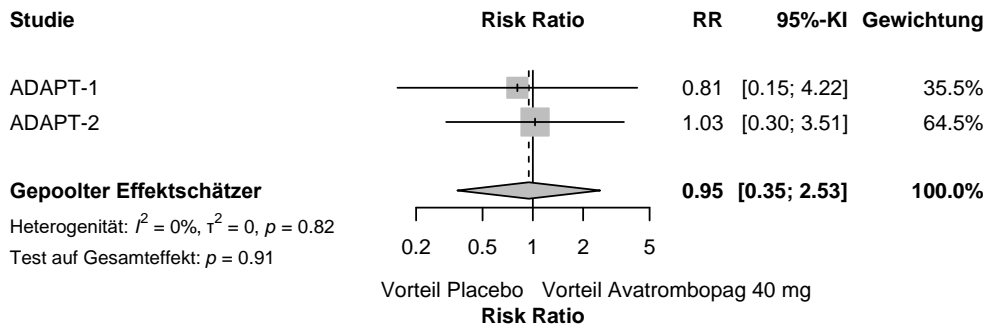
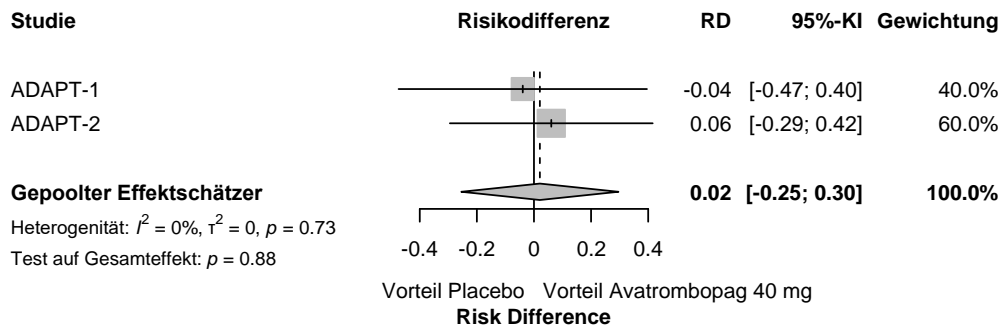
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein

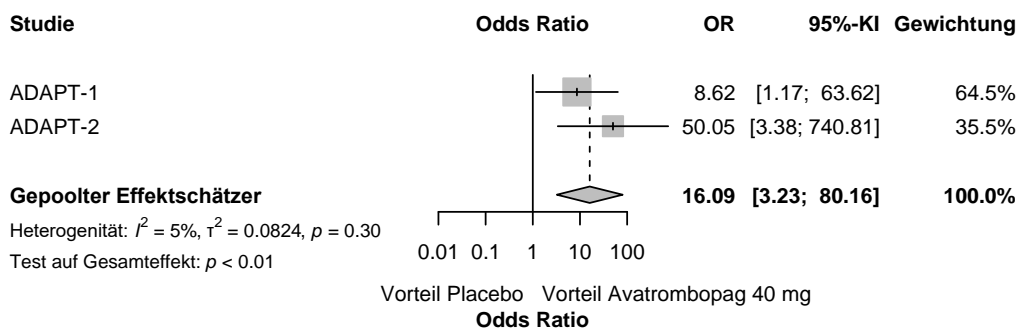
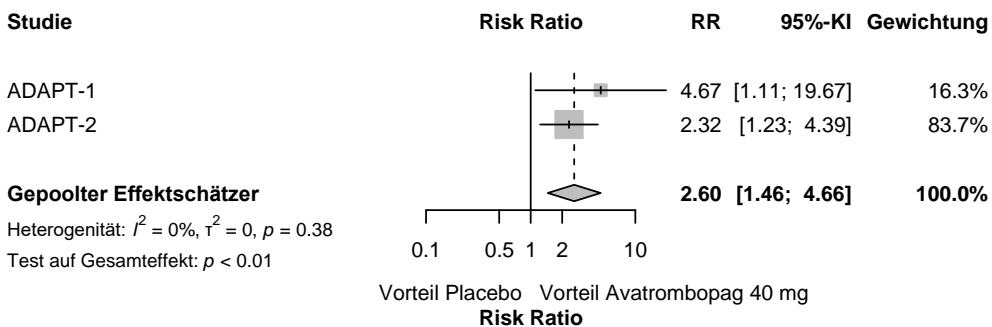
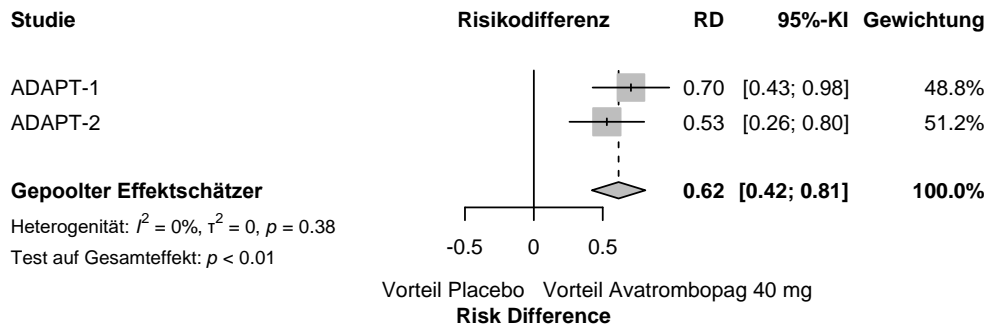


HCC-Status: ja

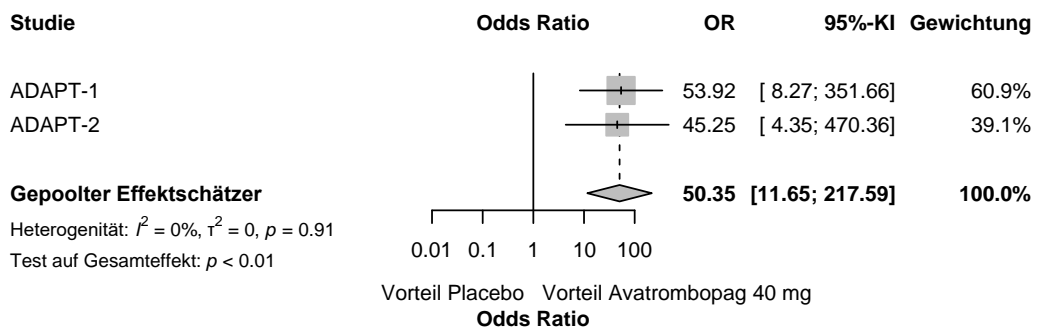
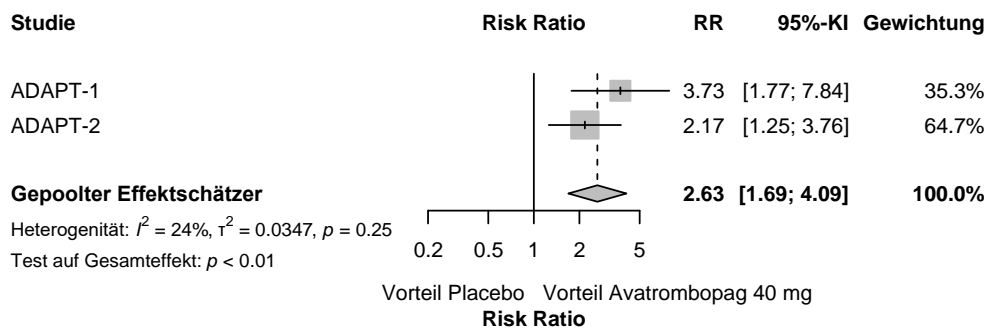
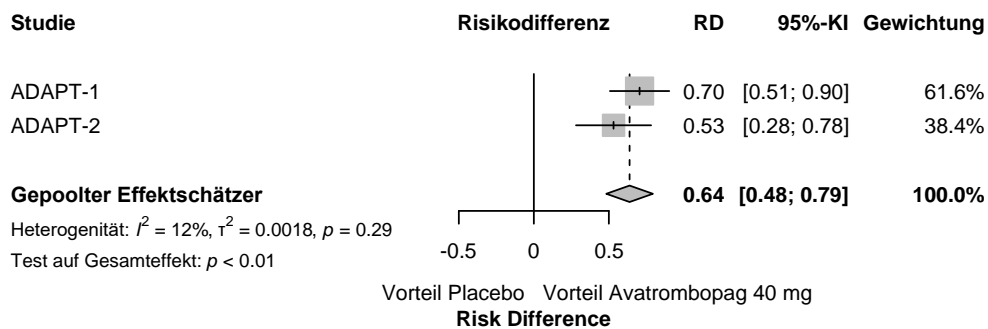


Visite 4, $\geq 50 \times 10^9/L$

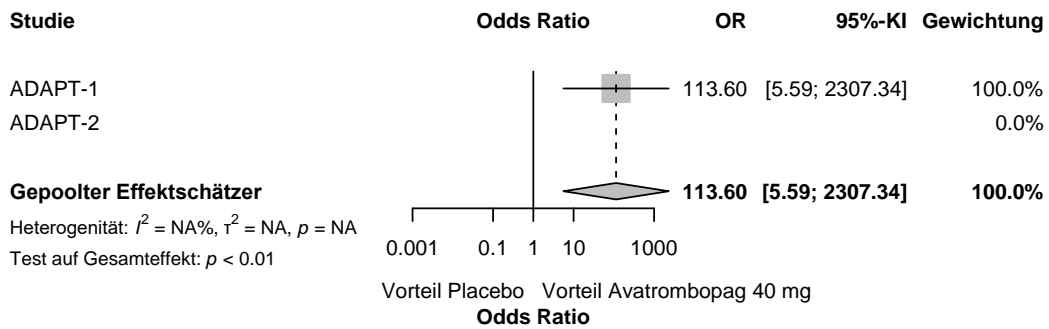
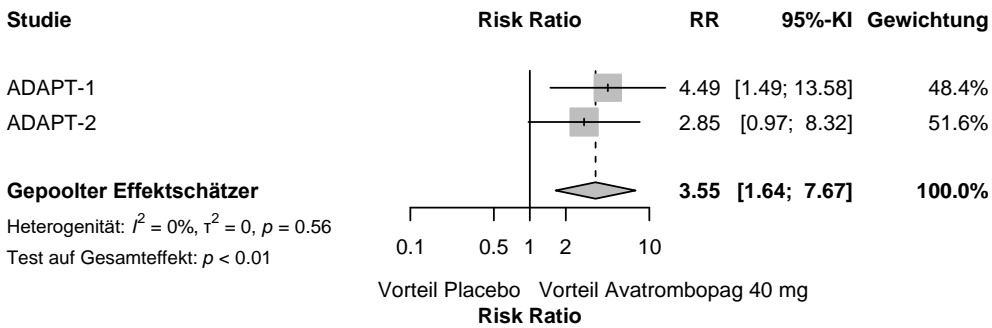
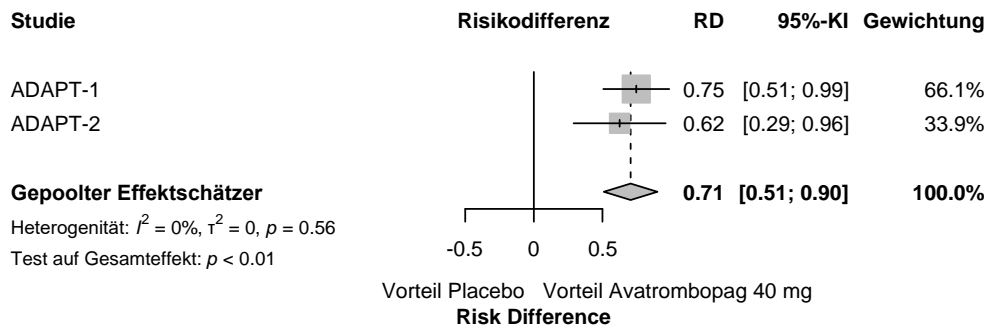
Geschlecht: weiblich



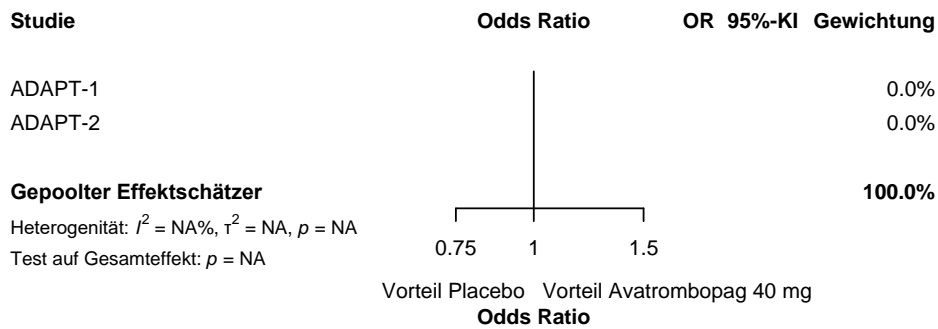
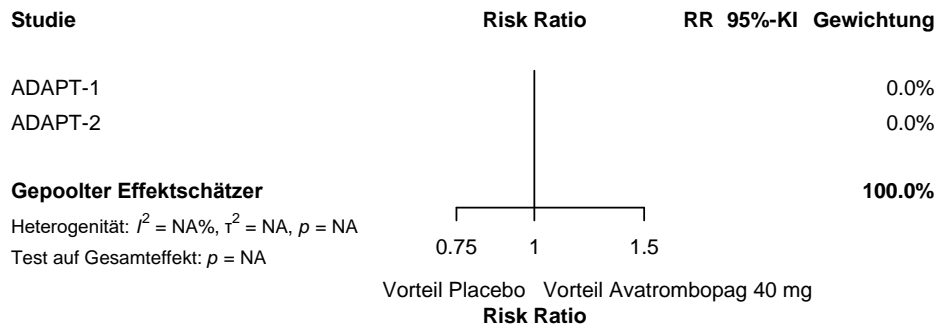
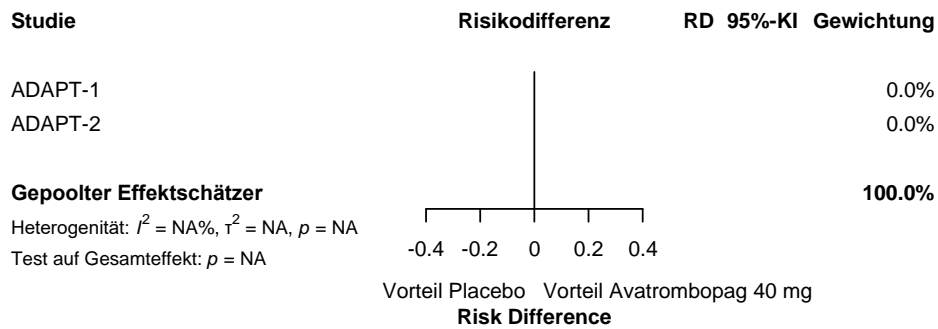
Geschlecht: männlich



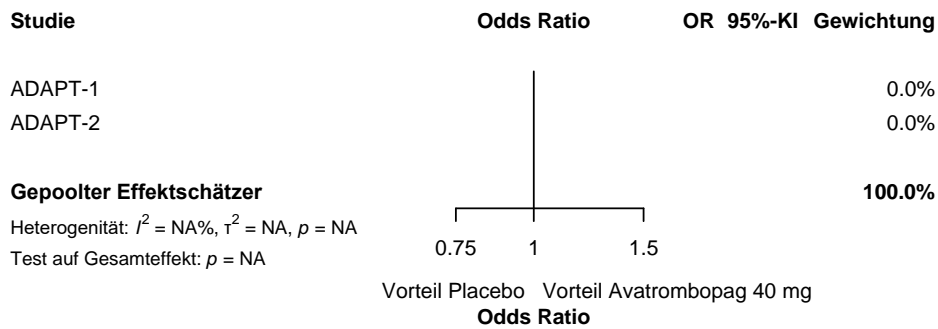
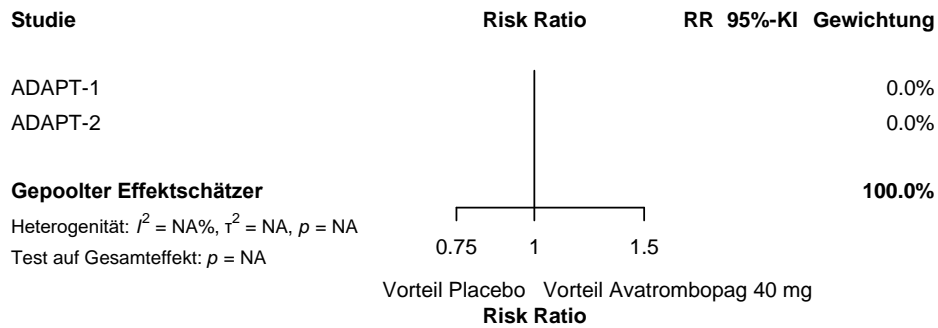
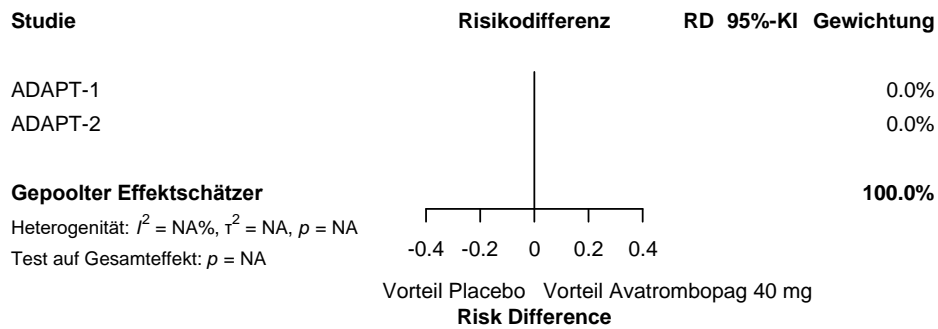
Ethnie: asiatisch



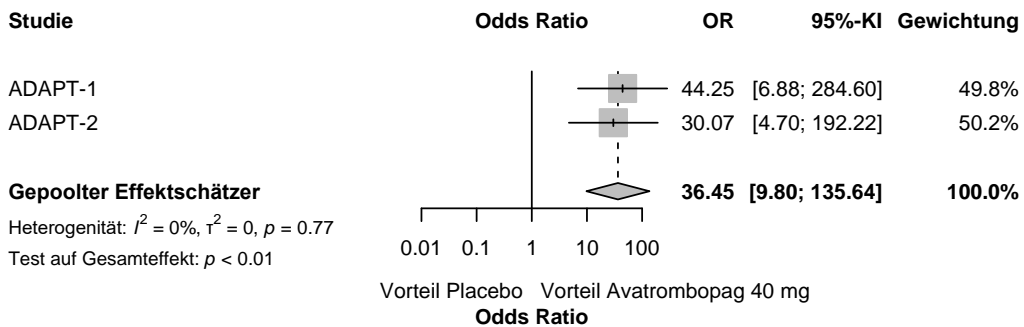
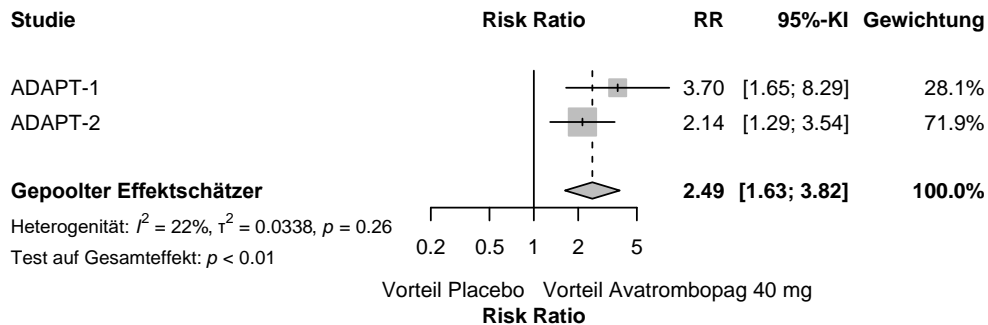
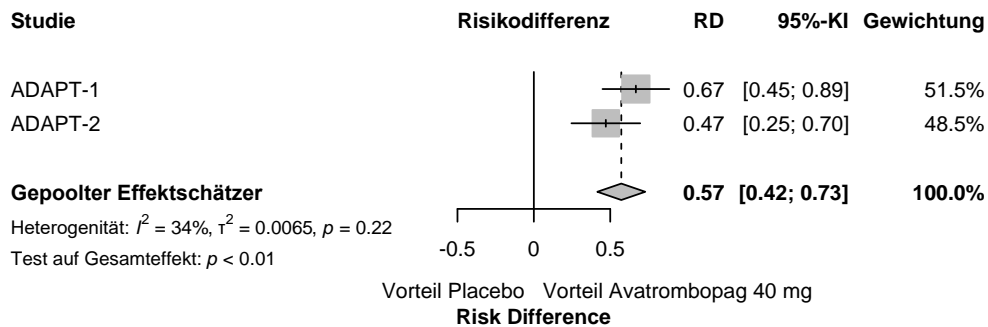
Ethnie: schwarz



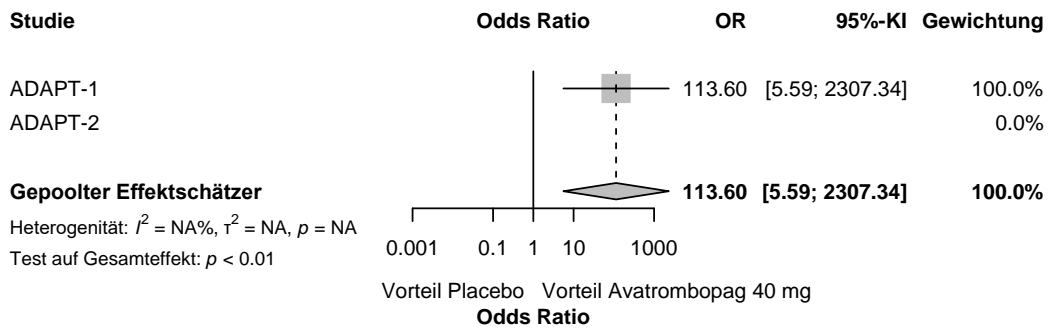
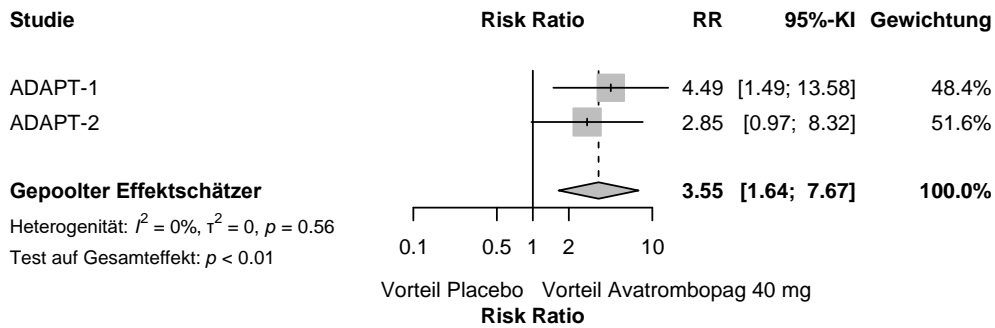
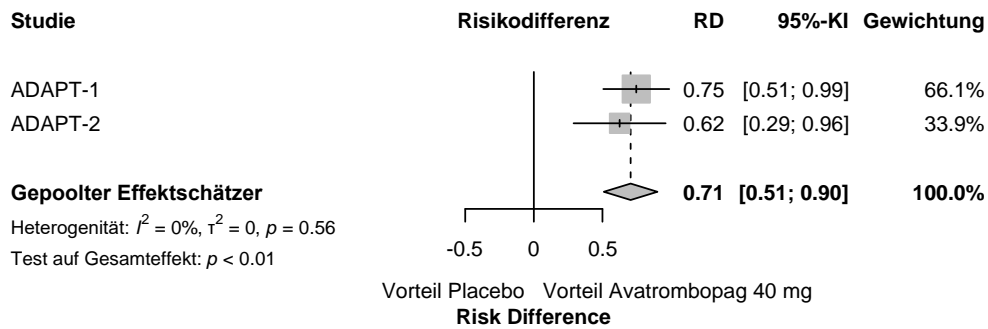
Ethnie: andere



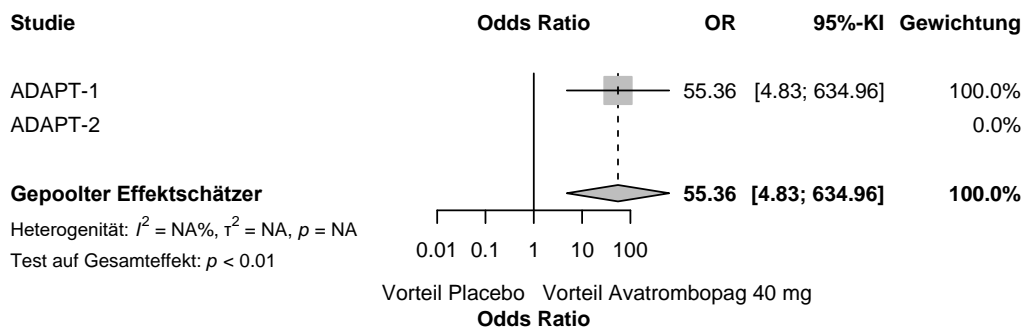
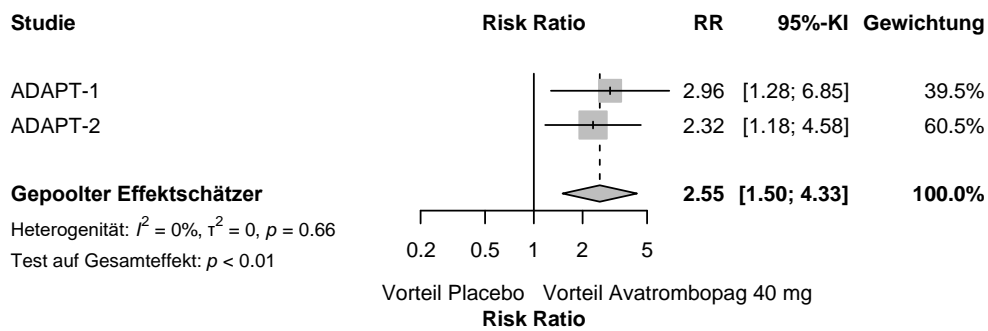
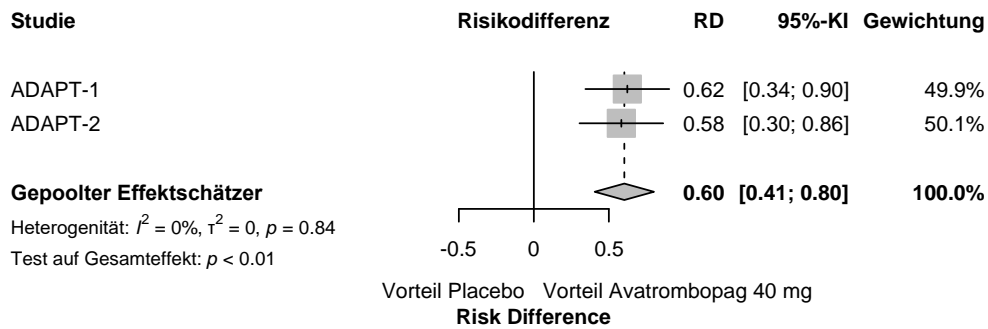
Ethnie: weiß



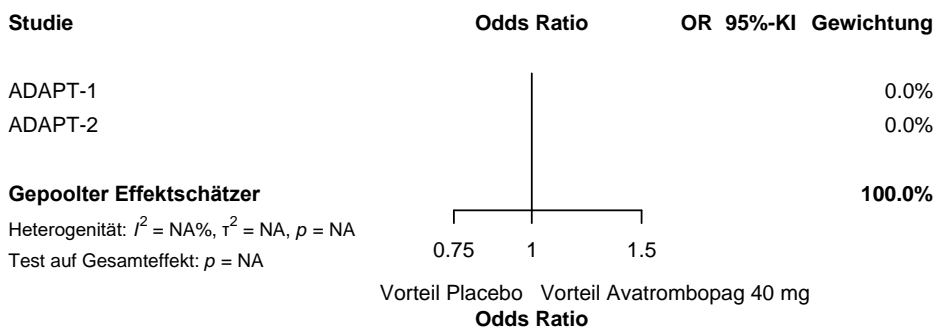
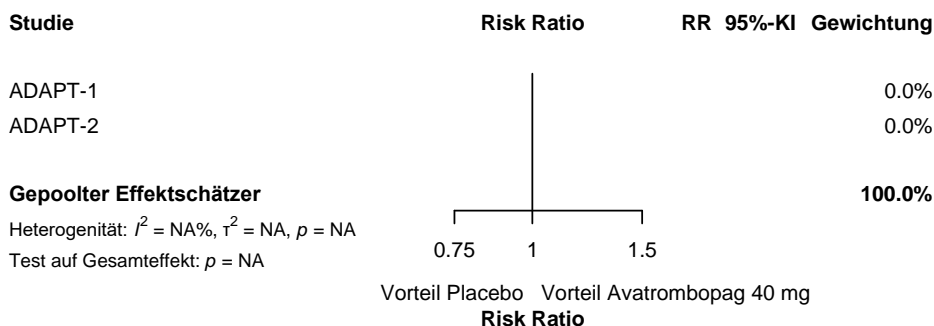
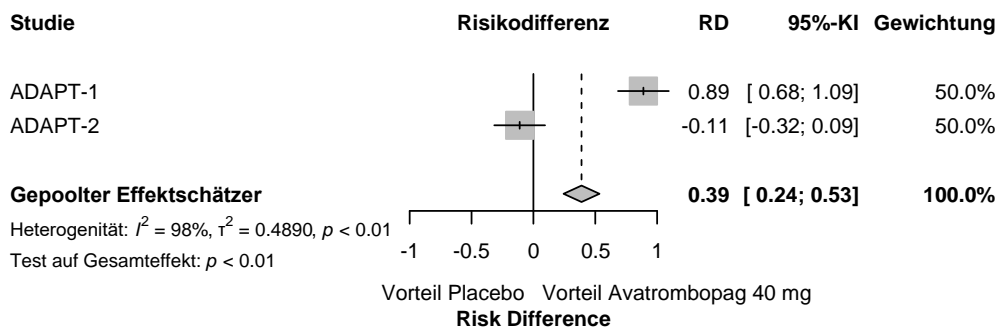
Region: Ostasien



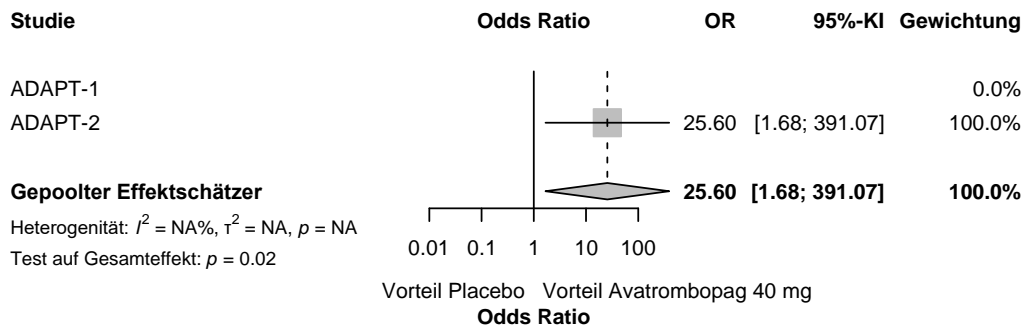
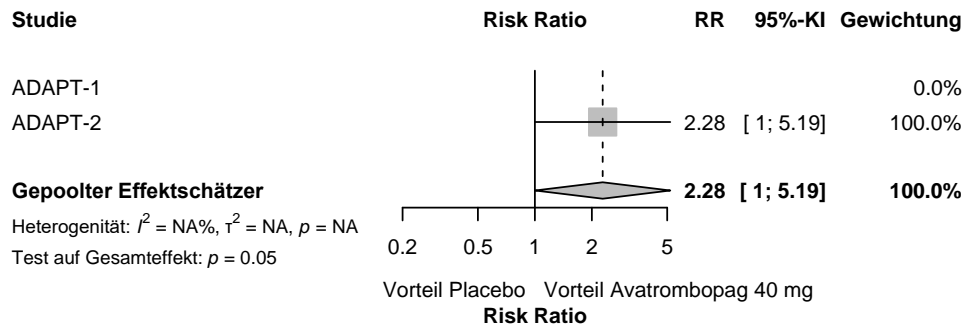
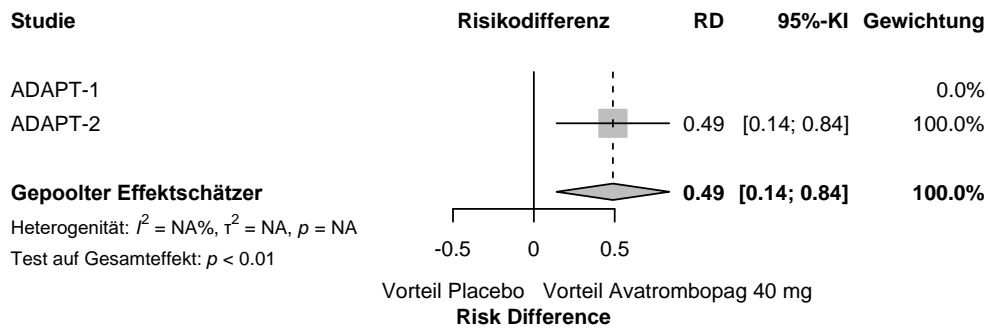
Region: Europa



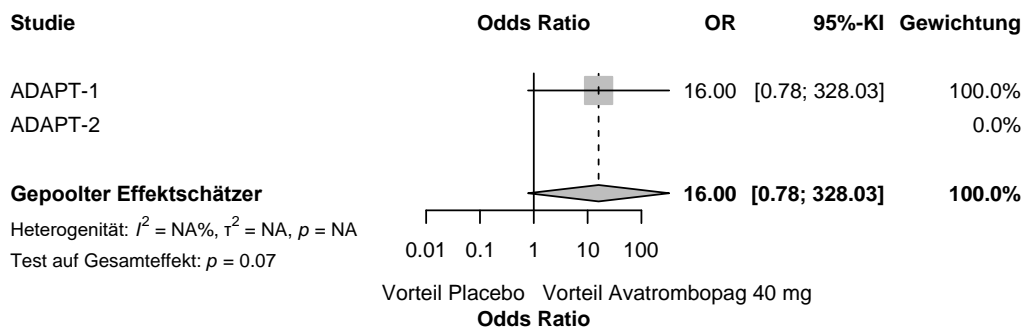
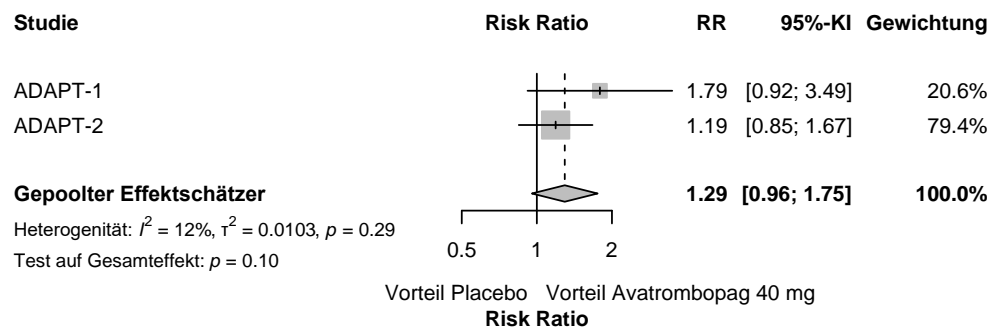
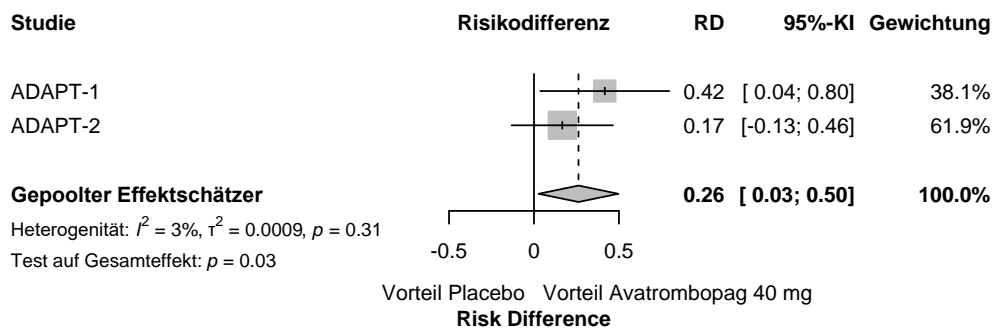
Region: Nordamerika



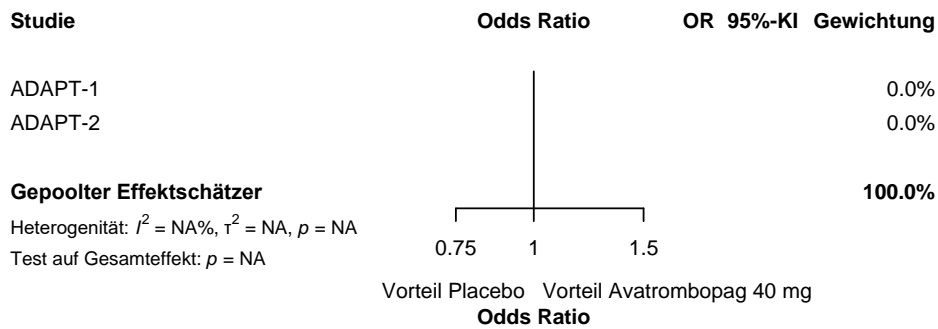
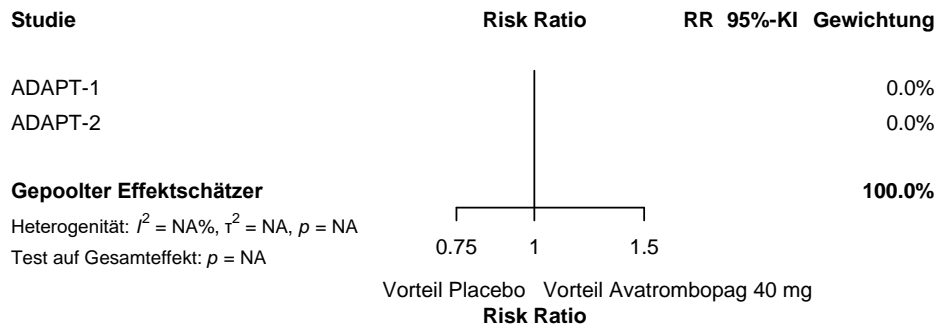
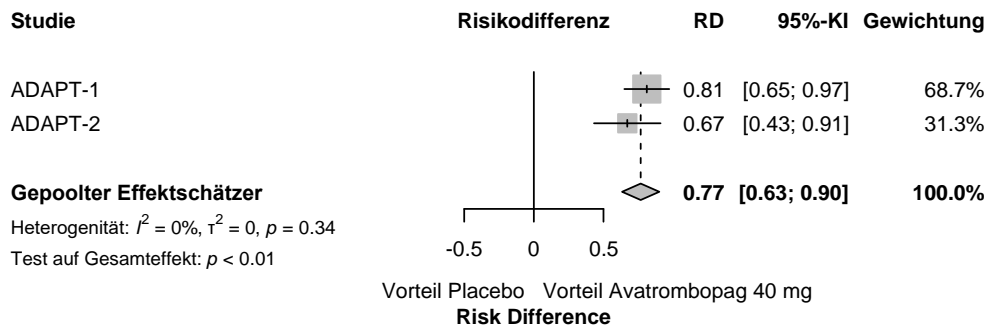
Region: Rest der Welt



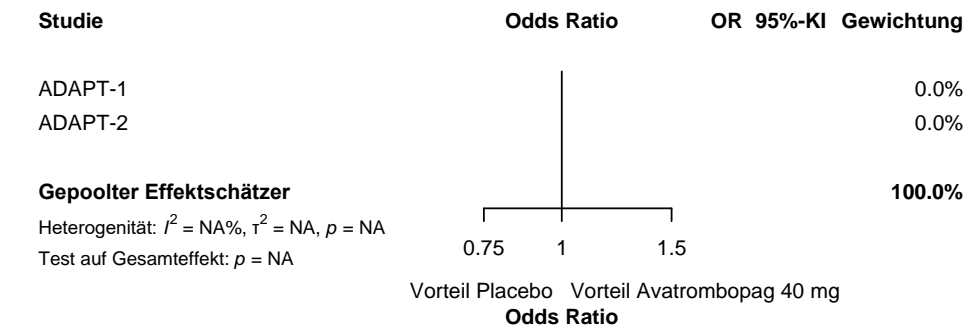
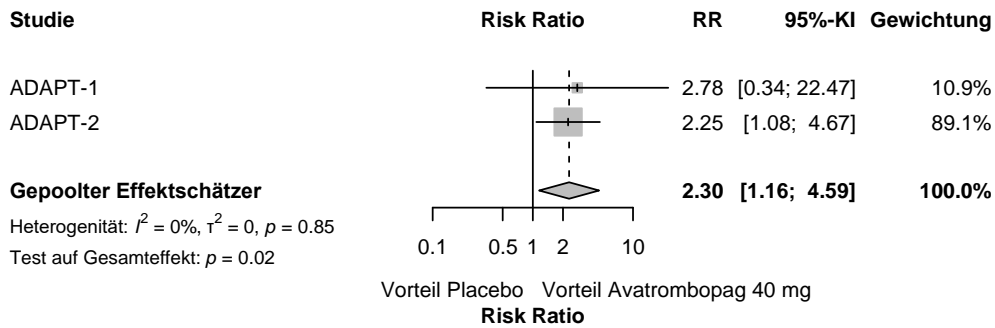
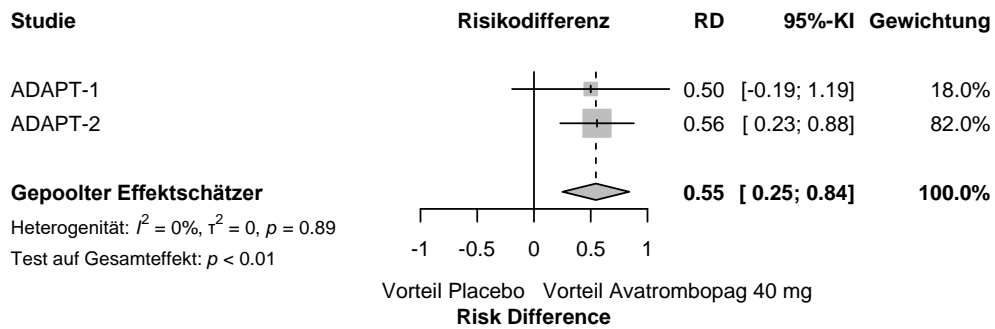
Blutungsrisiko: hoch



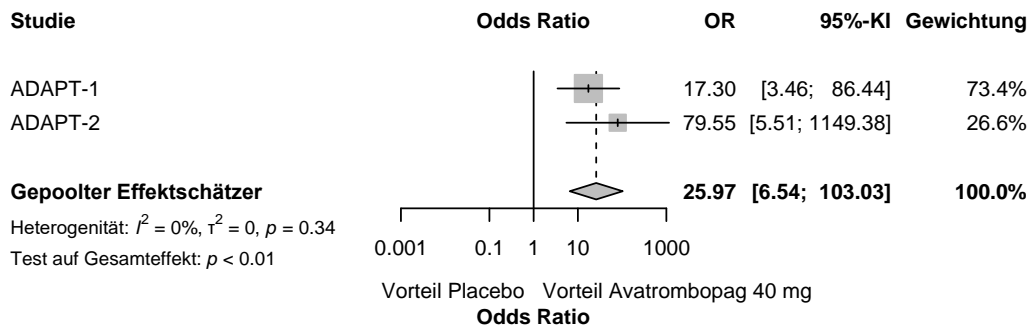
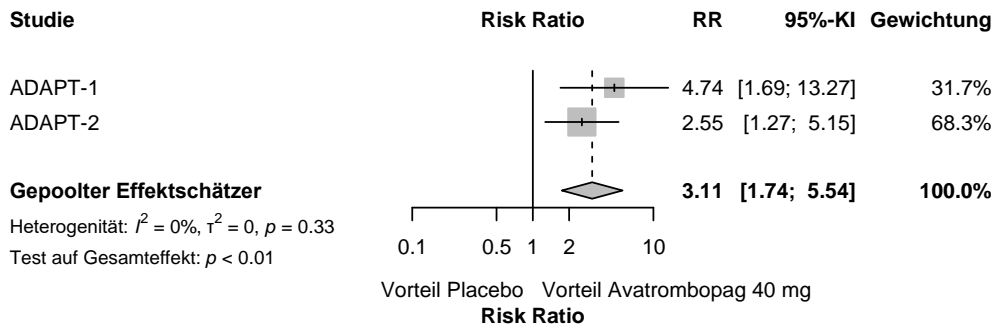
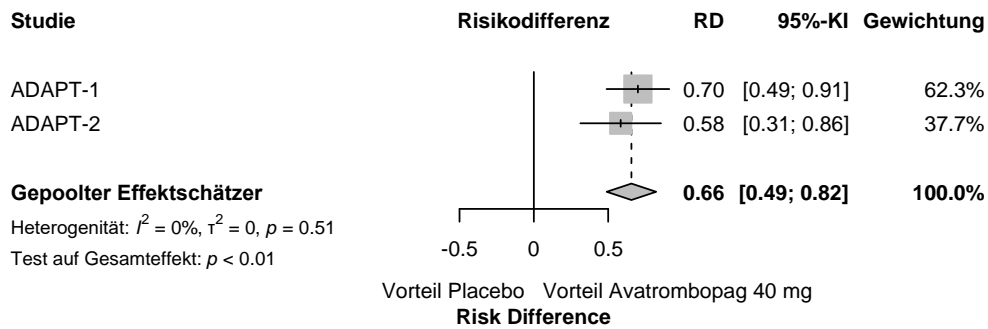
Blutungsrisiko: niedrig



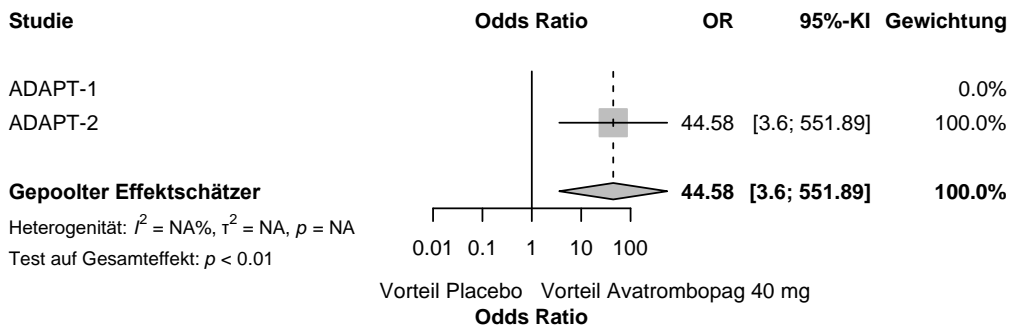
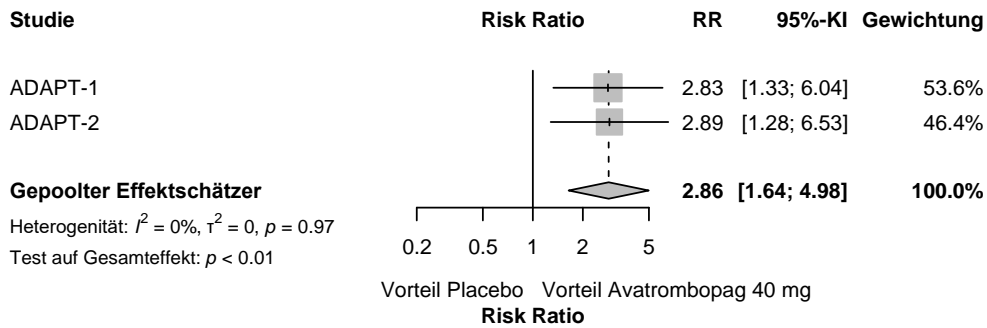
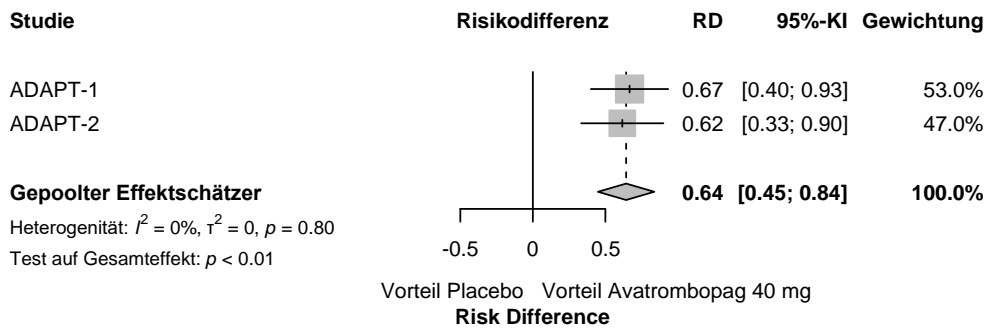
Blutungsrisiko: mittel



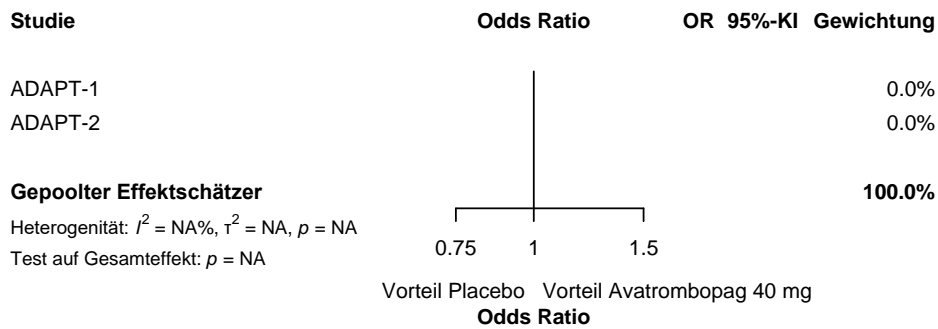
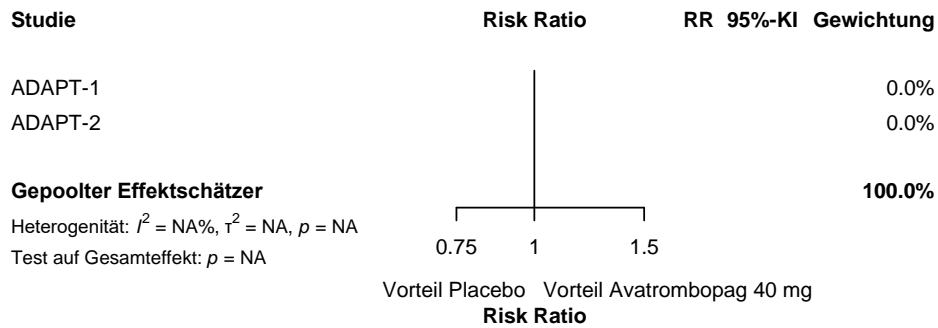
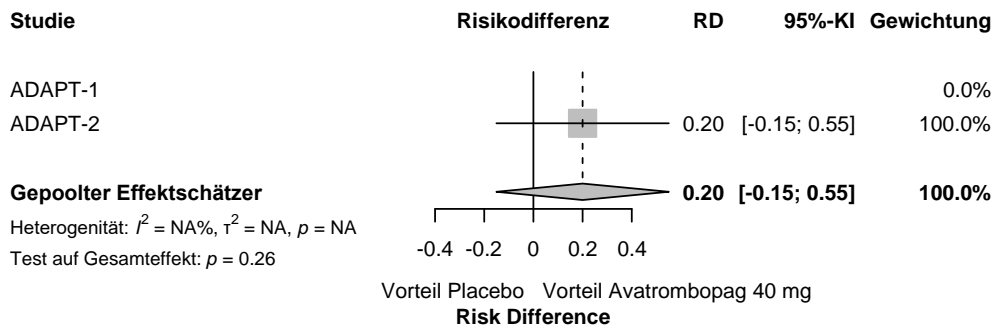
CTP-Stadium: A



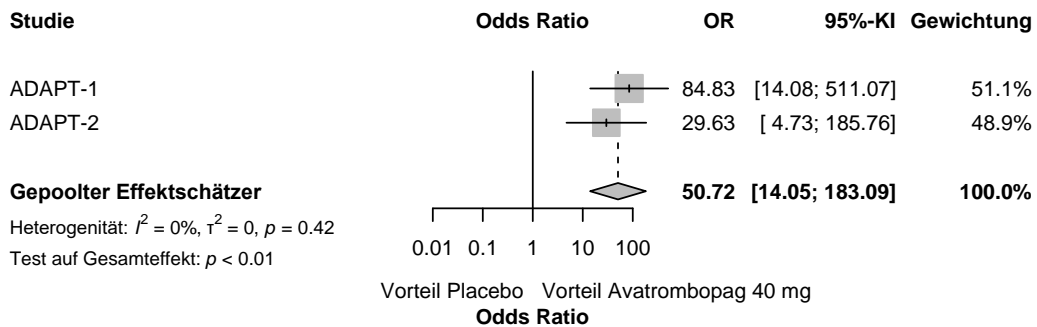
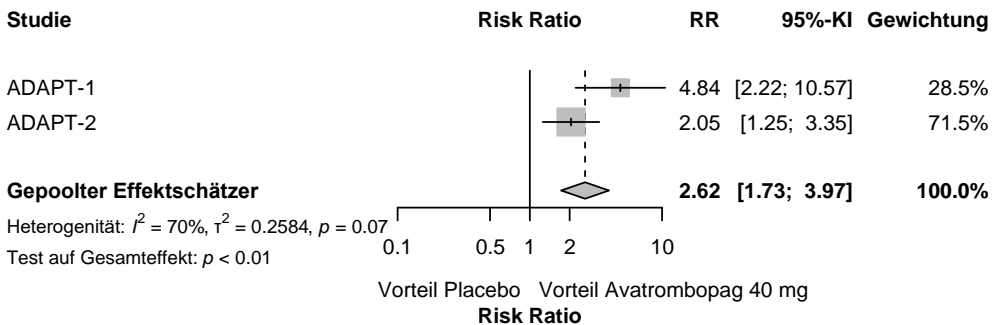
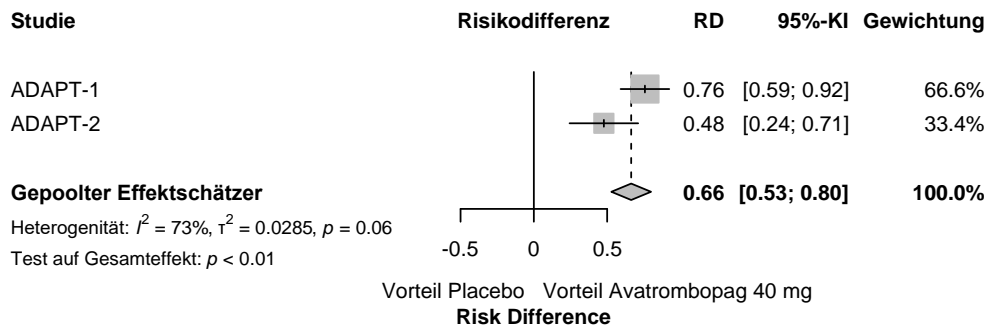
CTP-Stadium: B



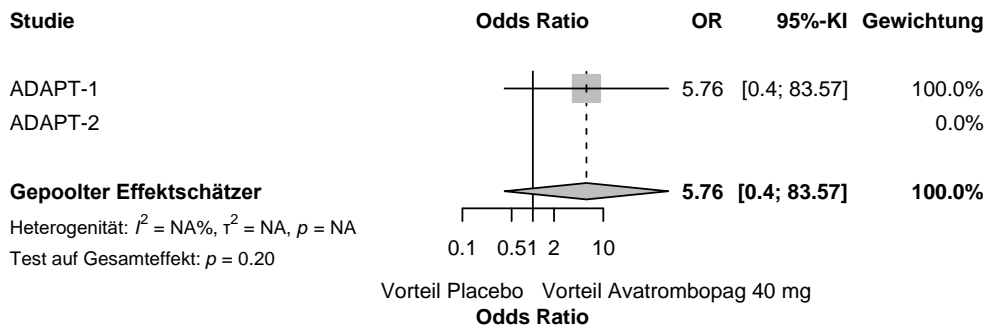
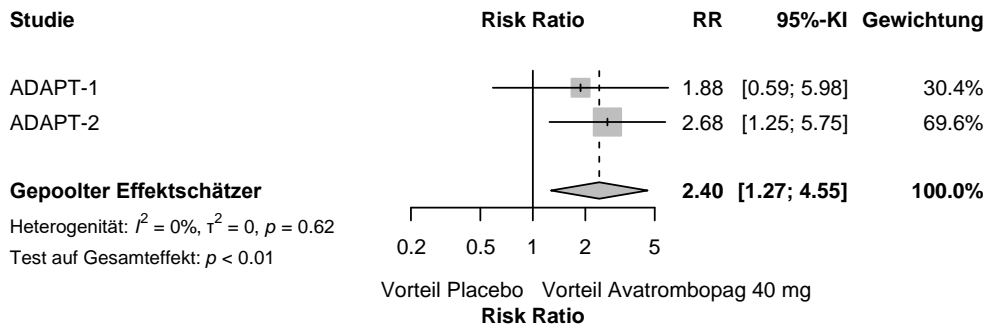
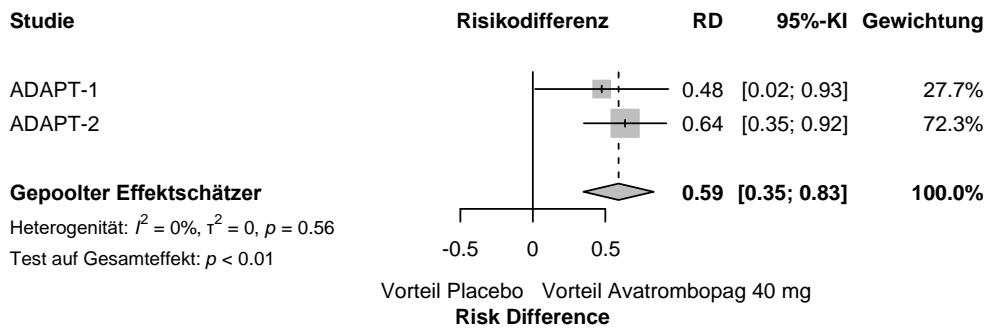
CTP-Stadium: C



HCC-Status: nein

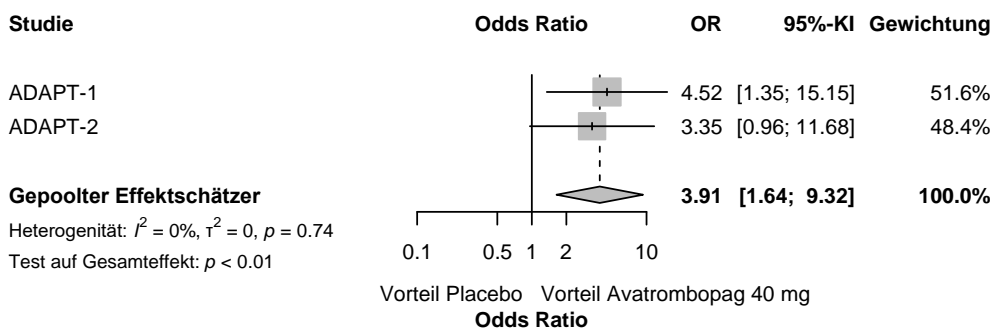
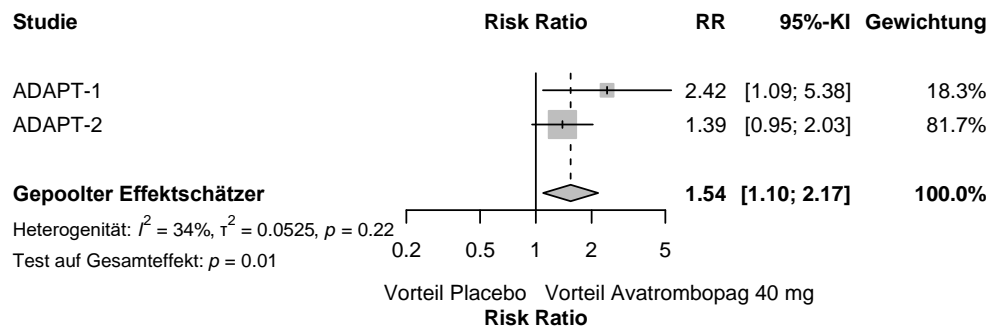
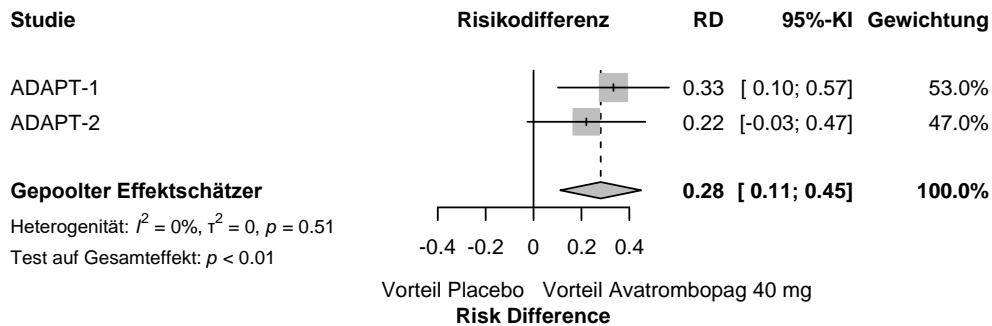


HCC-Status: ja

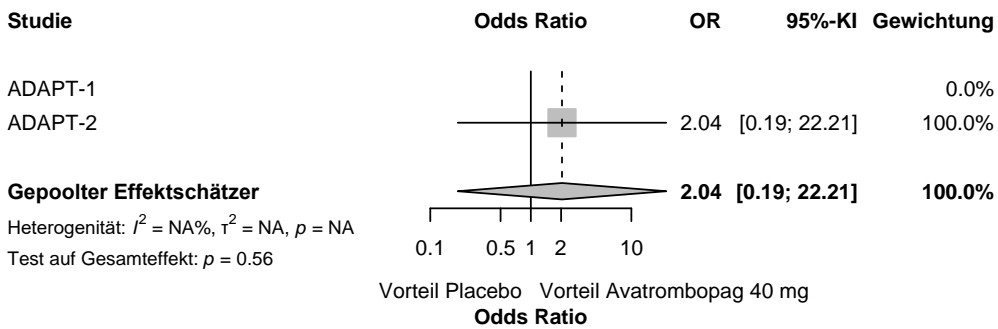
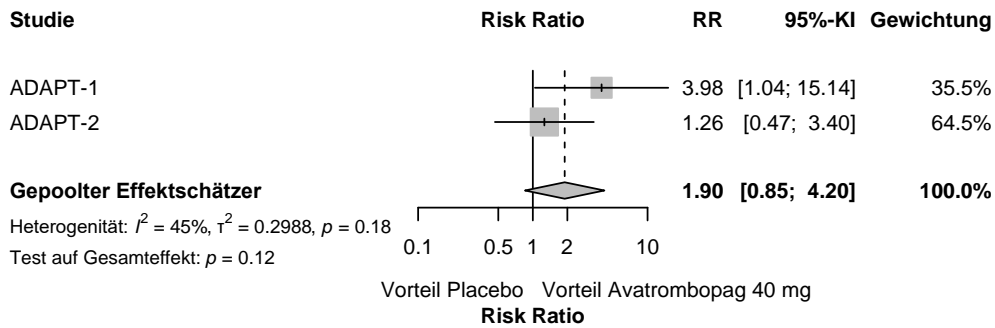
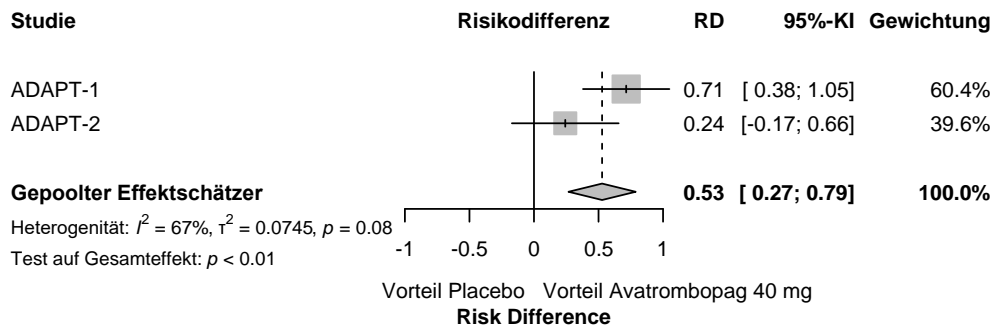


Visite 5, $\geq 50 \times 10^9/L$

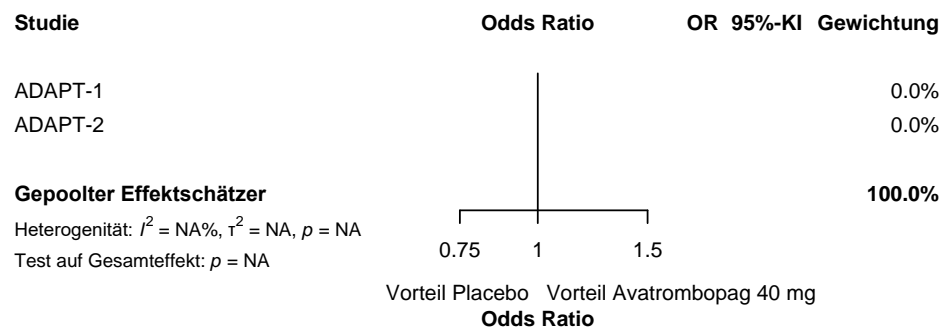
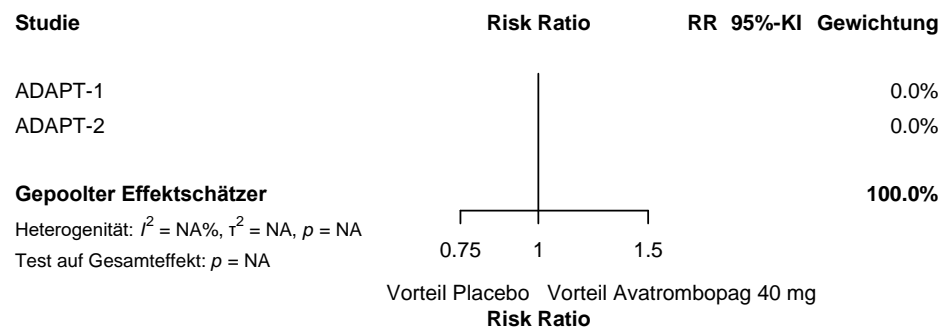
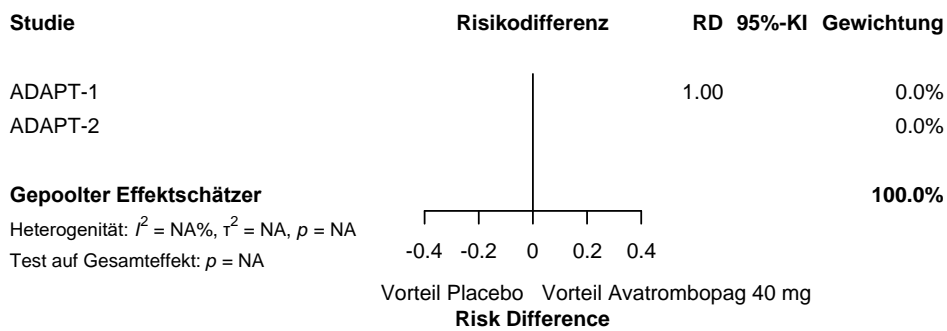
Alter: < 65 Jahre



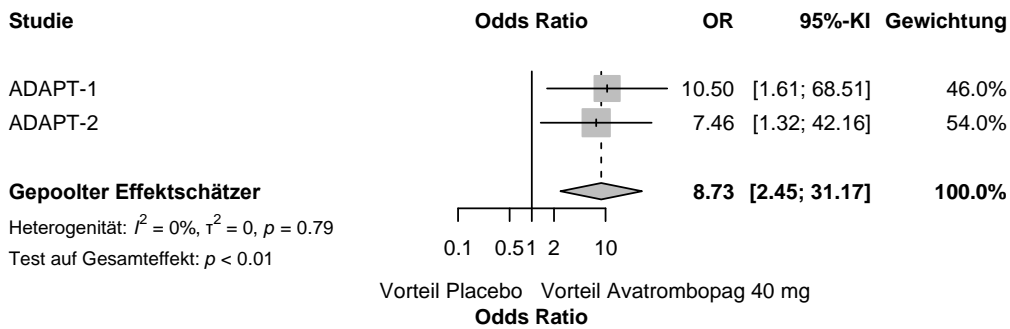
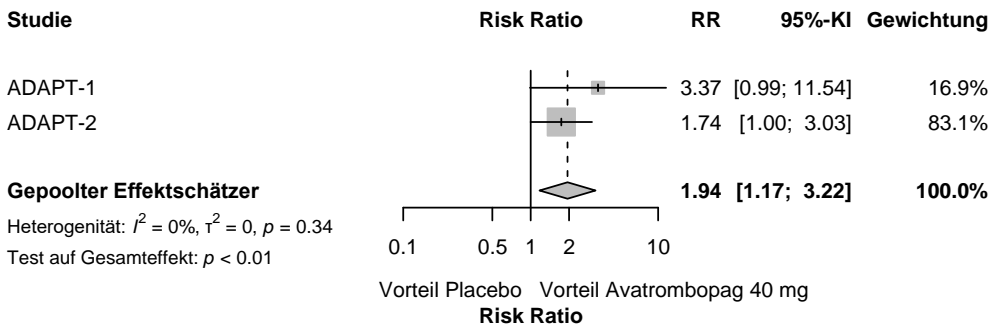
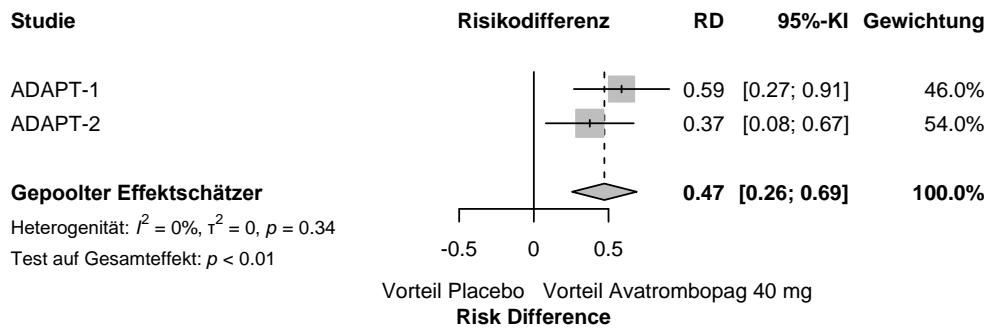
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



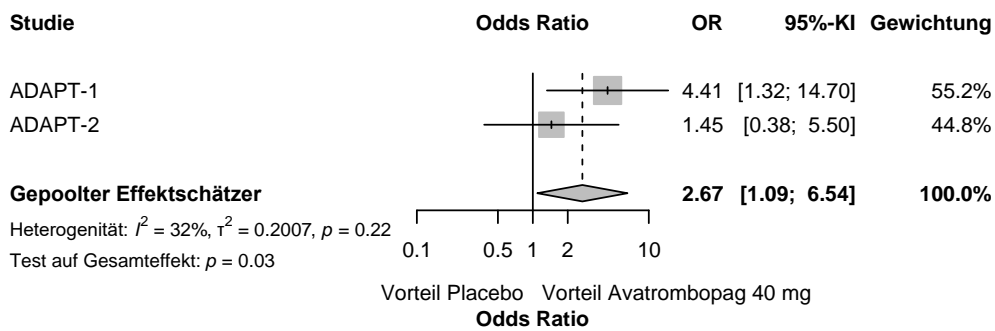
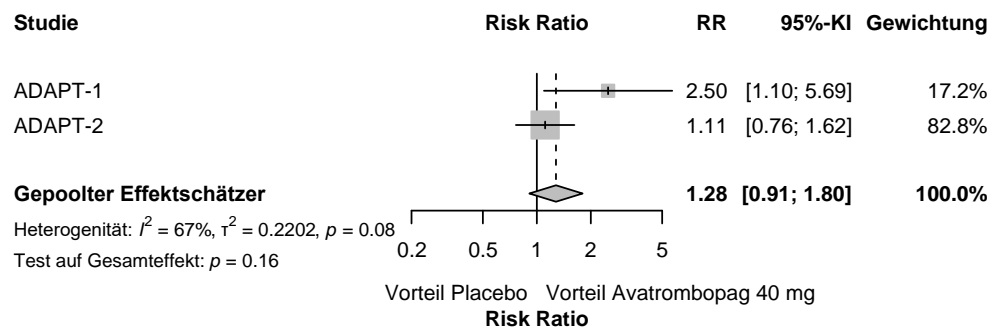
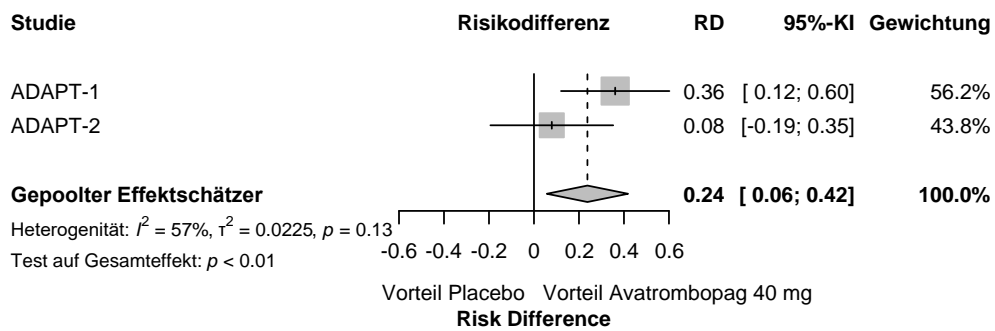
Alter: ≥ 75 Jahre



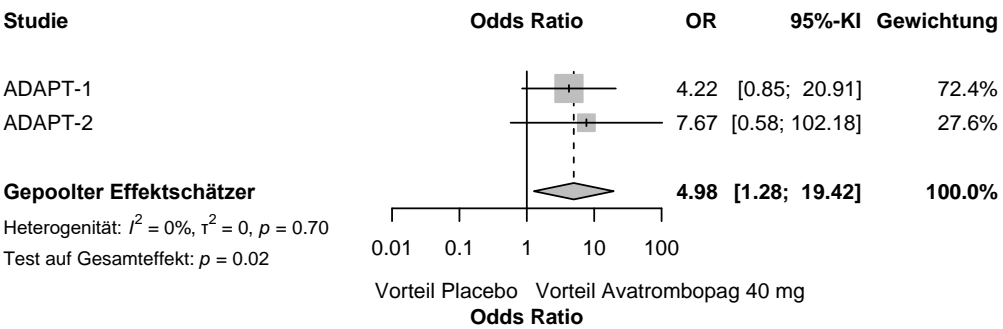
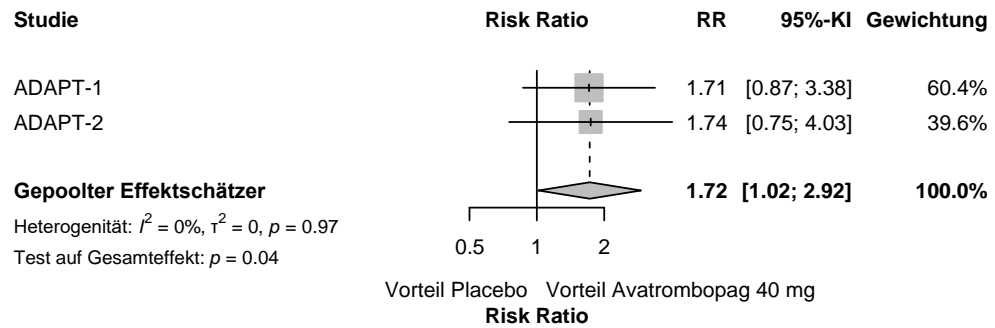
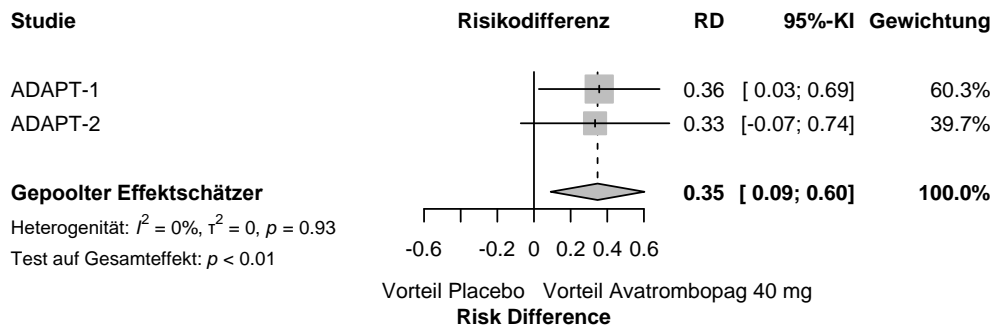
Geschlecht: weiblich



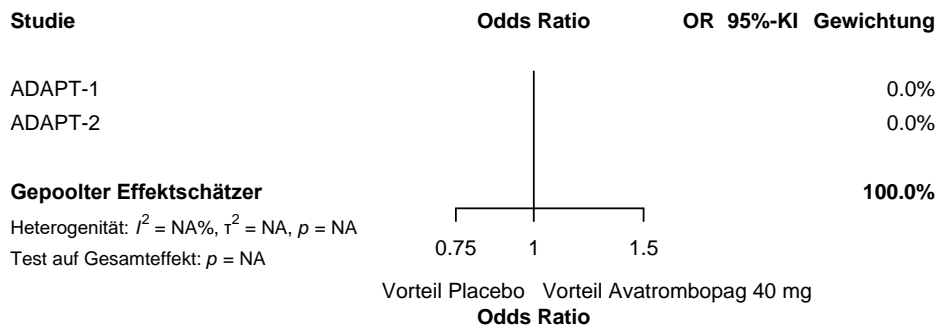
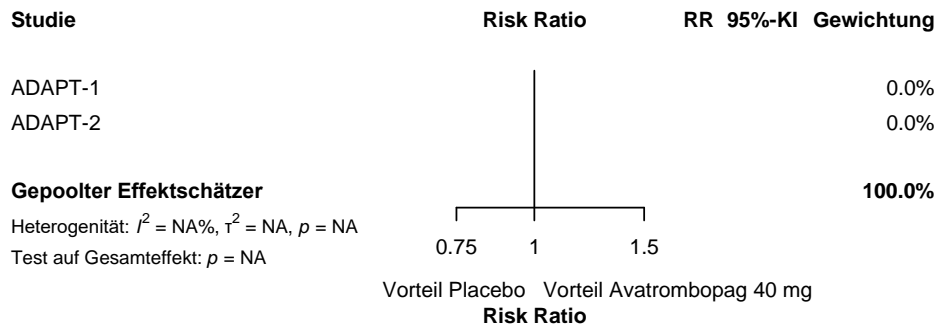
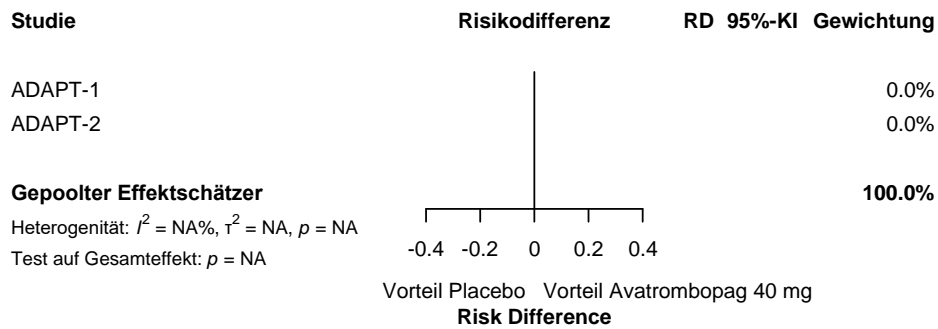
Geschlecht: männlich



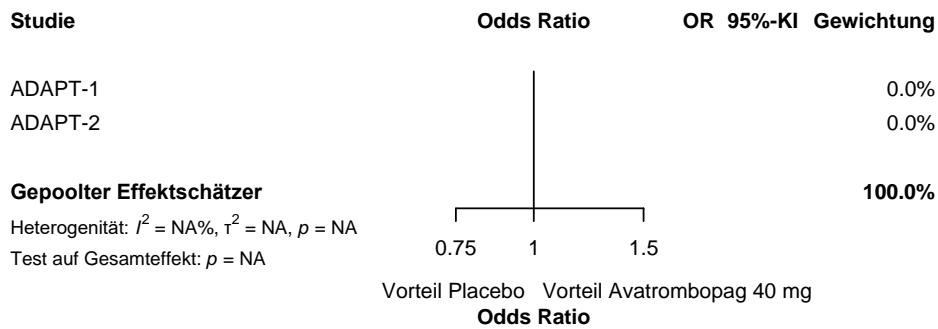
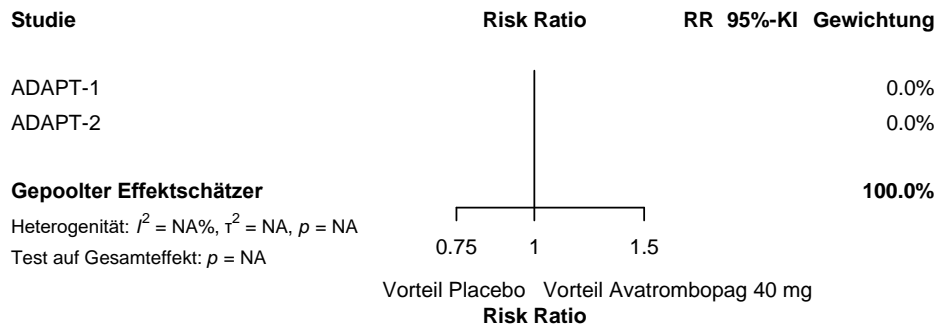
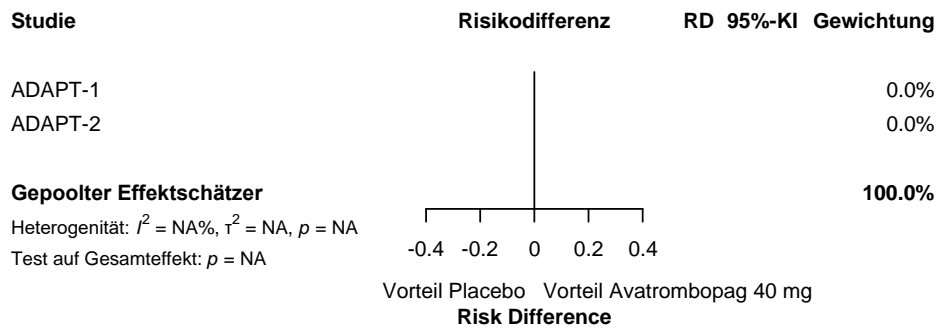
Ethnie: asiatisch



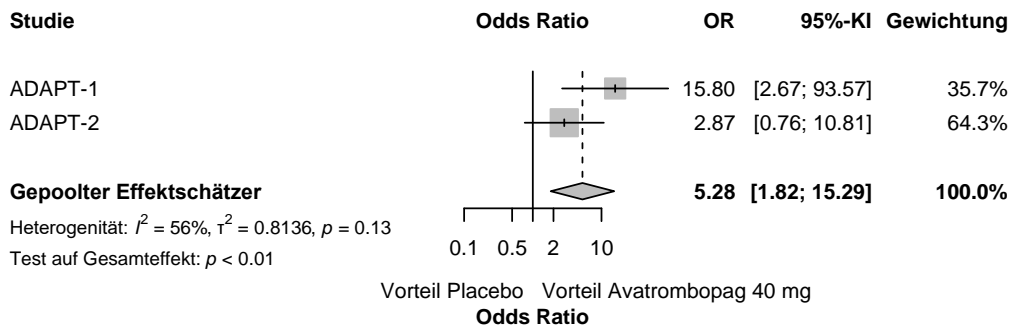
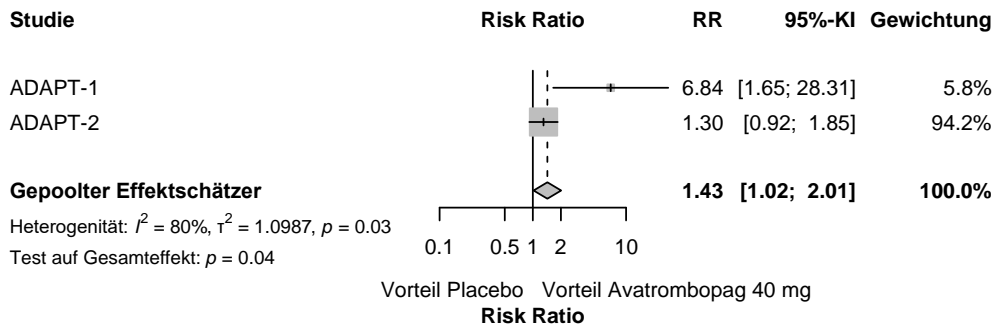
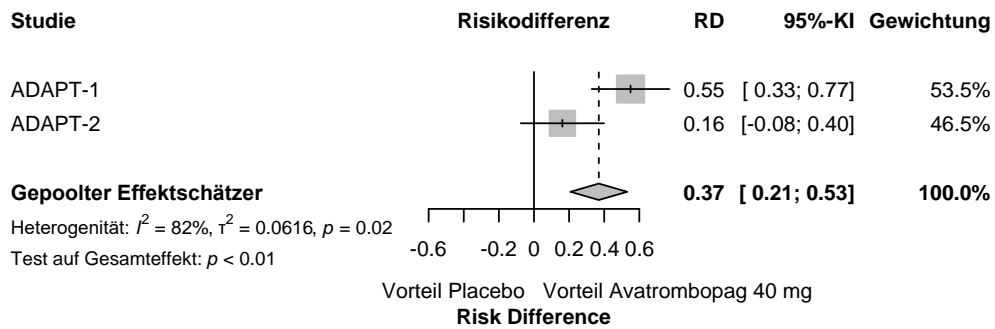
Ethnie: schwarz



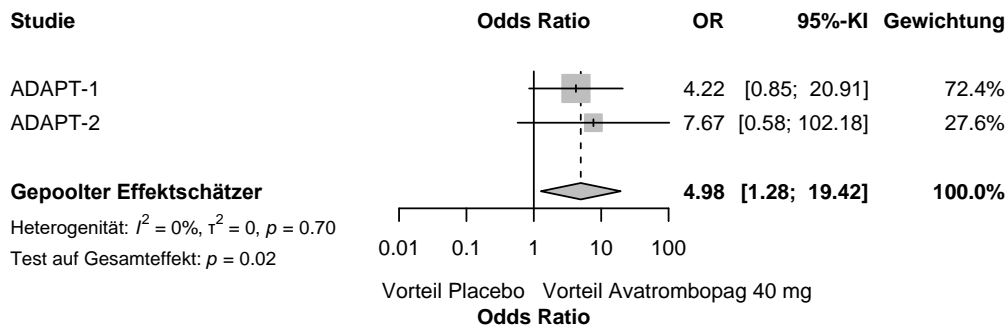
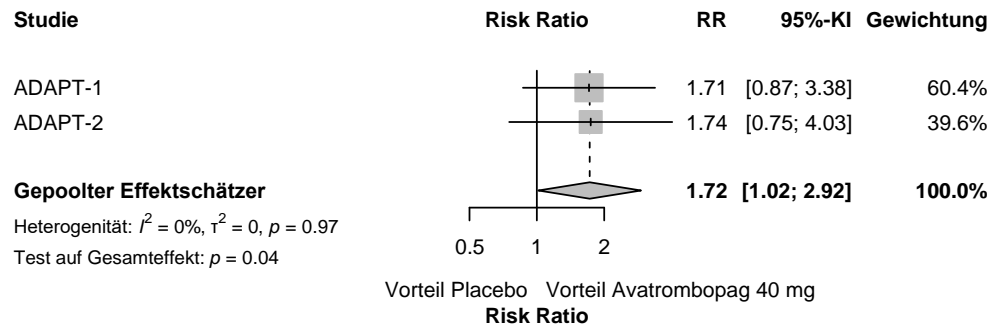
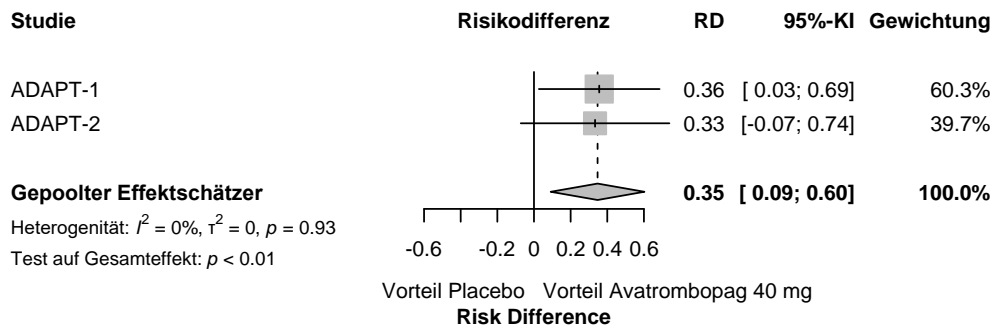
Ethnie: andere



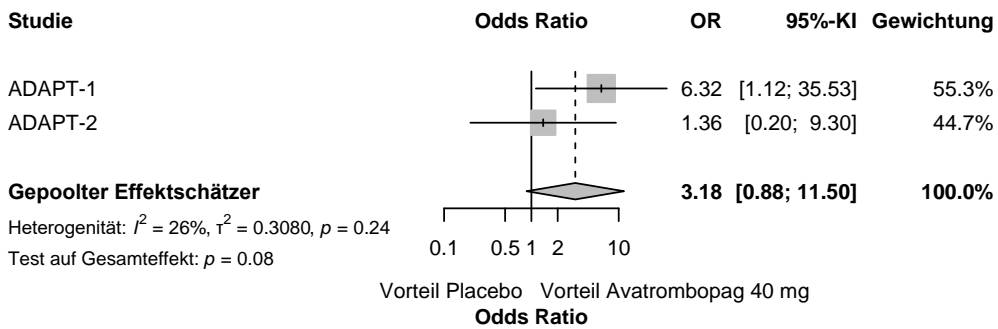
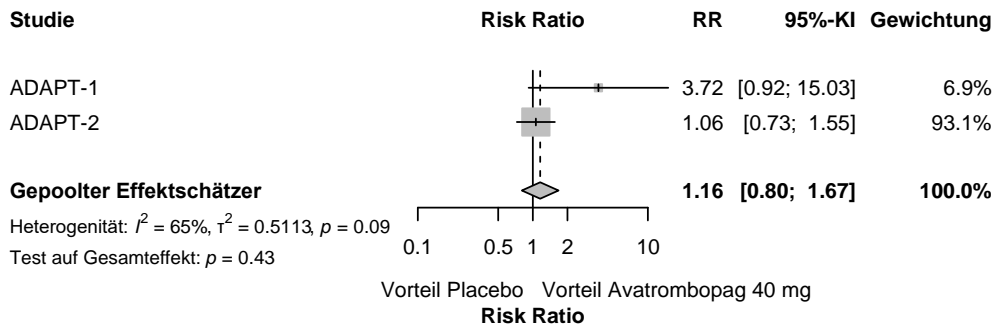
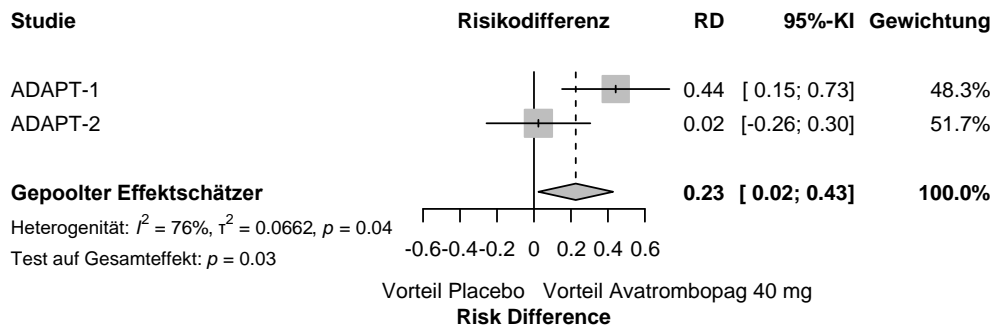
Ethnie: weiß



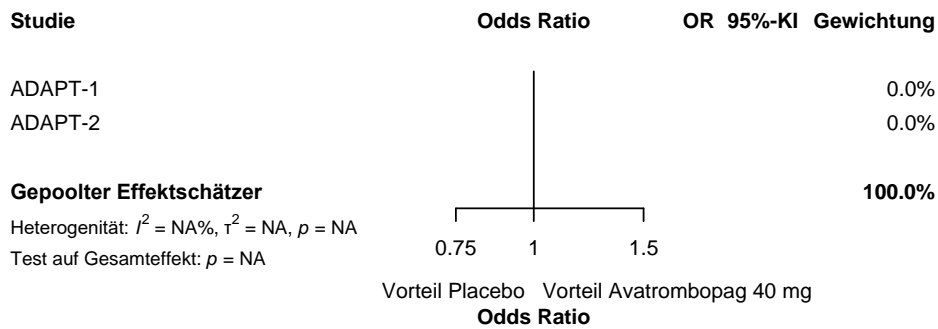
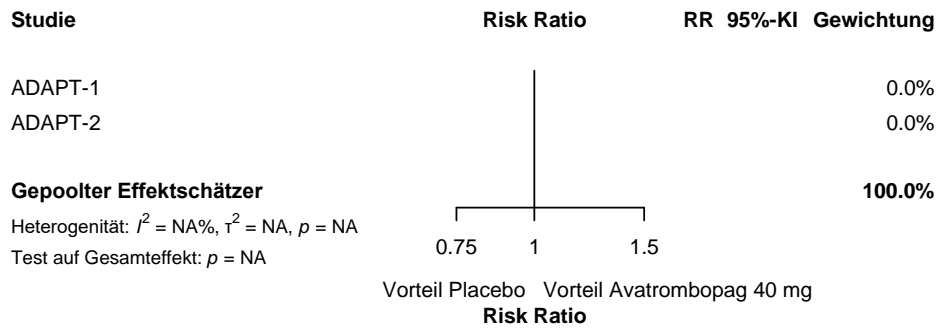
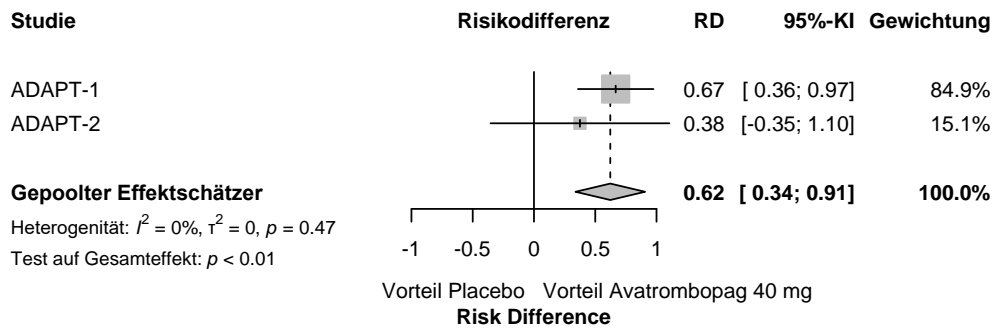
Region: Ostasien



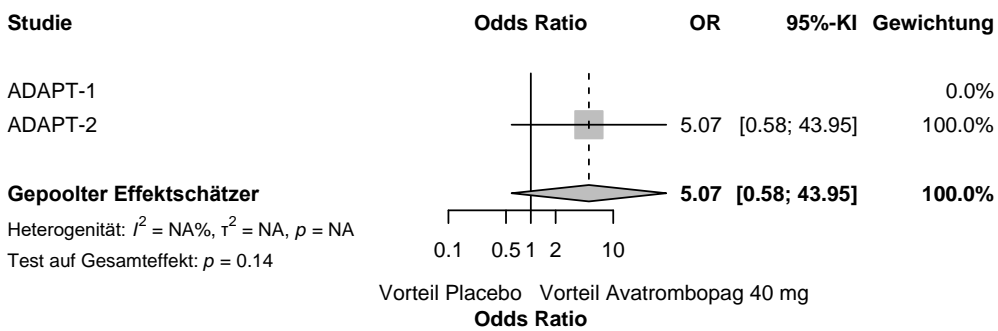
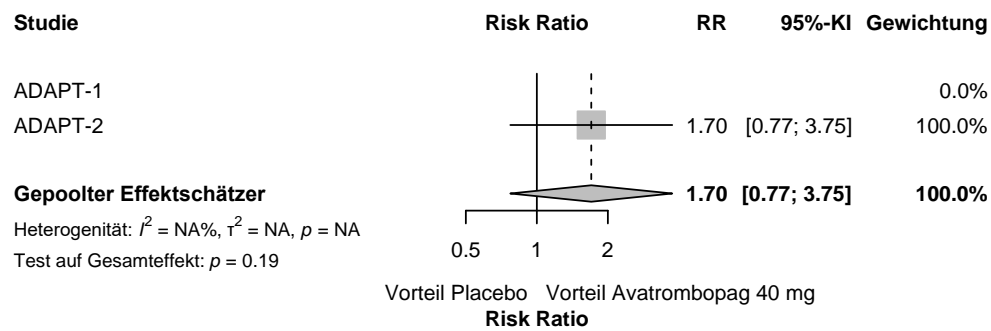
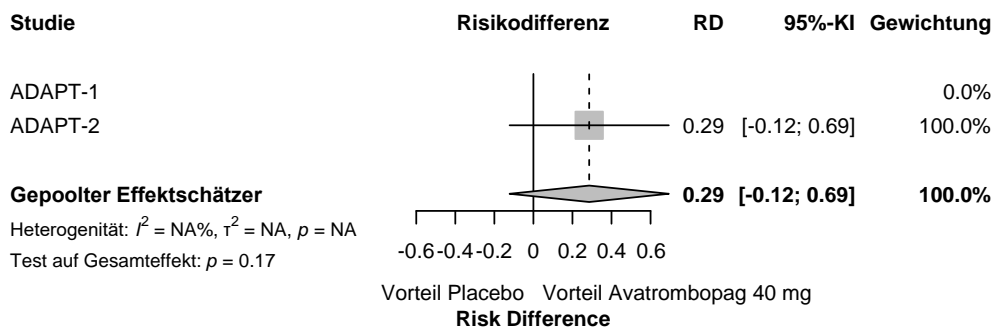
Region: Europa



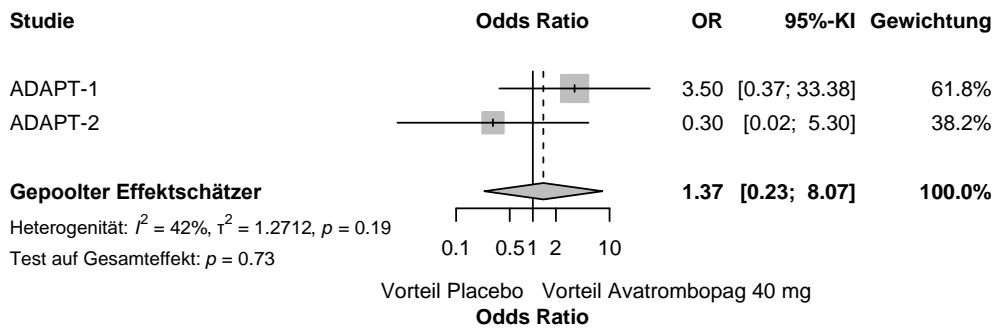
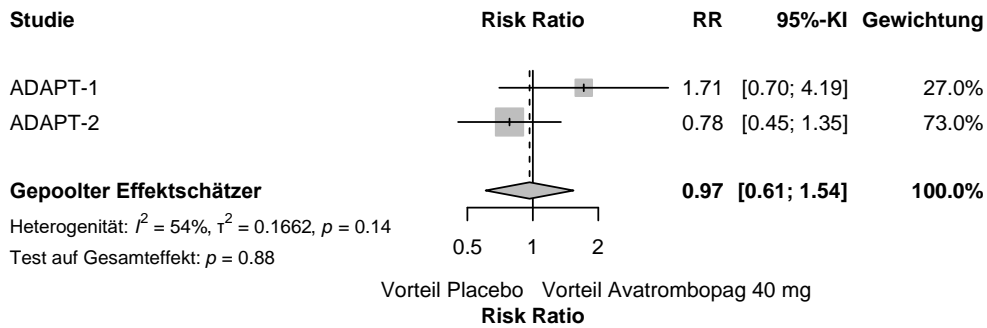
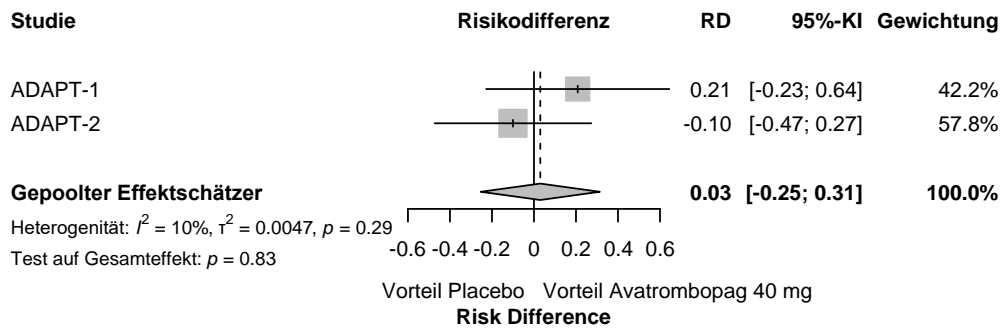
Region: Nordamerika



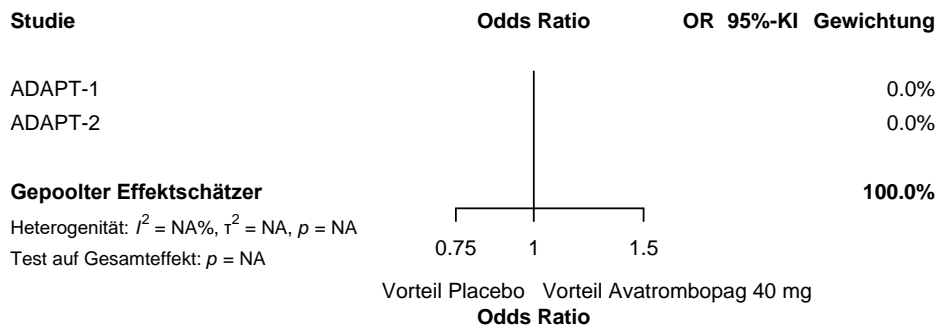
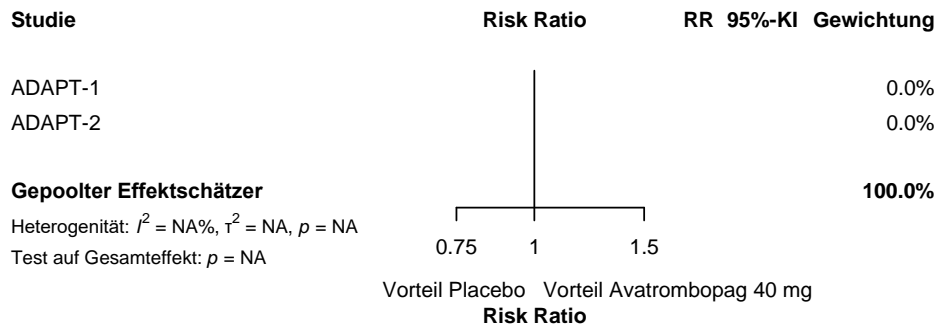
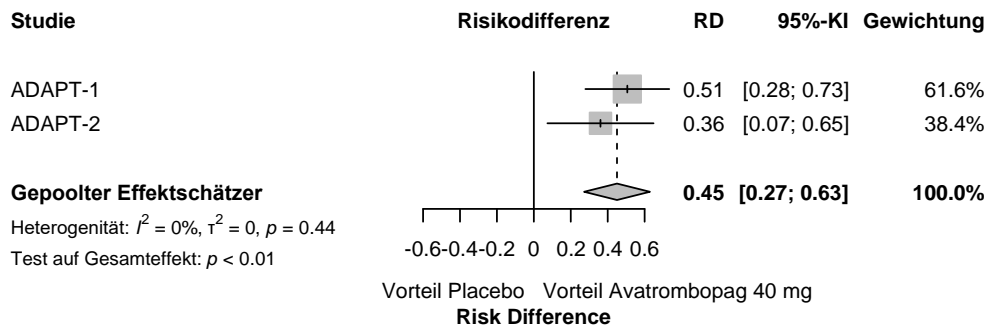
Region: Rest der Welt



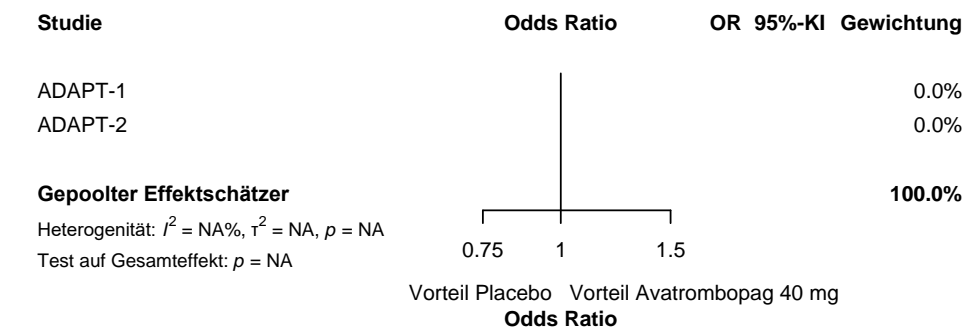
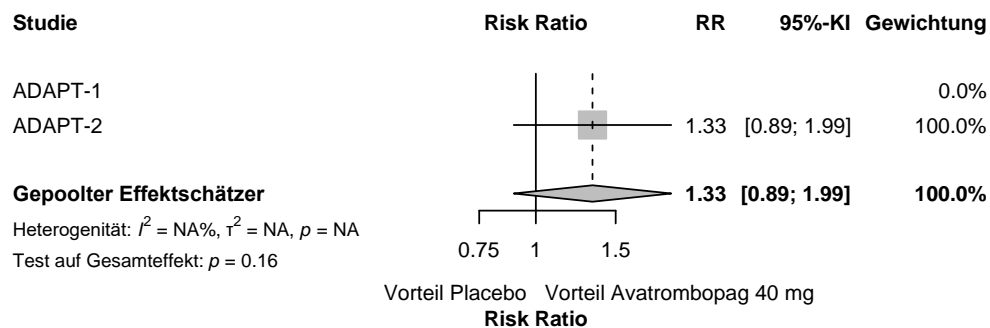
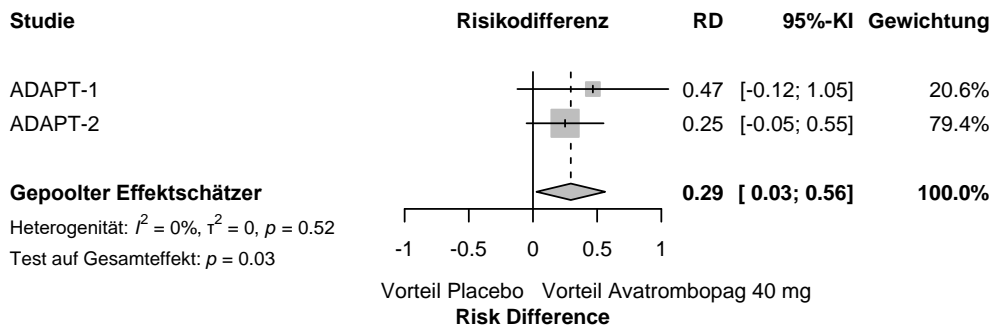
Blutungsrisiko: hoch



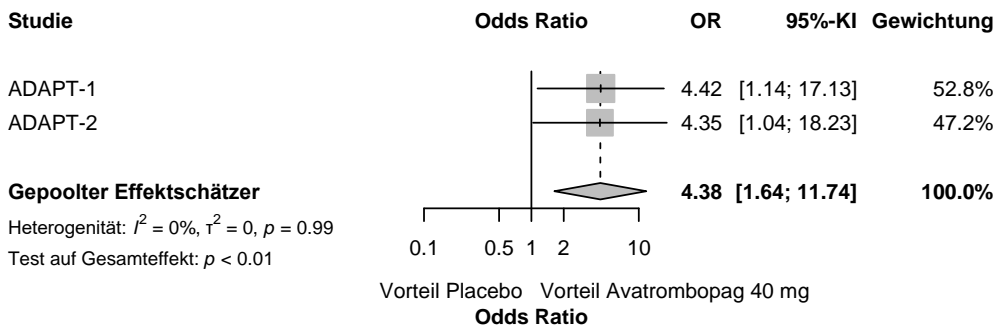
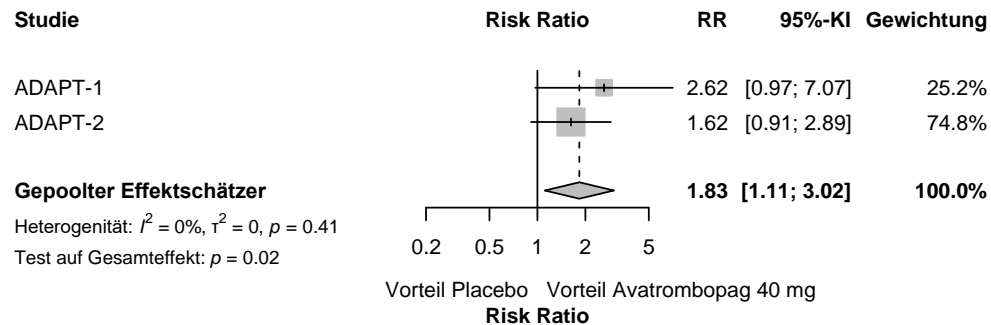
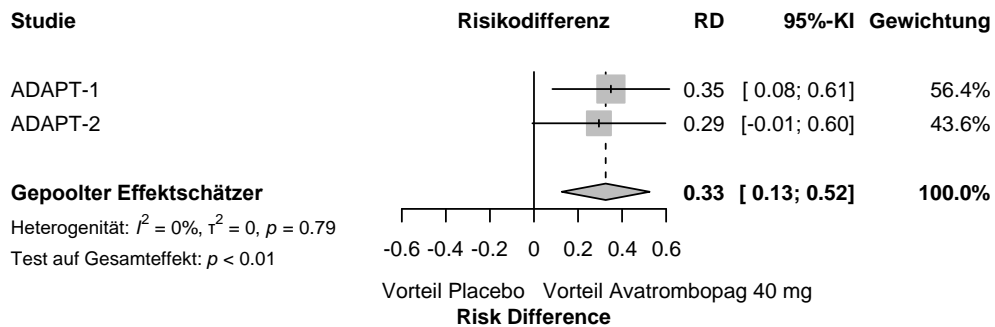
Blutungsrisiko: niedrig



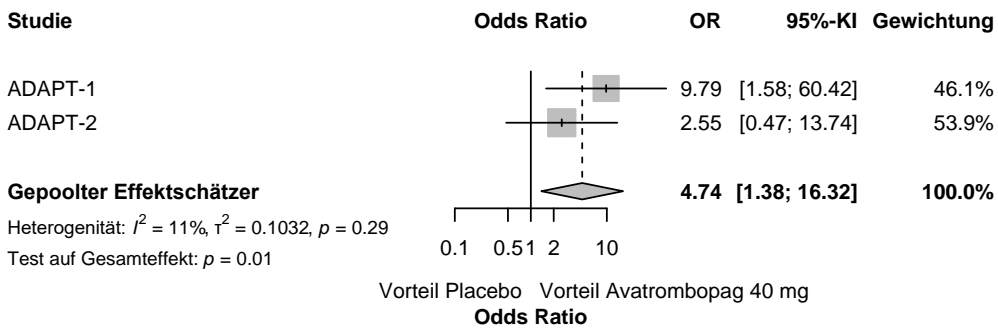
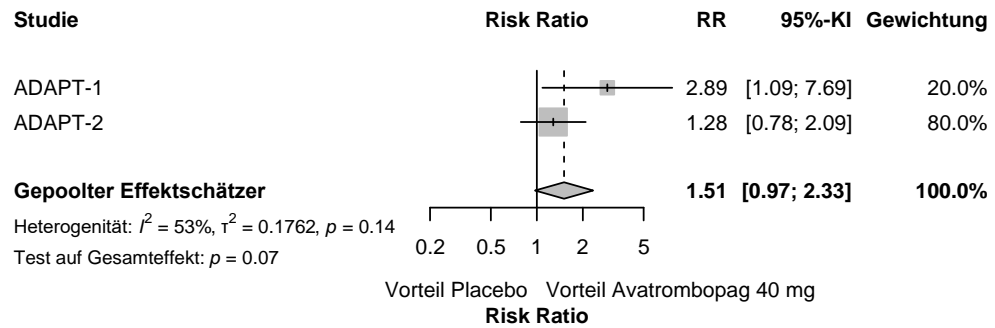
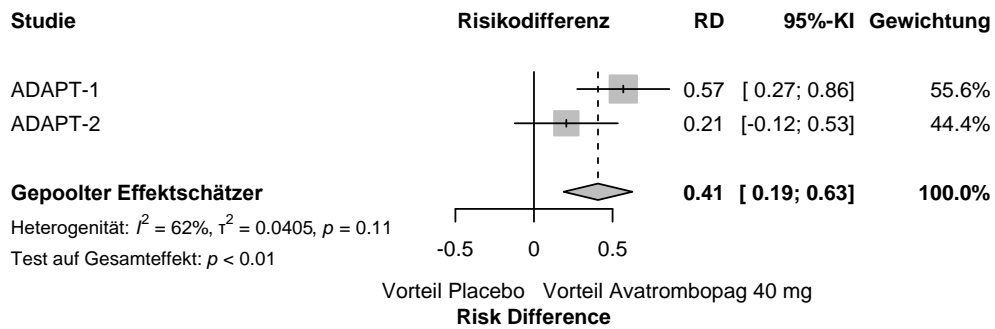
Blutungsrisiko: mittel



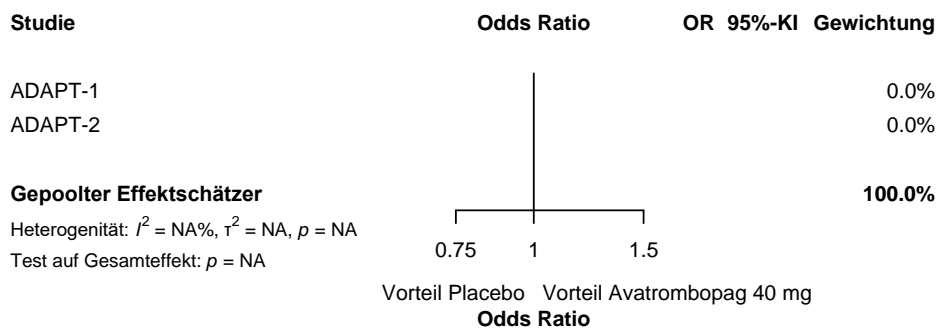
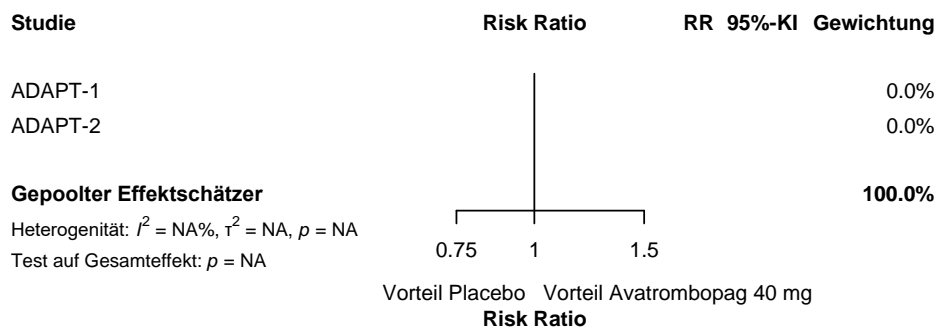
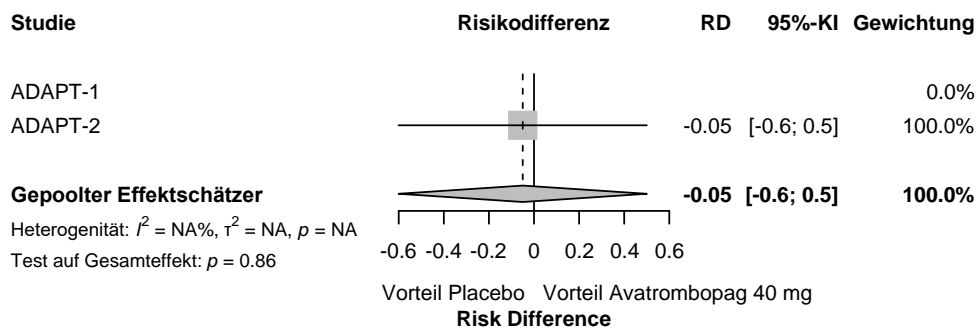
CTP-Stadium: A



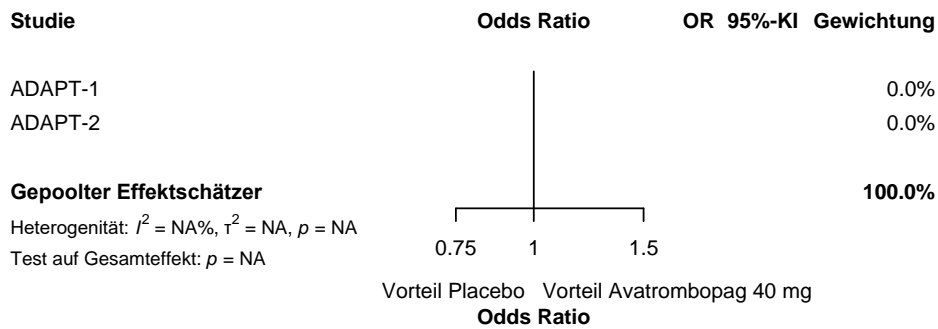
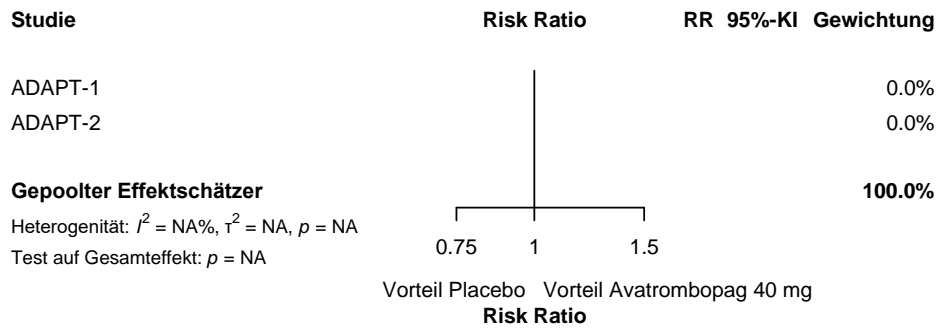
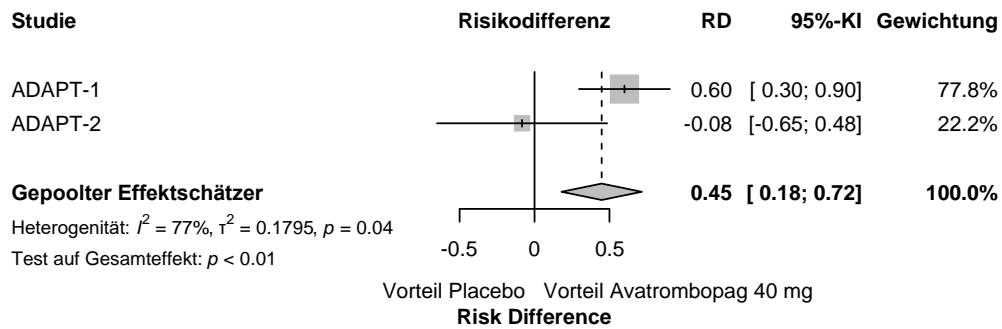
CTP-Stadium: B



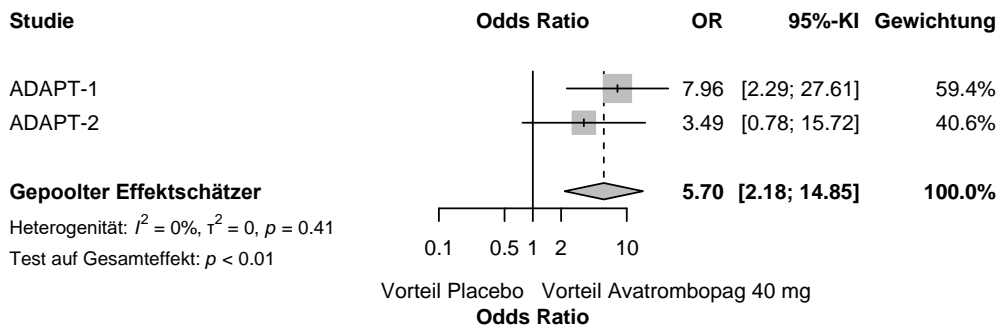
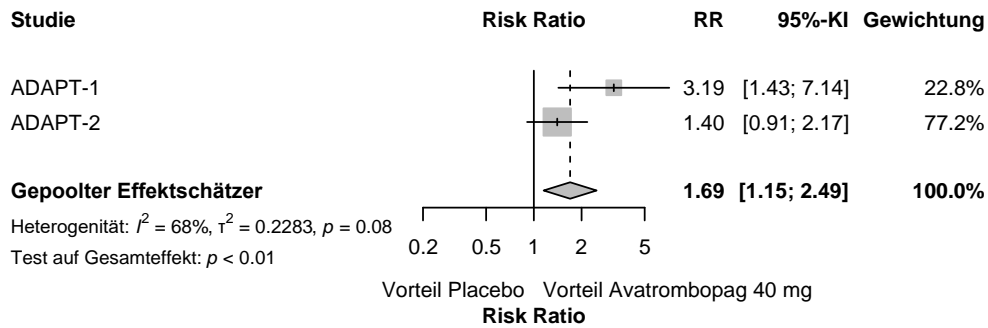
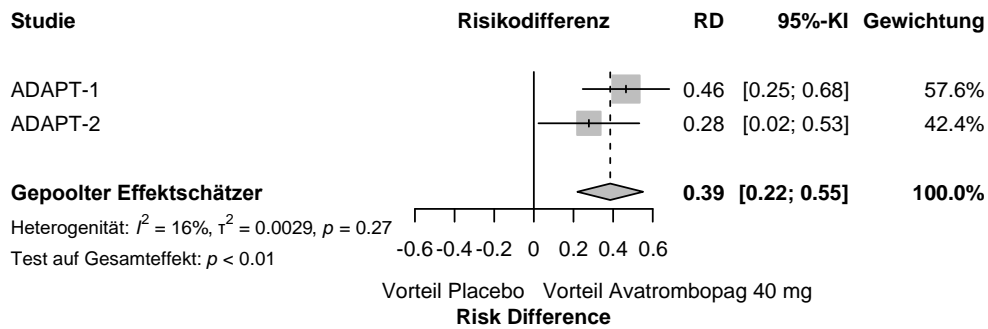
CTP-Stadium: C



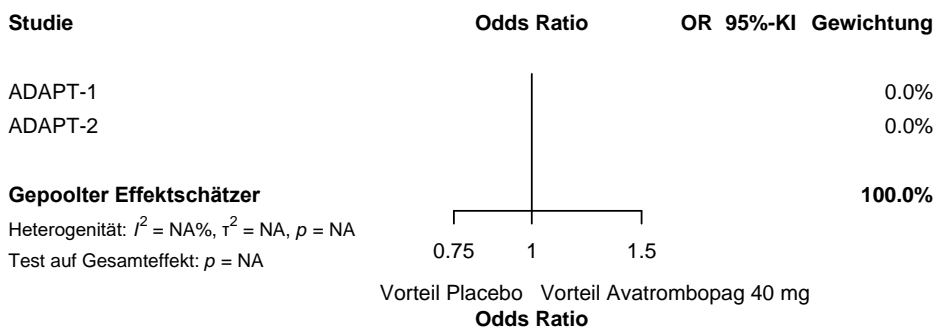
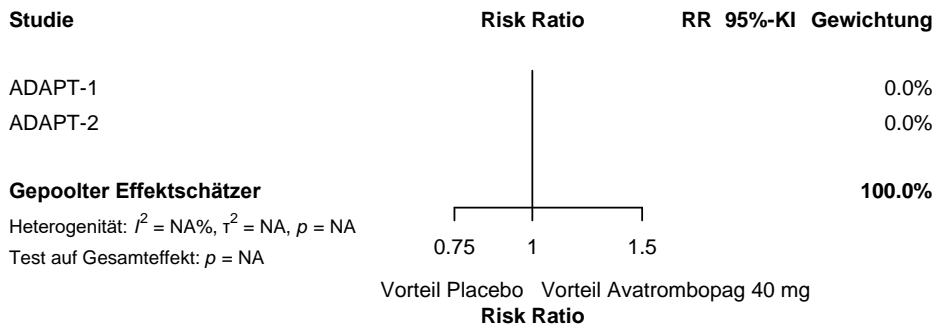
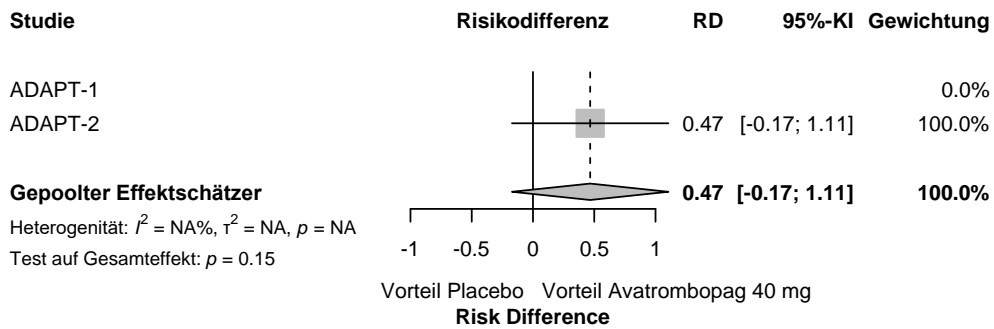
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



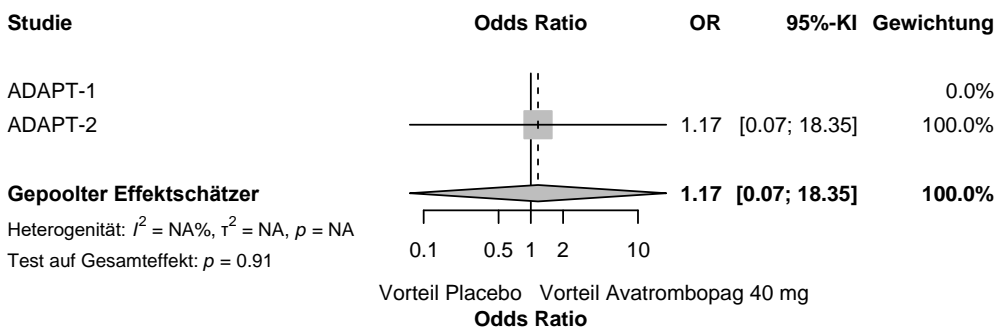
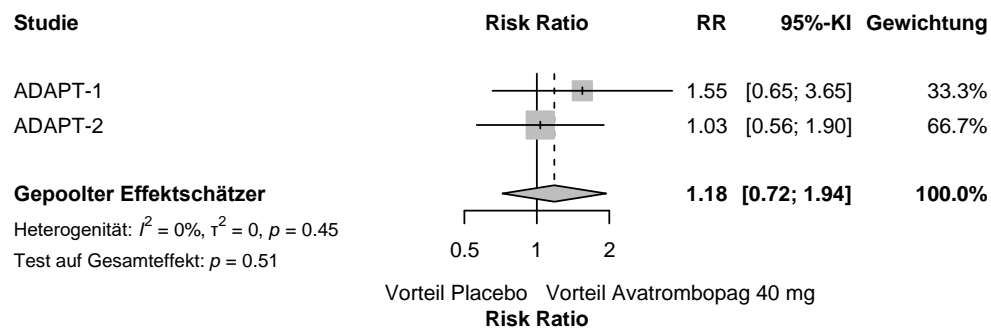
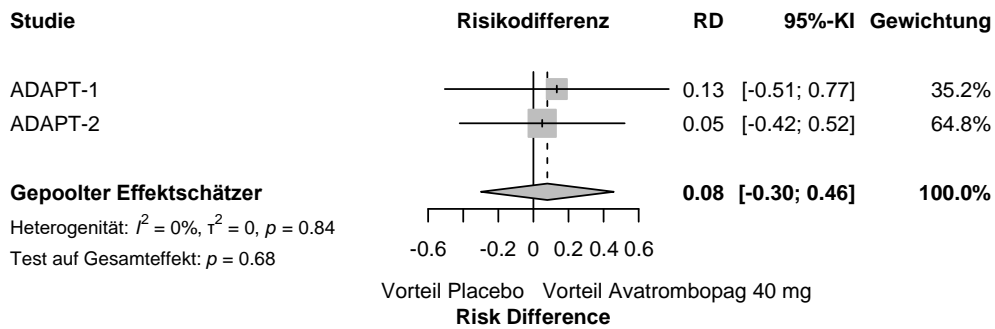
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



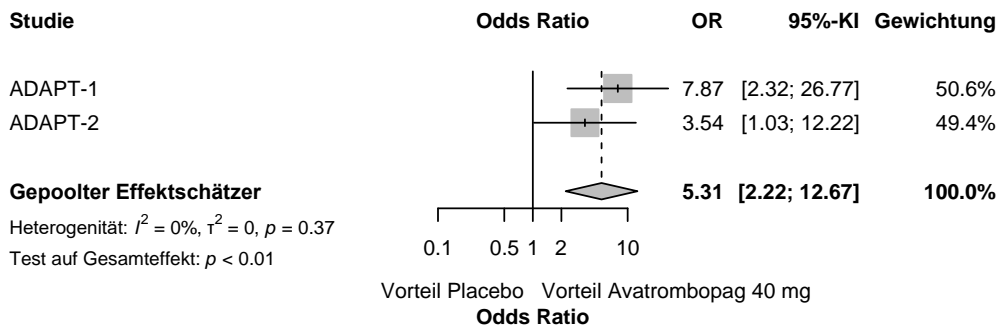
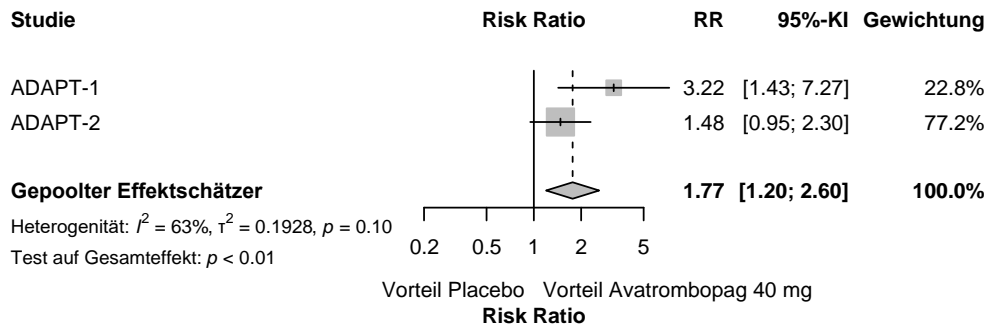
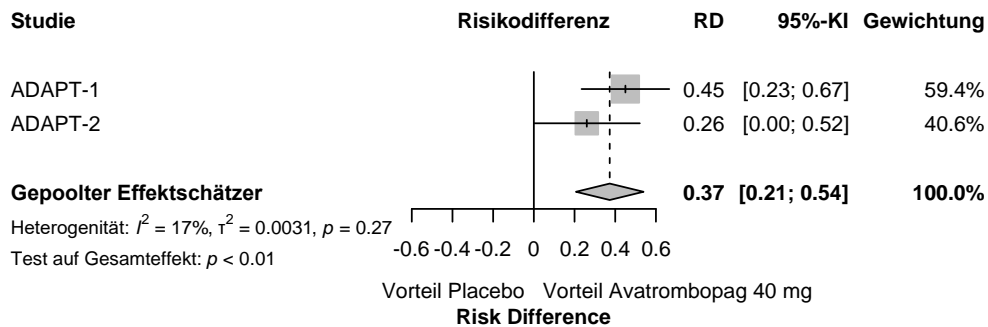
Krankheitsursache: NASH



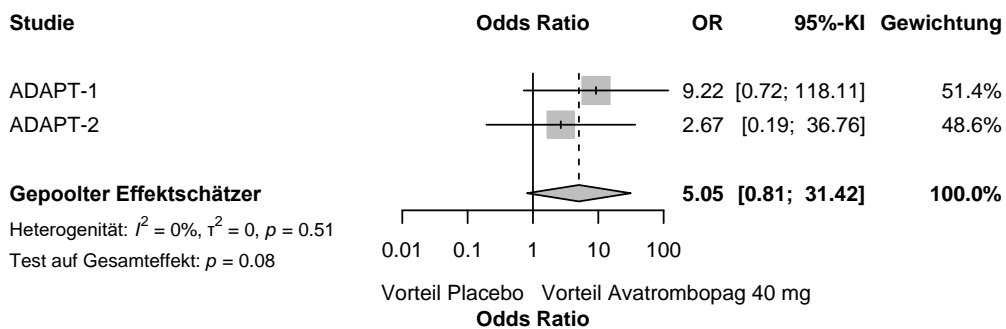
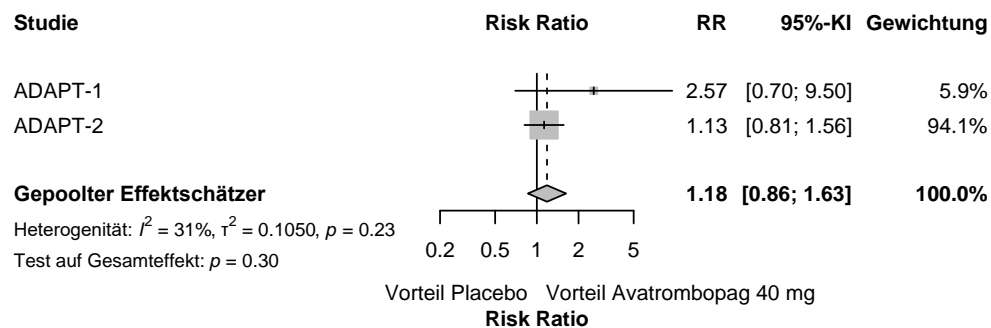
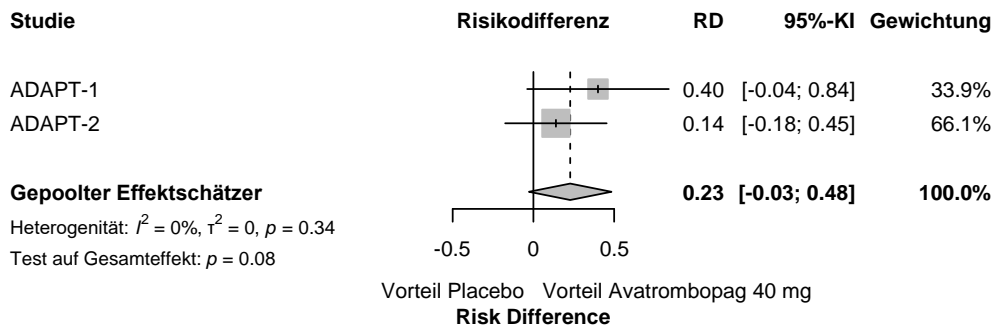
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein

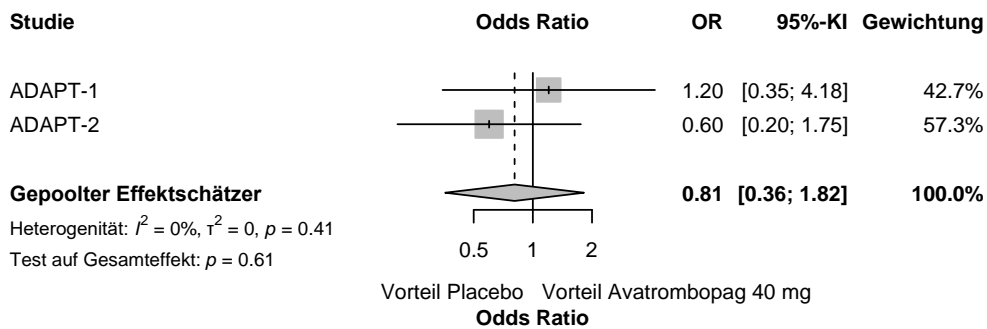
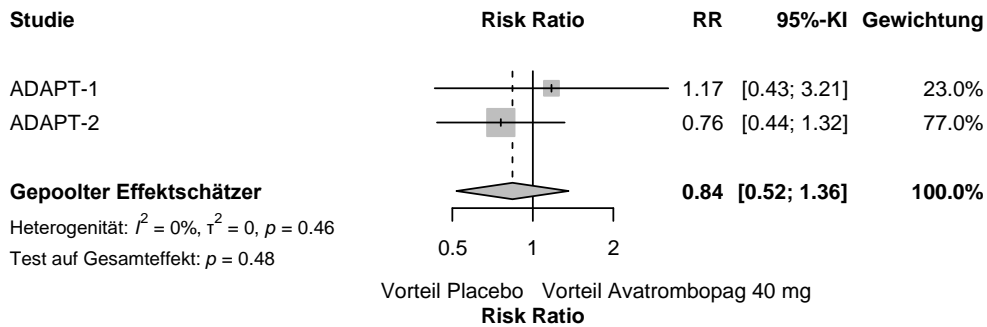
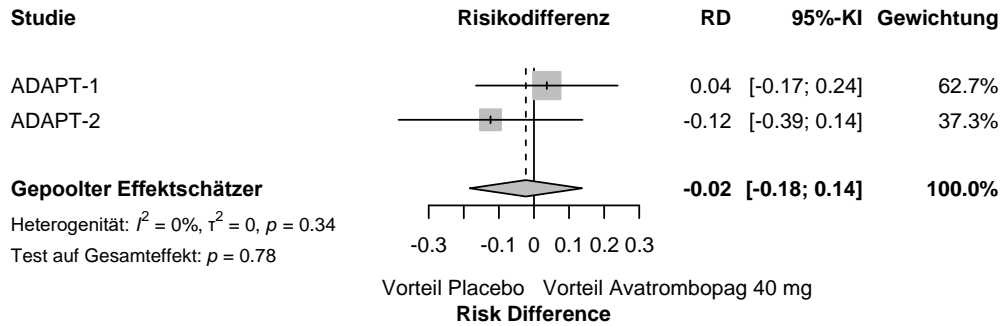


HCC-Status: ja

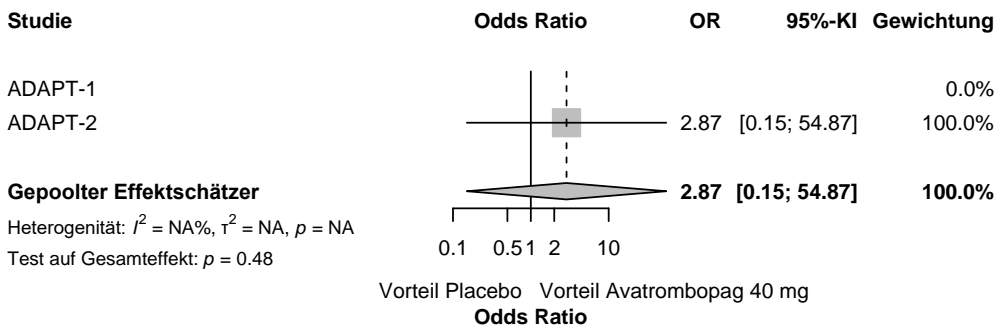
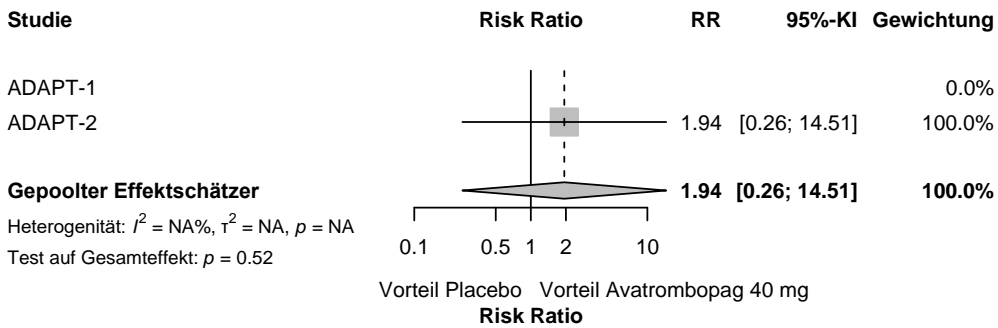
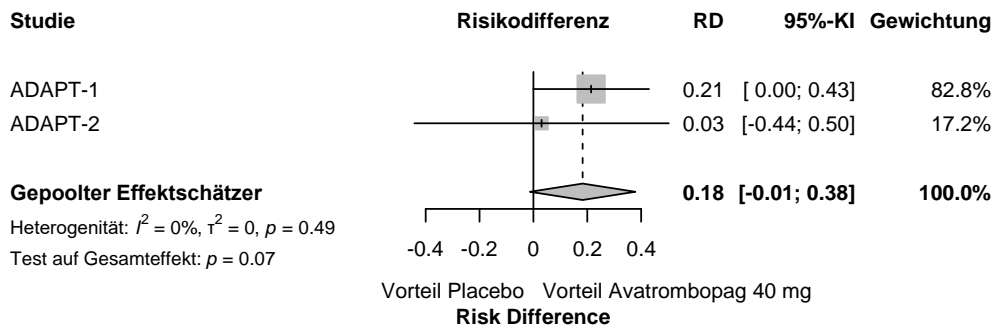


Visite 6, $\geq 50 \times 10^9/L$

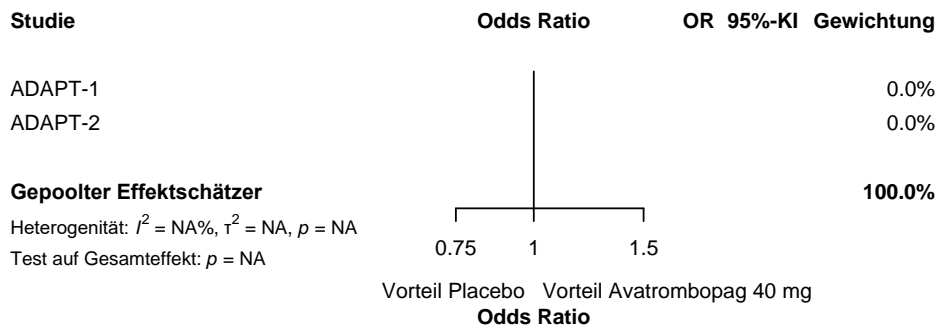
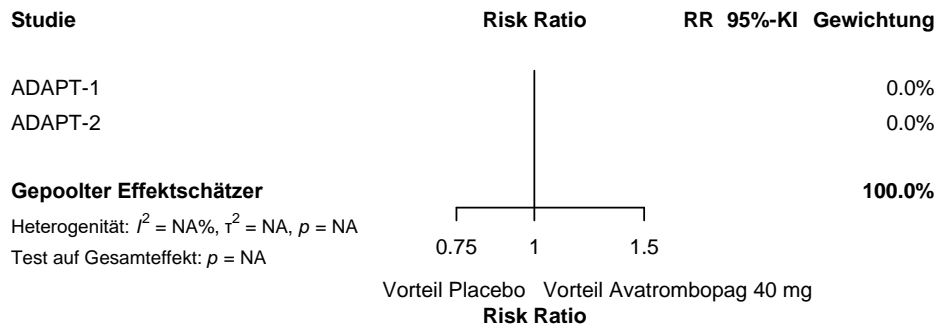
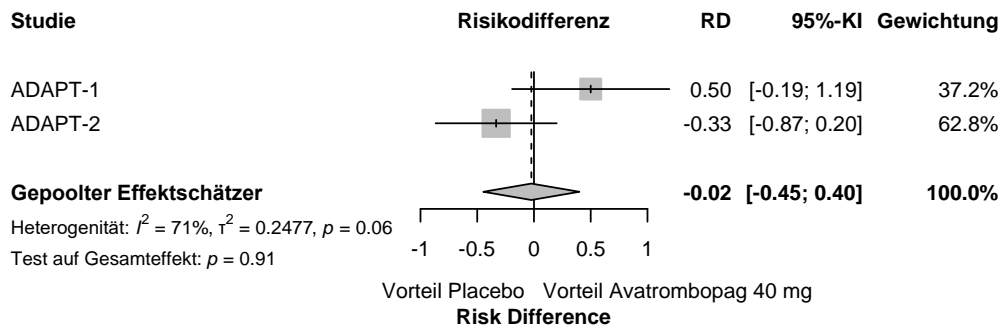
Alter: < 65 Jahre



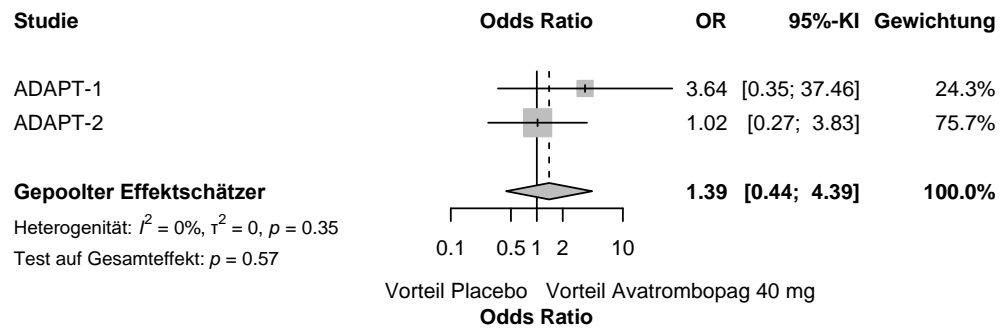
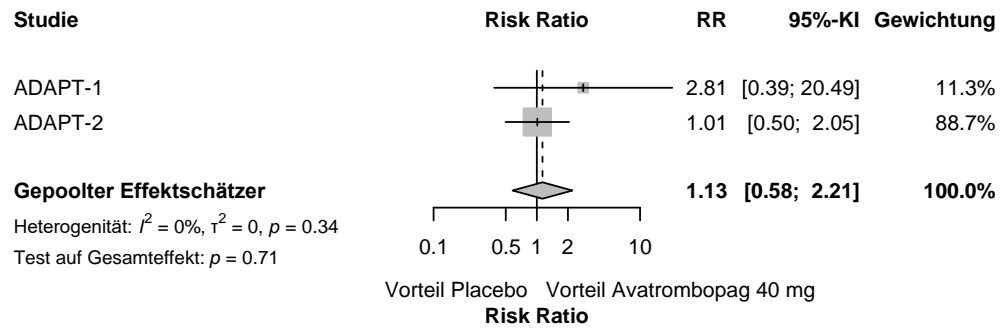
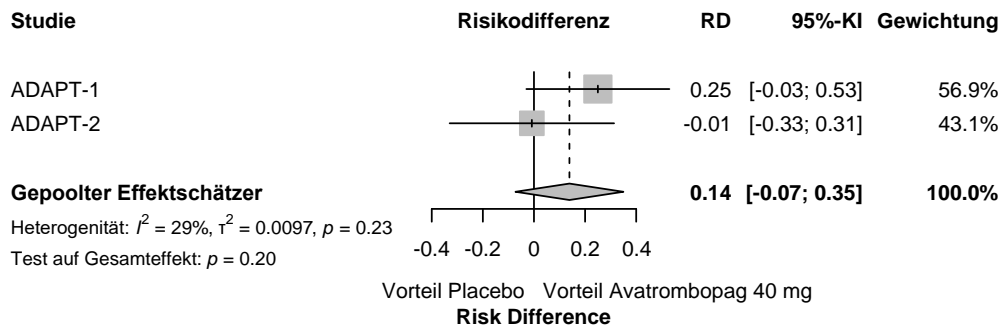
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



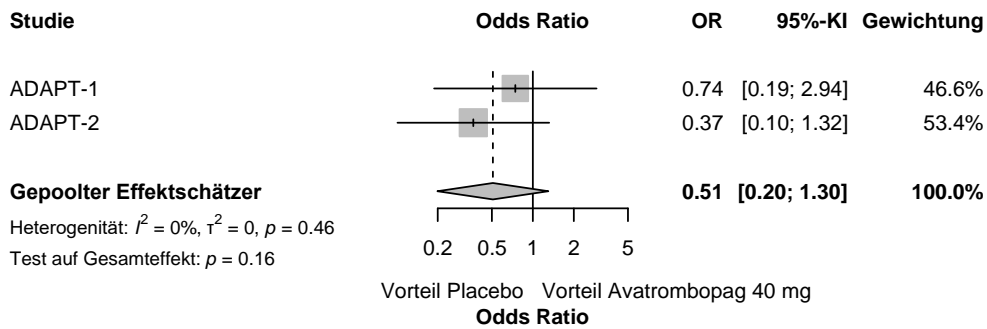
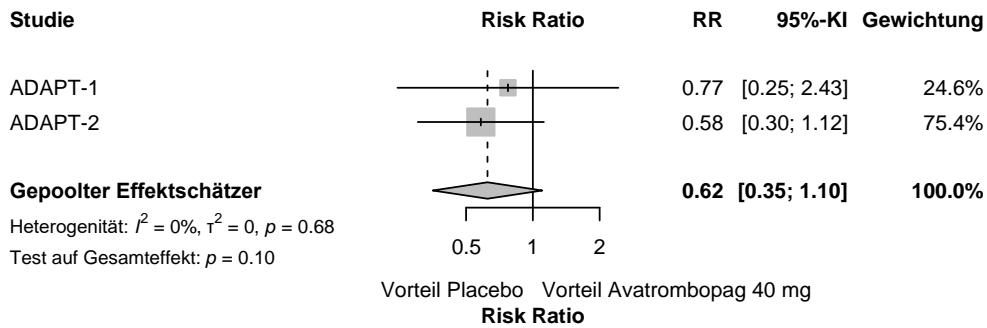
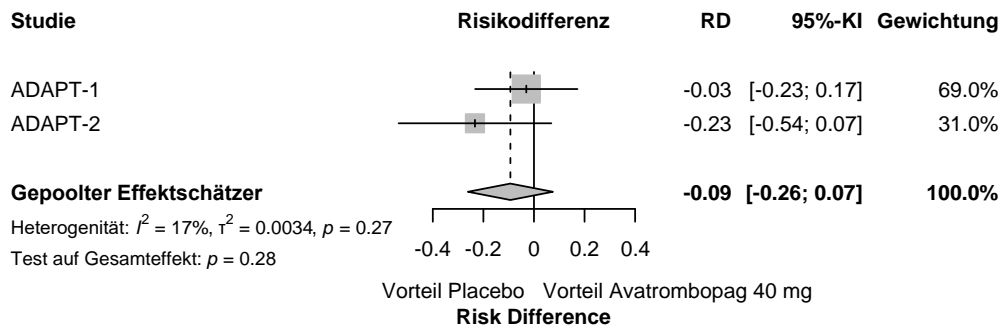
Alter: ≥ 75 Jahre



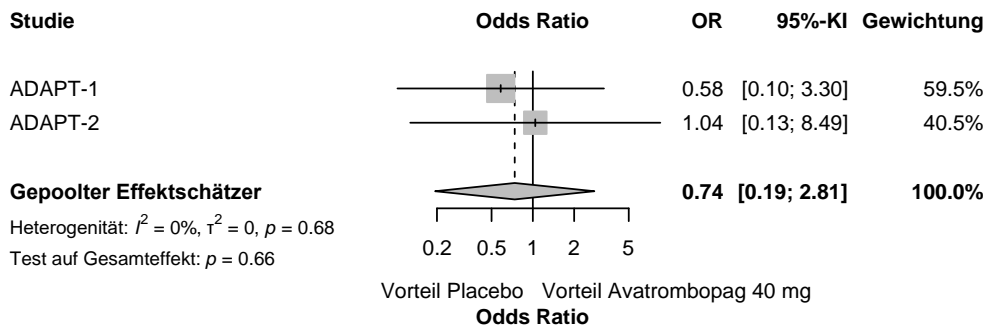
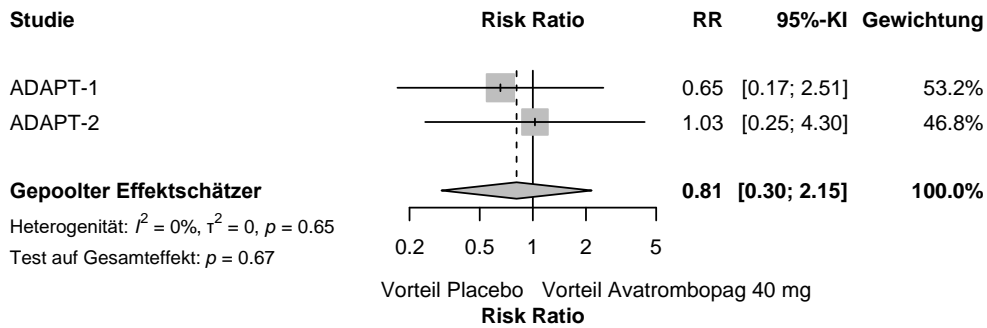
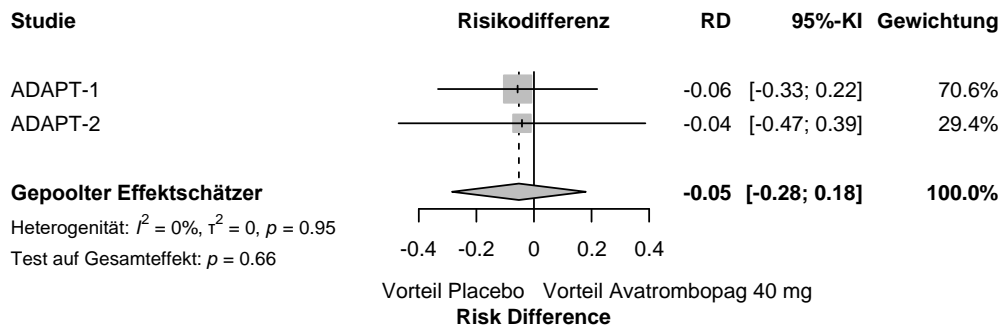
Geschlecht: weiblich



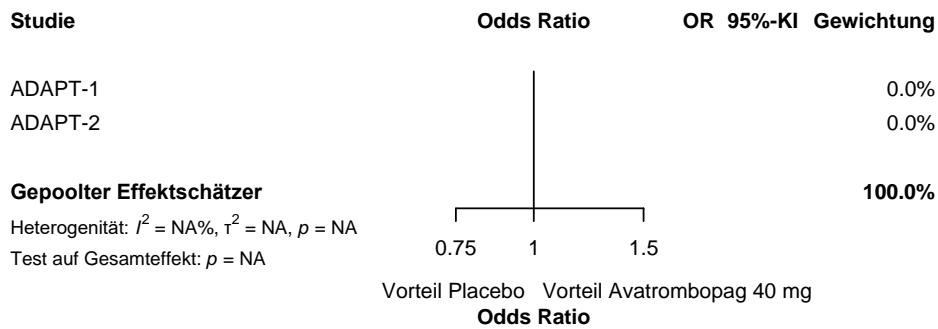
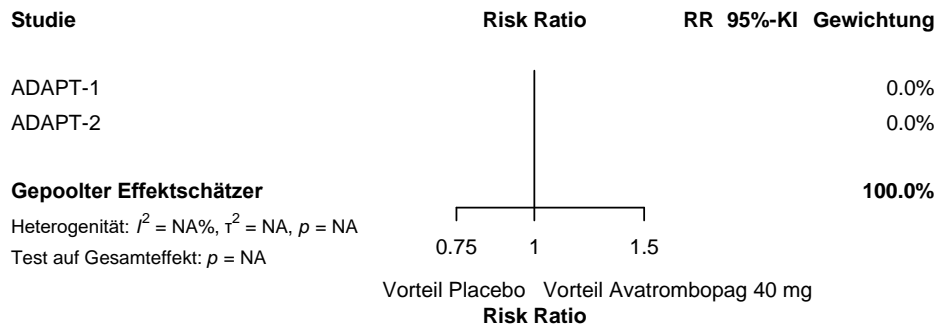
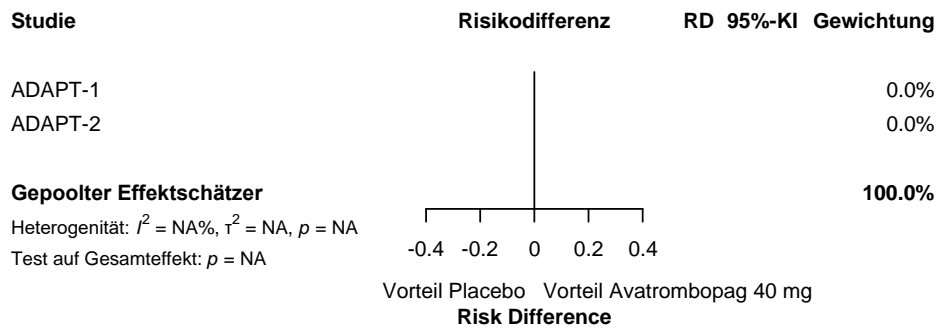
Geschlecht: männlich



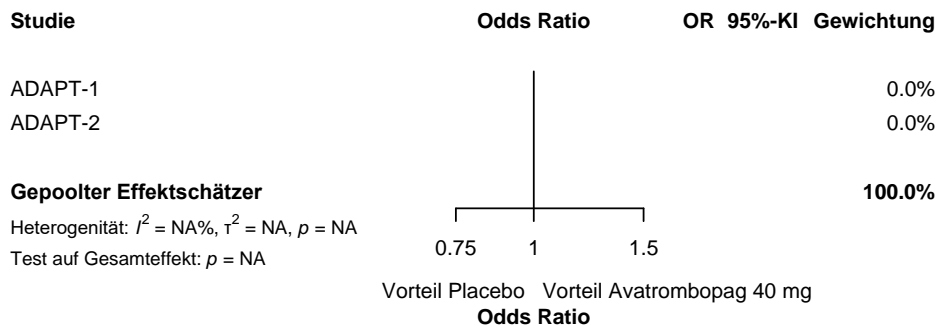
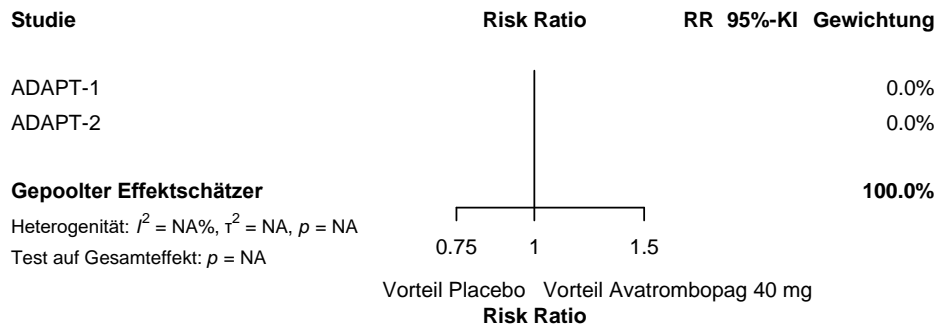
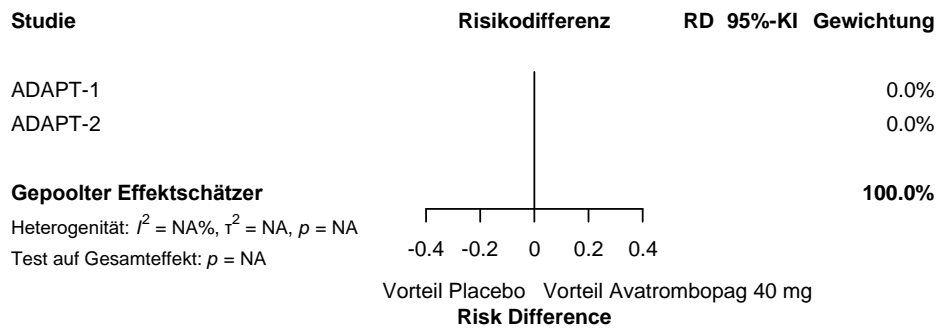
Ethnie: asiatisch



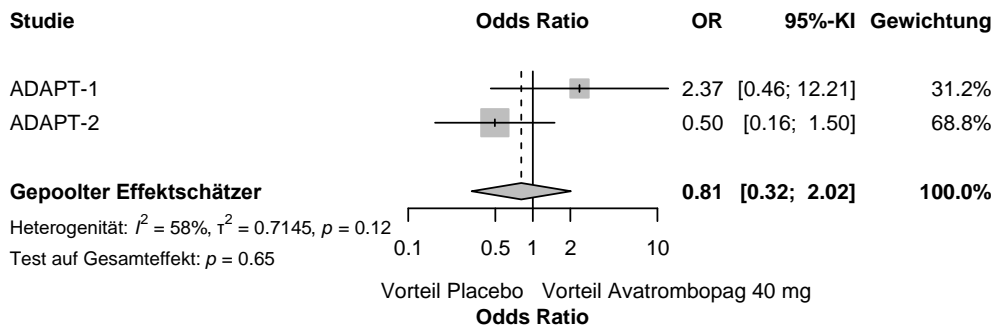
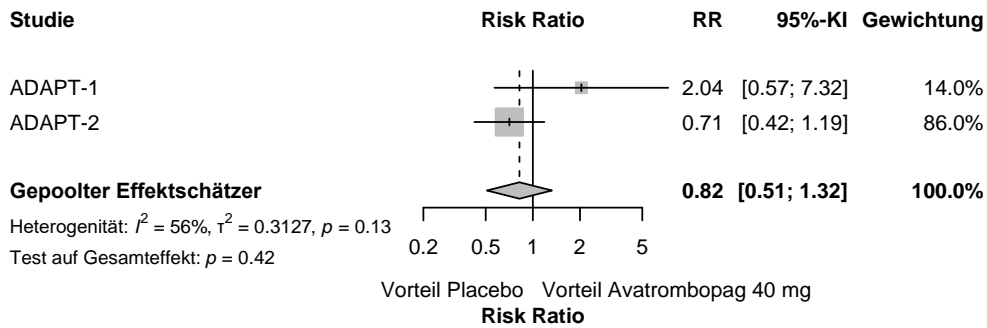
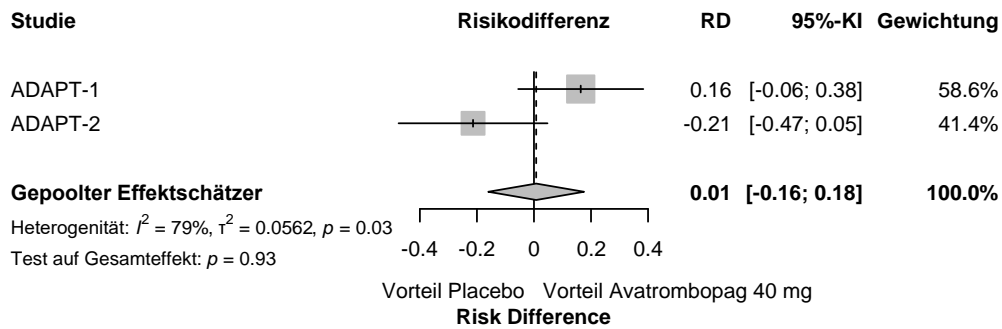
Ethnie: schwarz



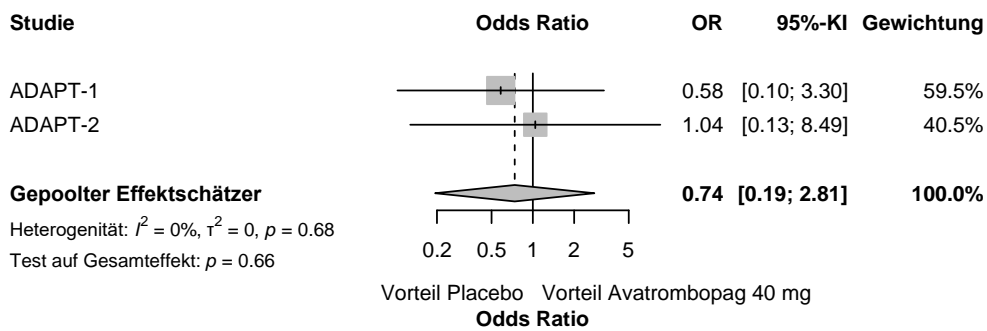
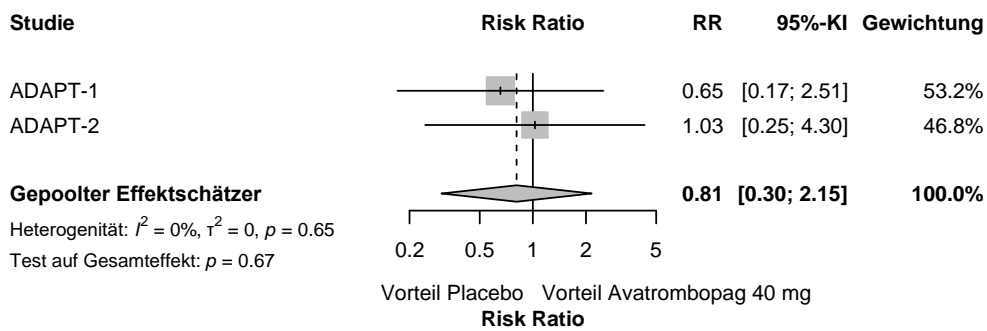
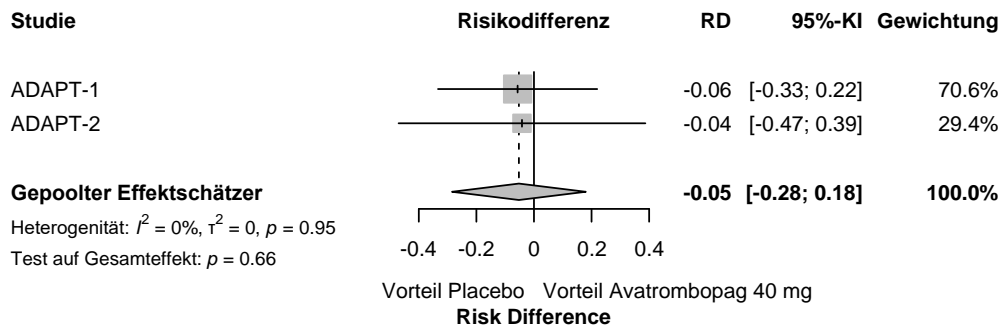
Ethnie: andere



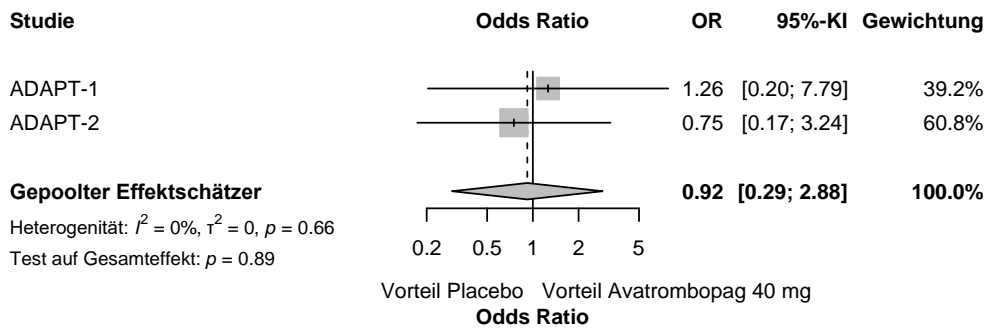
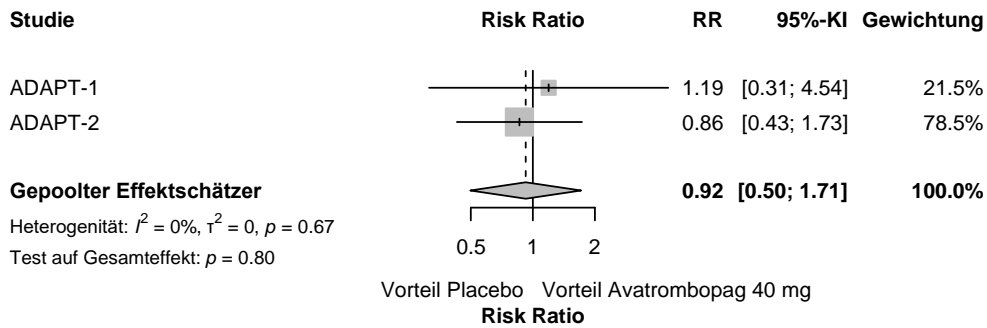
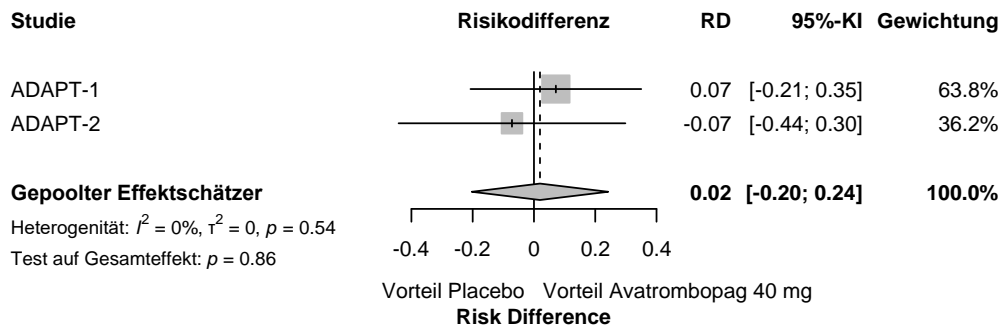
Ethnie: weiß



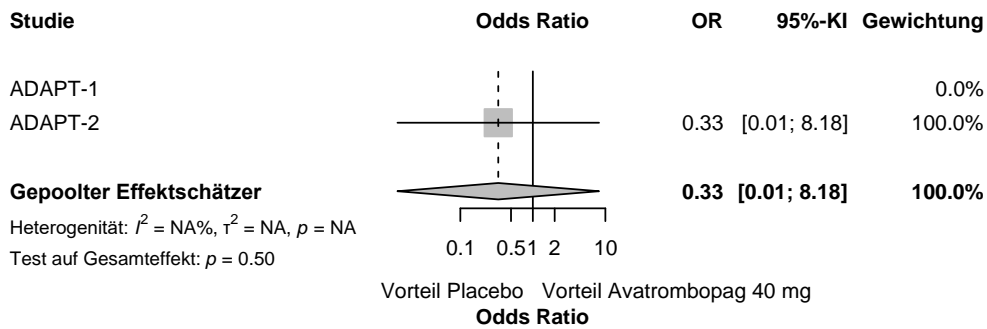
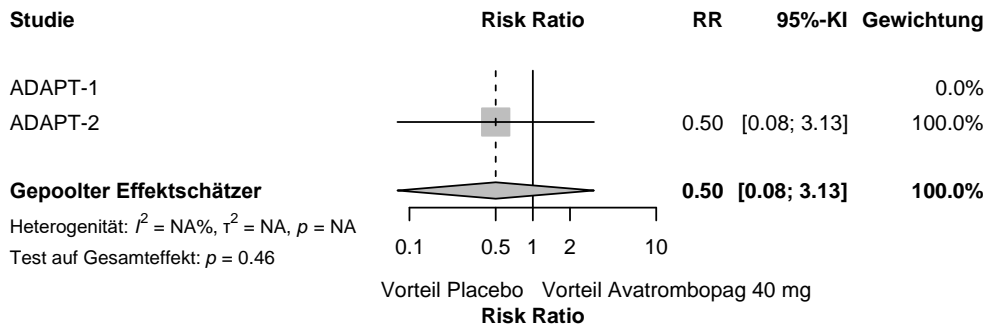
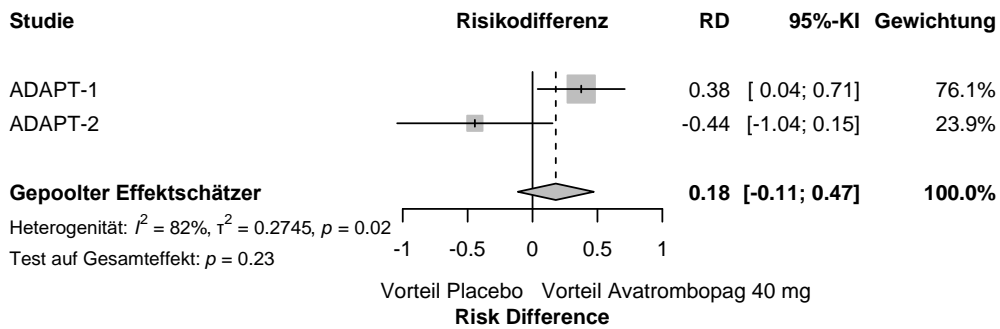
Region: Ostasien



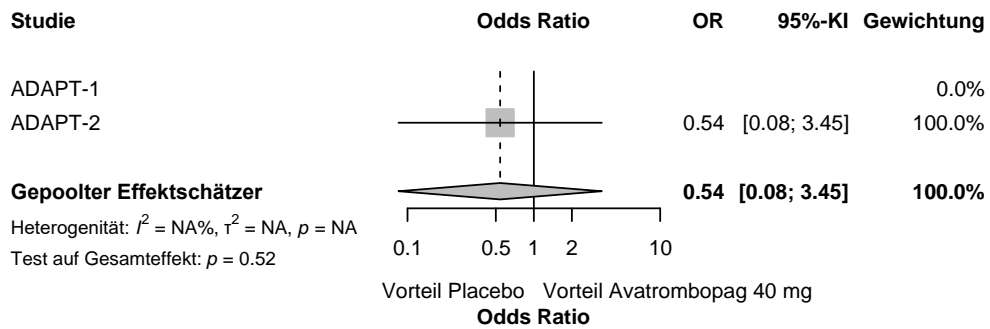
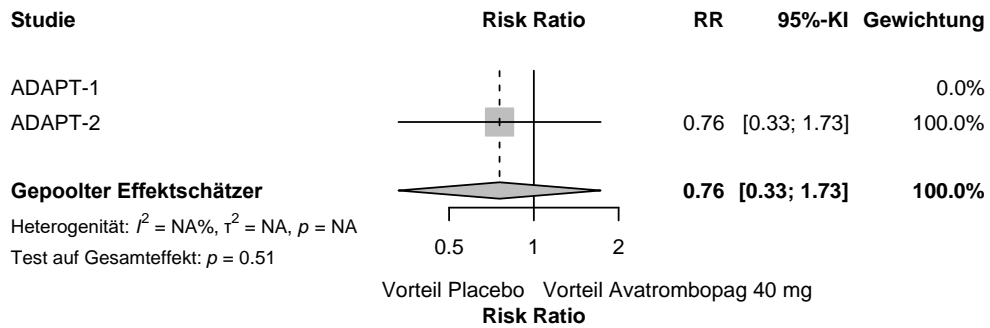
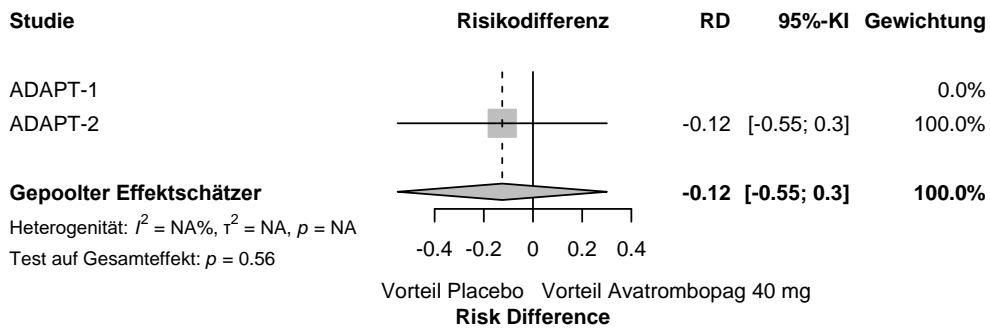
Region: Europa



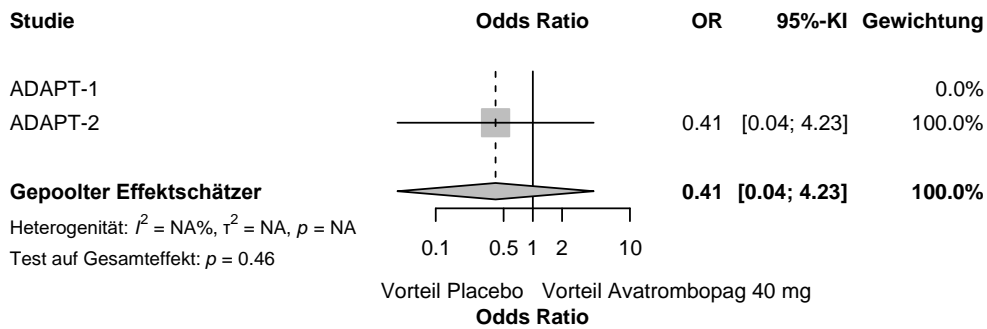
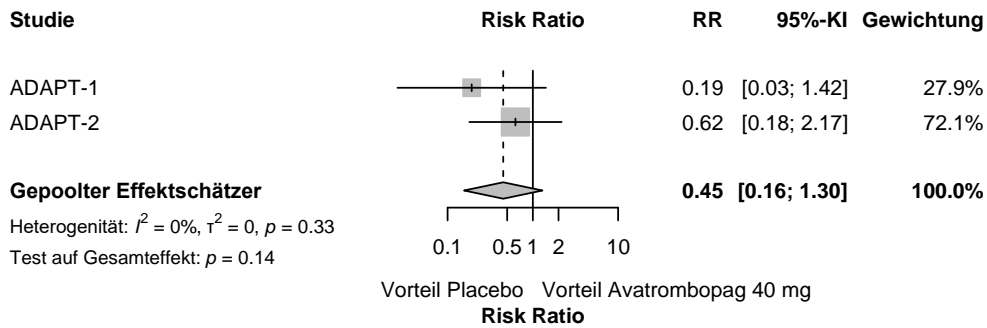
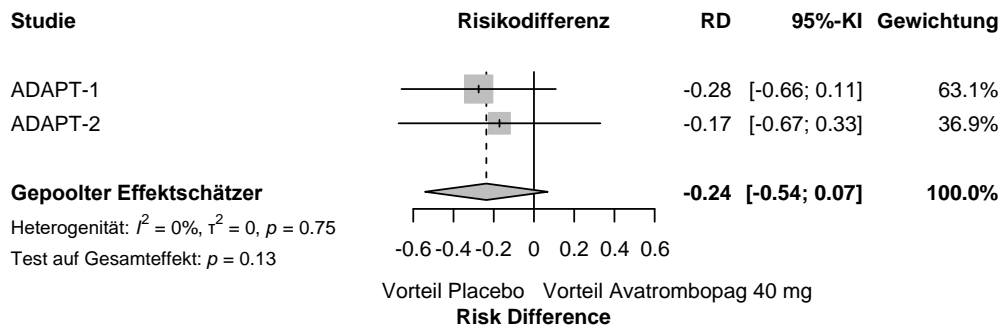
Region: Nordamerika



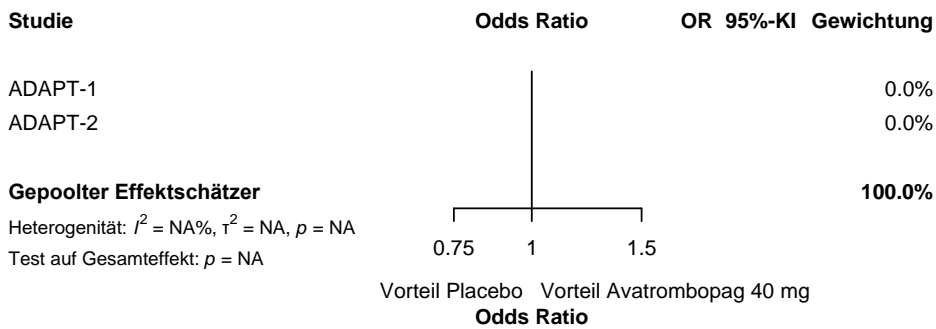
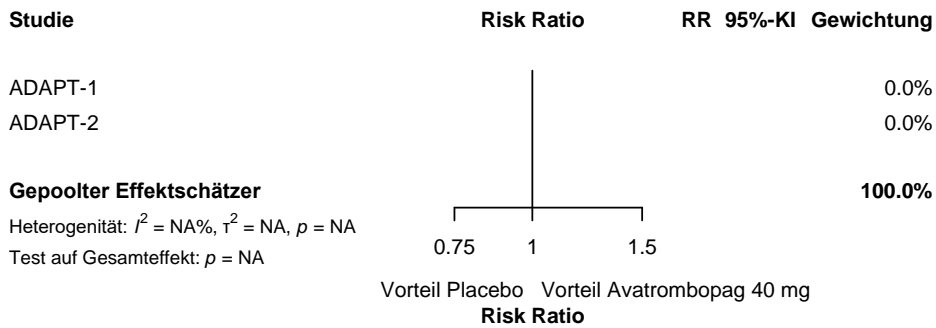
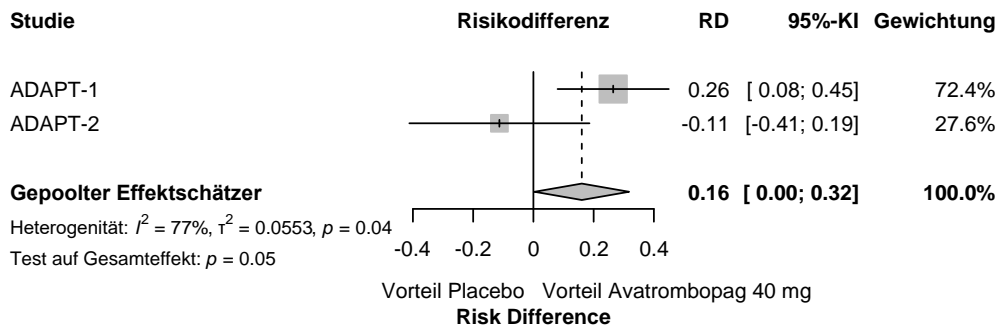
Region: Rest der Welt



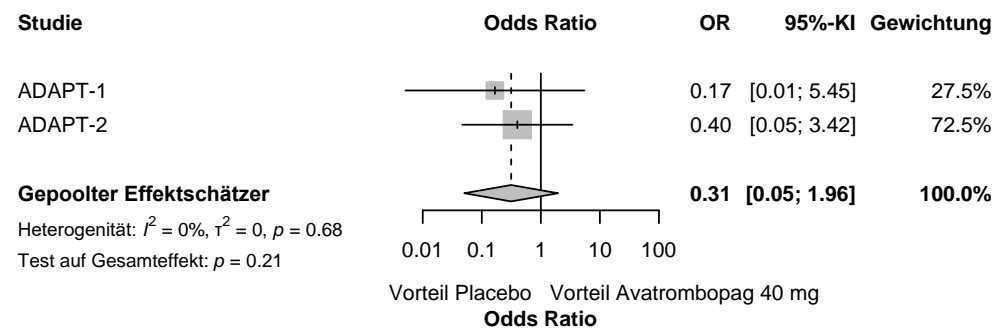
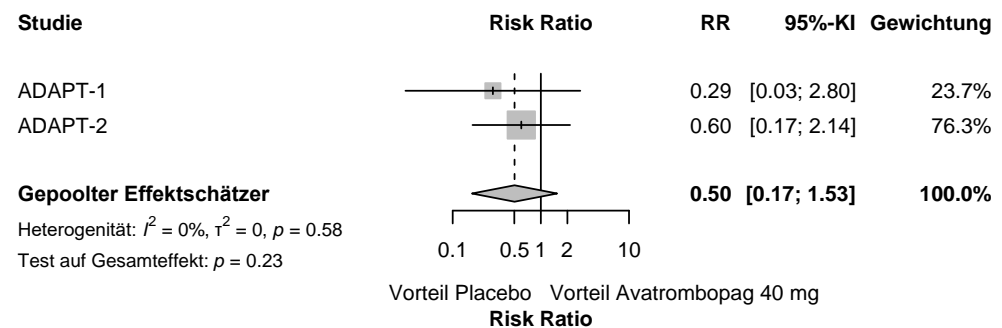
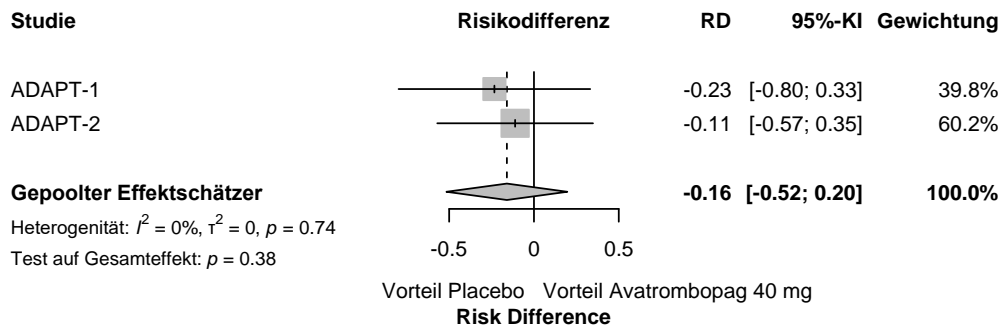
Blutungsrisiko: hoch



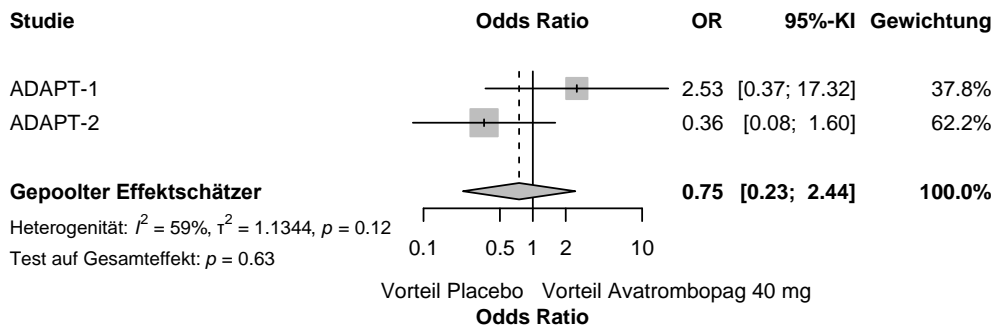
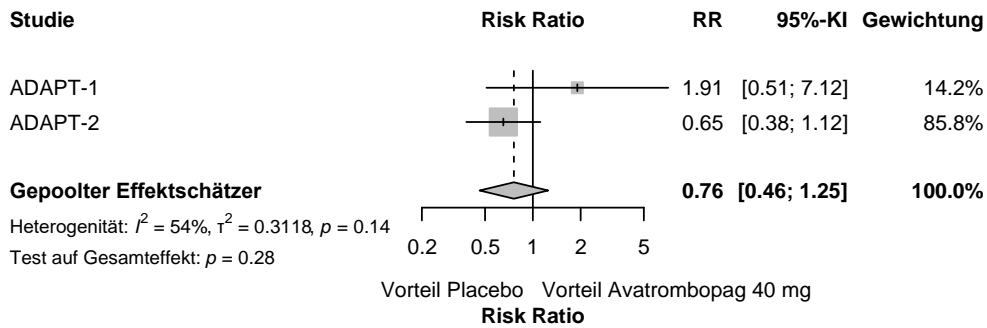
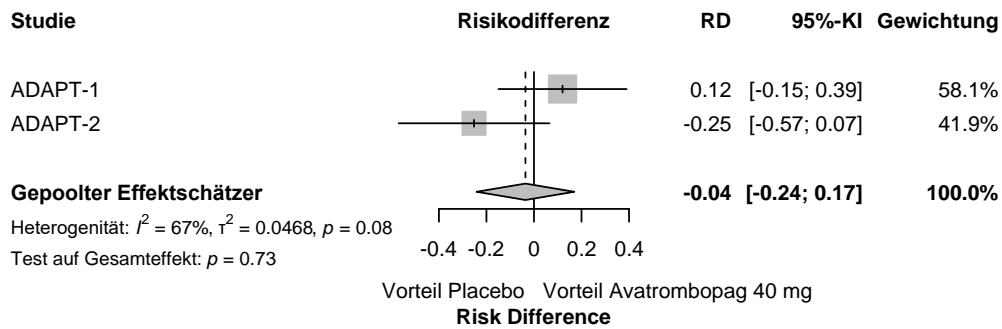
Blutungsrisiko: niedrig



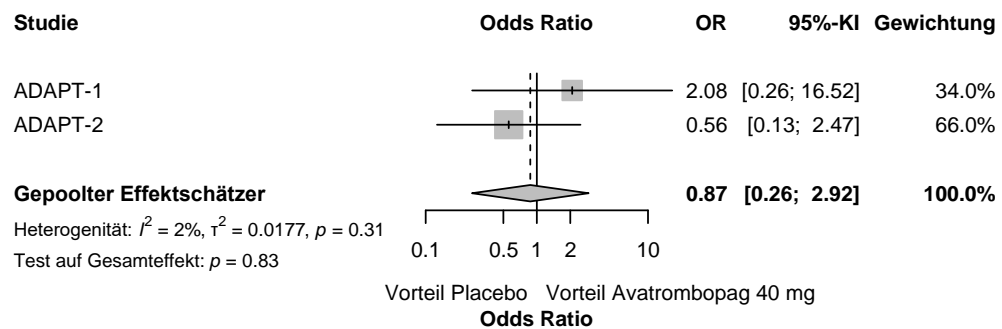
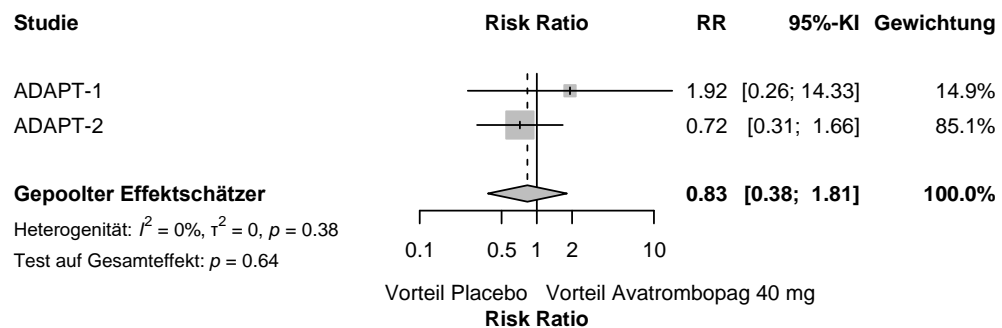
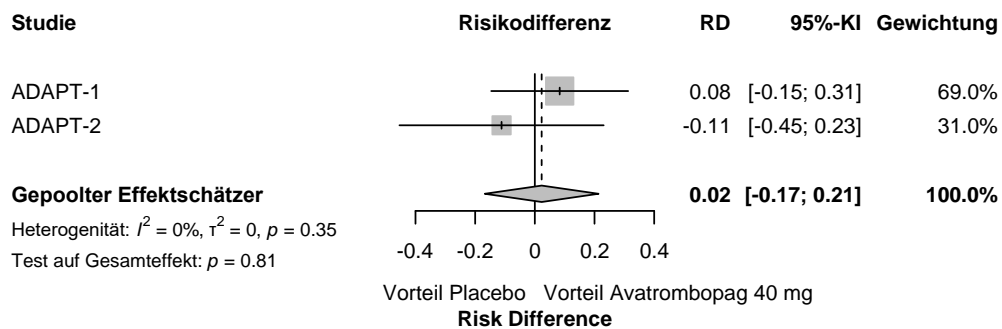
Blutungsrisiko: mittel



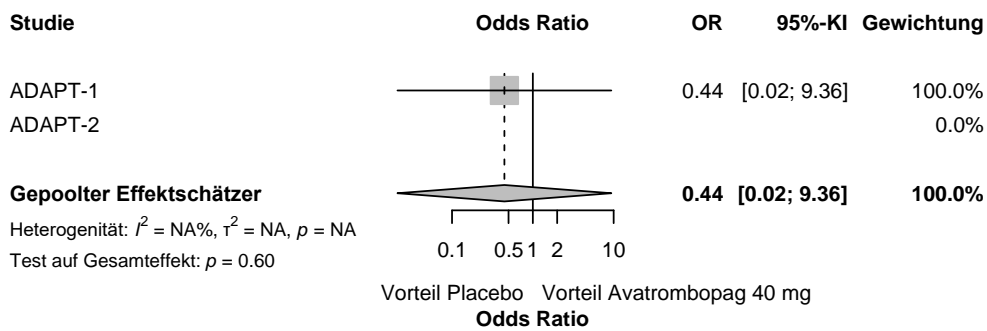
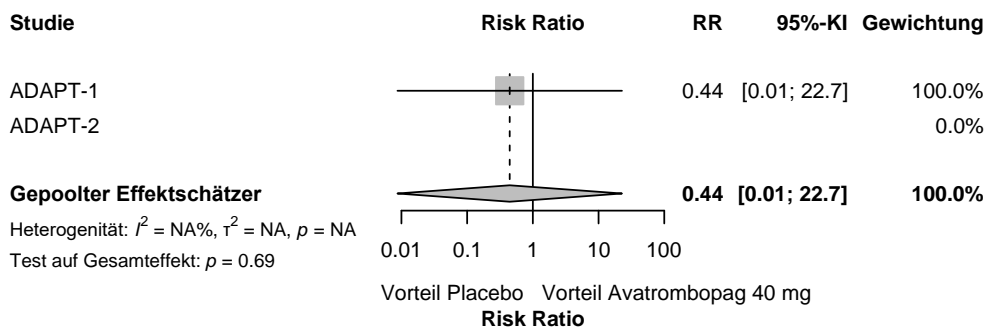
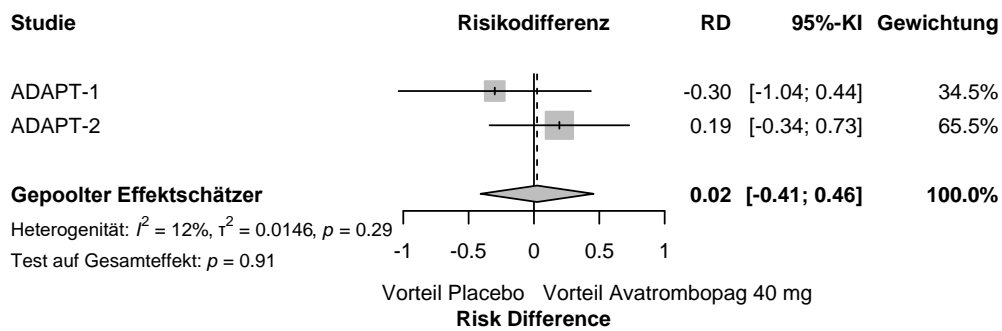
MELD-Score: < 10



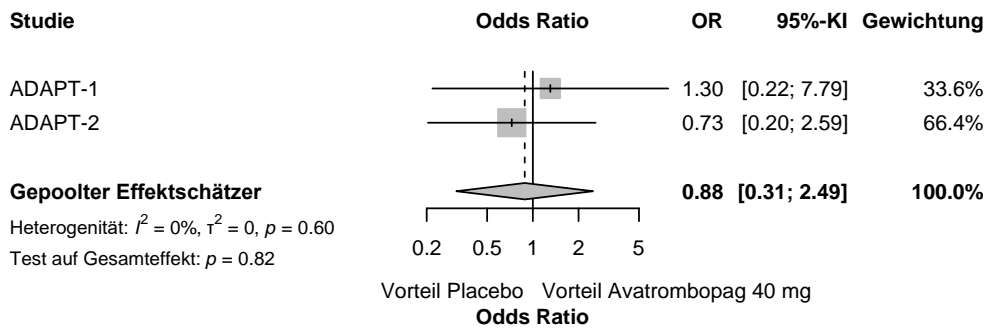
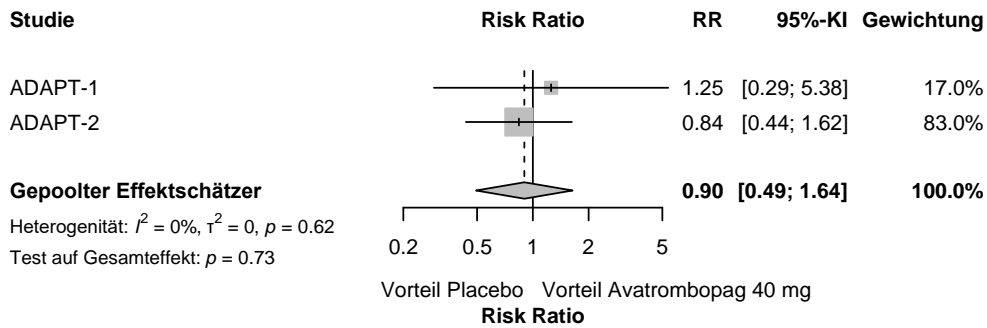
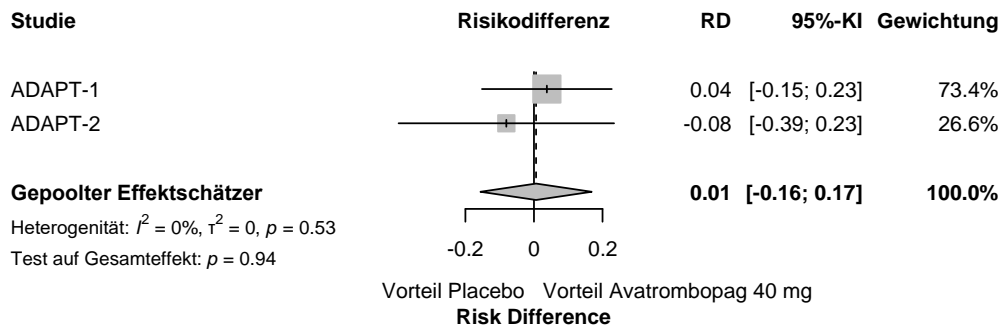
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



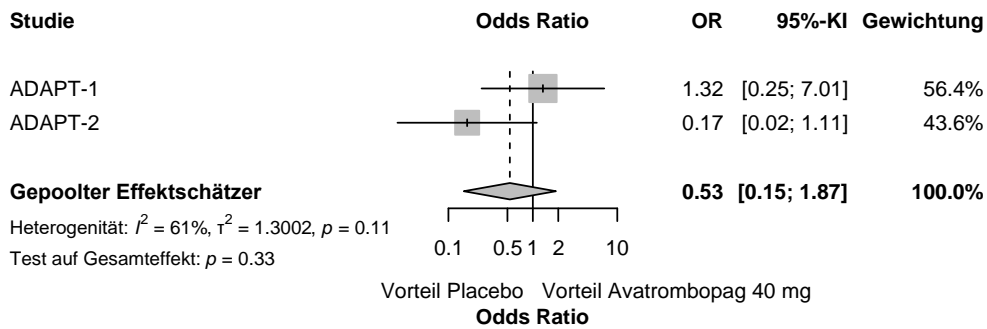
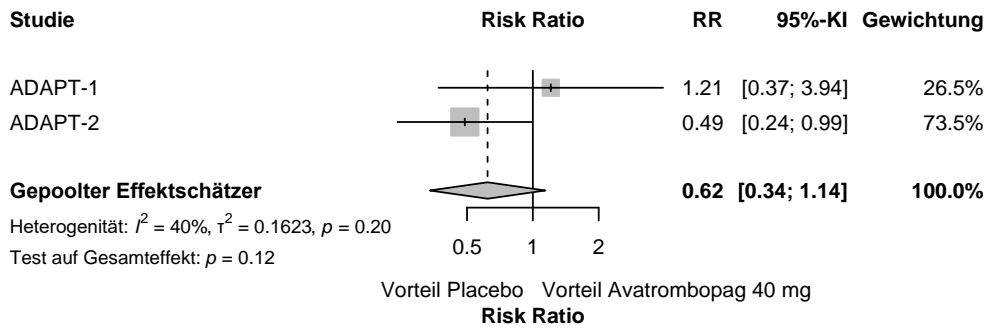
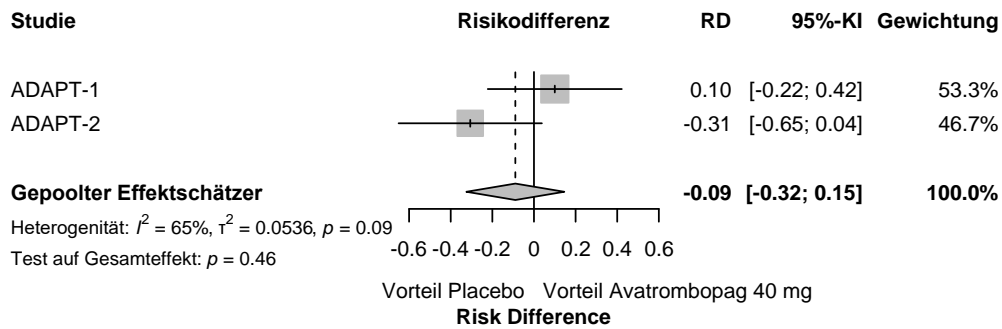
MELD-Score: > 14



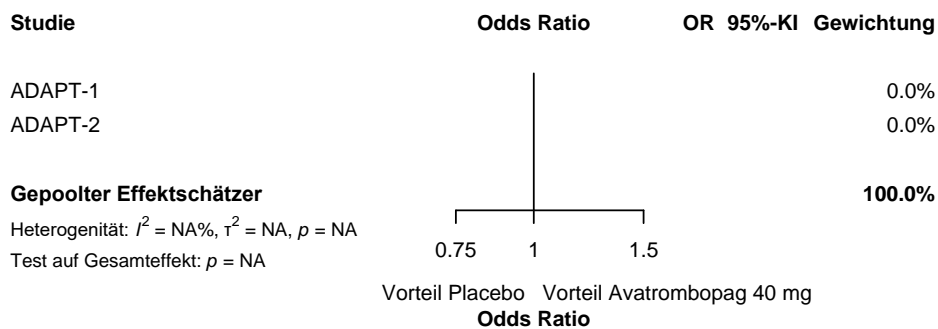
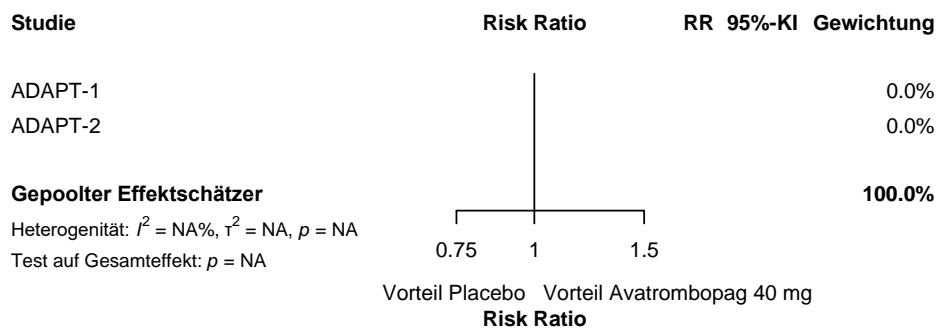
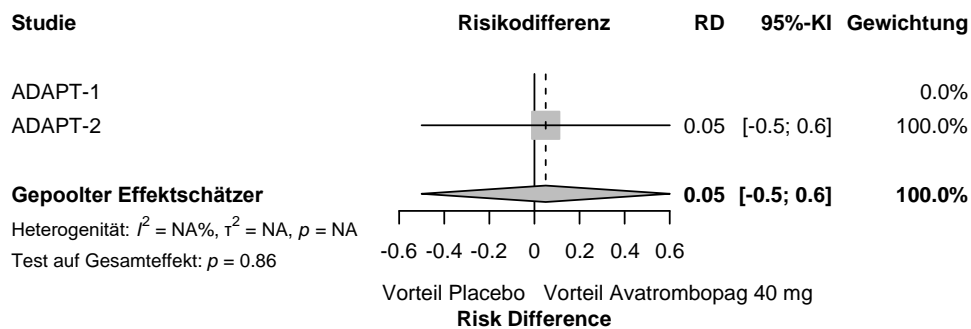
CTP-Stadium: A



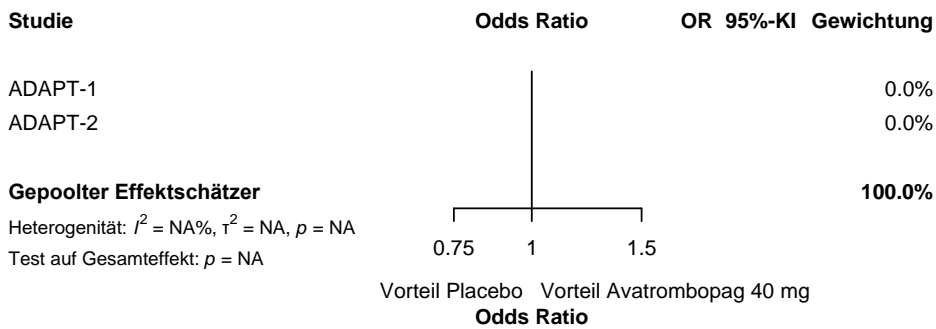
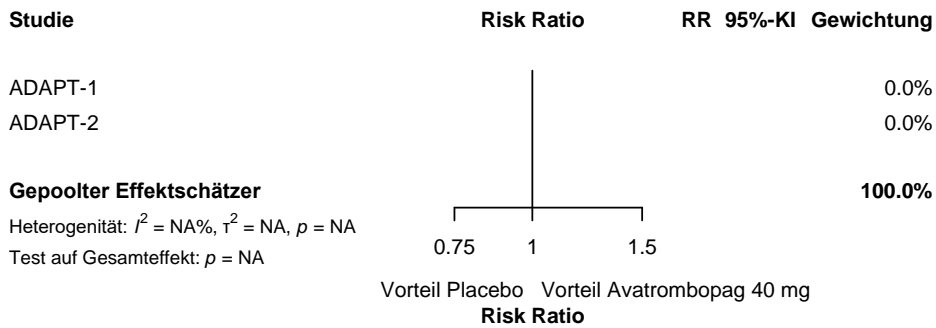
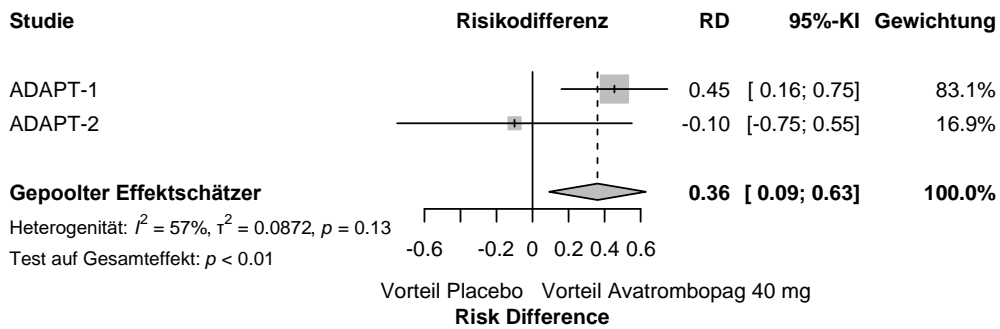
CTP-Stadium: B



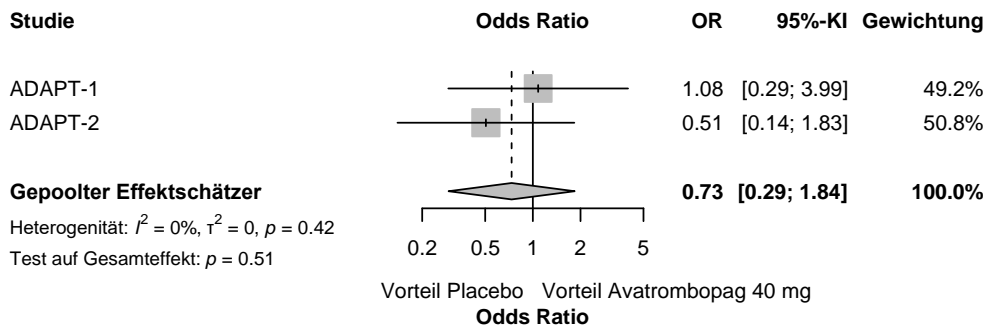
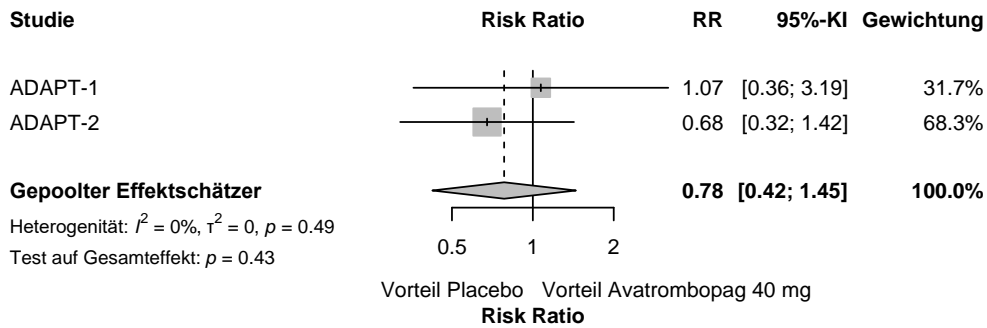
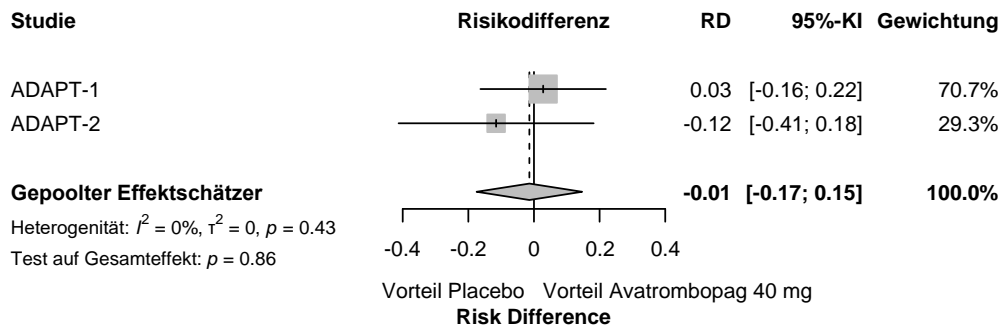
CTP-Stadium: C



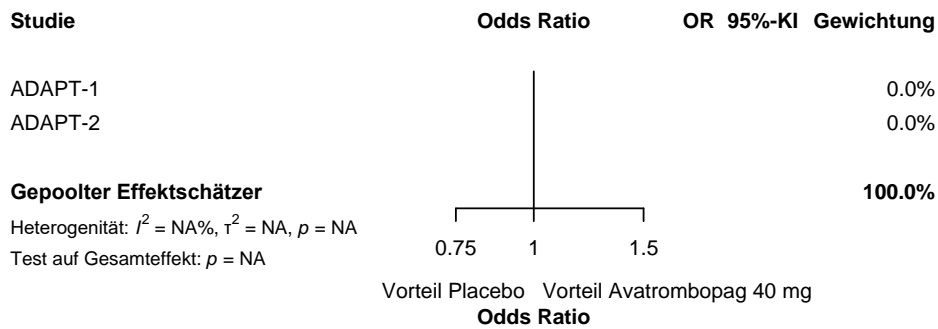
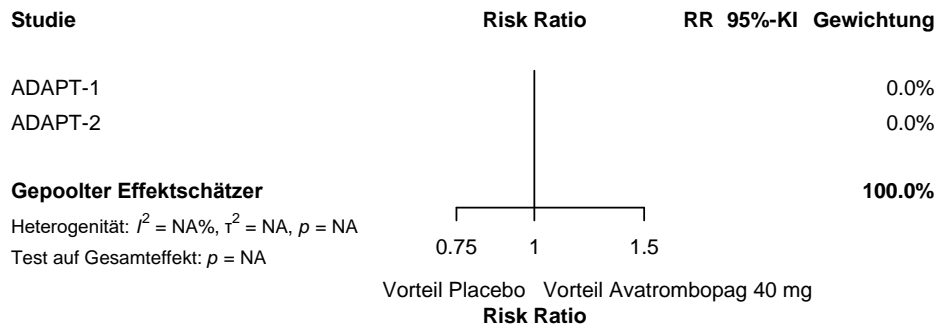
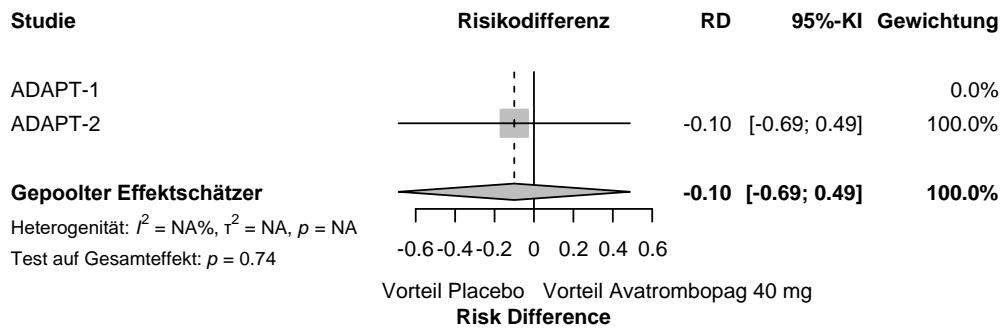
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



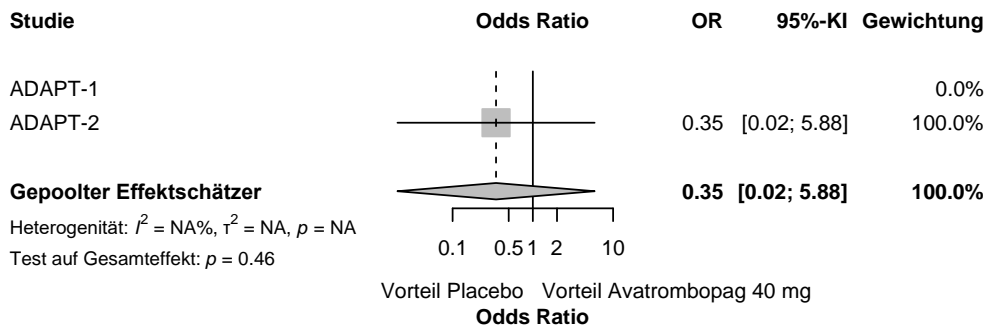
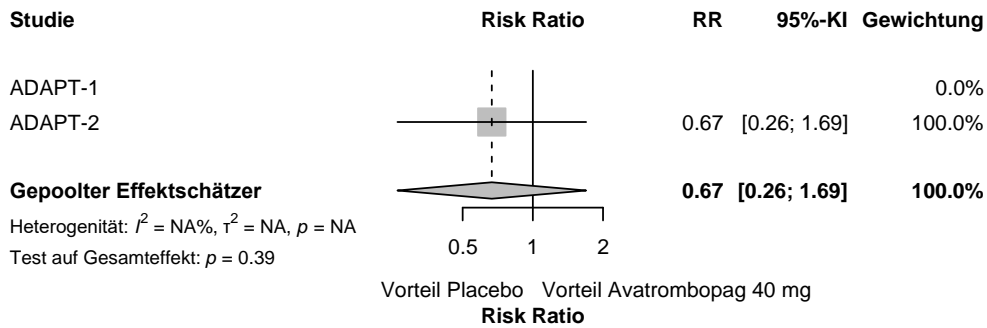
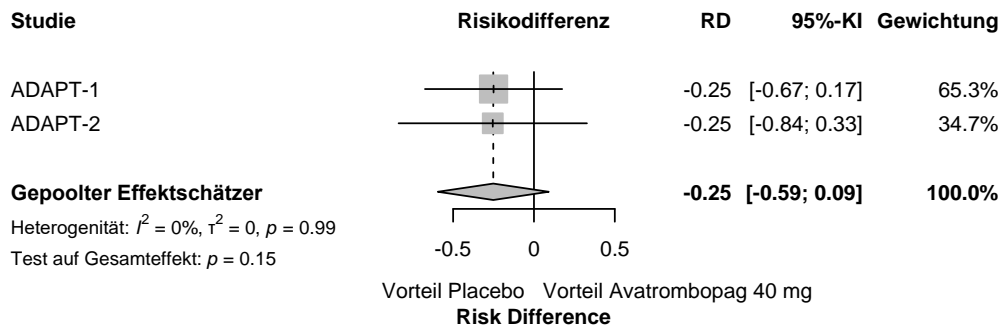
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



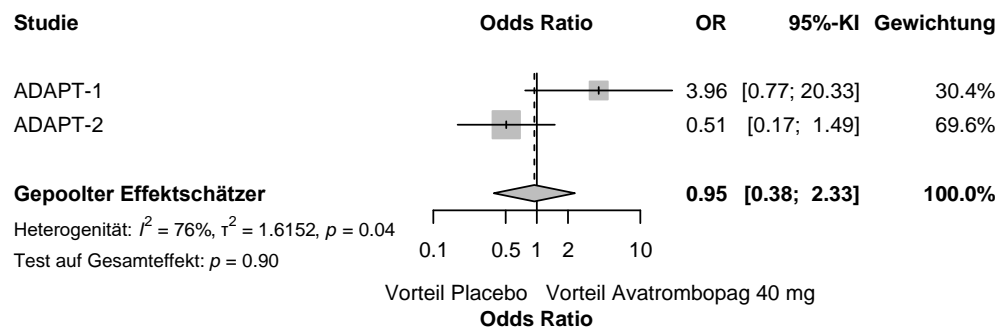
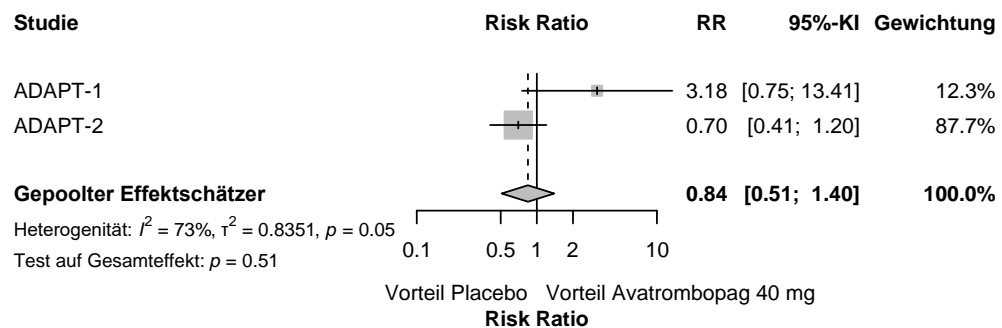
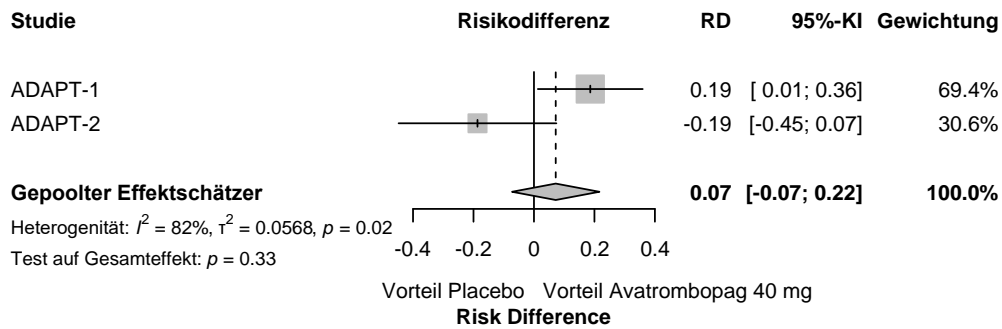
Krankheitsursache: NASH



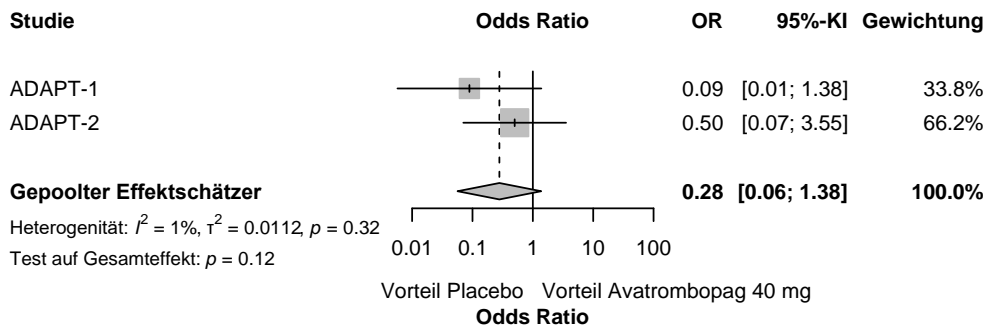
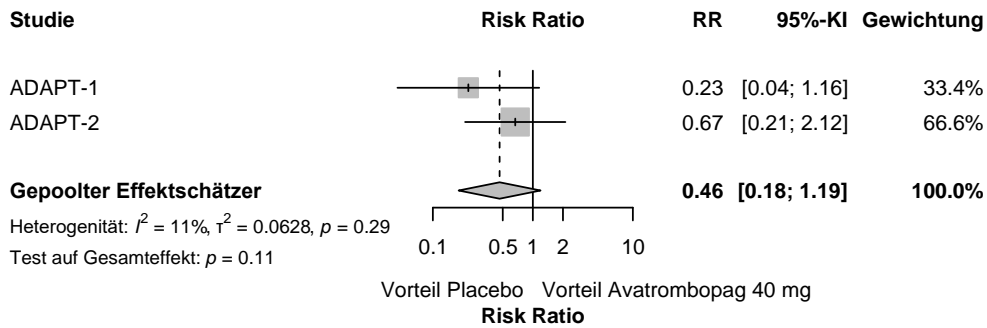
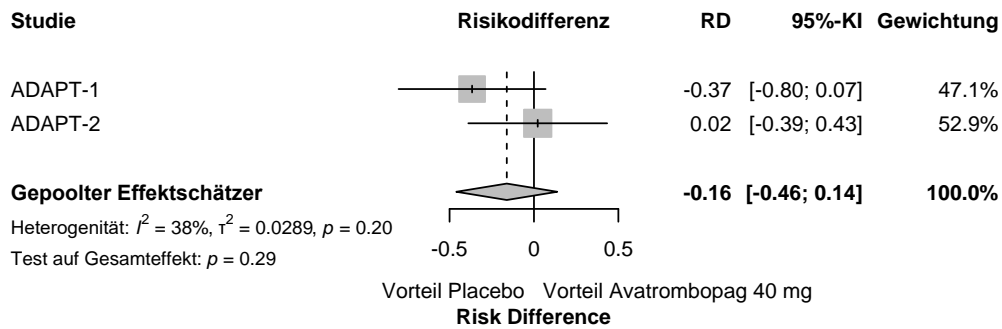
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein

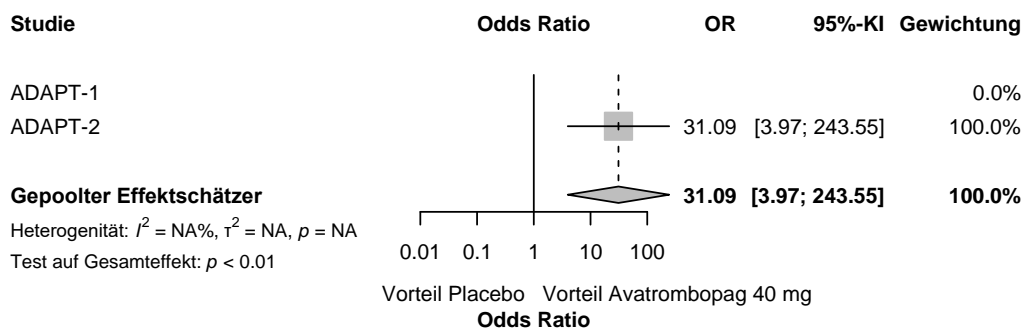
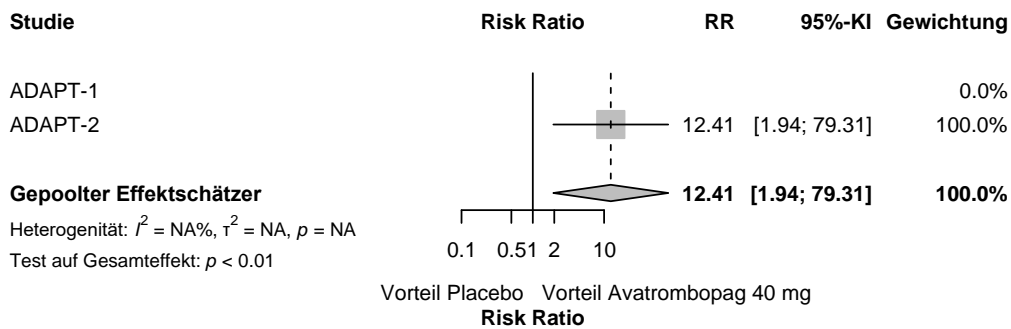
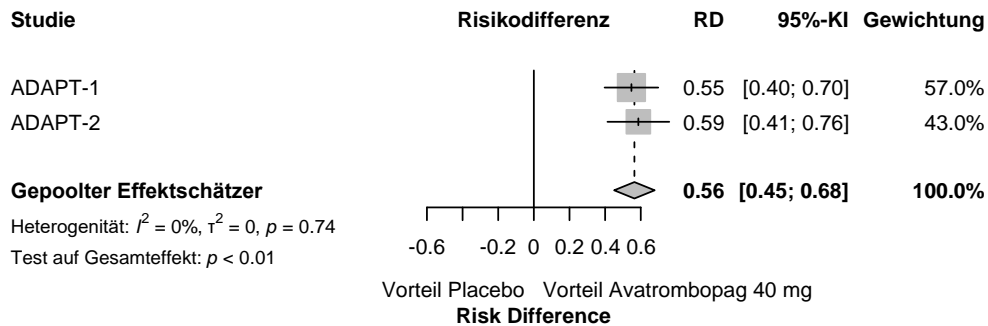


HCC-Status: ja

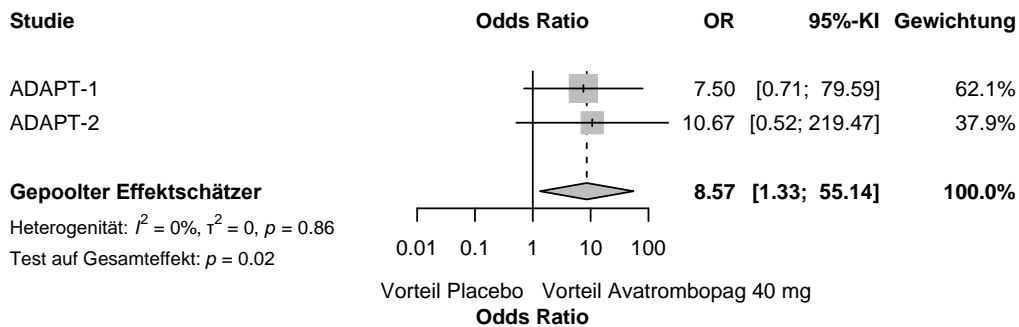
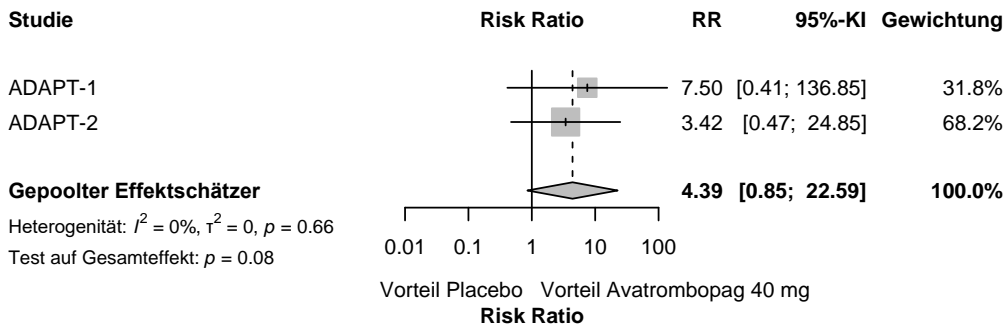
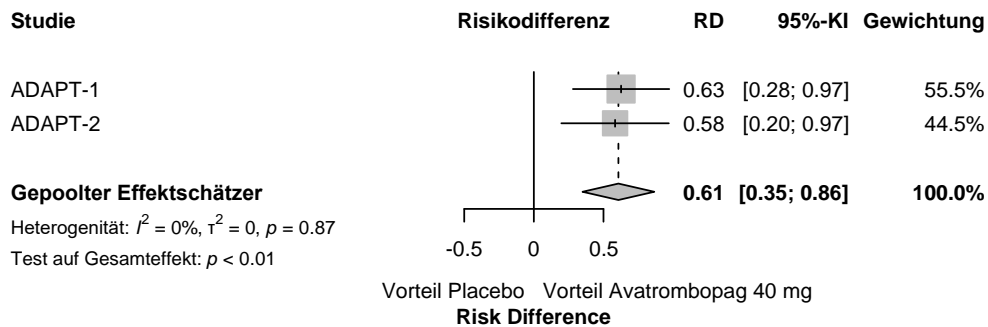


Visite 4, $\geq 75 \times 10^9/L$

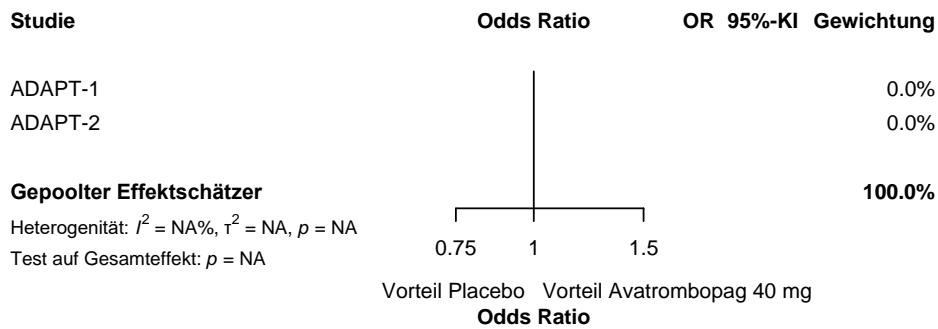
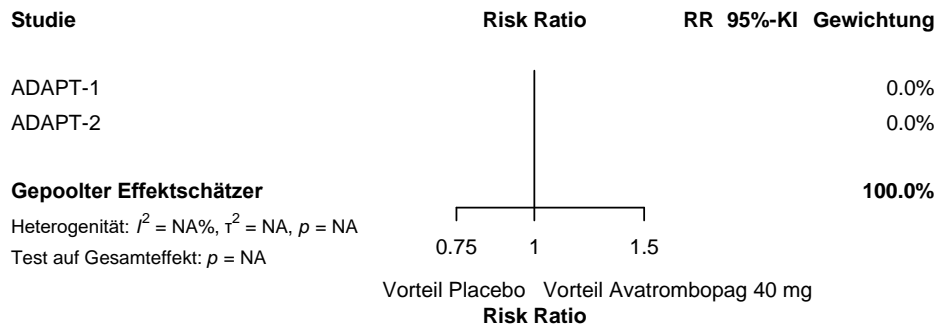
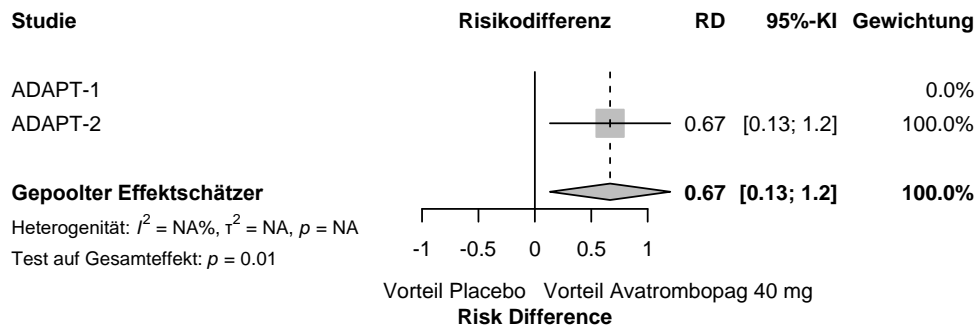
Alter: < 65 Jahre



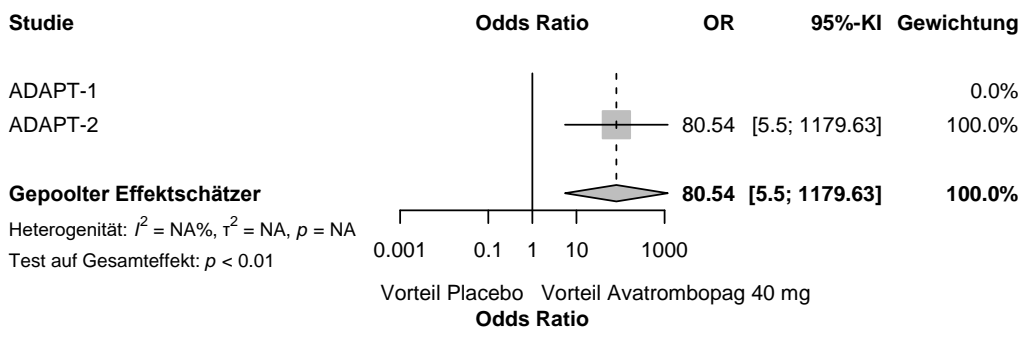
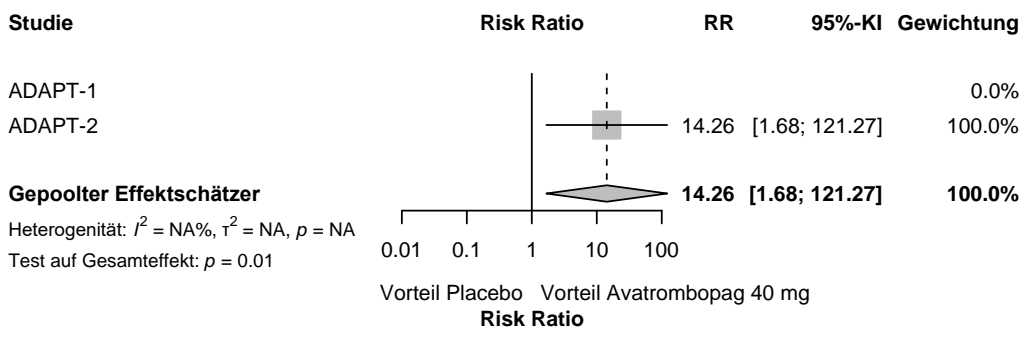
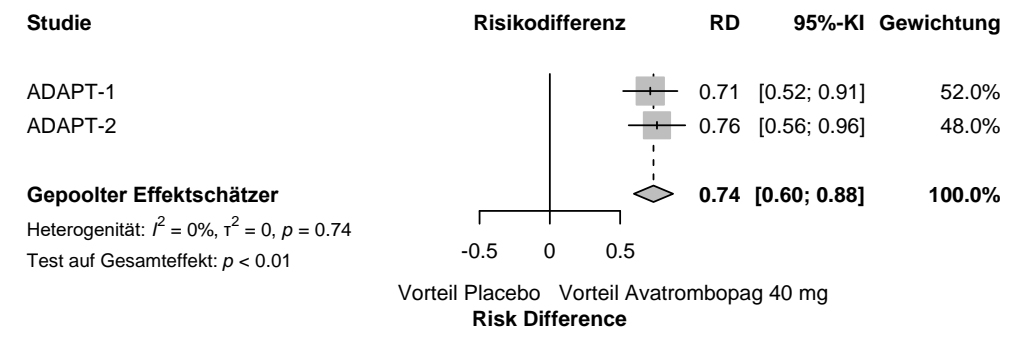
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



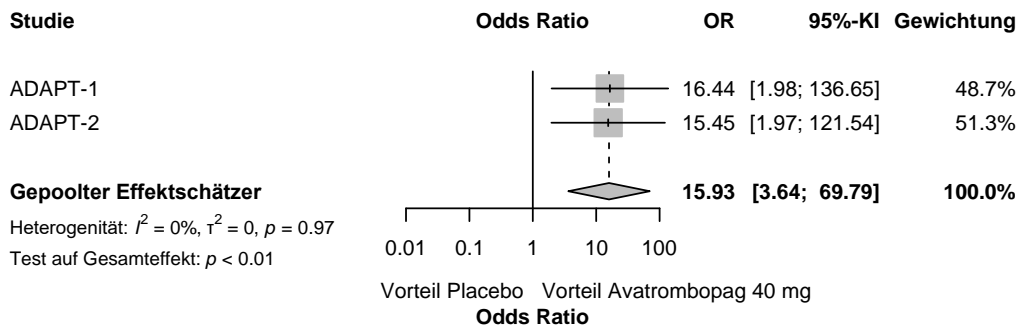
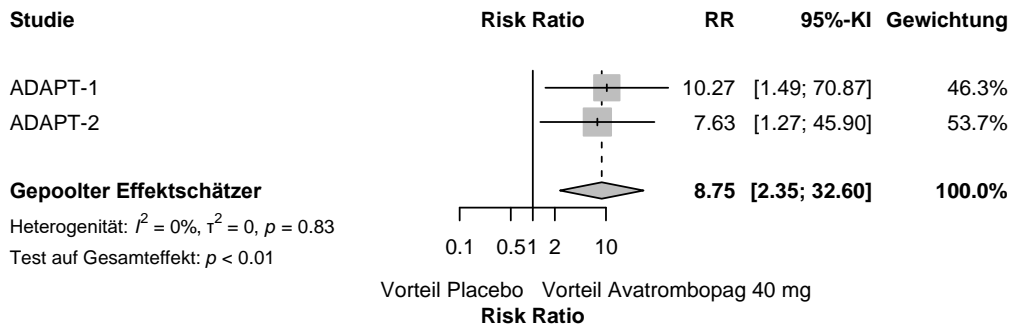
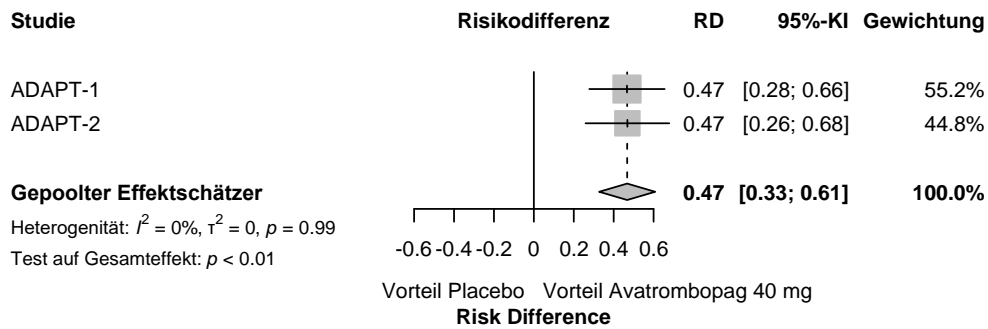
Alter: ≥ 75 Jahre



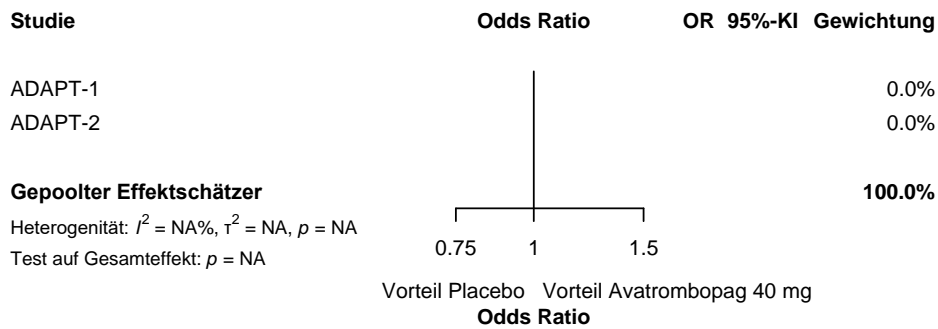
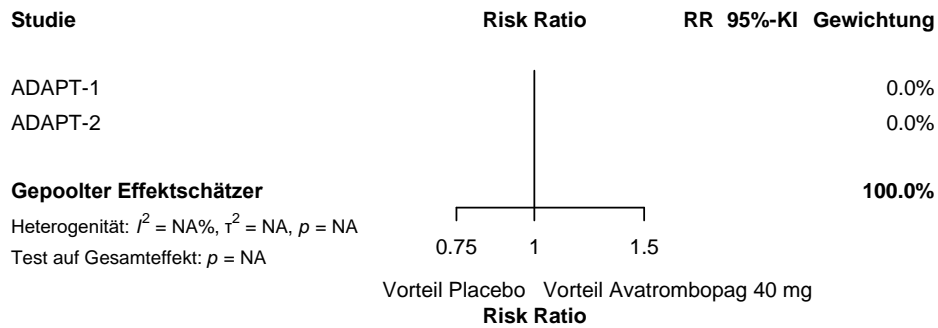
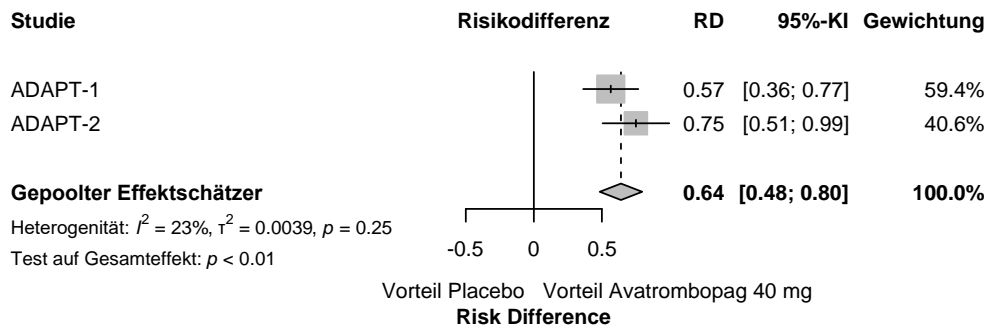
Geschlecht: weiblich



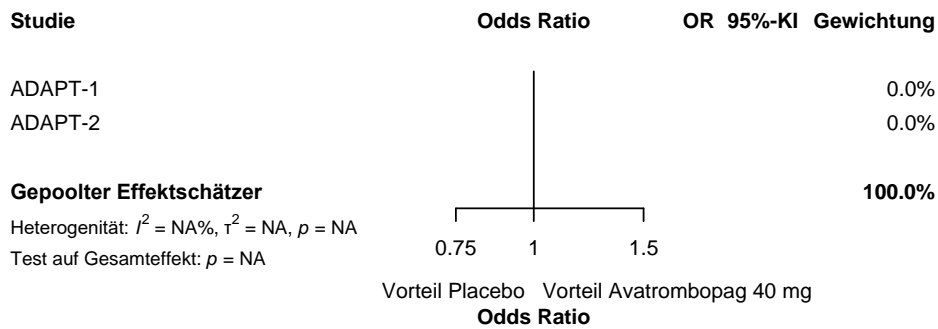
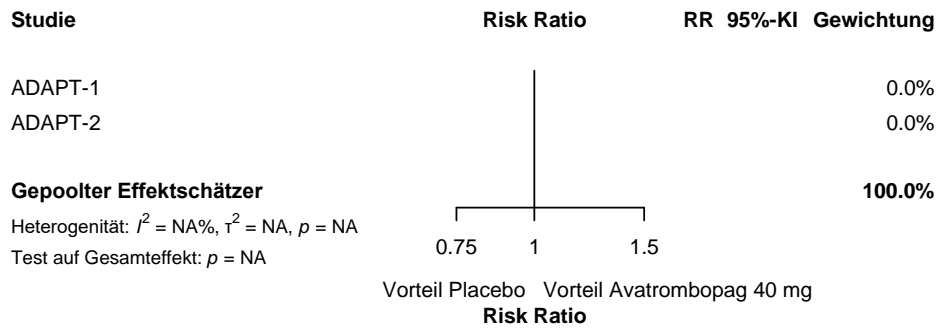
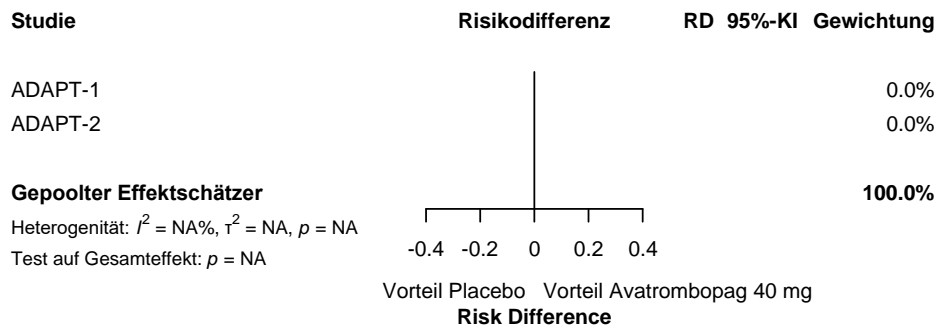
Geschlecht: männlich



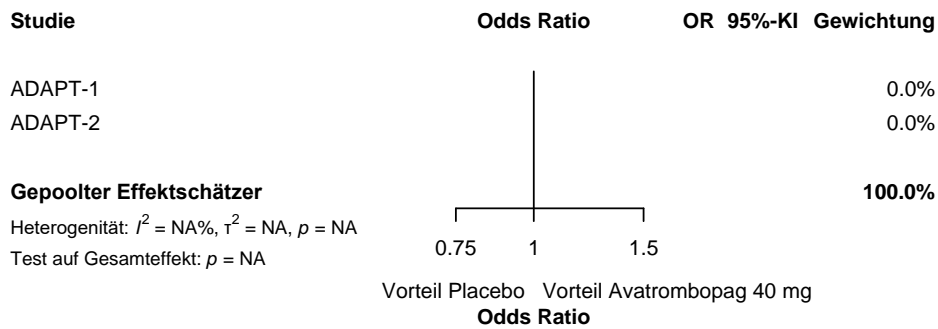
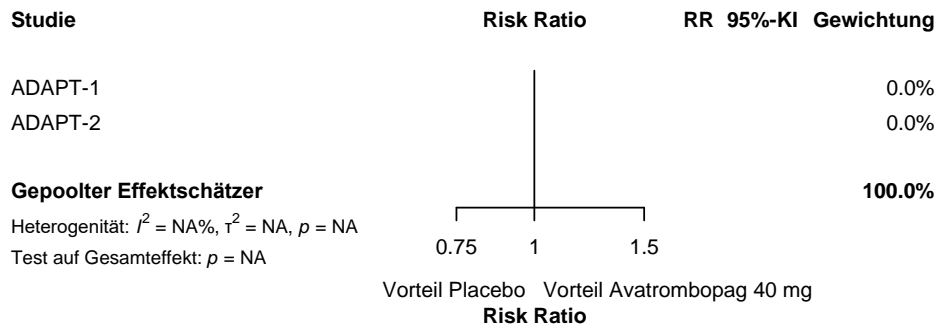
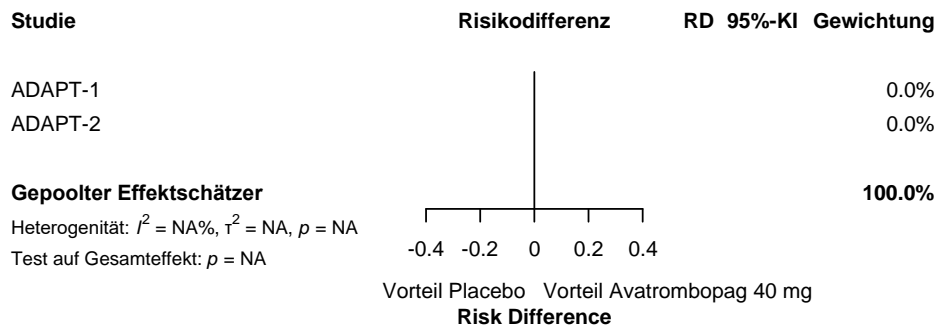
Ethnie: asiatisch



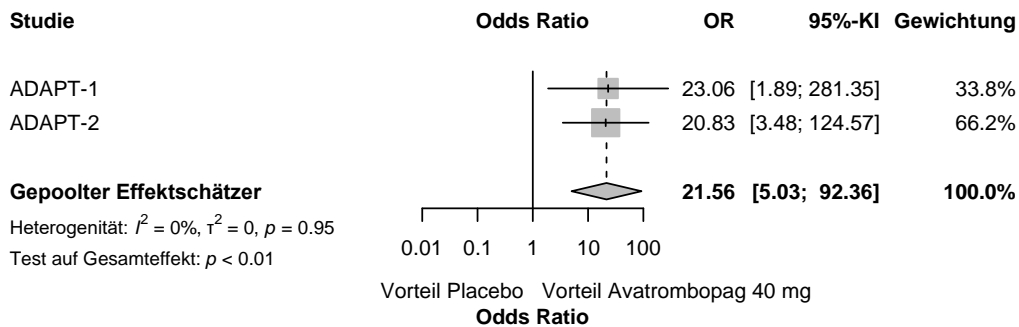
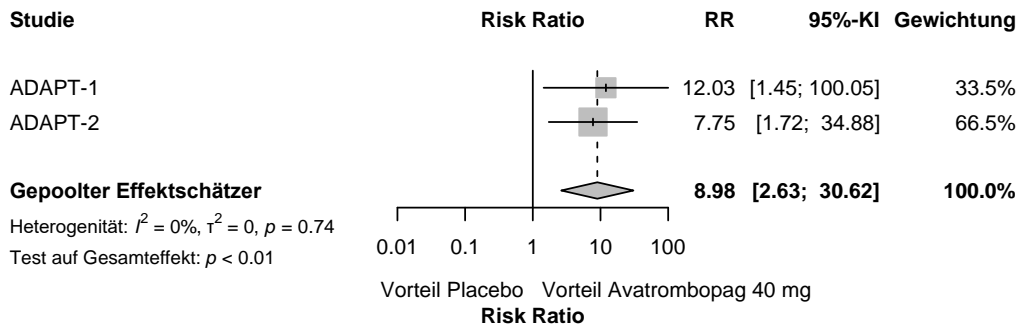
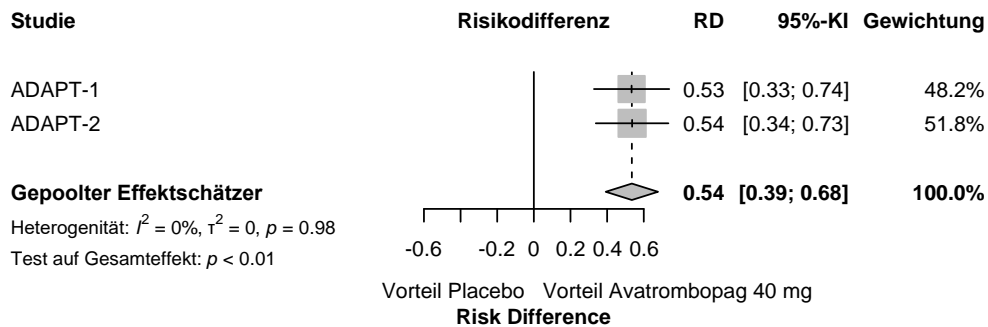
Ethnie: schwarz



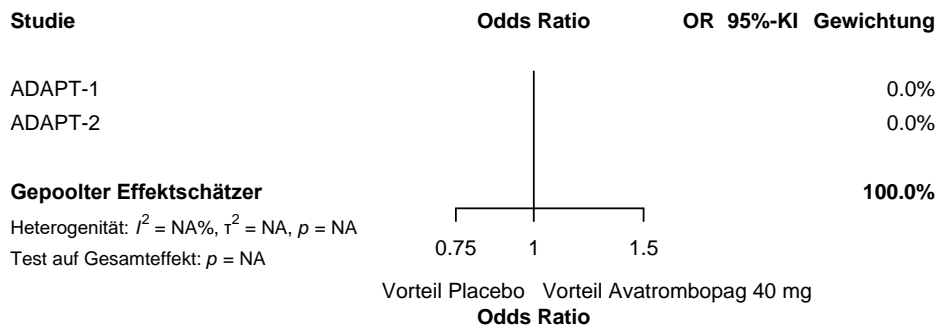
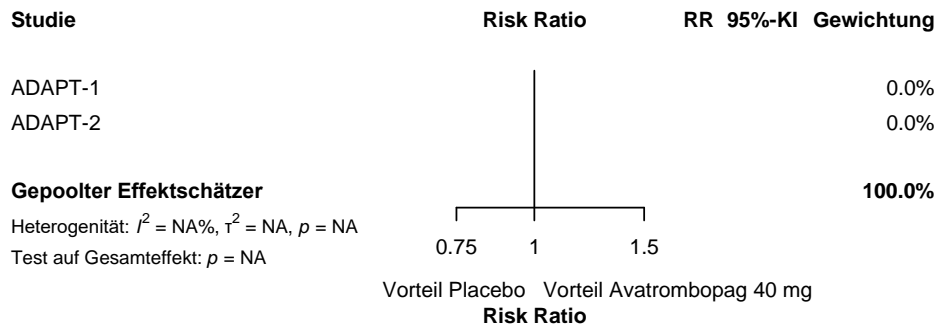
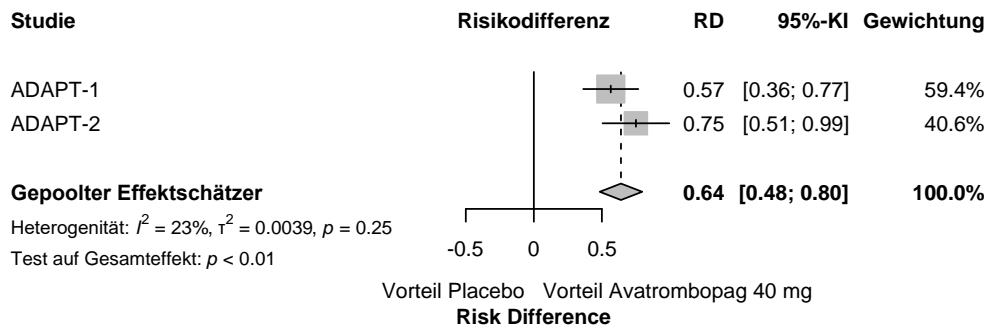
Ethnie: andere



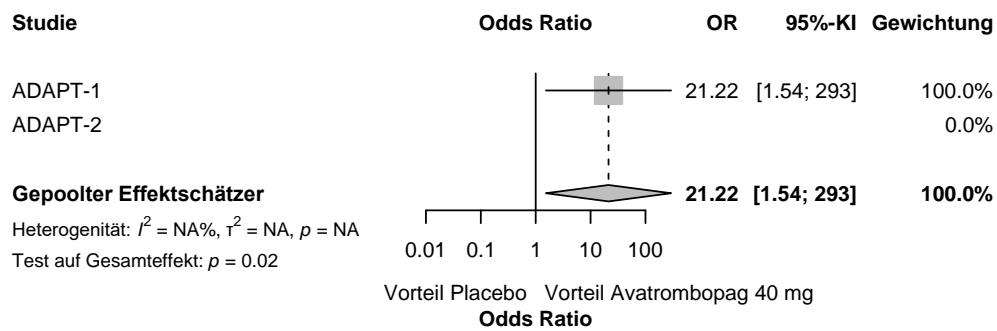
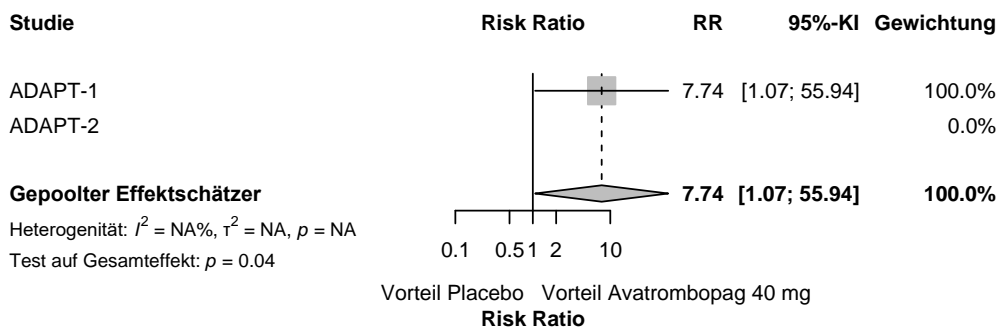
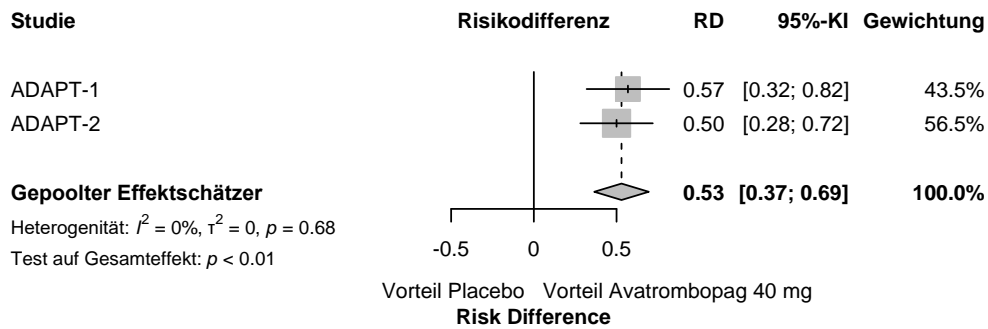
Ethnie: weiß



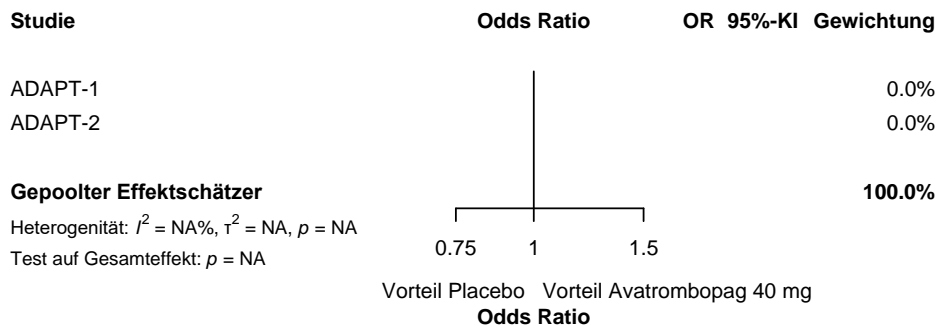
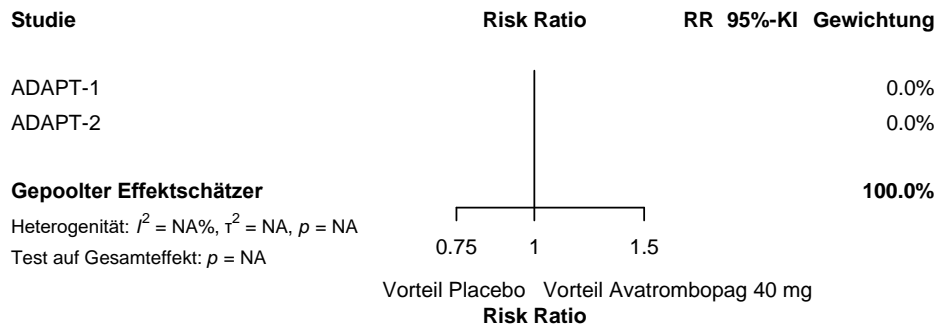
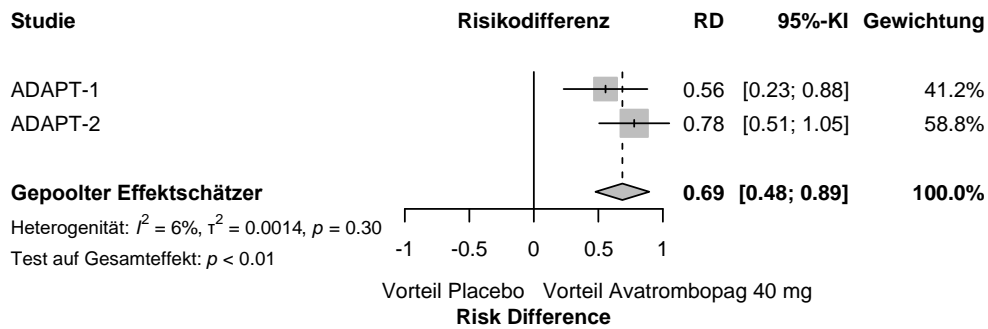
Region: Ostasien



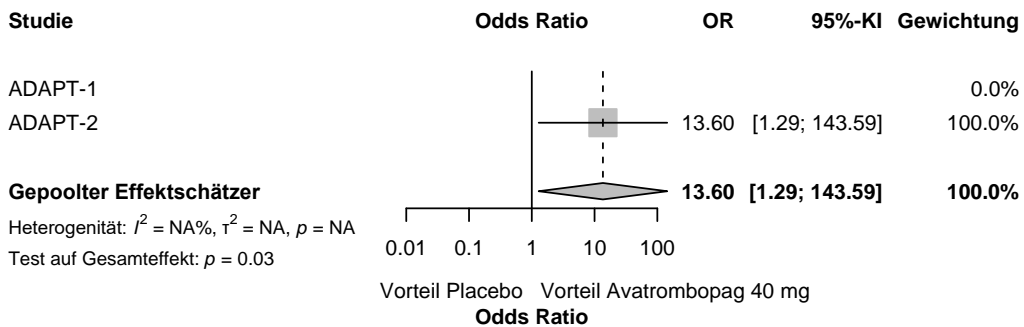
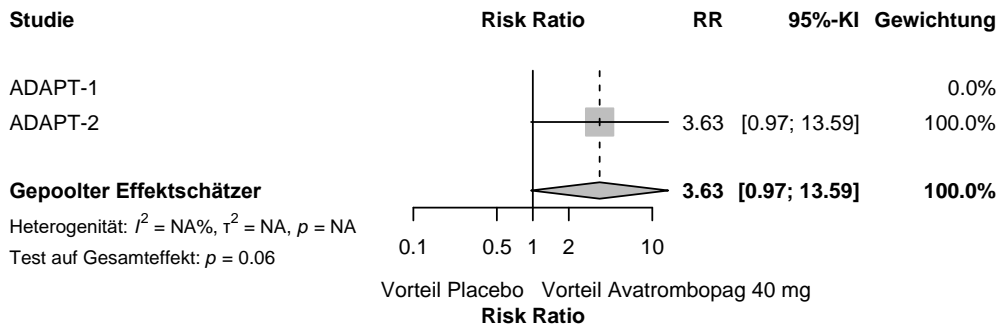
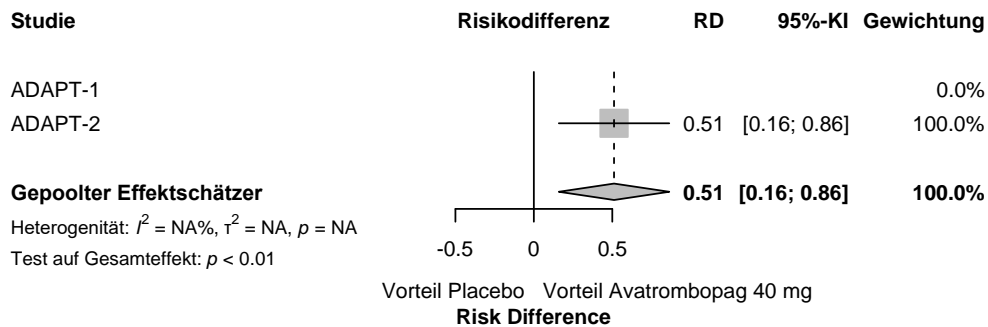
Region: Europa



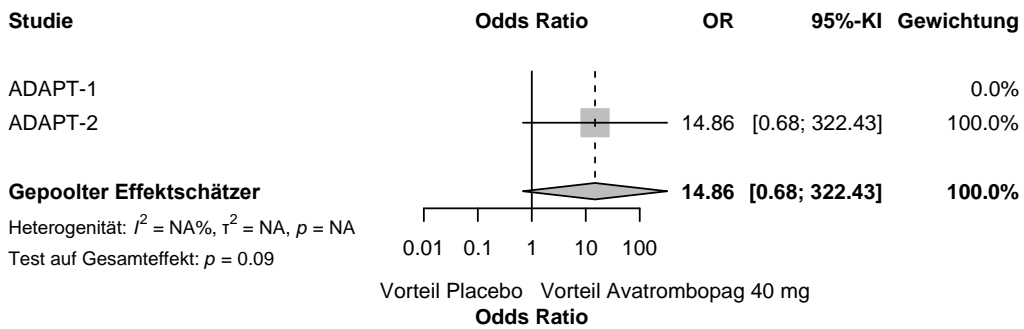
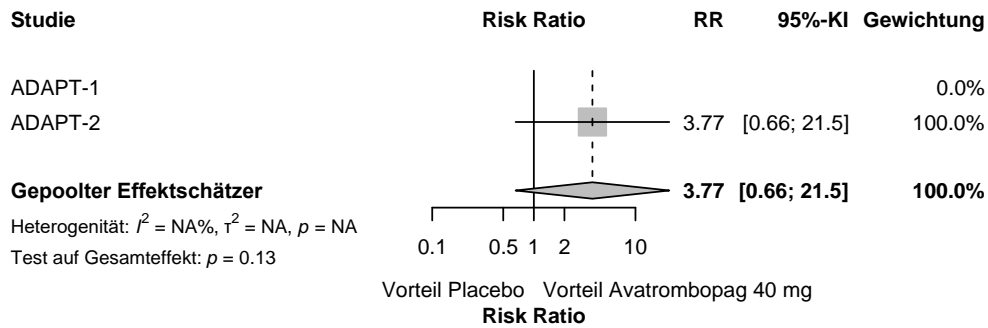
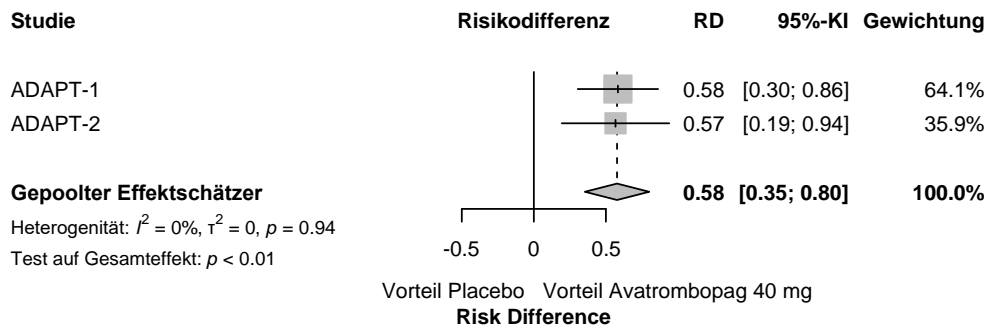
Region: Nordamerika



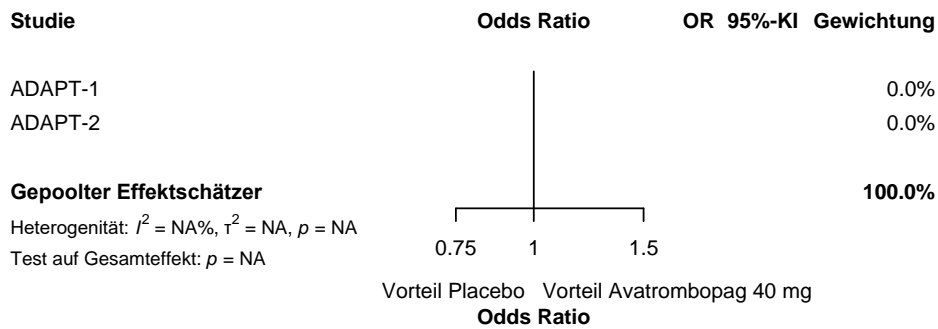
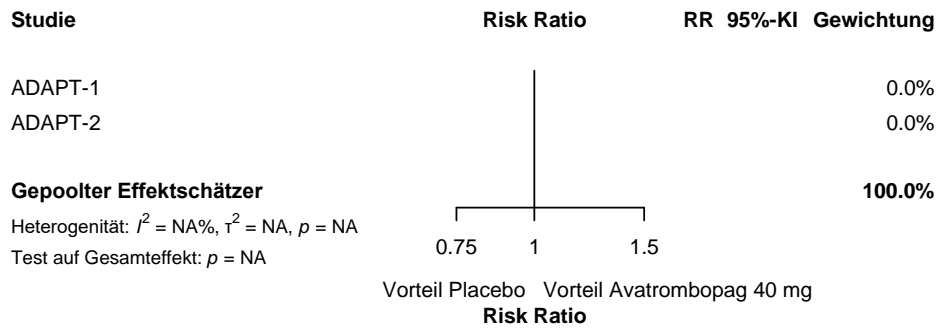
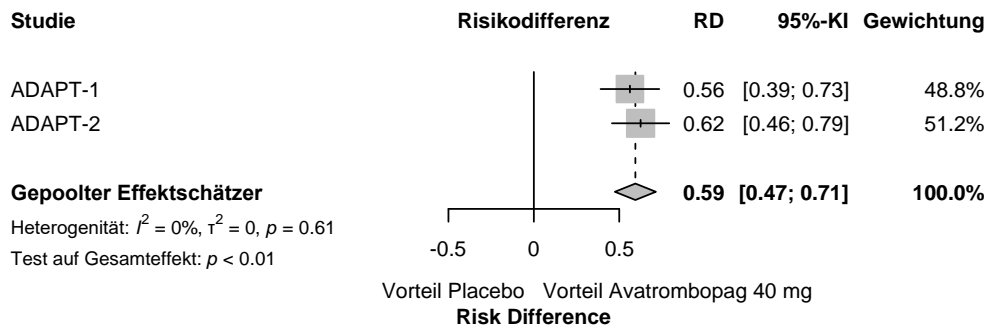
Region: Rest der Welt



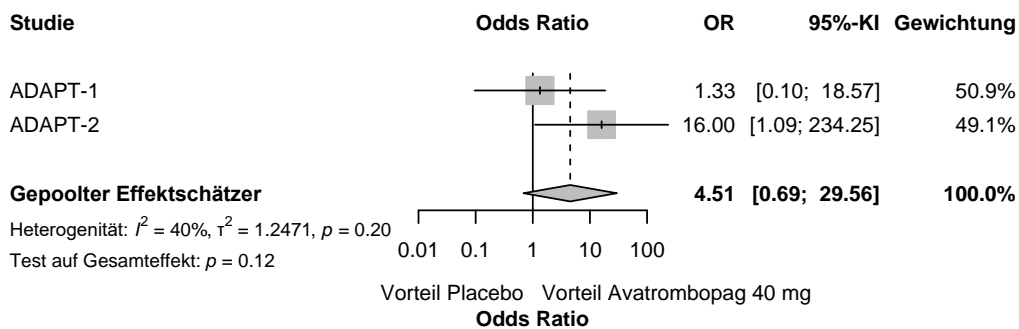
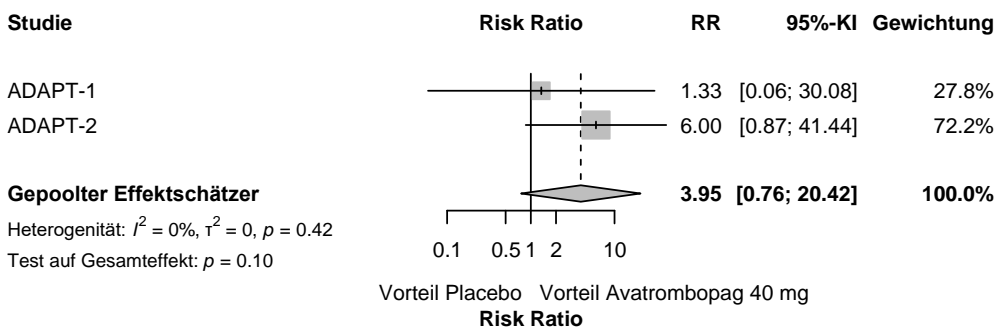
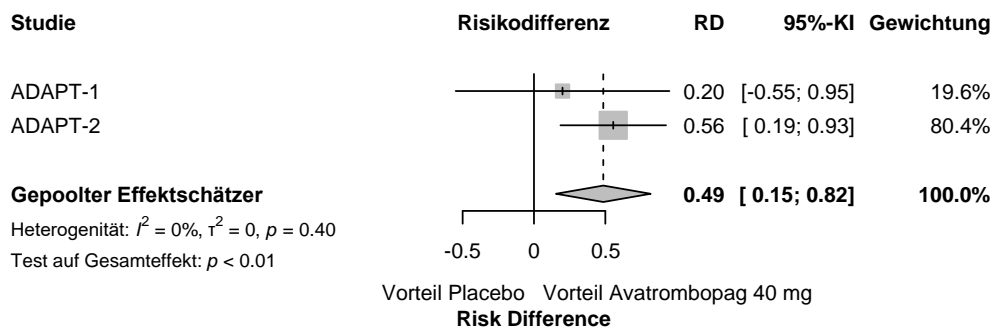
Blutungsrisiko: hoch



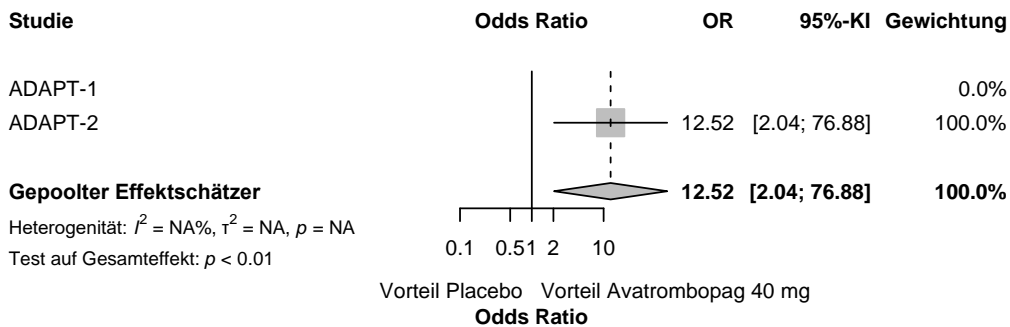
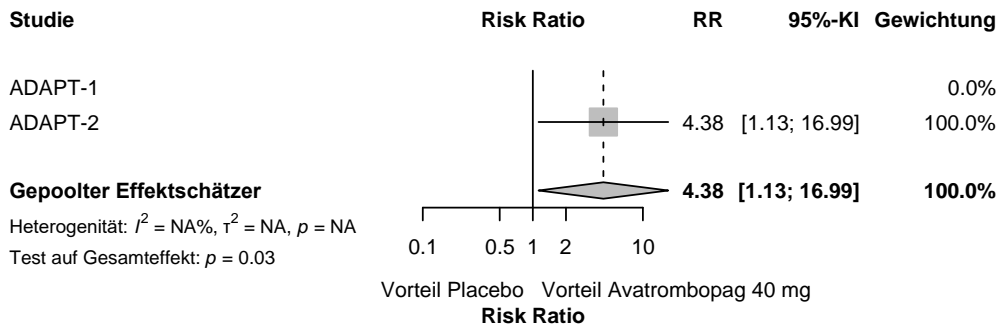
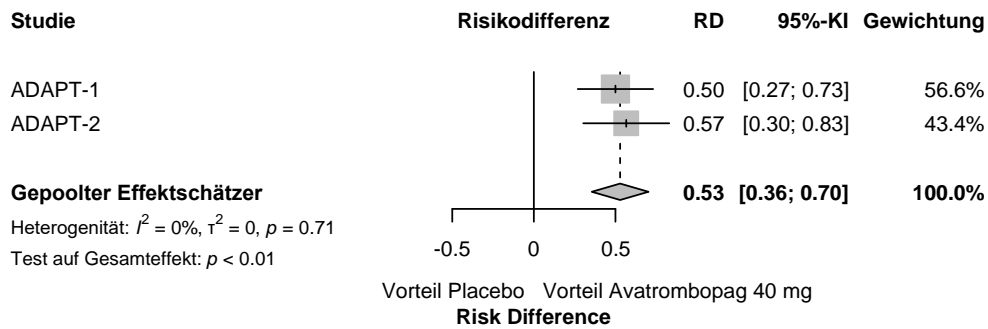
Blutungsrisiko: niedrig



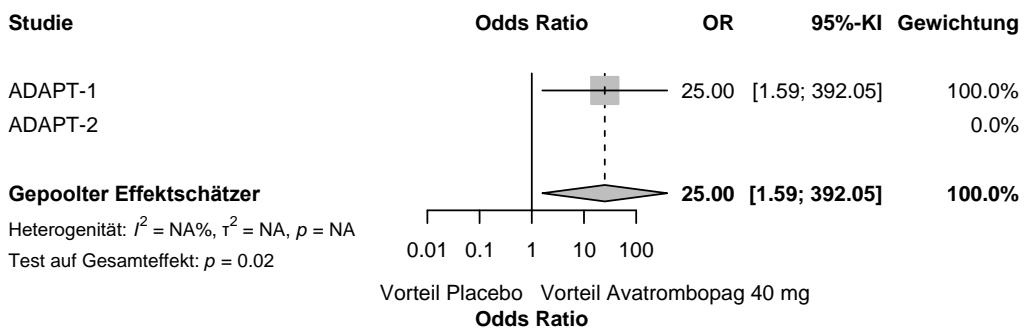
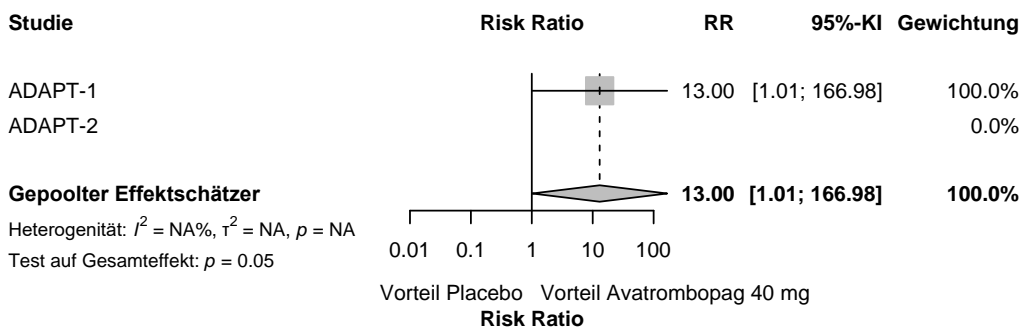
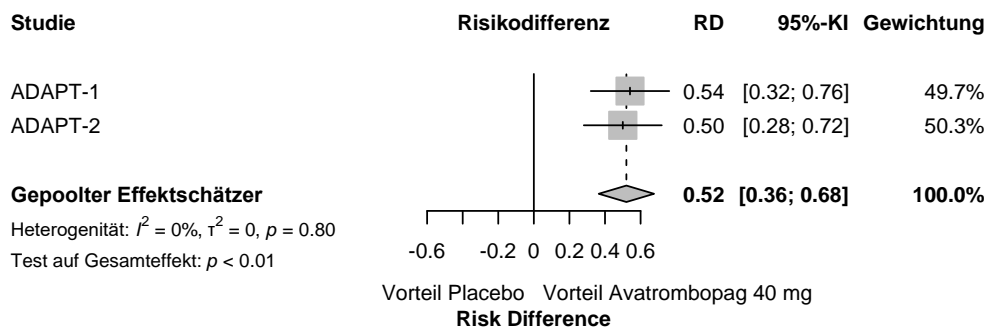
Blutungsrisiko: mittel



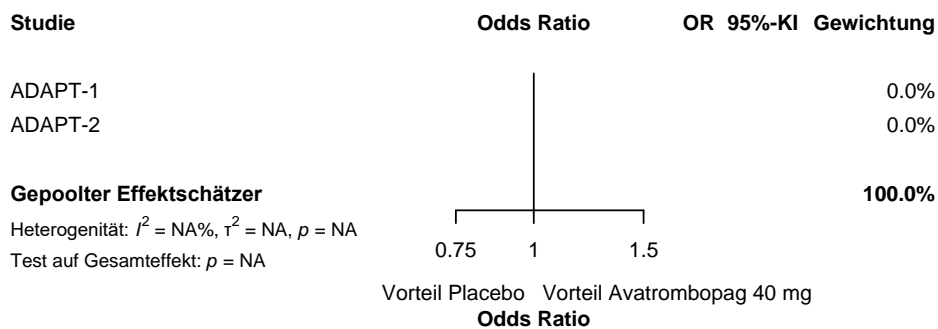
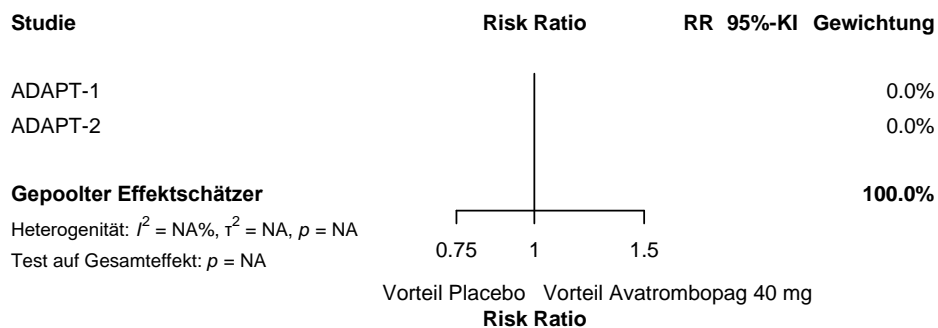
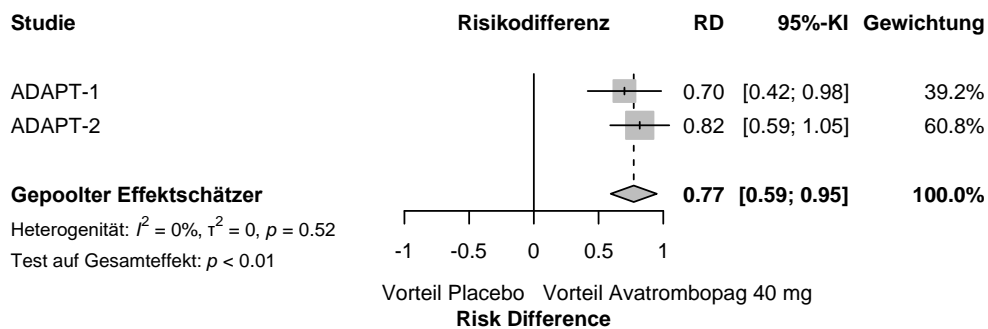
MELD-Score: < 10



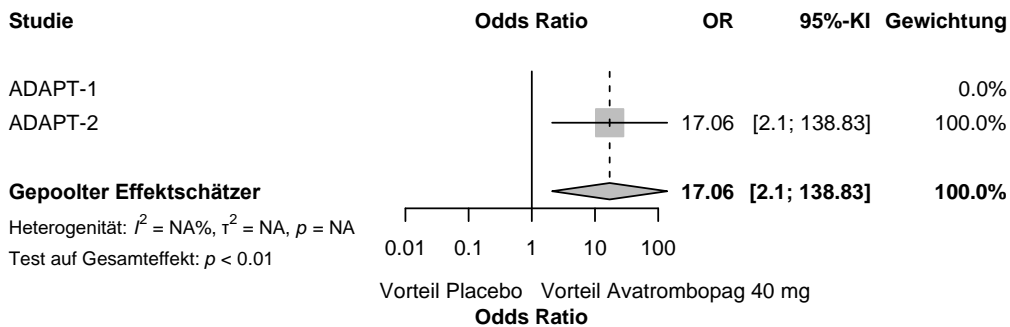
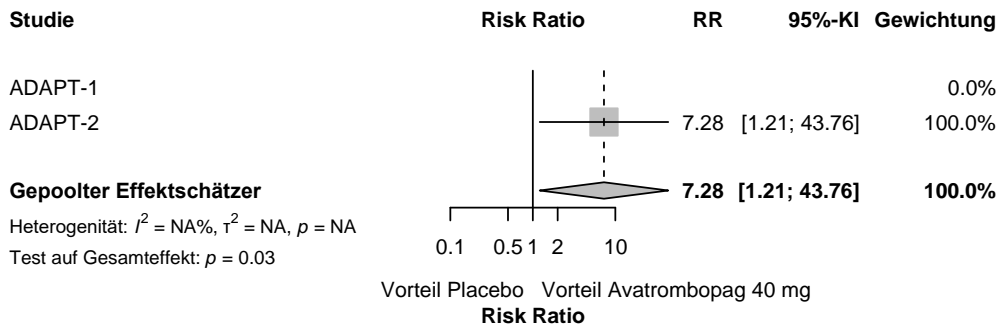
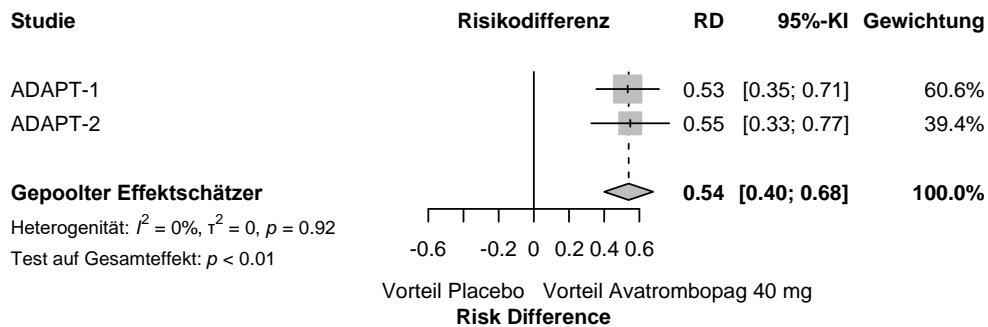
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



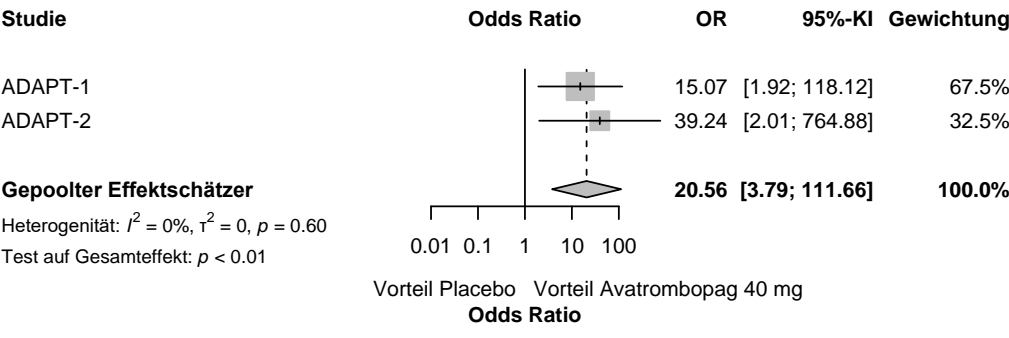
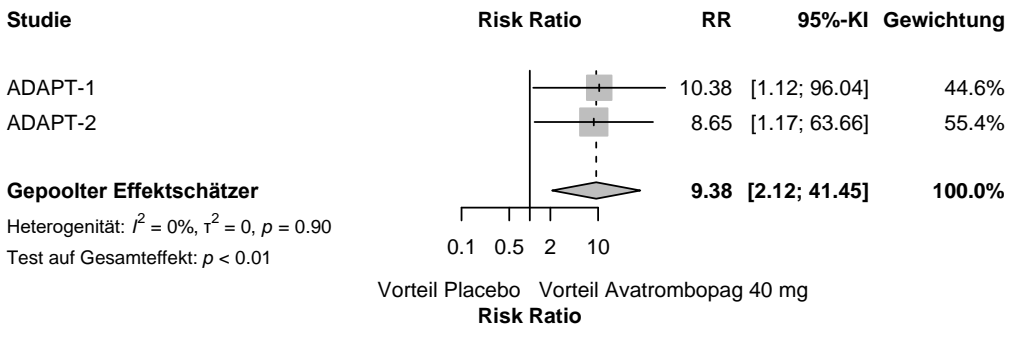
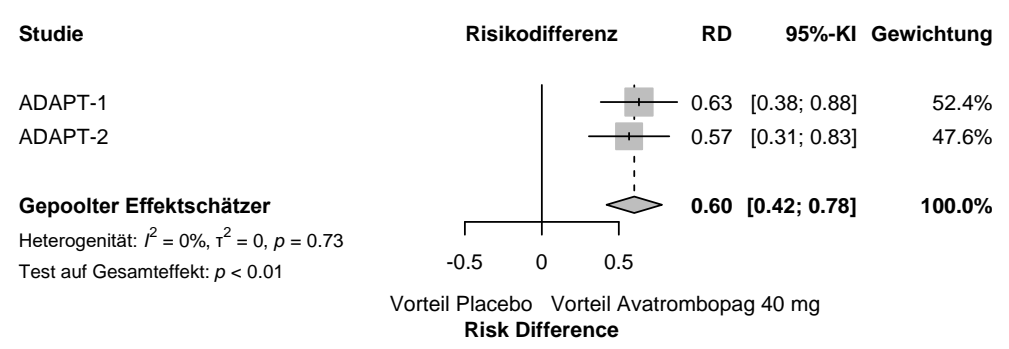
MELD-Score: > 14



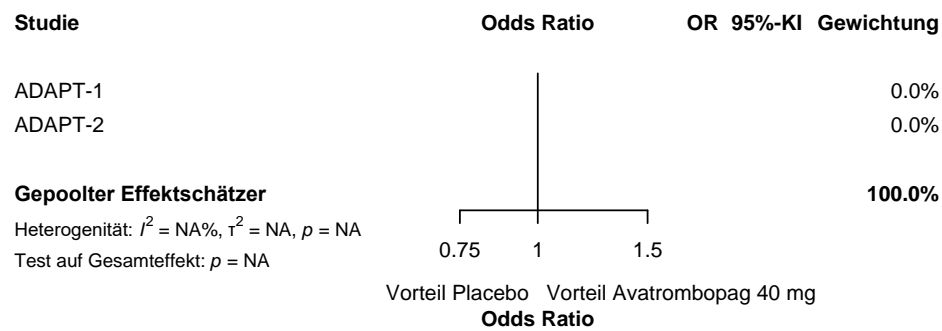
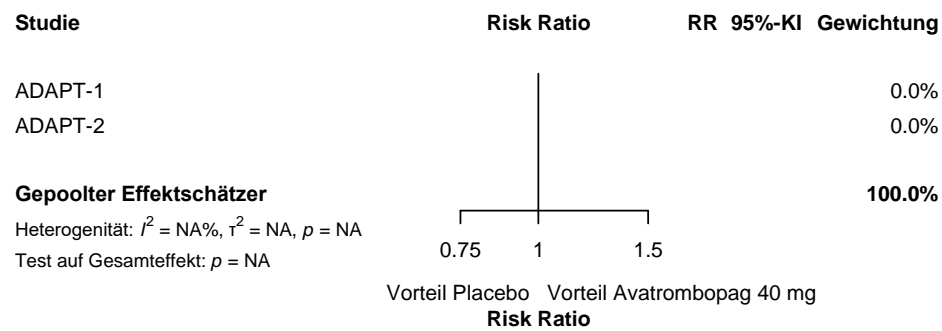
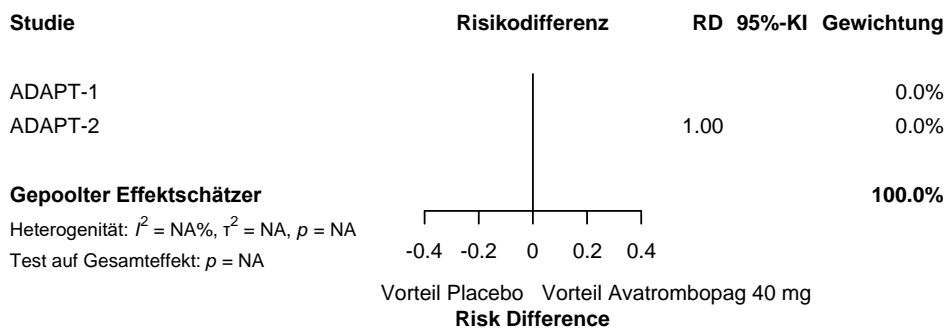
CTP-Stadium: A



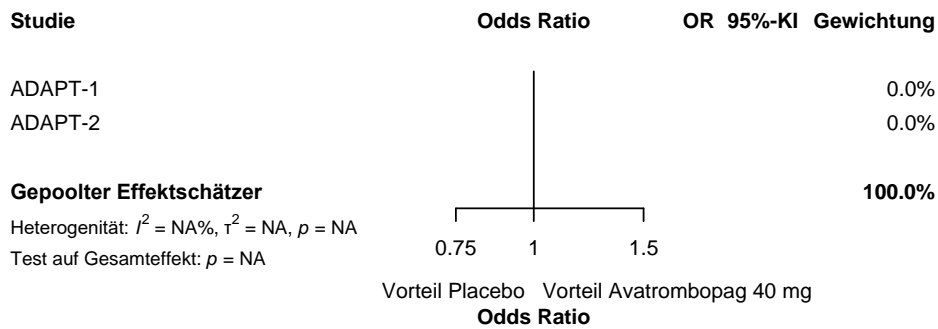
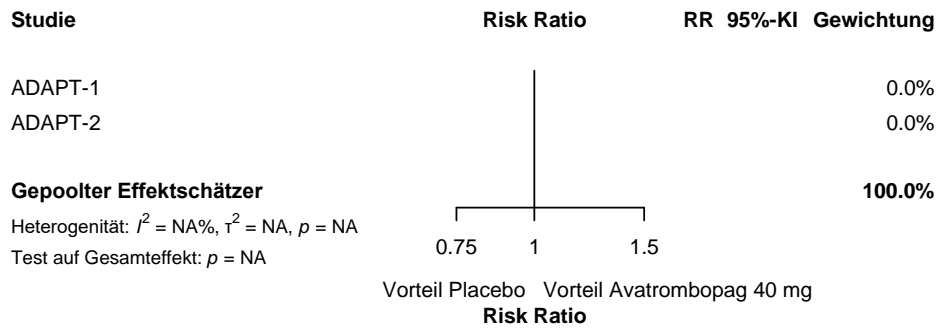
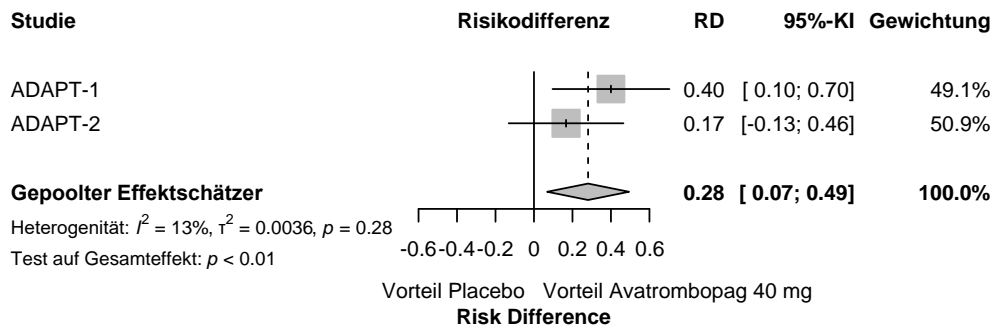
CTP-Stadium: B



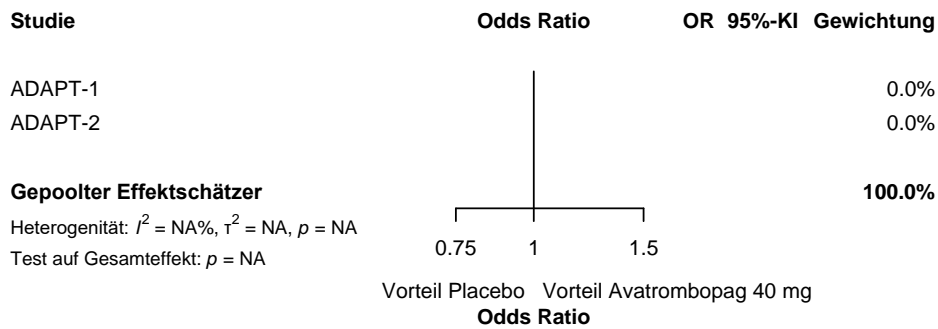
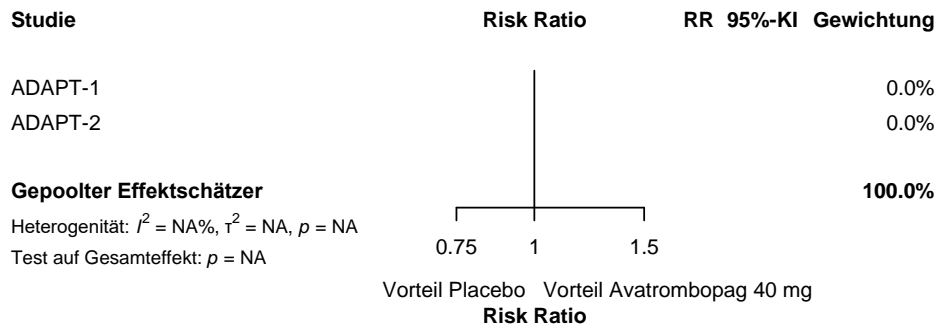
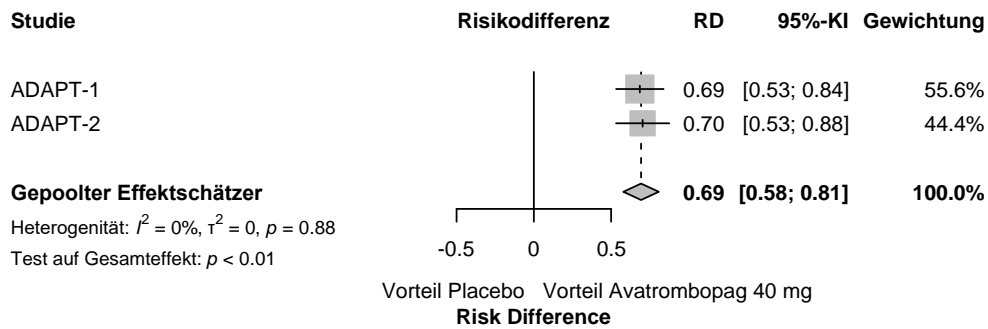
CTP-Stadium: C



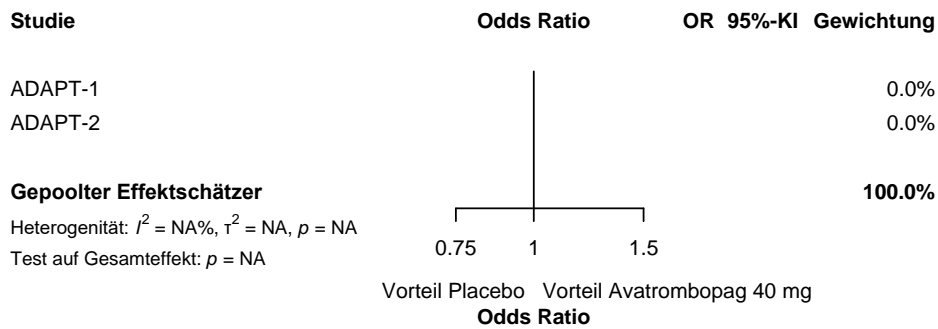
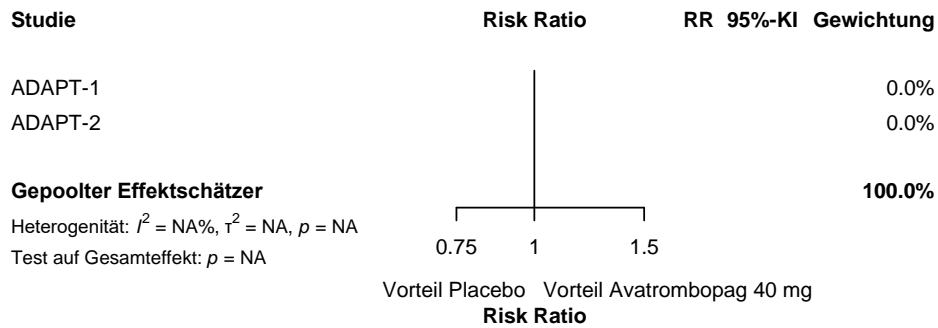
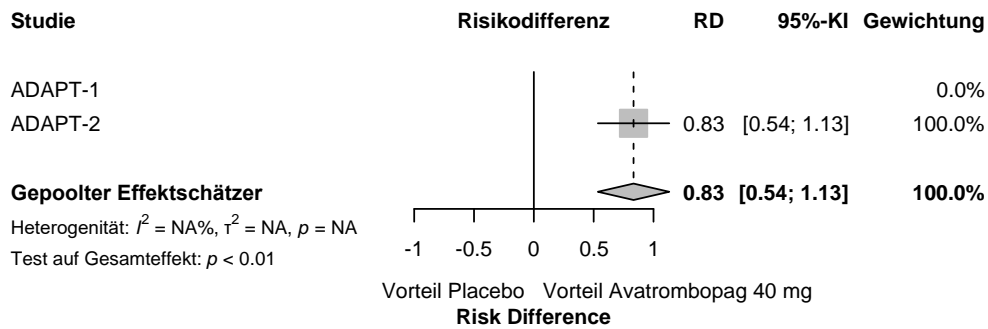
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



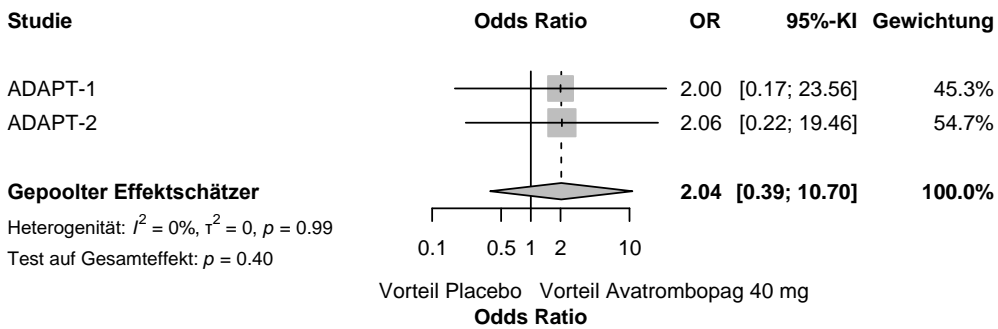
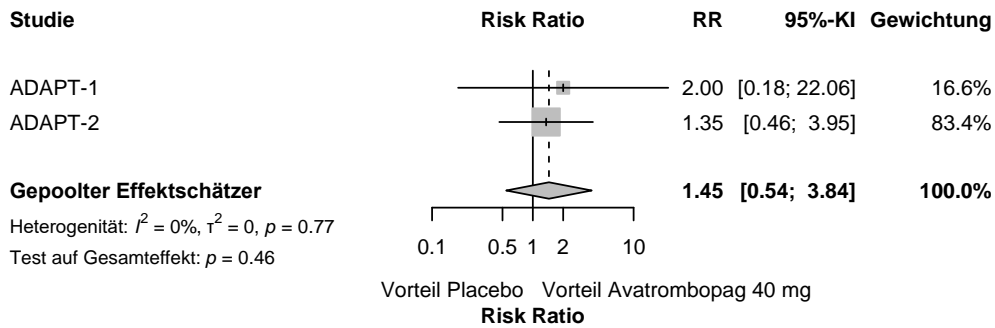
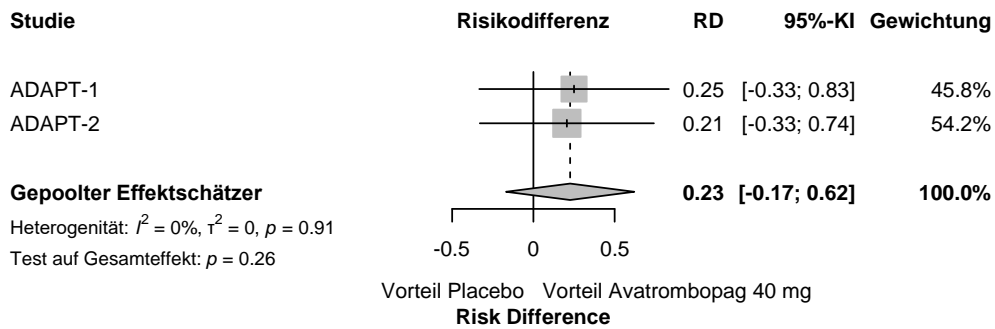
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



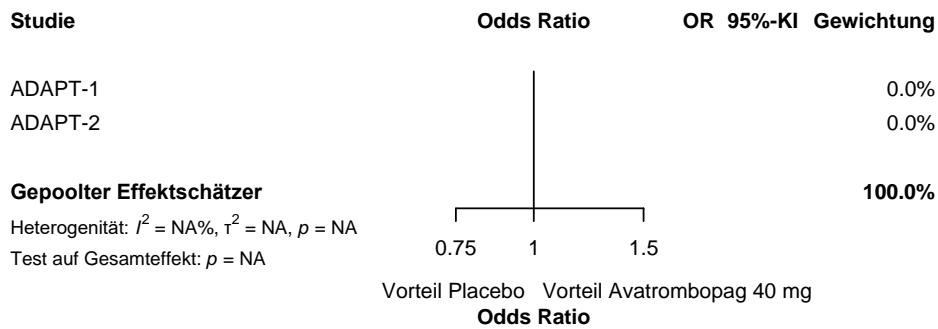
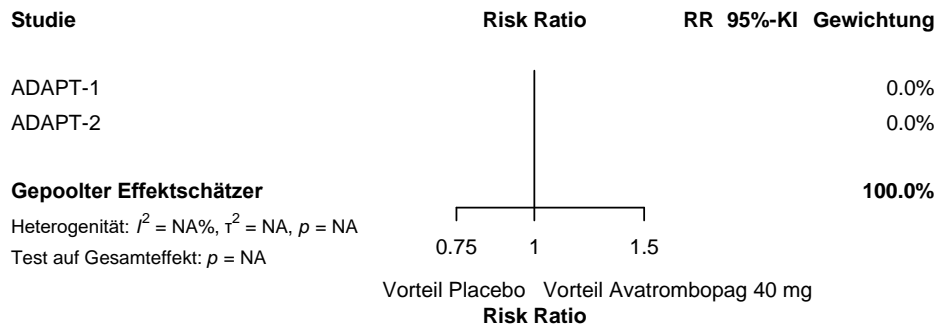
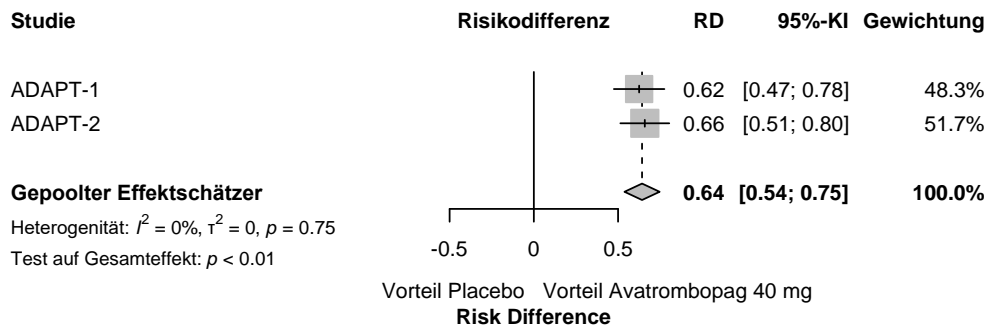
Krankheitsursache: NASH



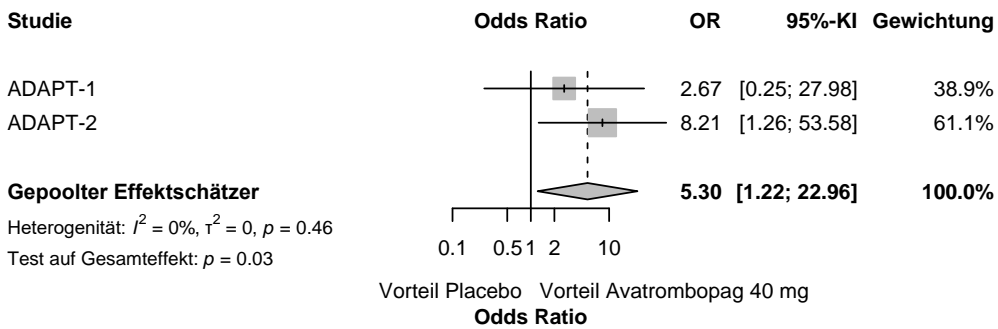
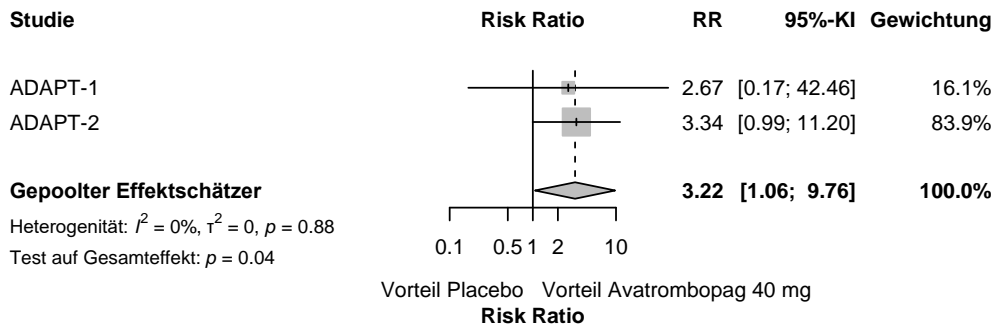
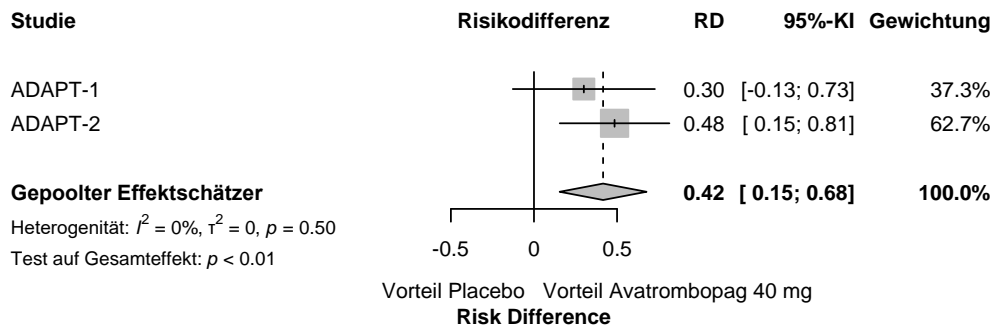
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein

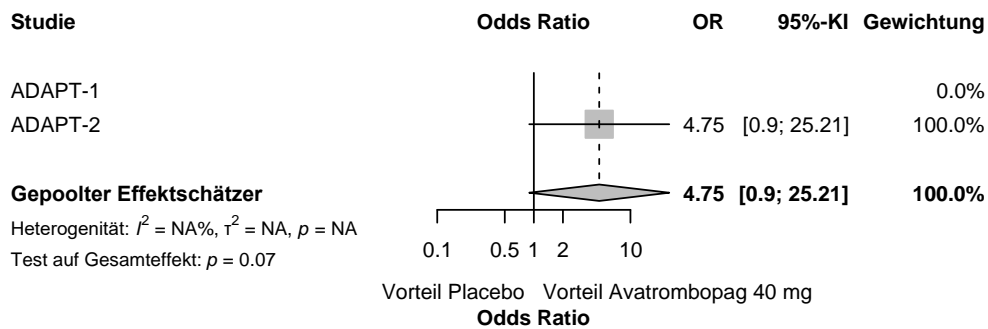
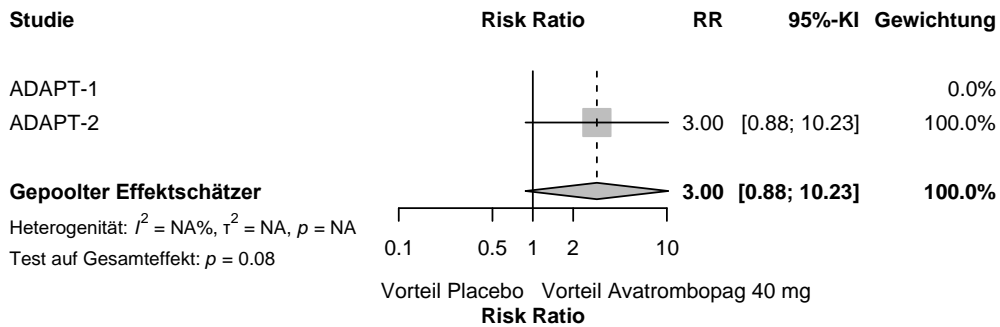
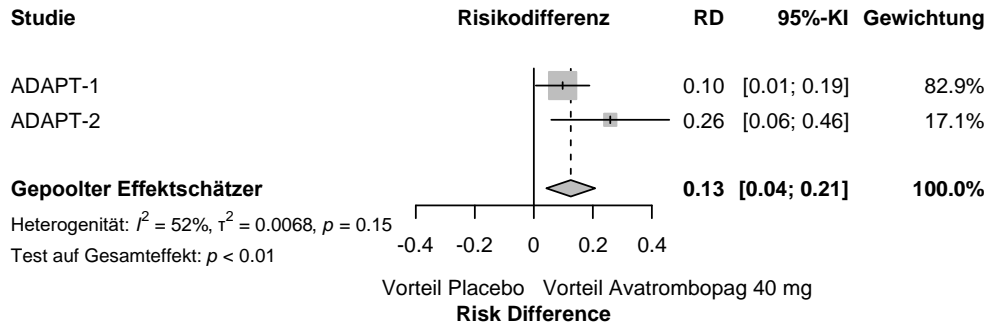


HCC-Status: ja

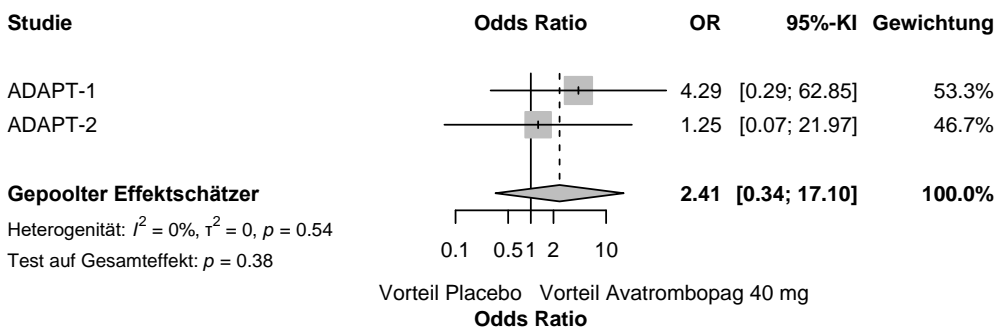
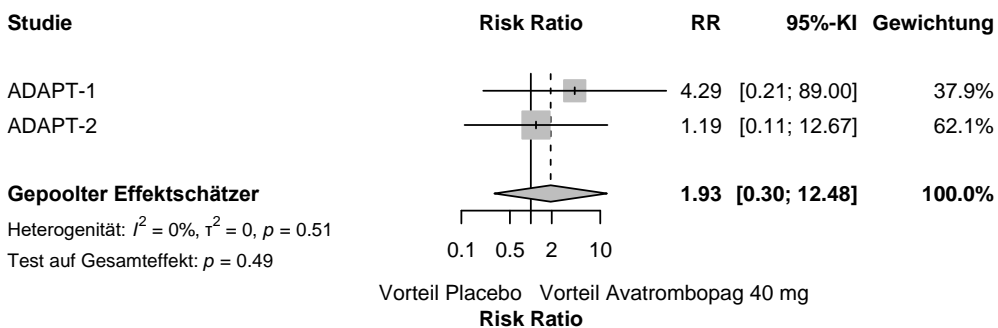
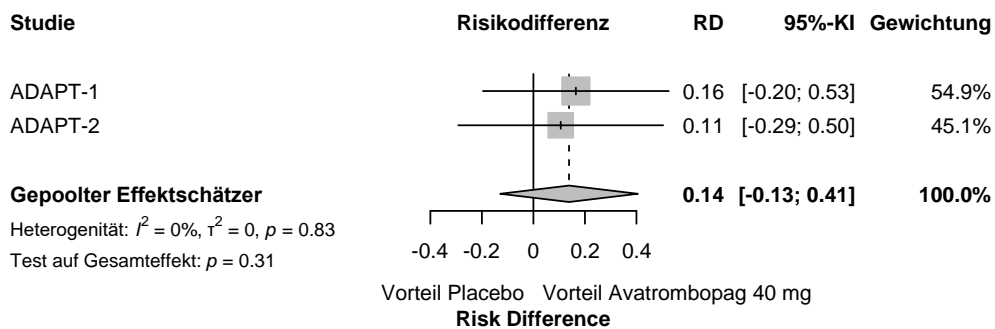


Visite 5, $\geq 75 \times 10^9/L$

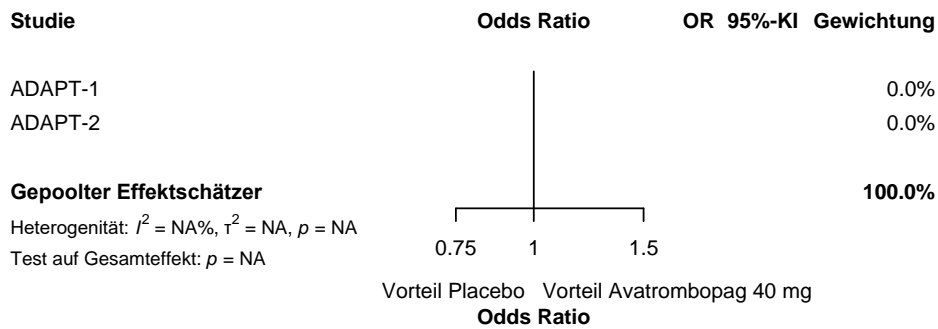
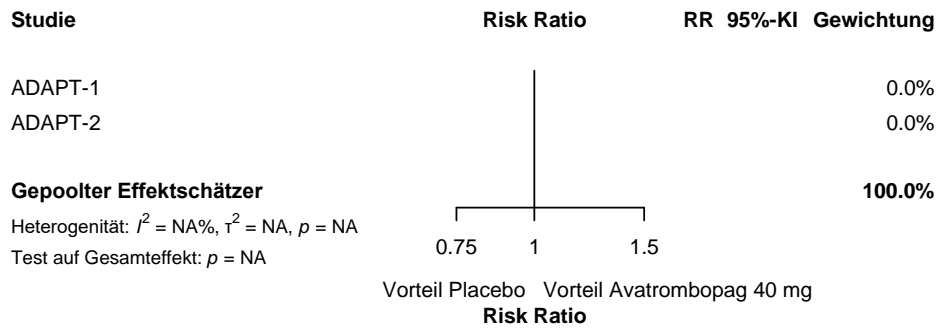
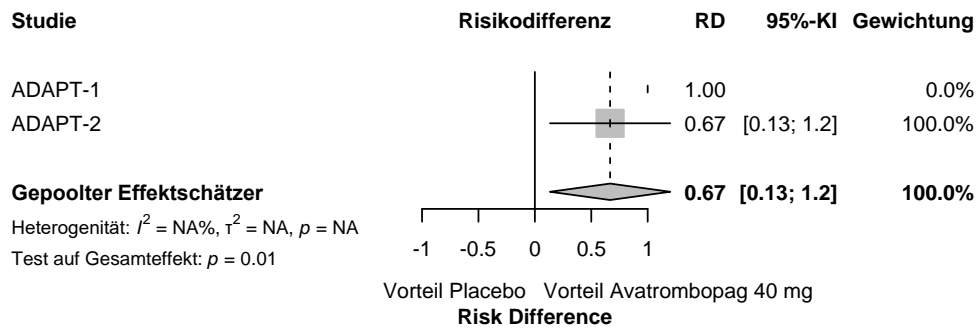
Alter: < 65 Jahre



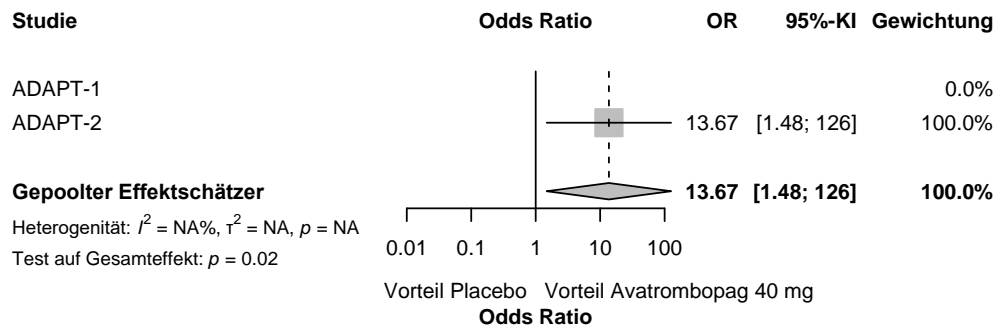
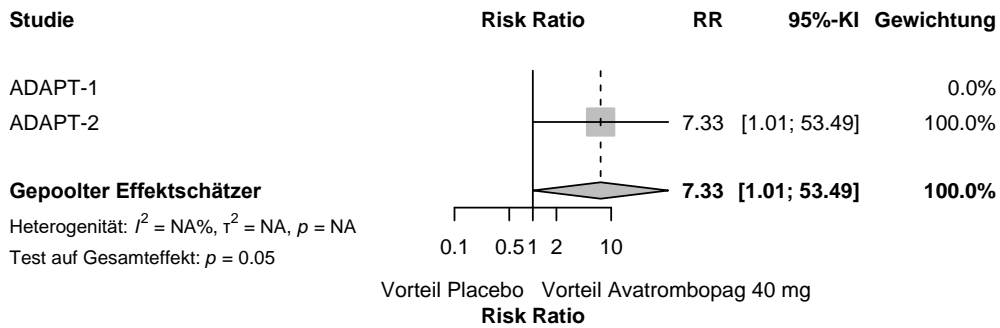
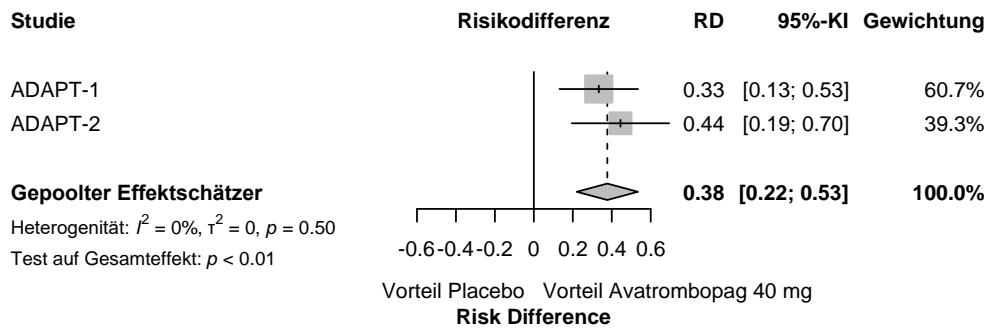
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



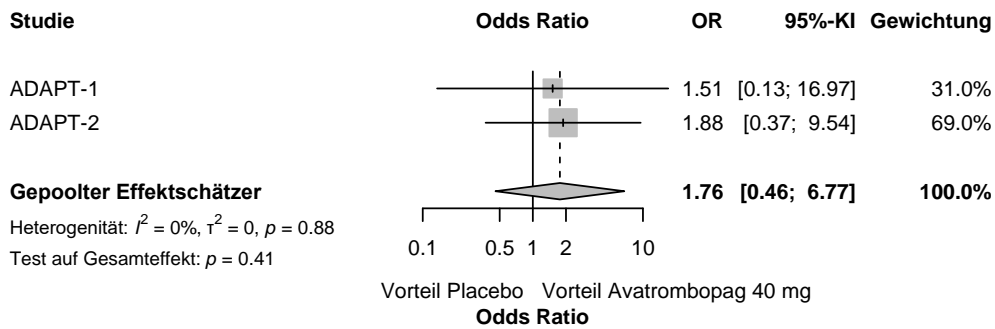
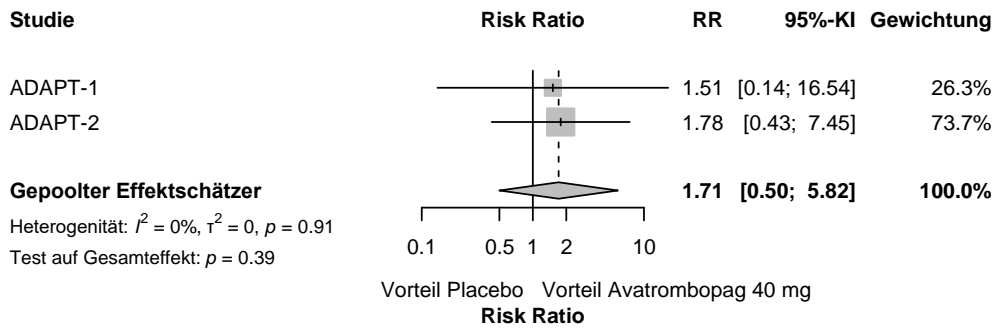
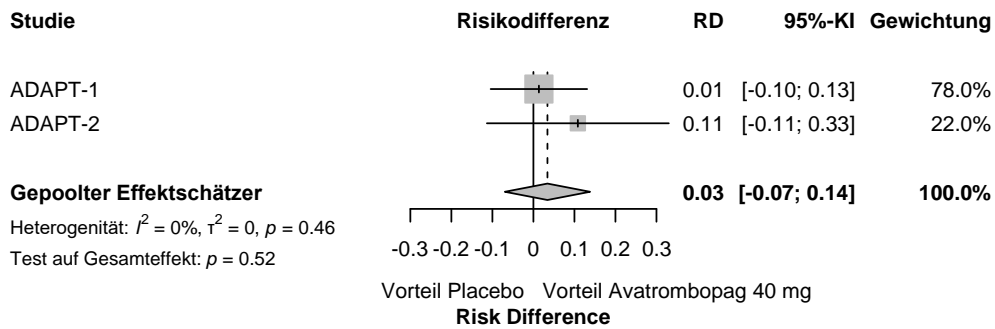
Alter: ≥ 75 Jahre



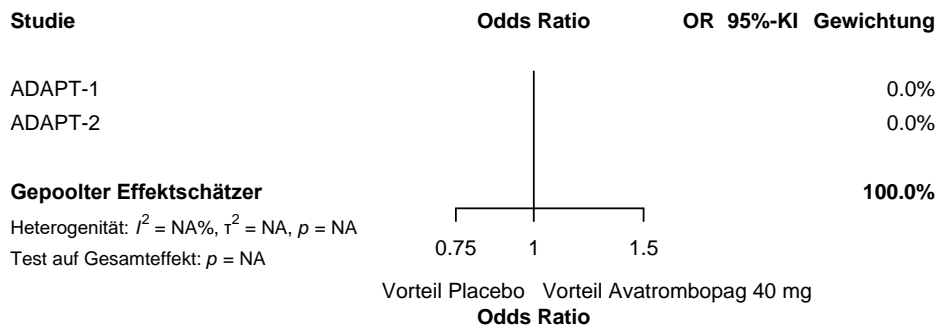
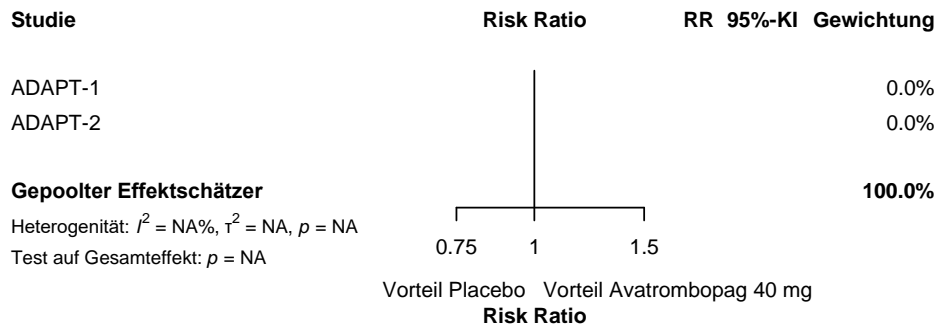
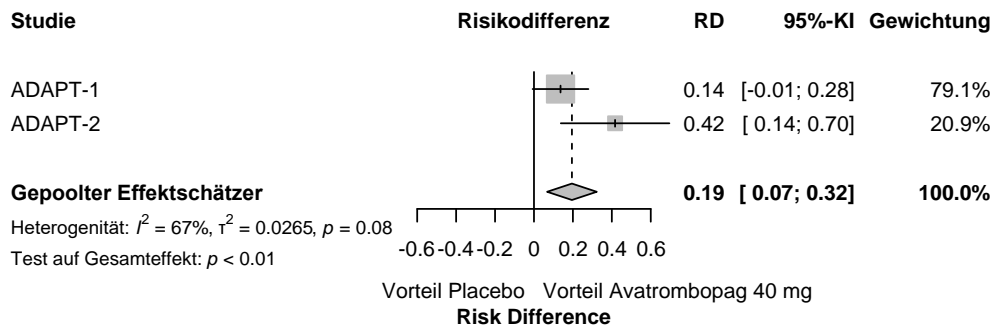
Geschlecht: weiblich



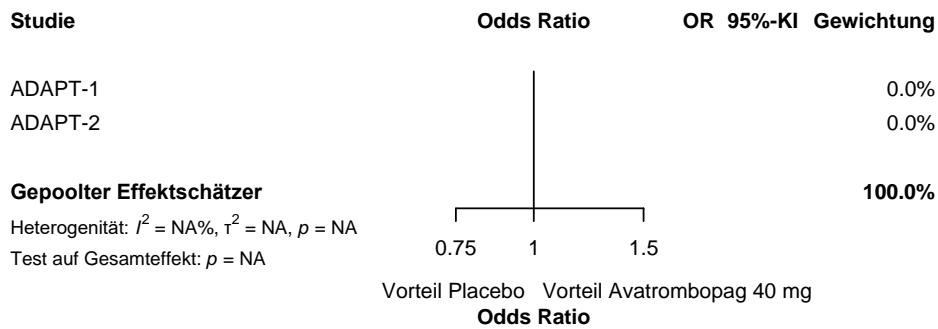
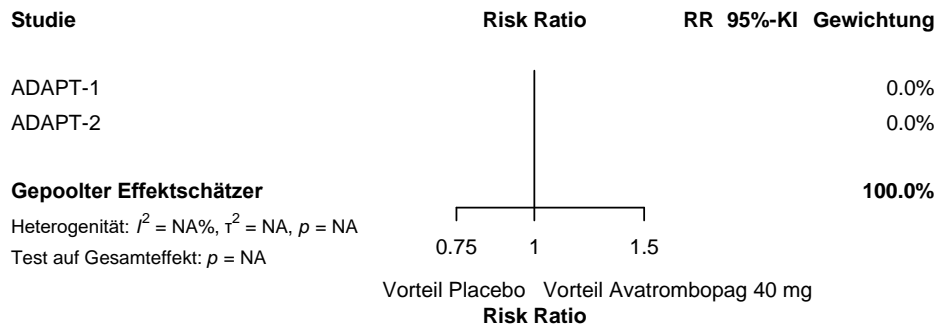
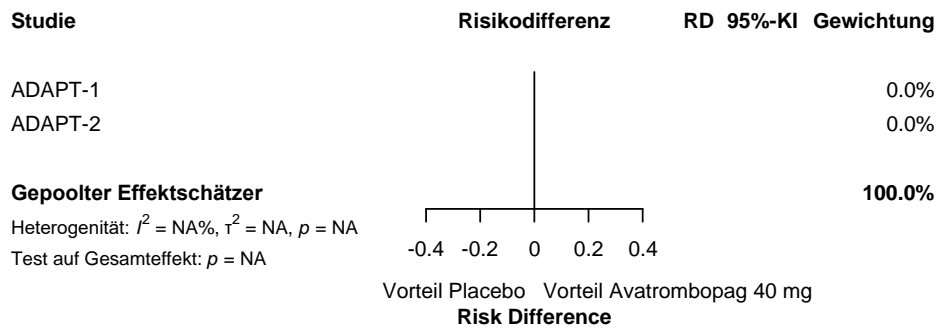
Geschlecht: männlich



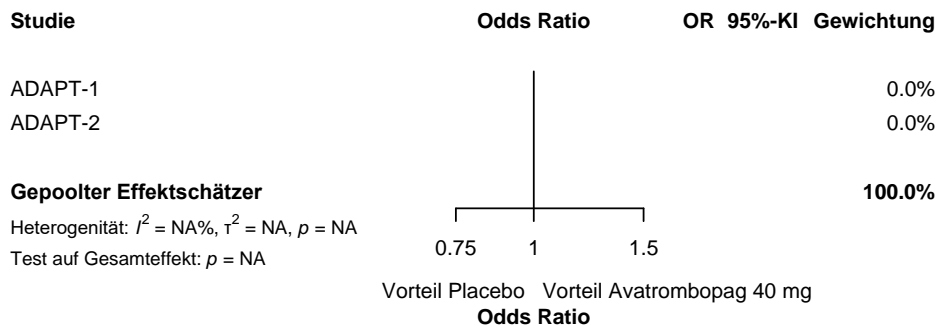
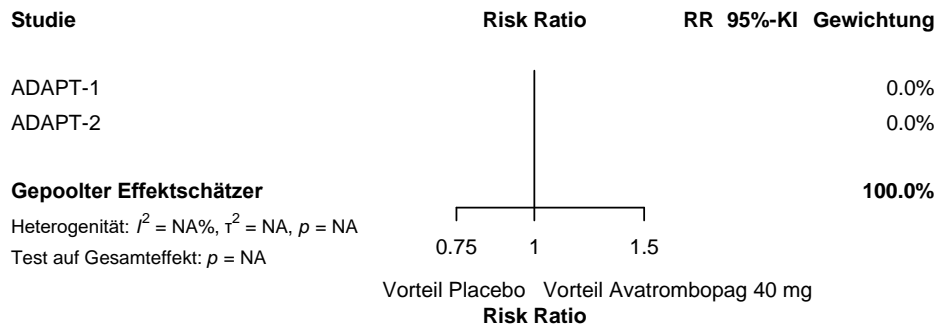
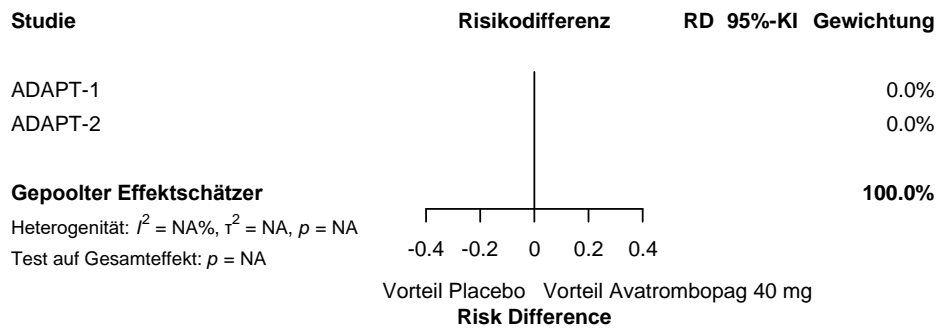
Ethnie: asiatisch



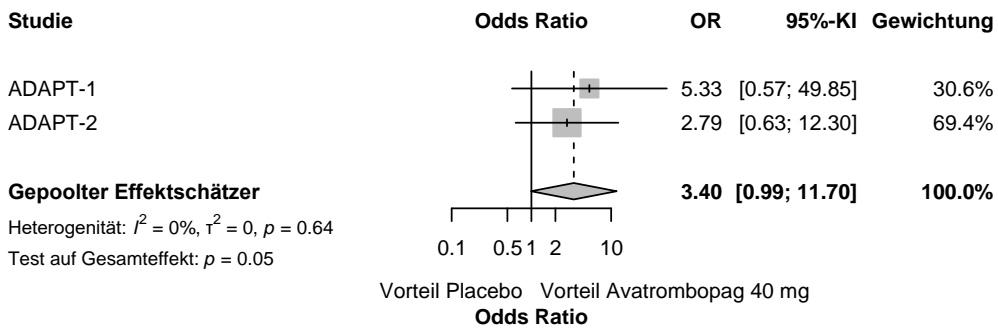
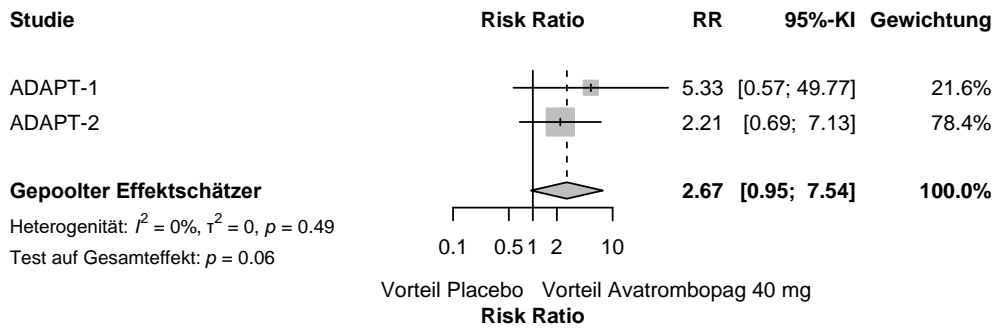
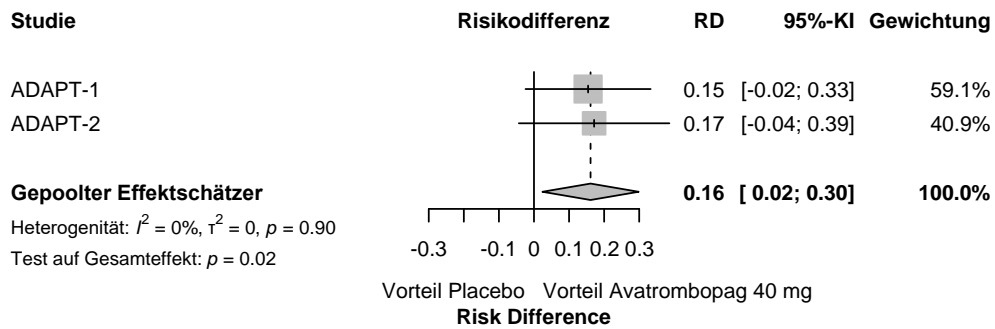
Ethnie: schwarz



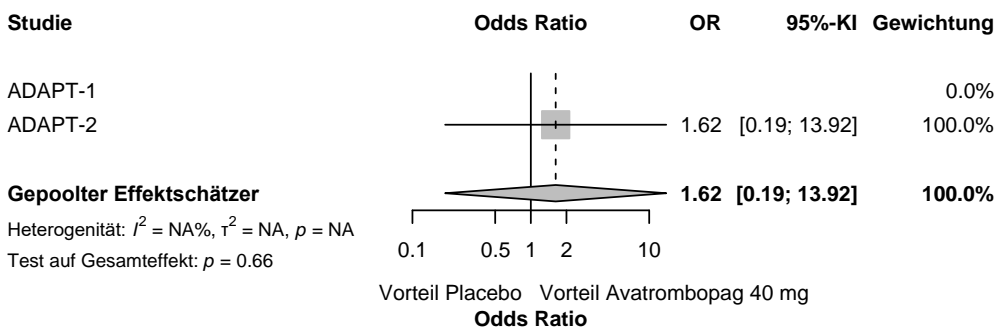
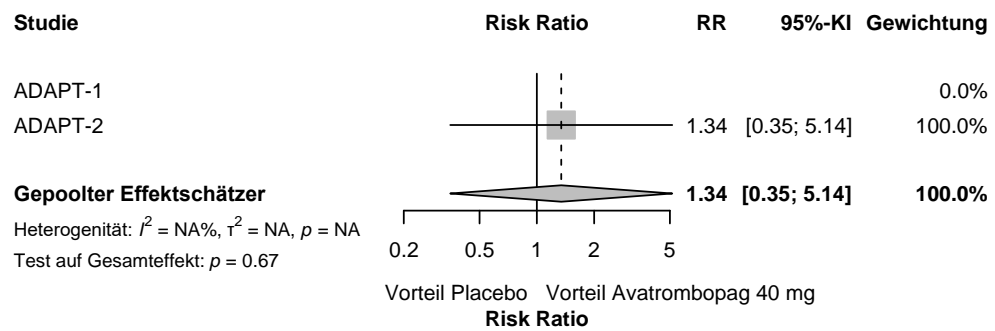
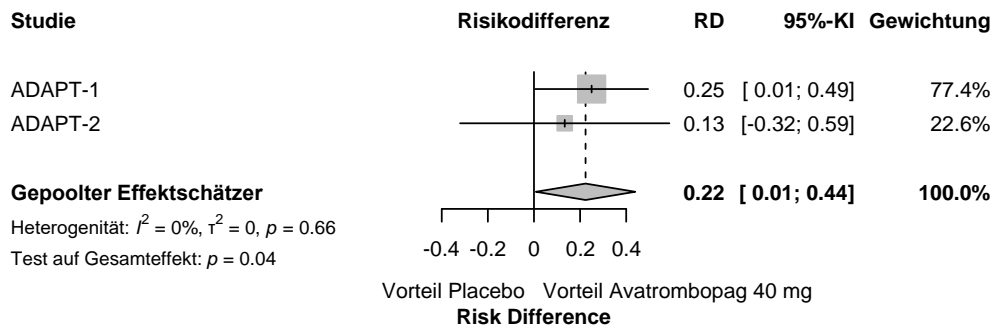
Ethnie: andere



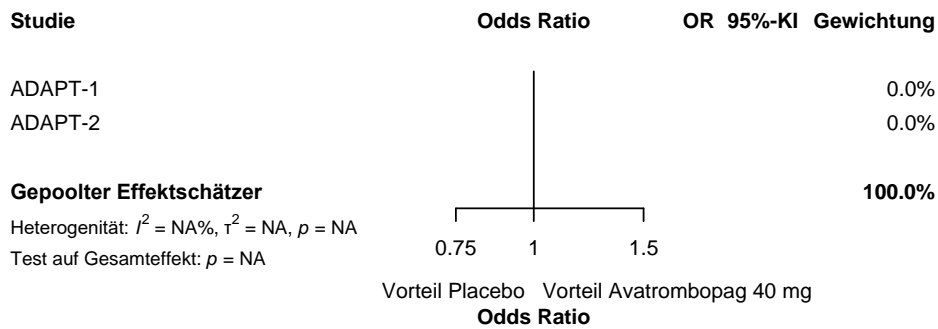
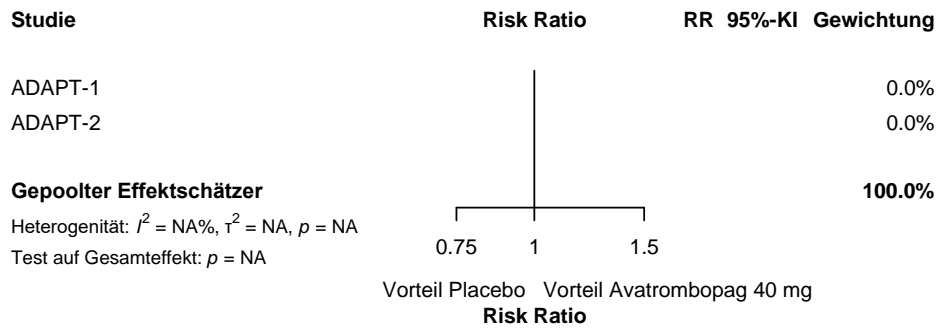
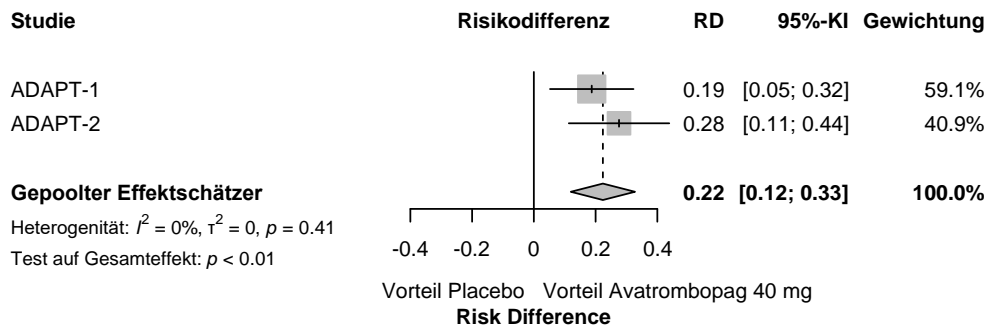
Ethnie: weiß



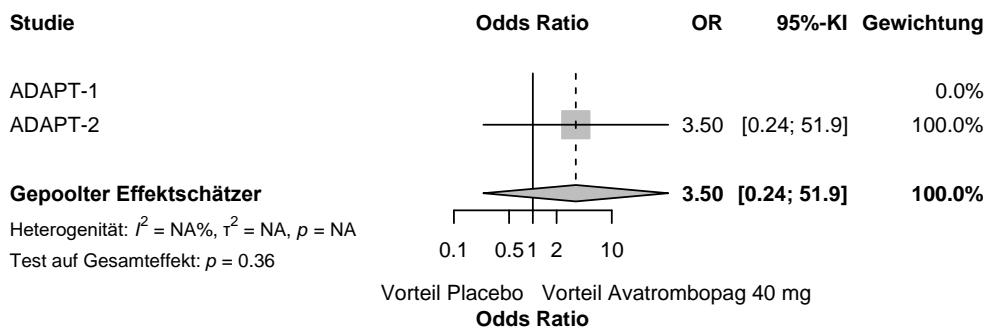
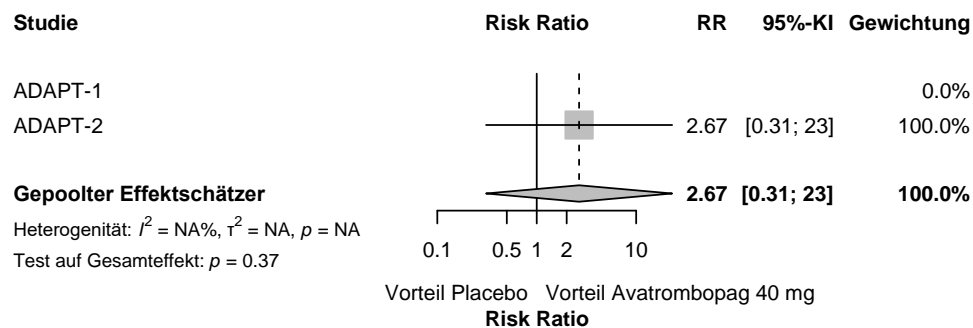
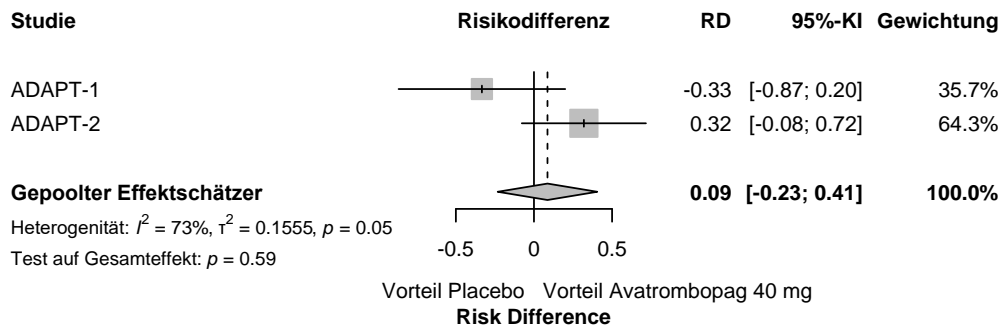
Blutungsrisiko: hoch



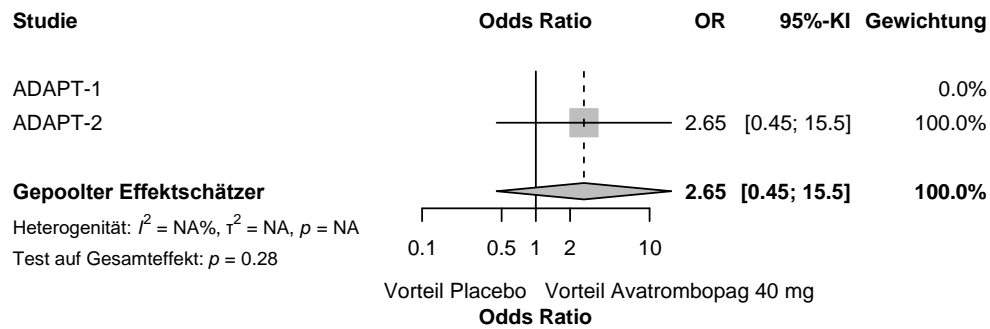
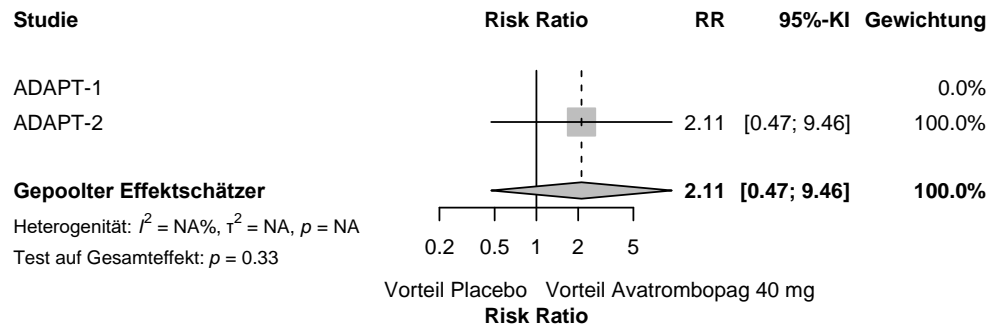
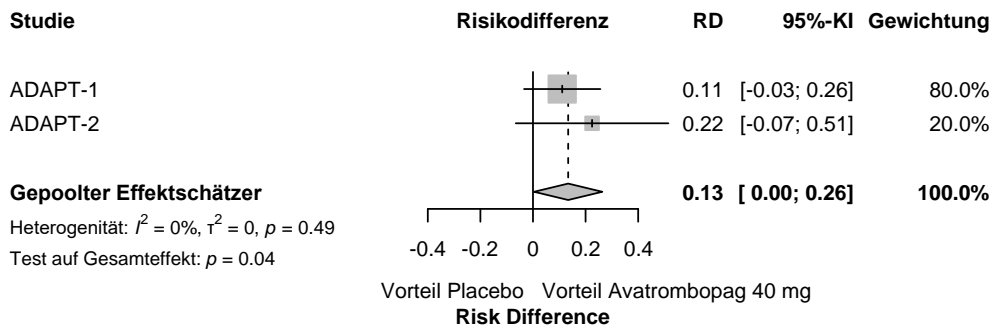
Blutungsrisiko: niedrig



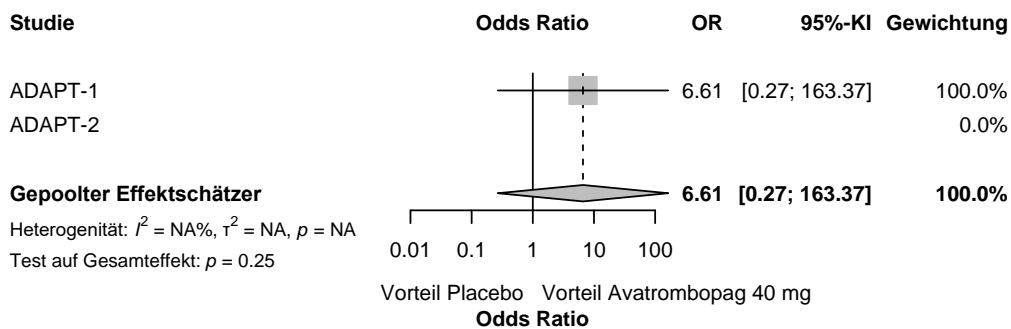
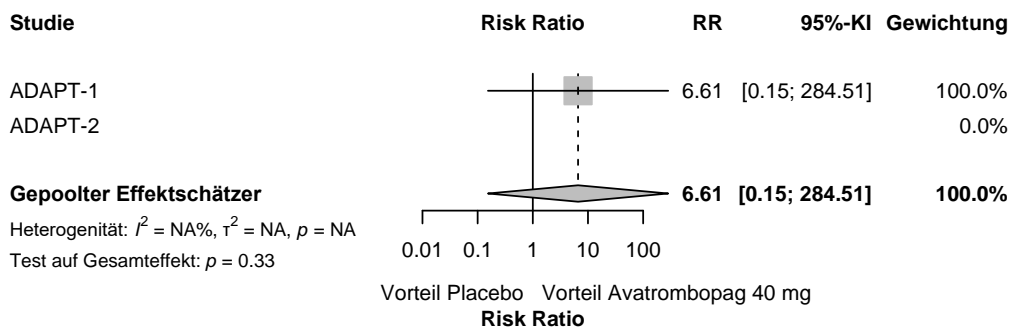
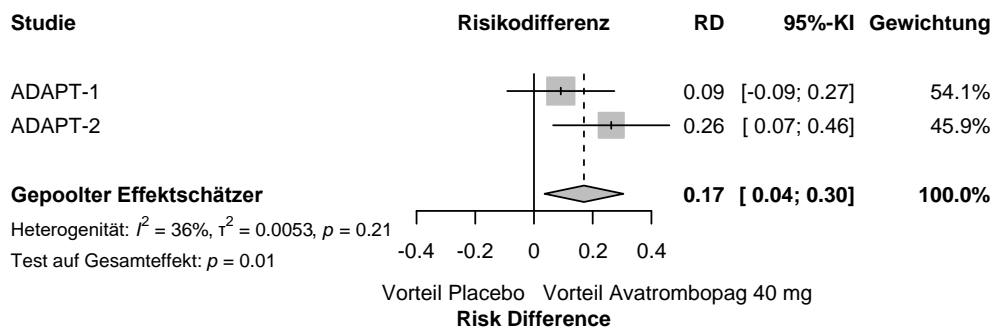
Blutungsrisiko: mittel



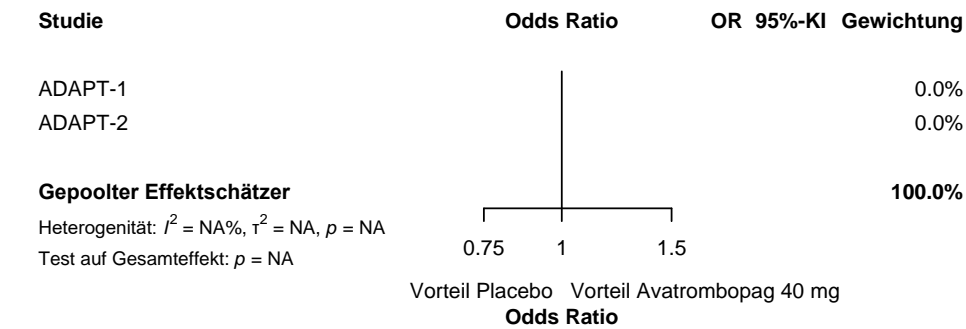
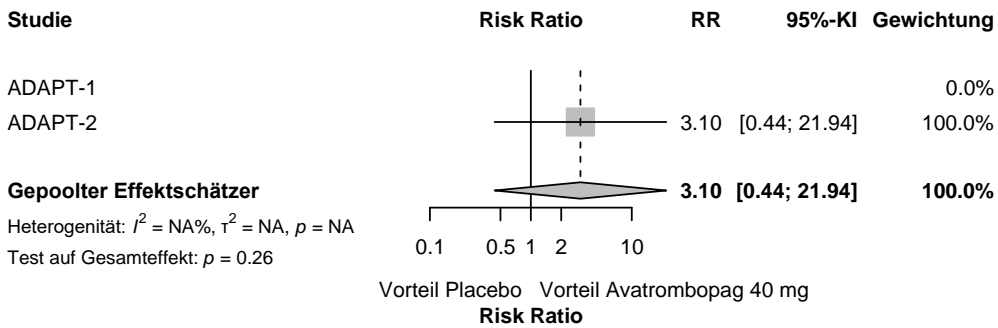
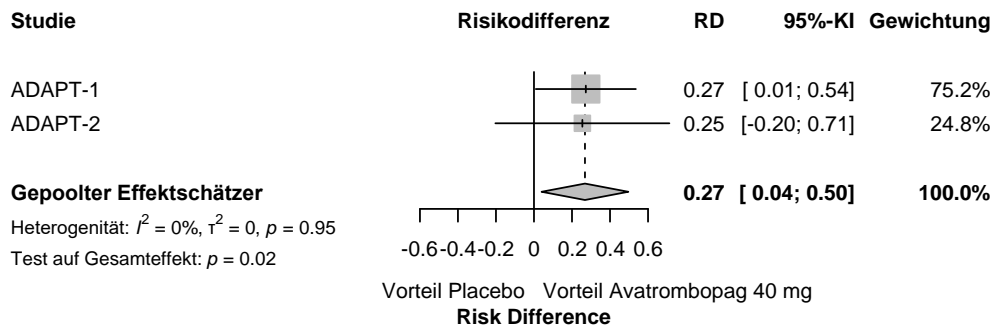
MELD-Score: < 10



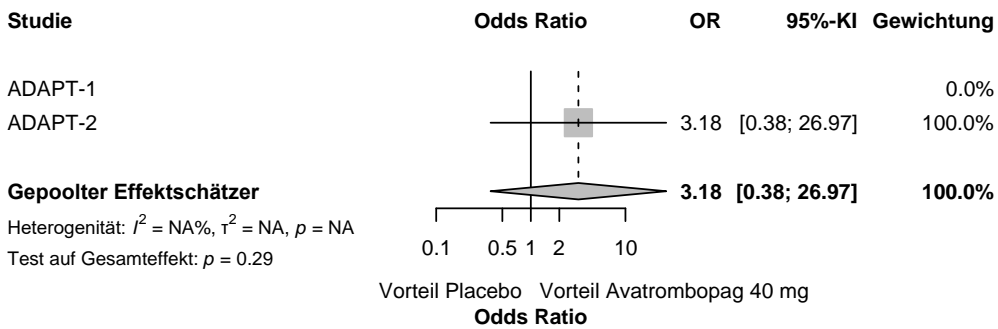
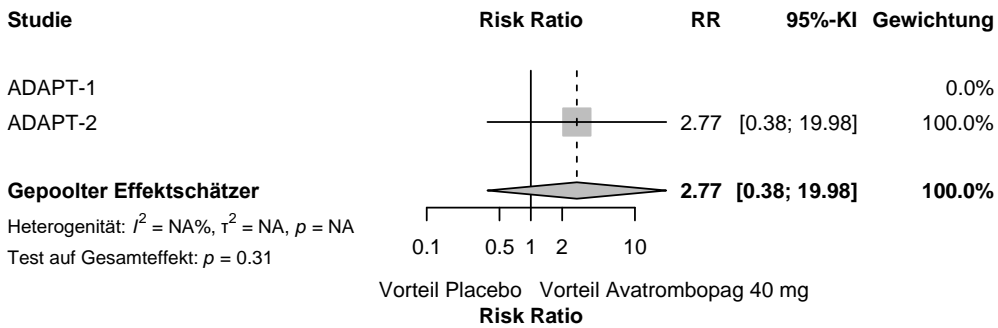
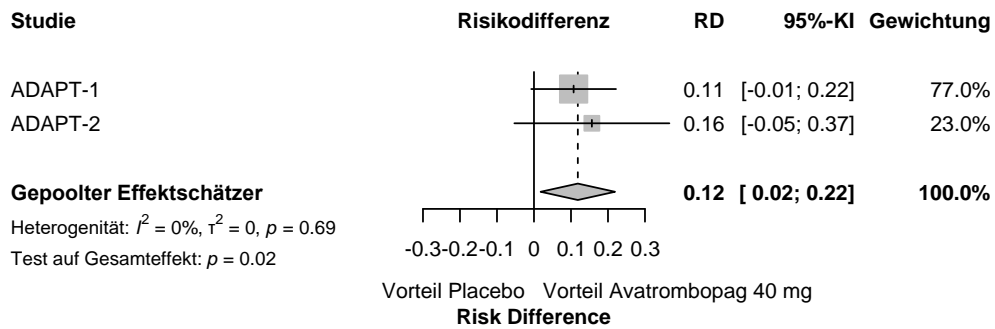
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



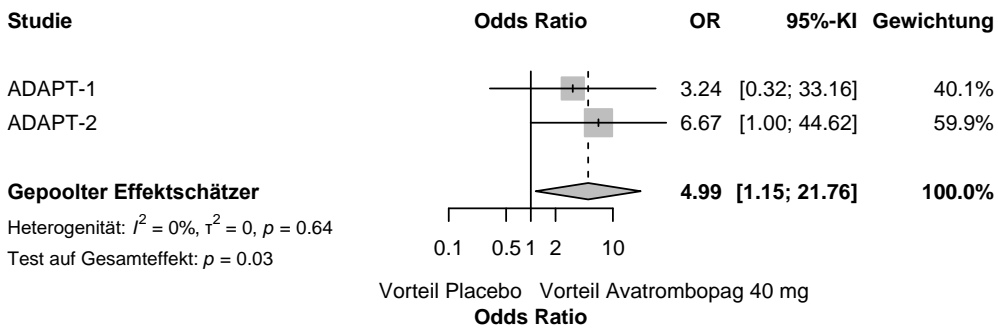
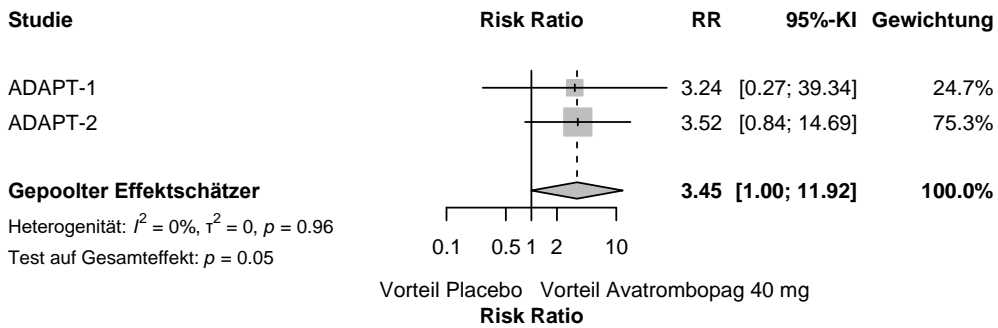
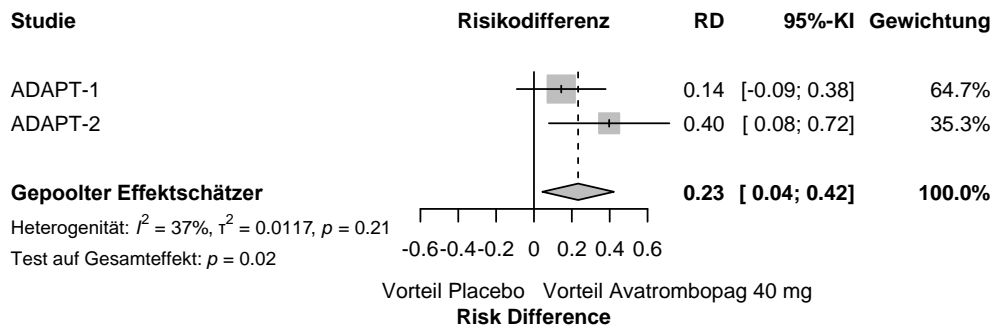
MELD-Score: > 14



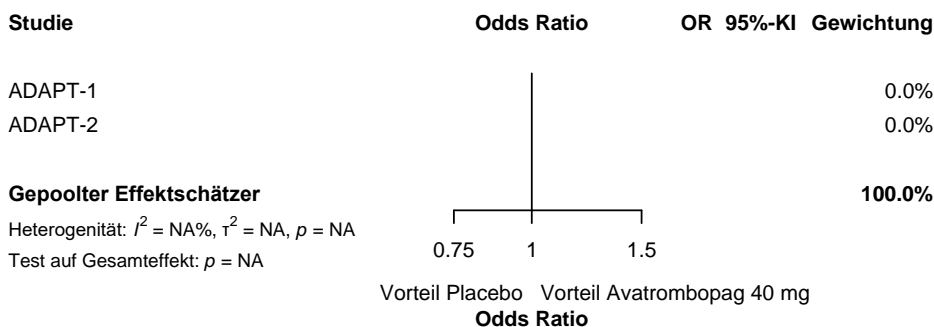
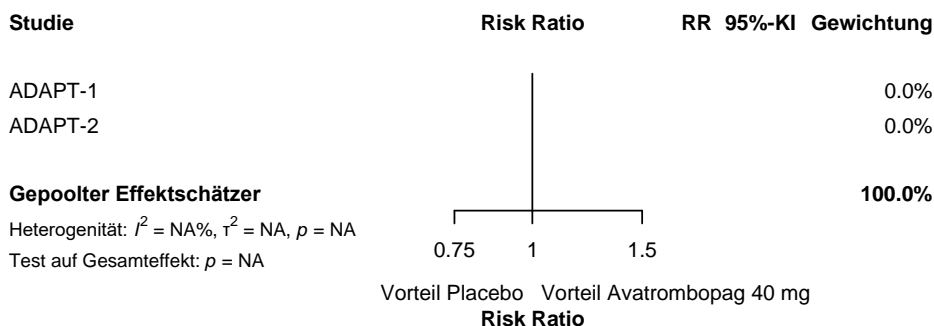
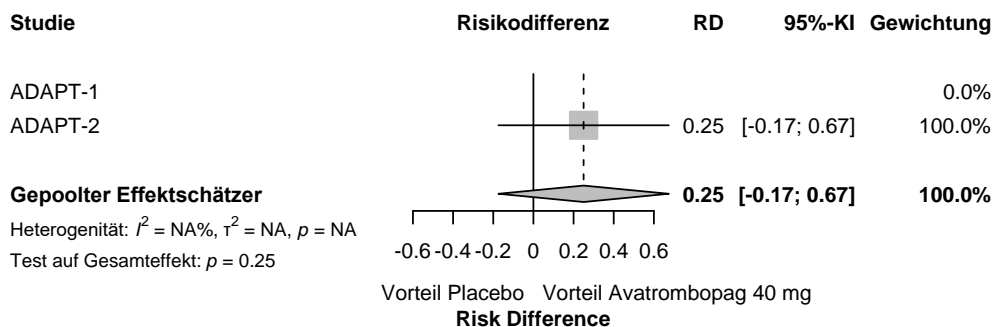
CTP-Stadium: A



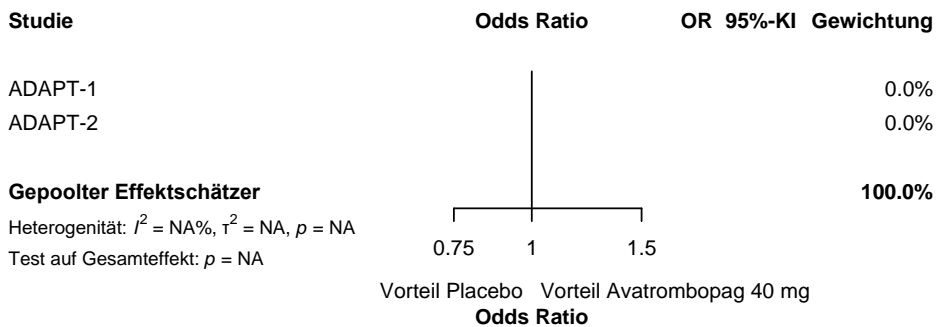
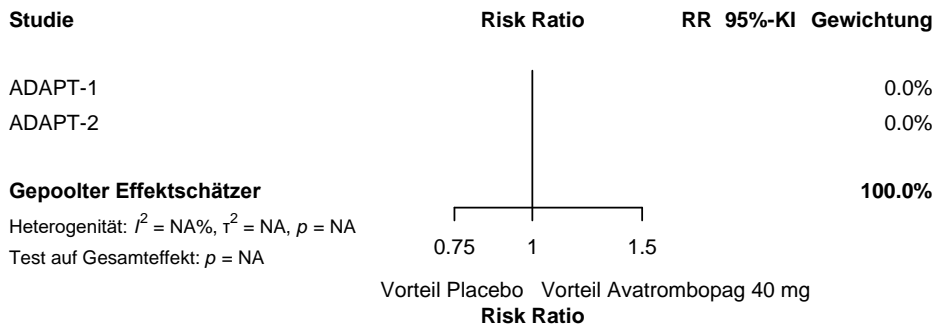
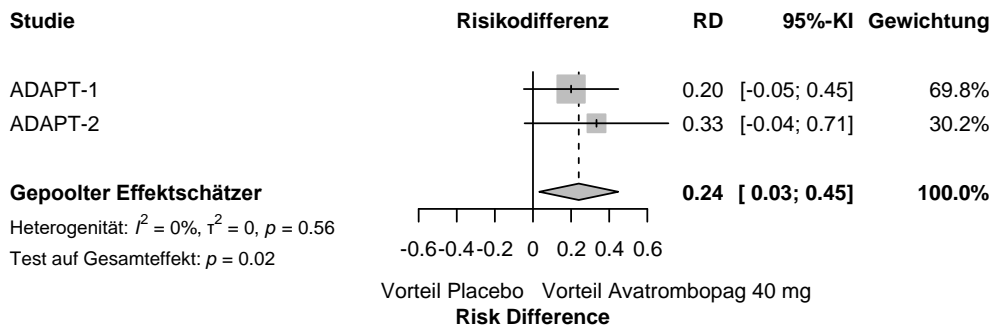
CTP-Stadium: B



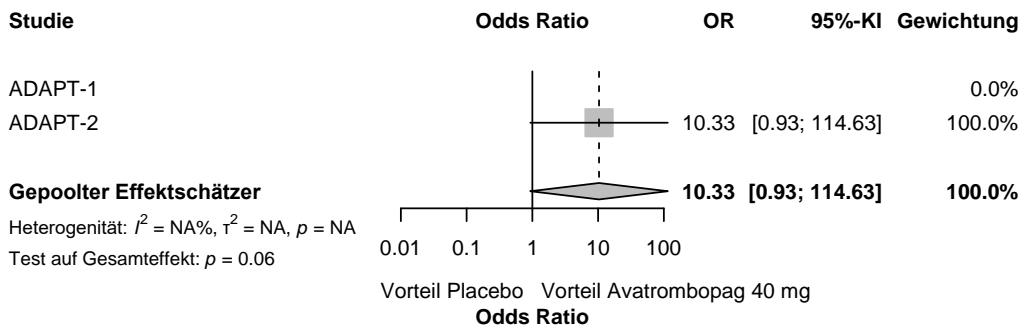
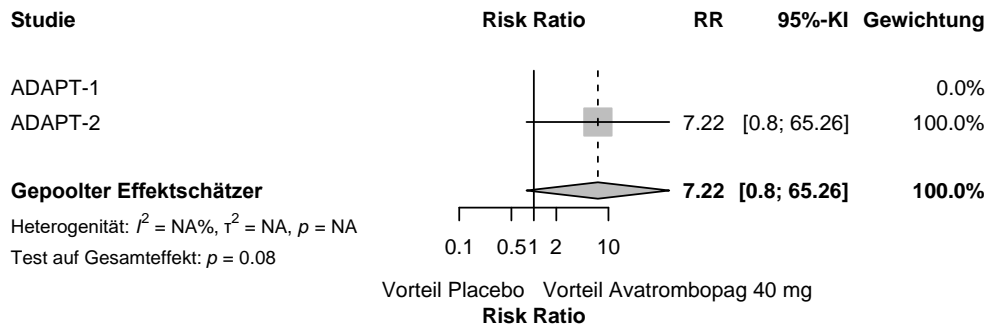
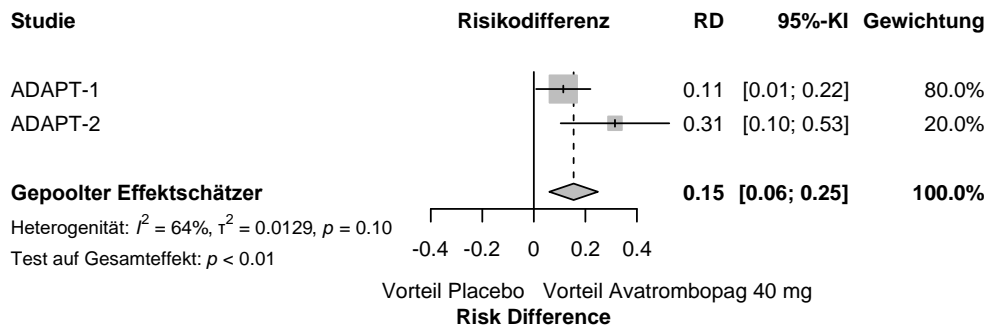
CTP-Stadium: C



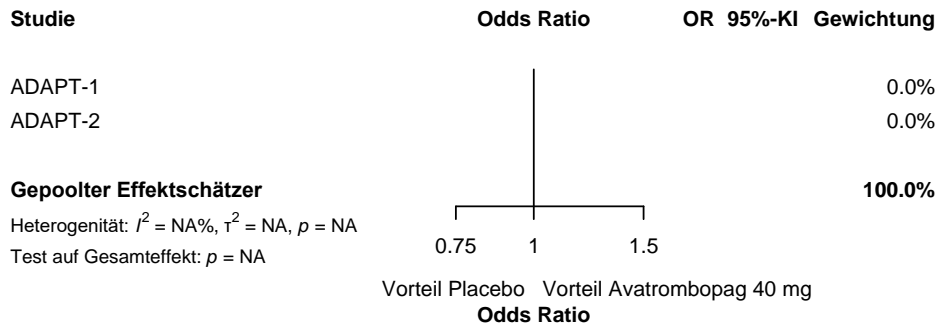
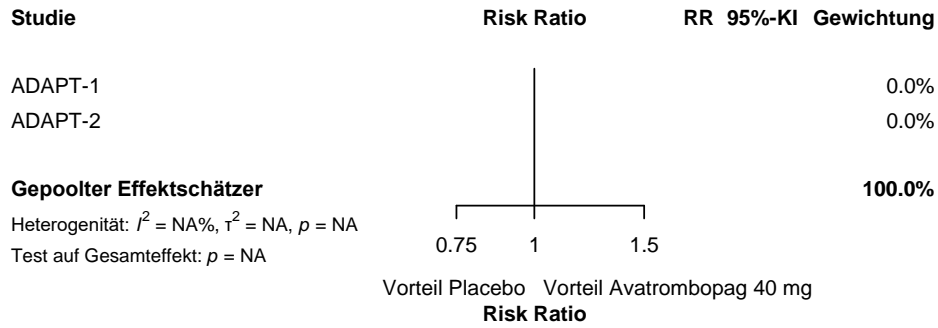
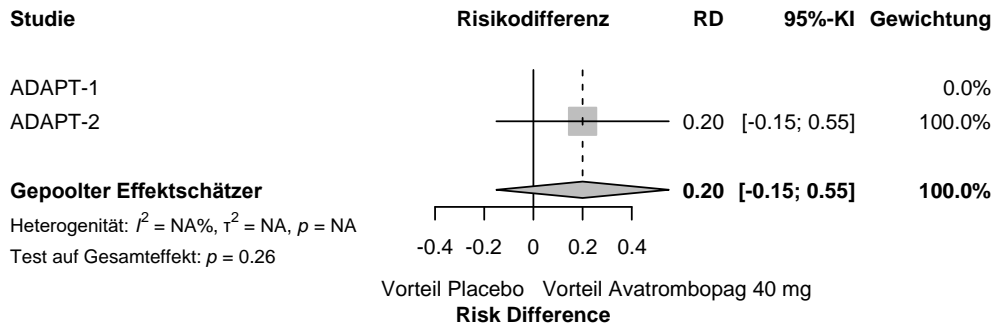
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



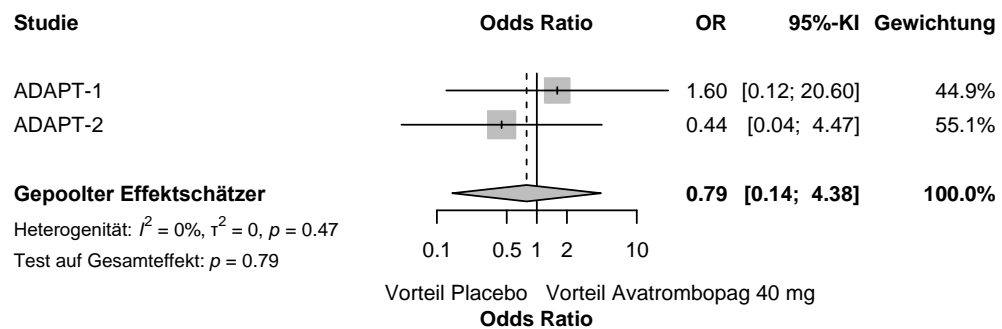
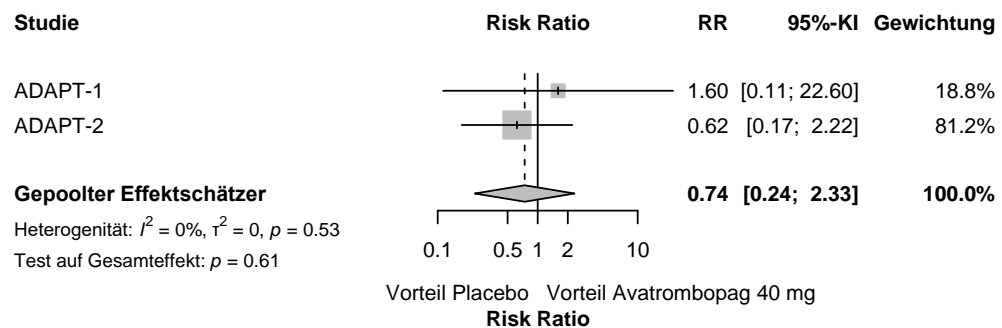
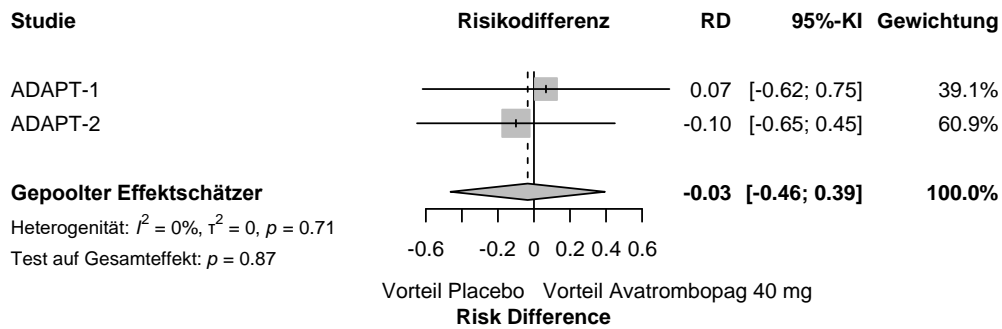
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



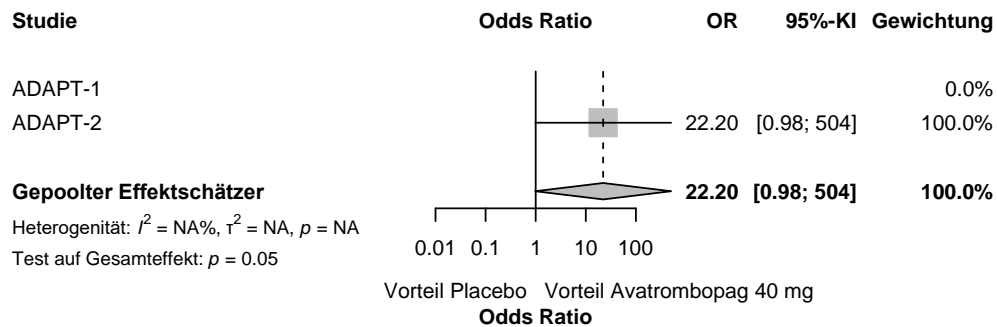
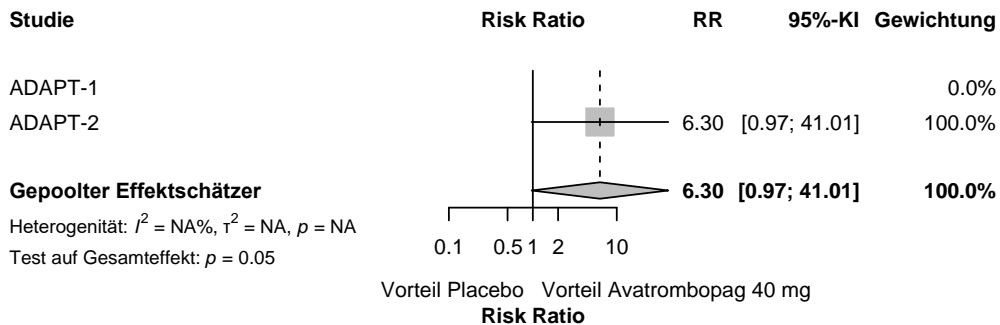
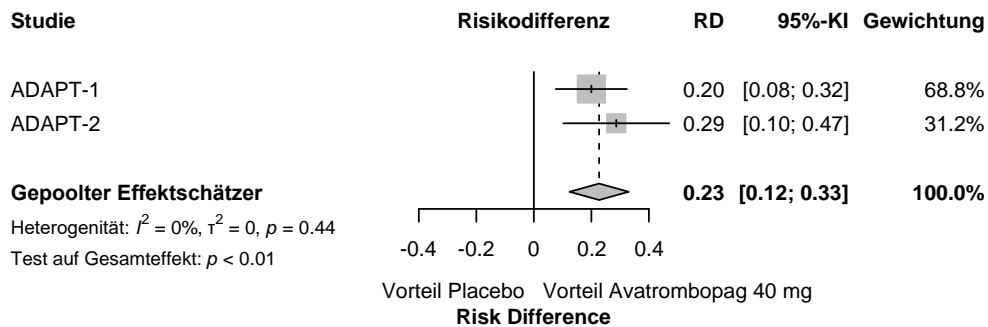
Krankheitsursache: NASH



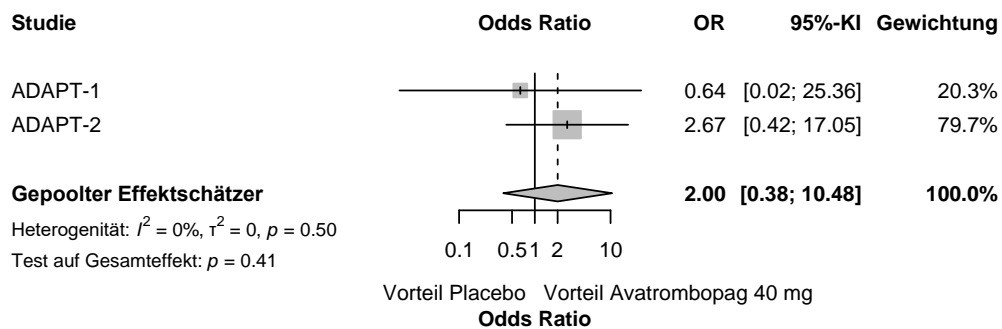
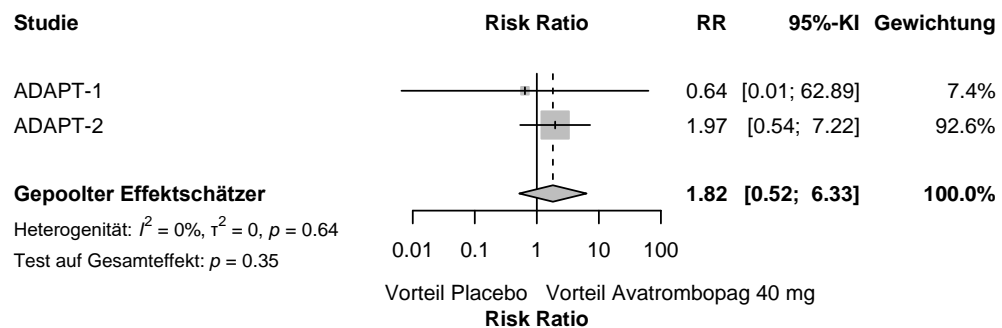
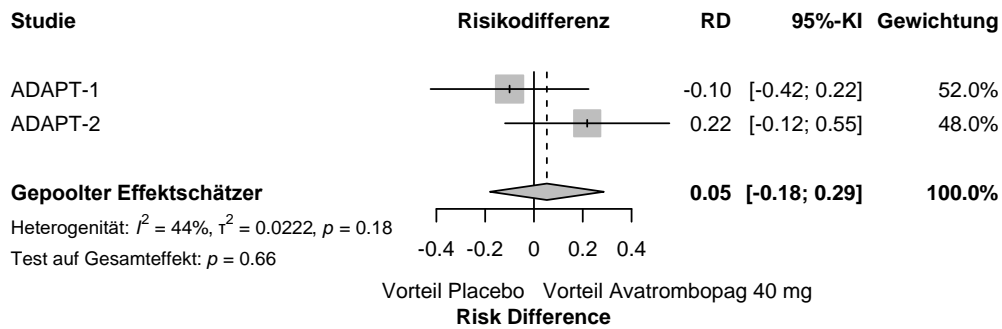
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein



HCC-Status: ja

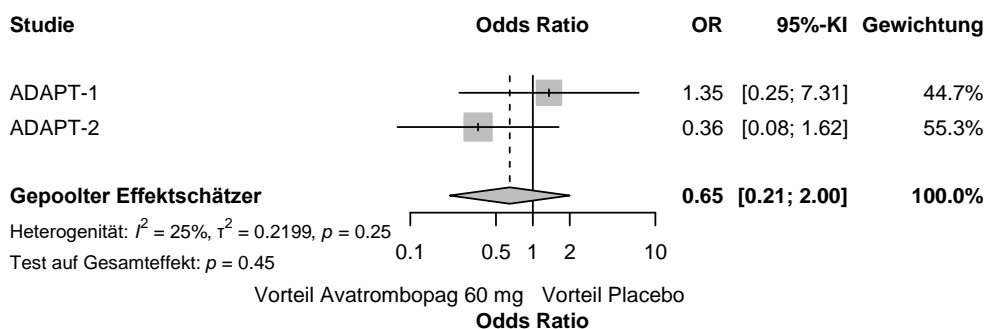
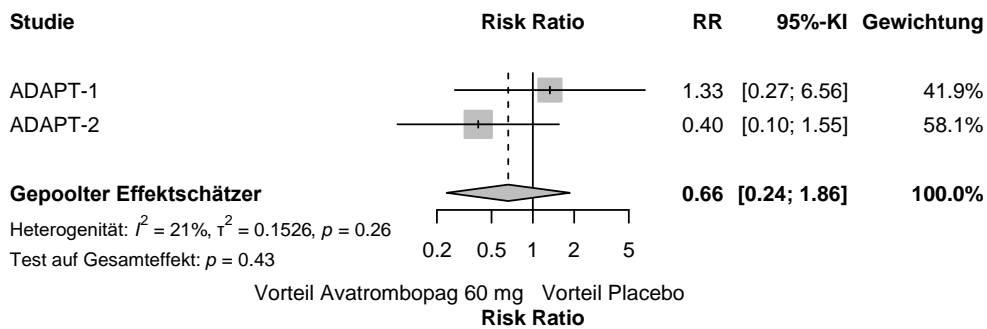
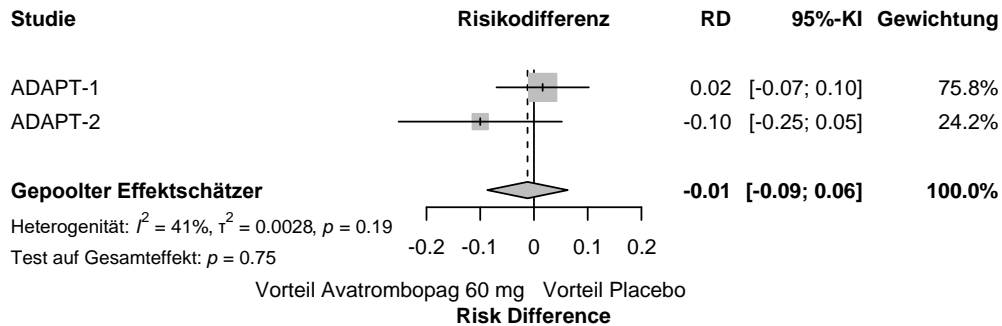


4.12 Subgruppen – Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen

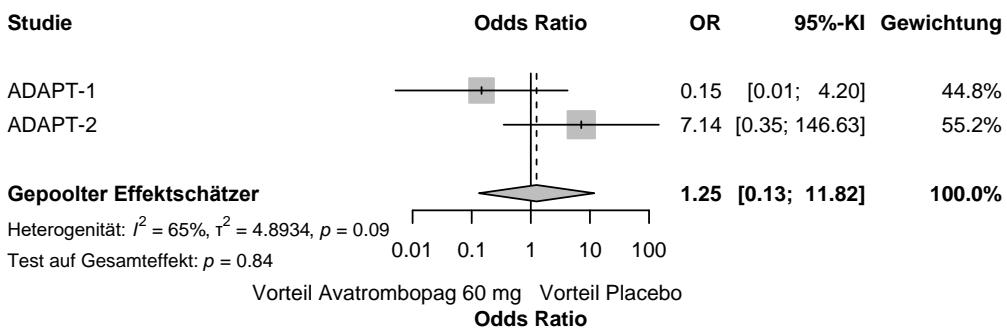
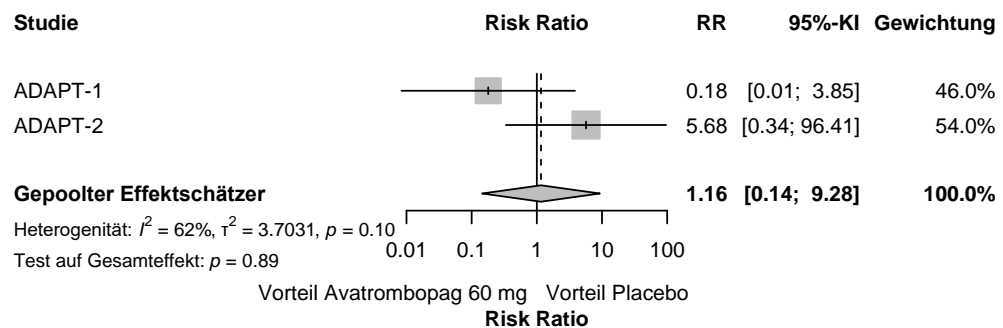
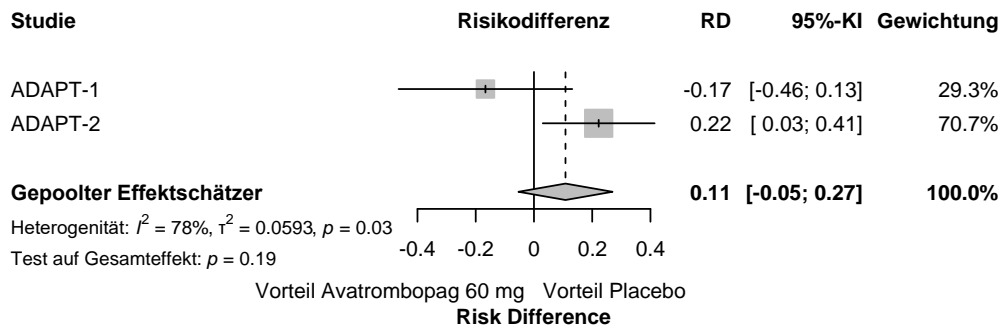
4.12.1 Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

4.12.1.1 Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse – WHO-Blutungsskala – Grad 1

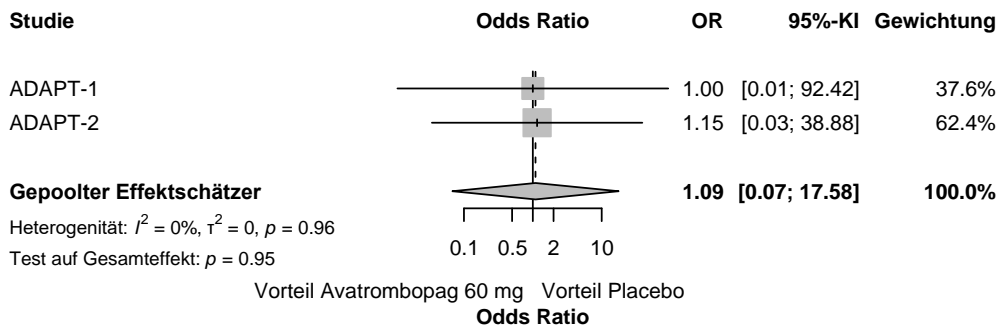
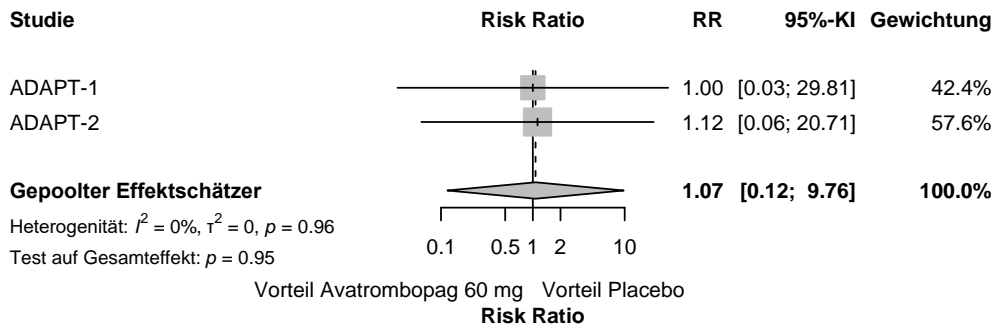
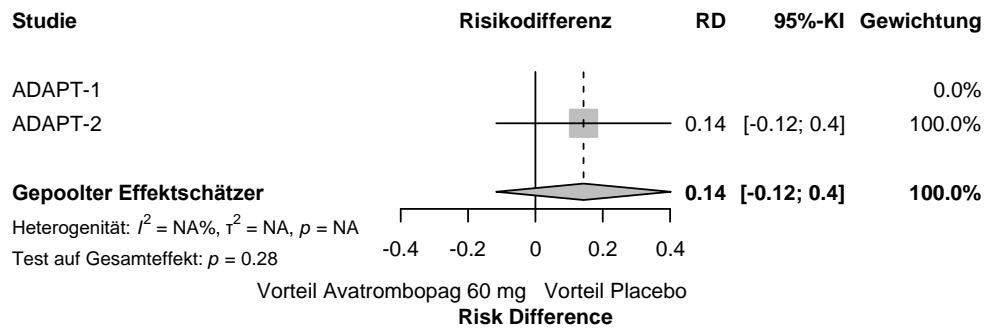
Alter: < 65 Jahre



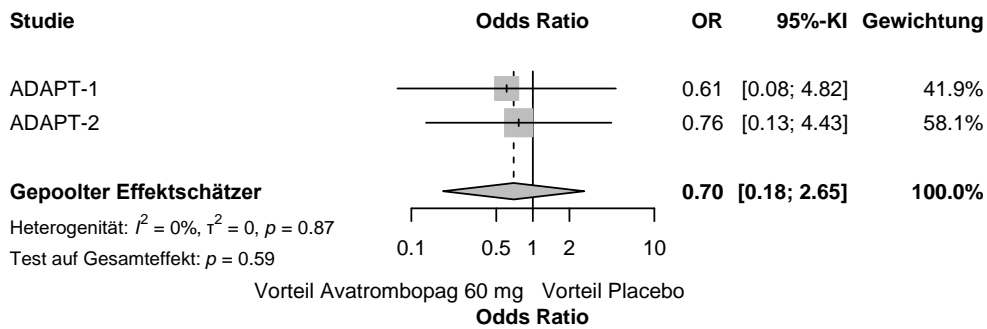
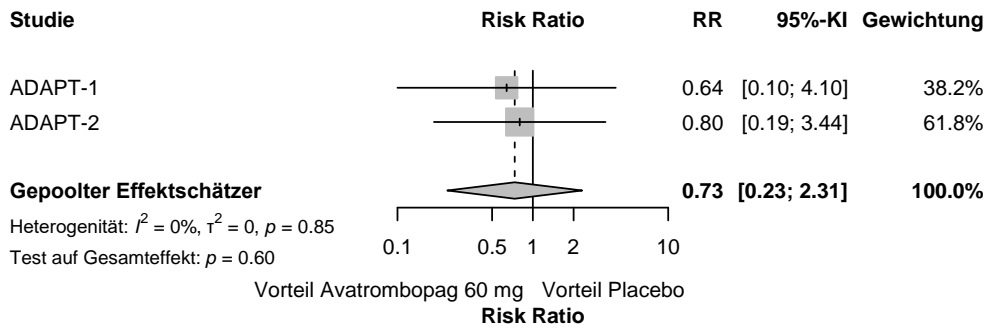
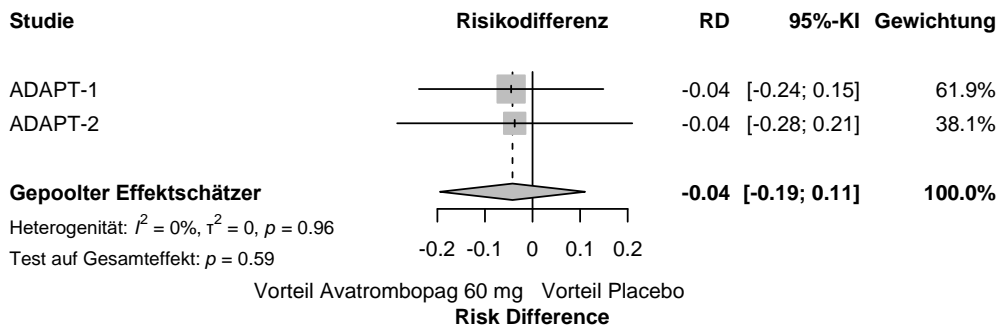
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



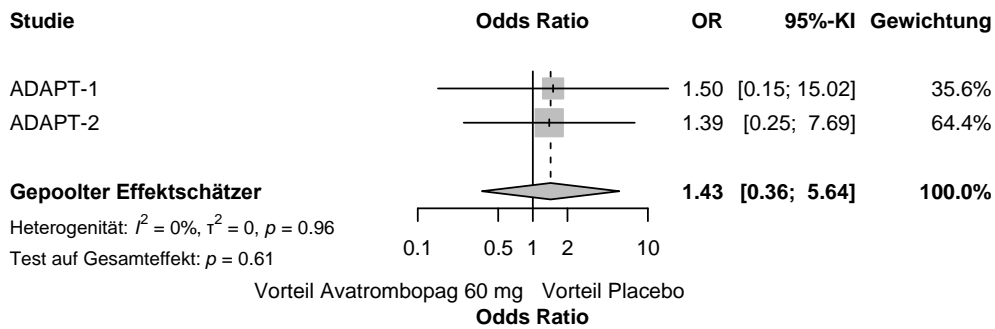
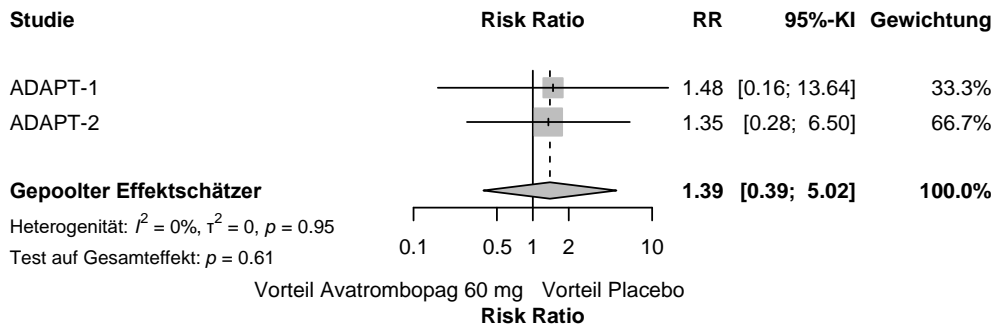
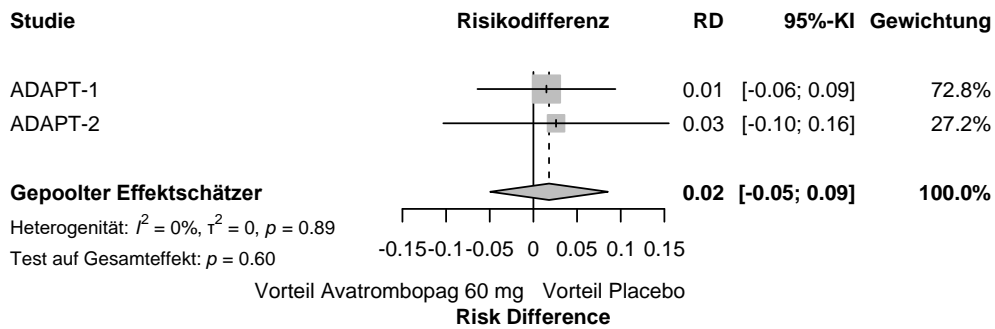
Alter: ≥ 75 Jahre



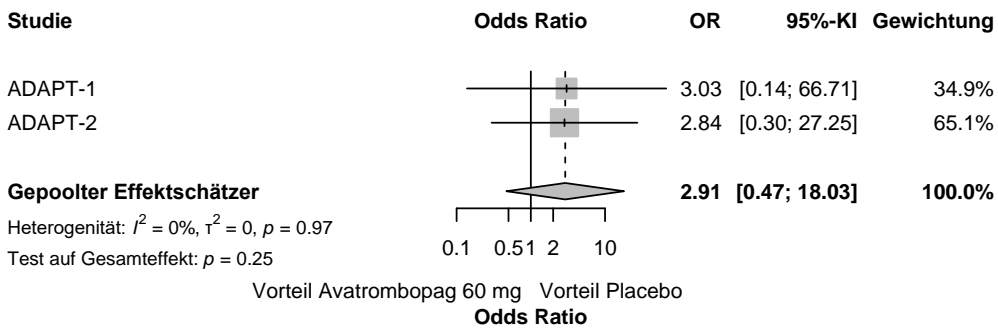
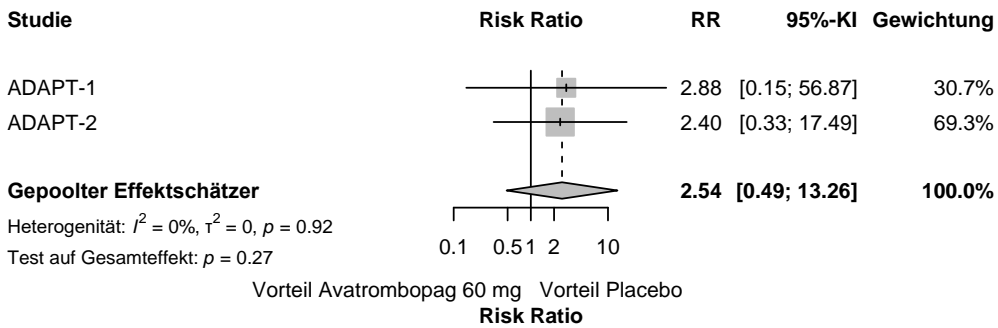
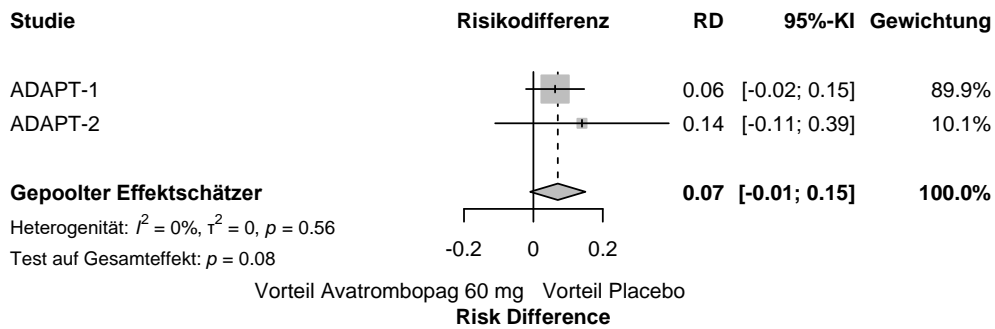
Geschlecht: weiblich



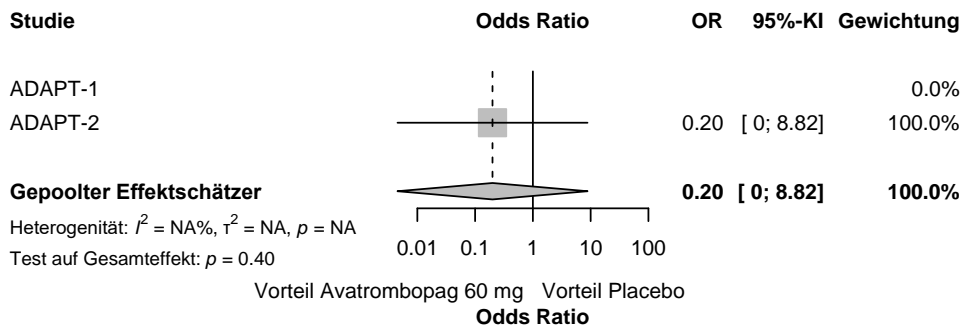
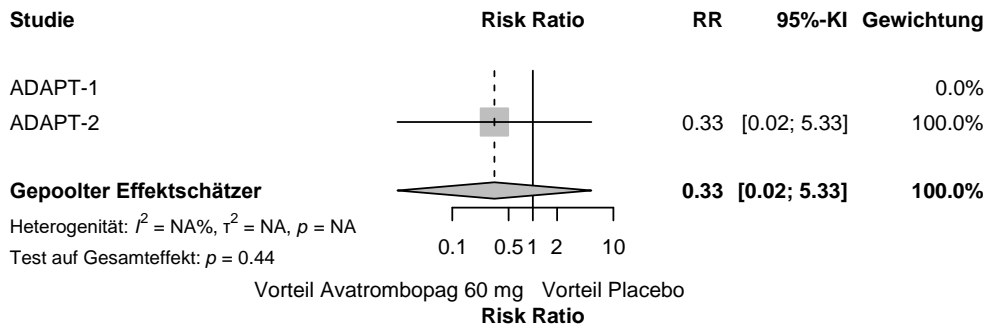
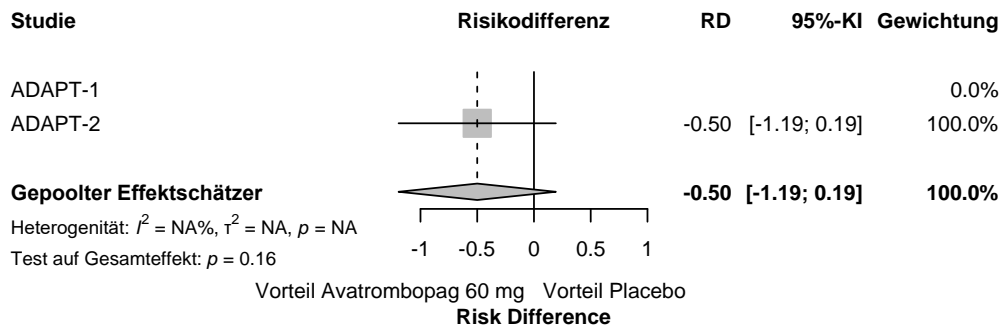
Geschlecht: männlich



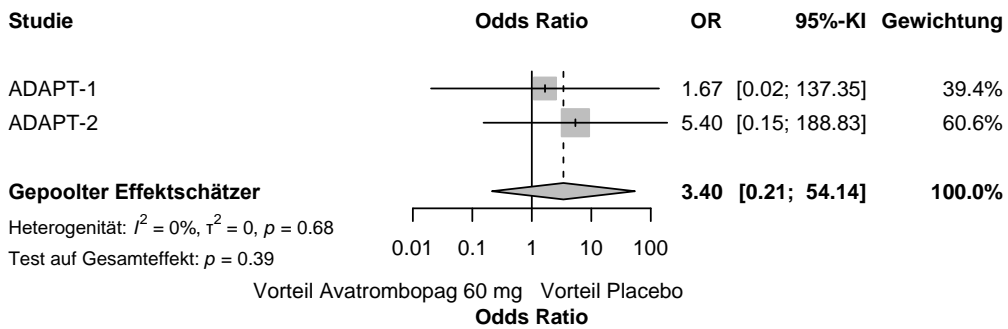
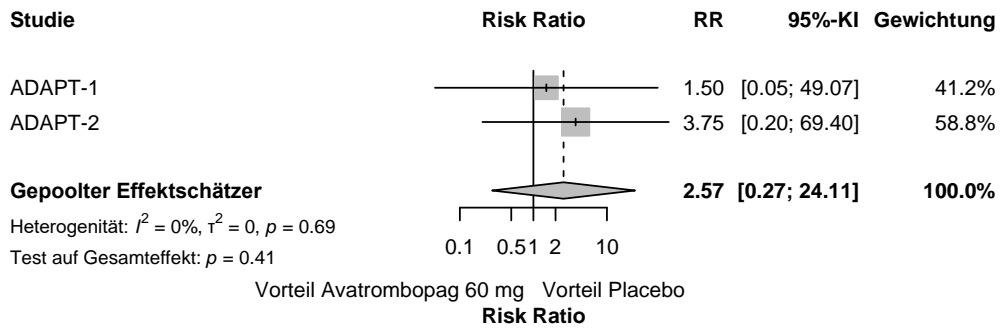
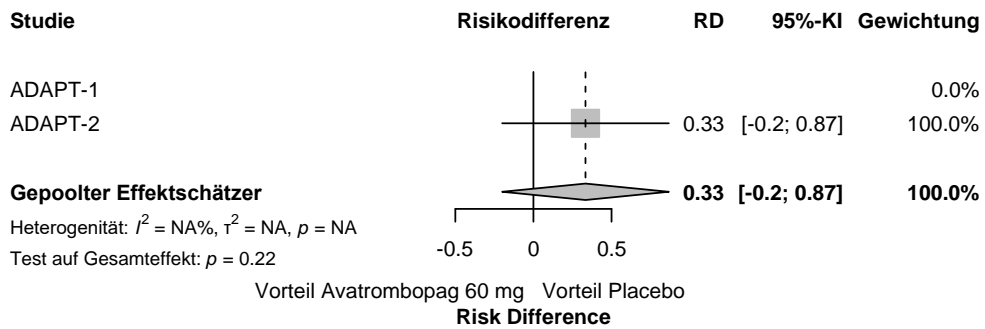
Ethnie: asiatisch



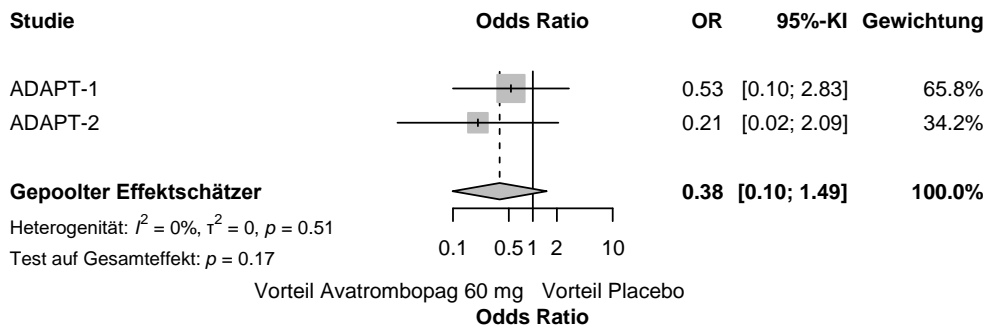
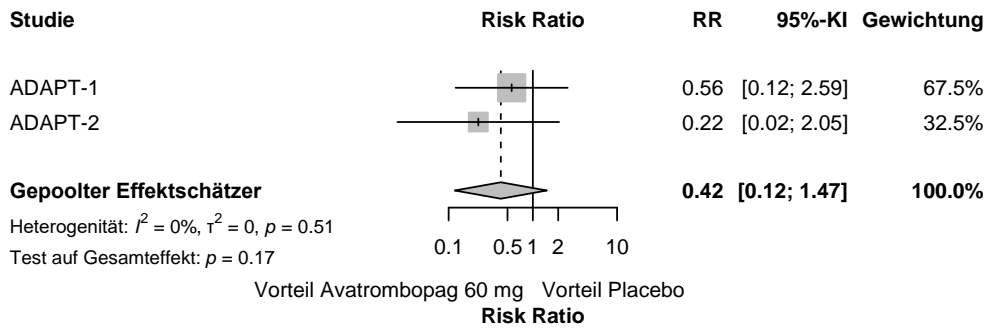
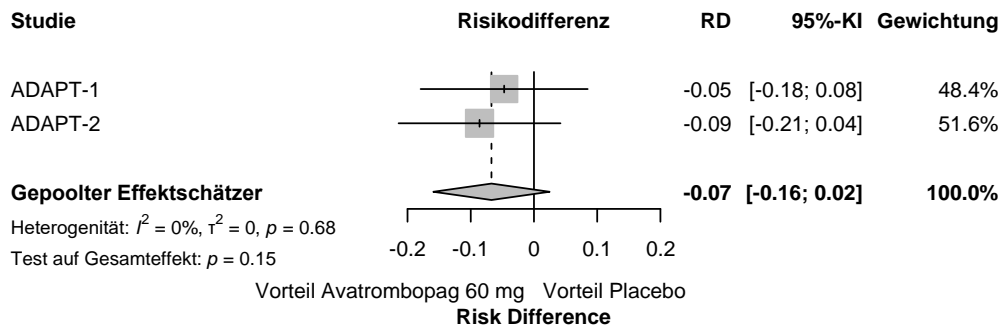
Ethnie: schwarz



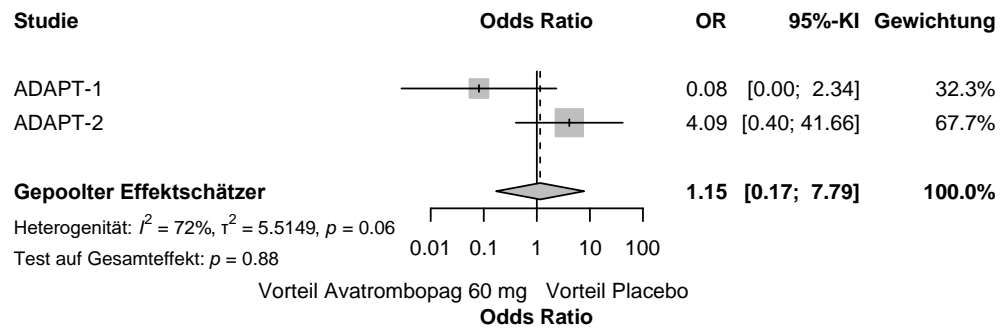
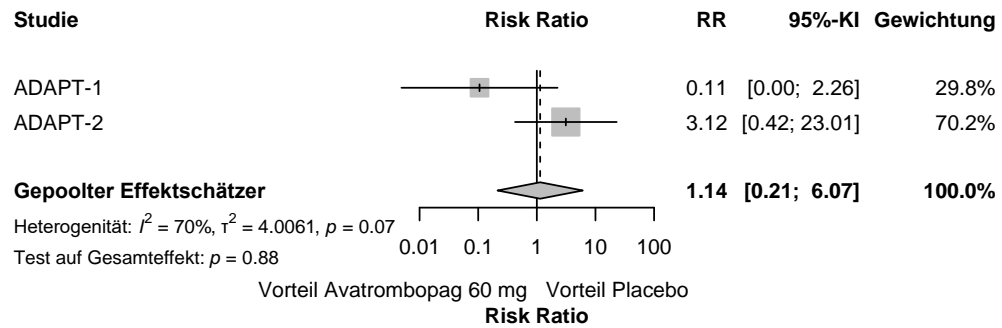
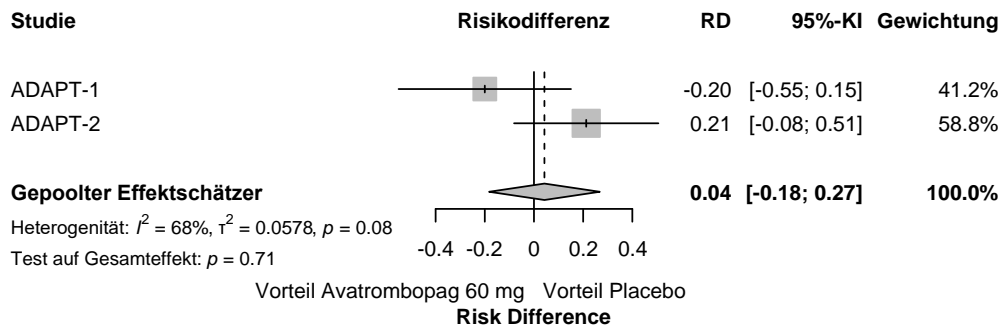
Ethnie: andere



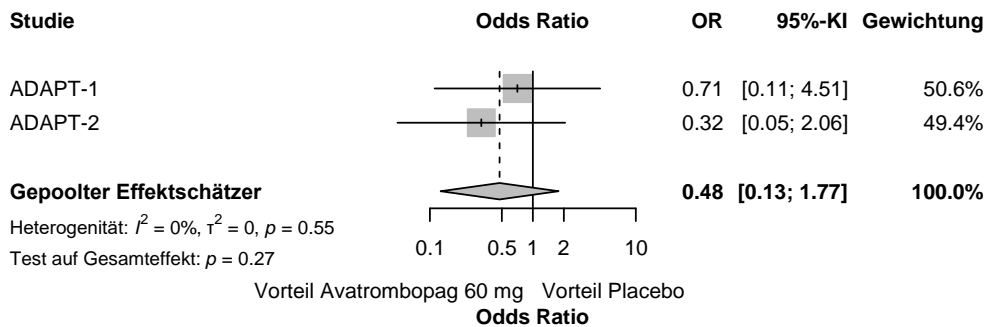
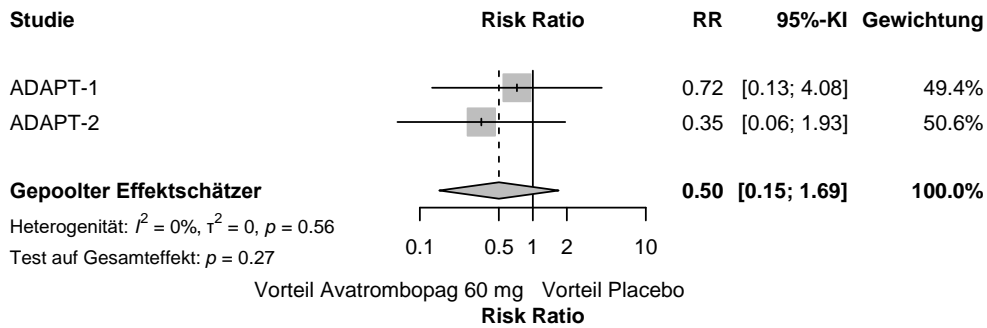
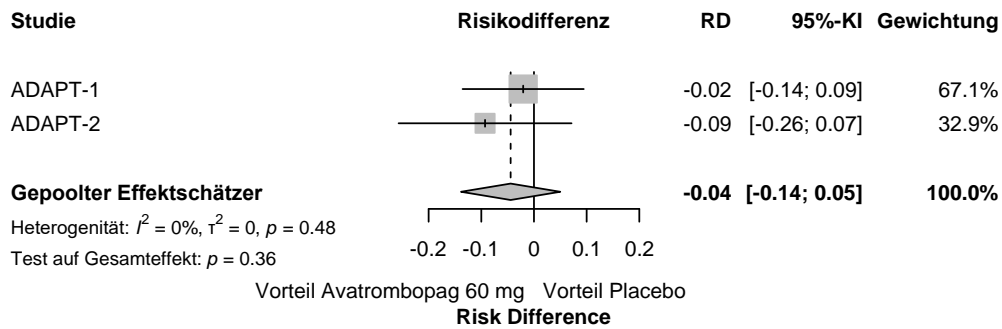
Ethnie: weiß



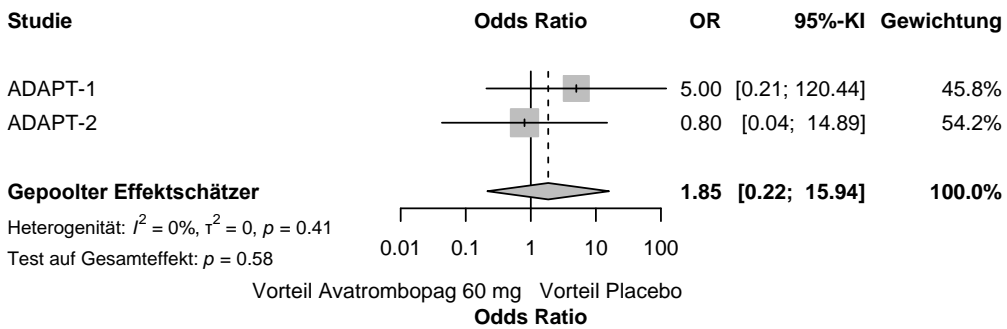
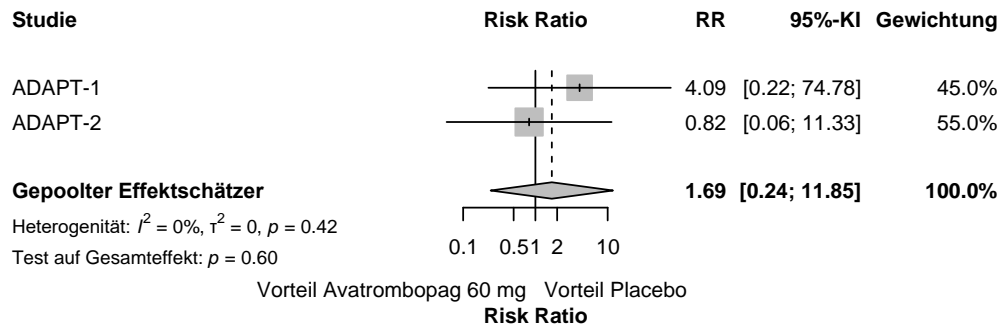
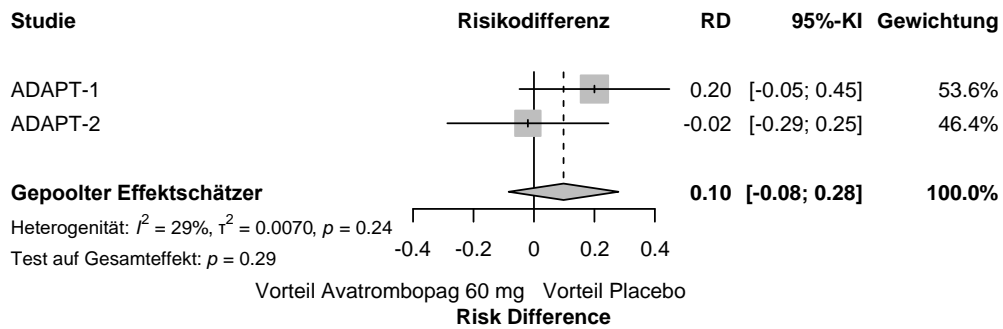
Blutungsrisiko: hoch



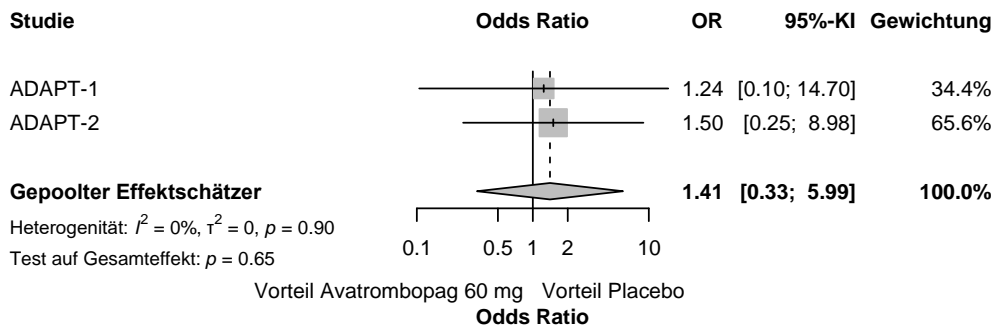
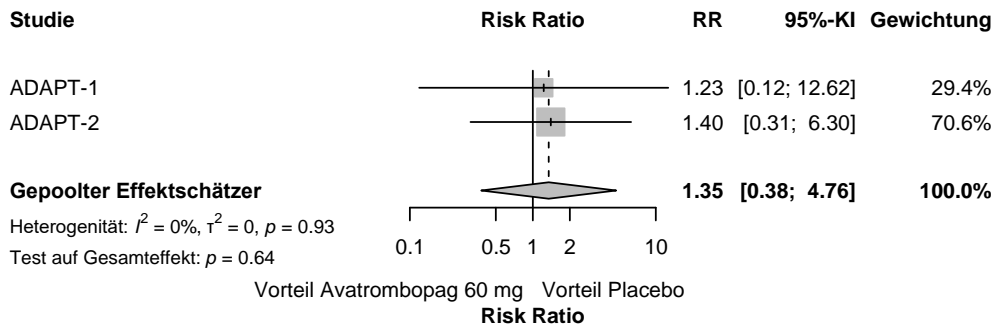
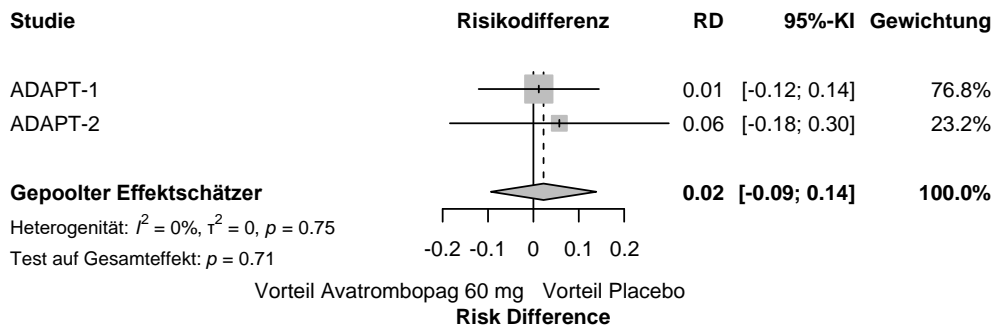
Blutungsrisiko: niedrig



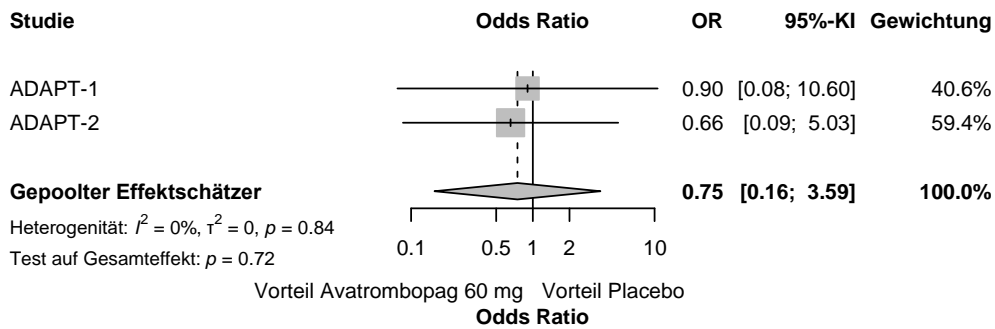
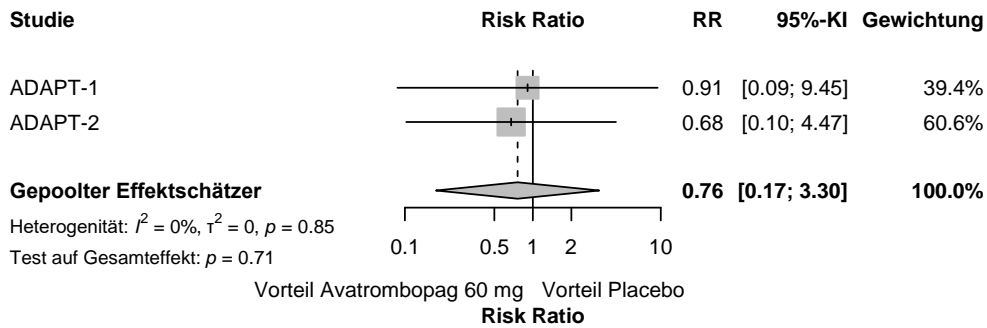
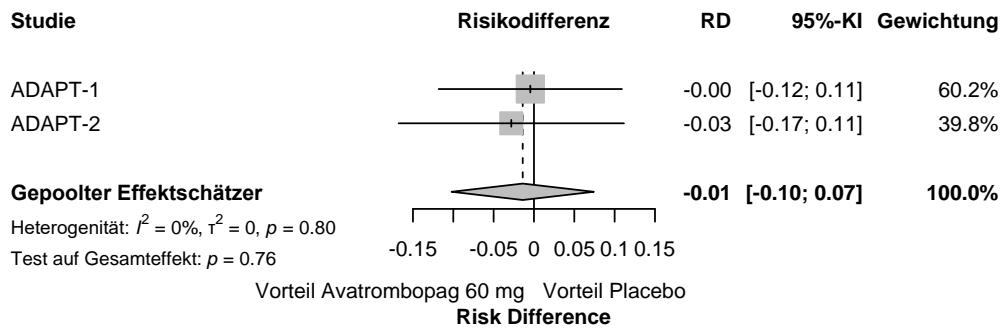
Blutungsrisiko: mittel



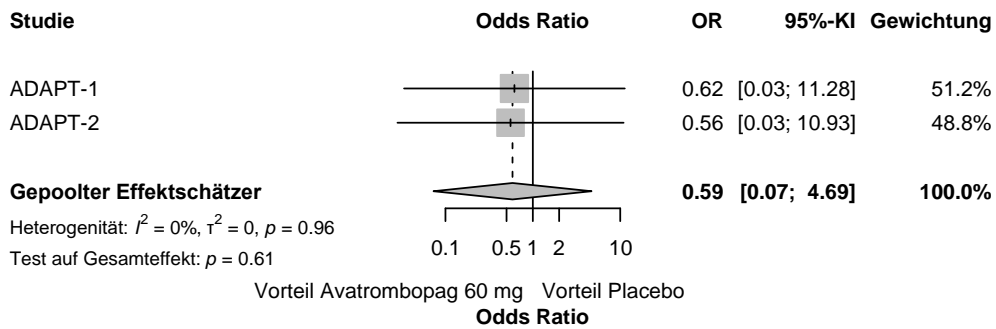
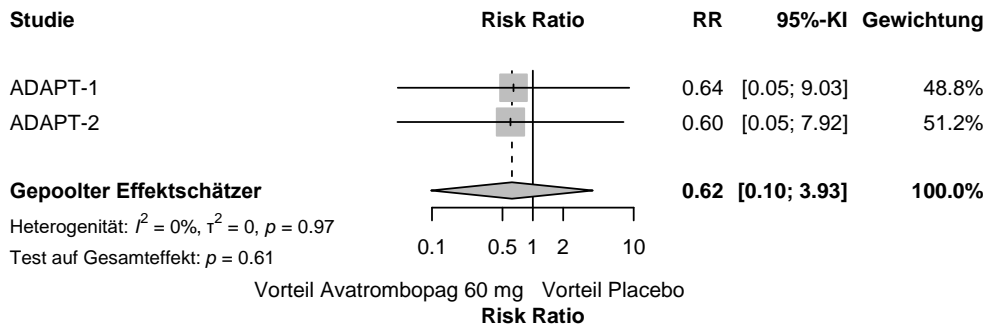
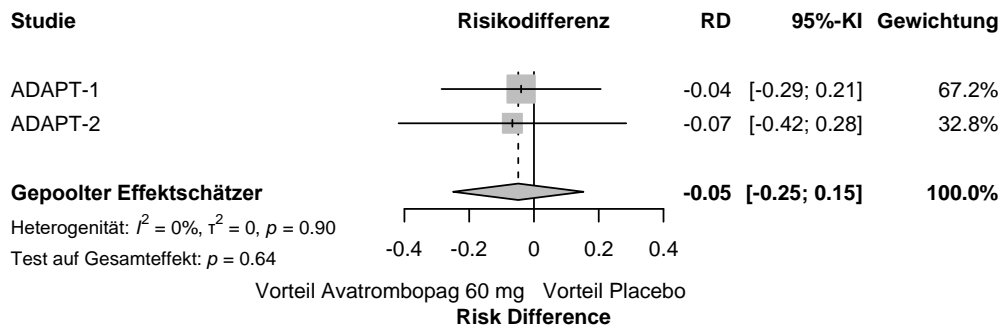
MELD-Score: < 10



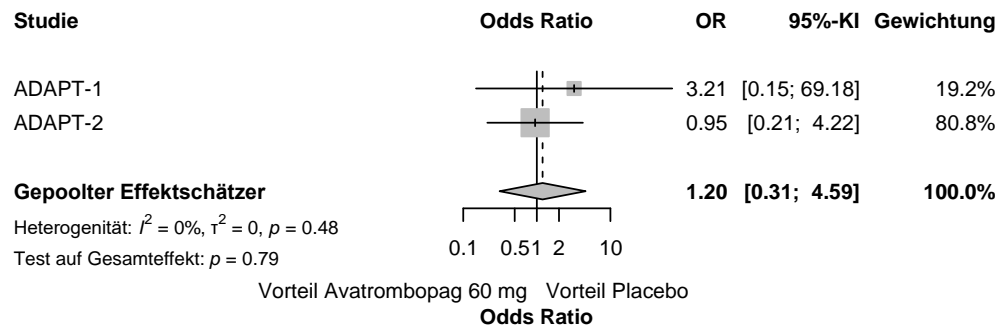
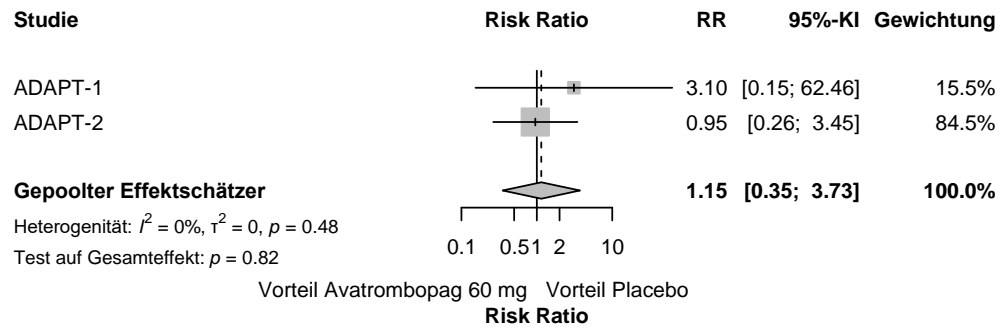
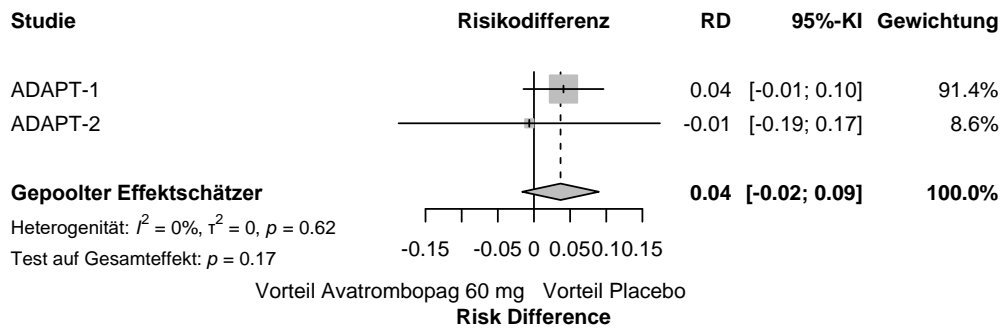
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



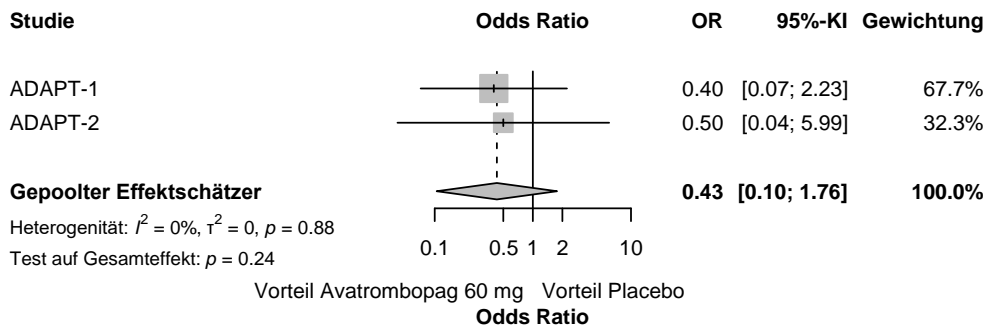
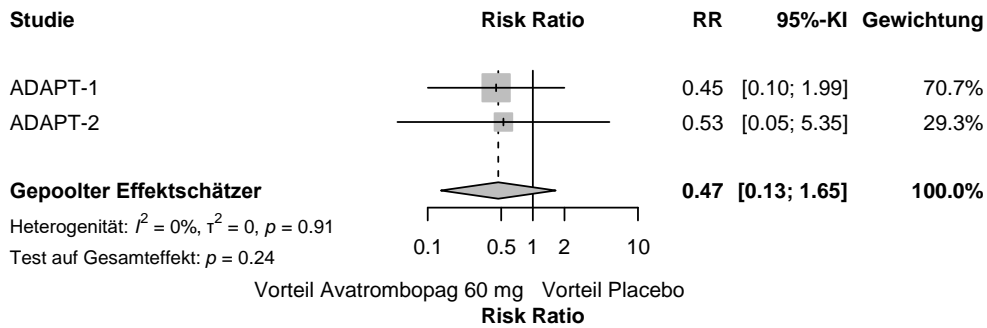
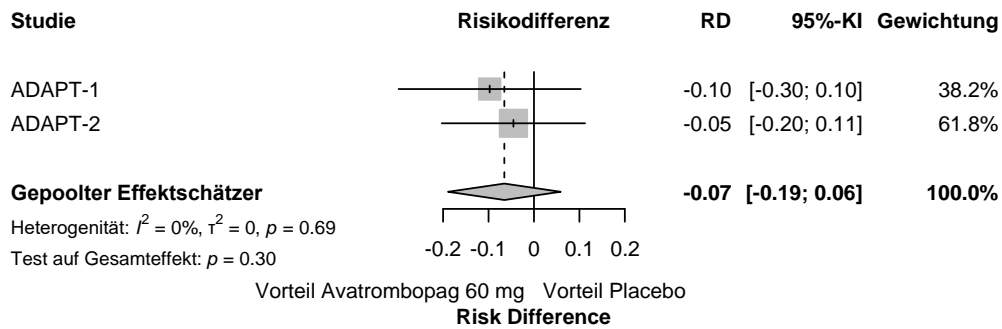
MELD-Score: > 14



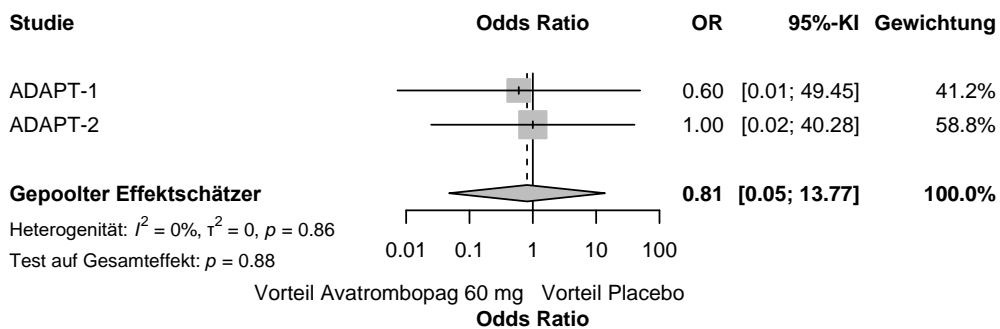
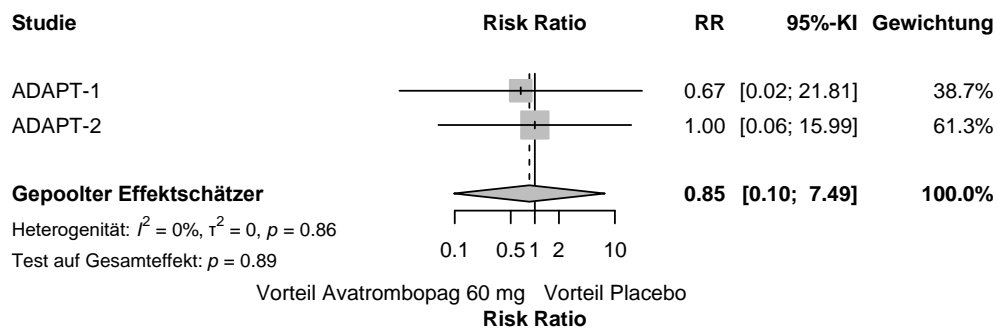
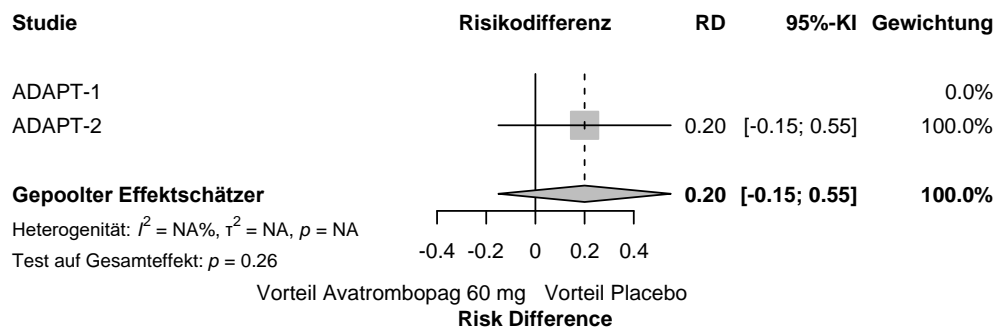
CTP-Stadium: A



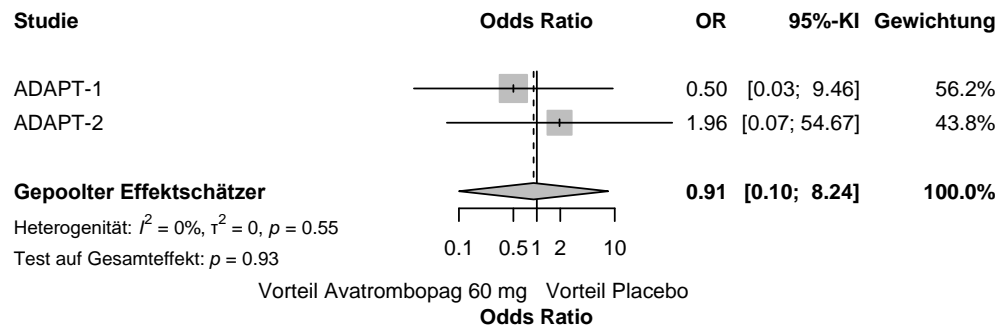
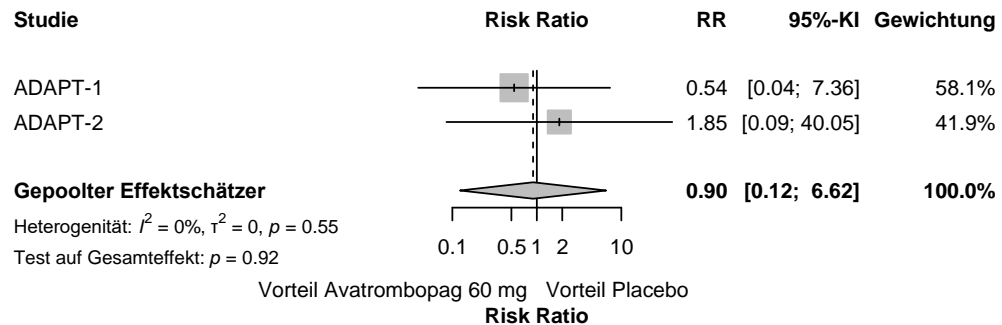
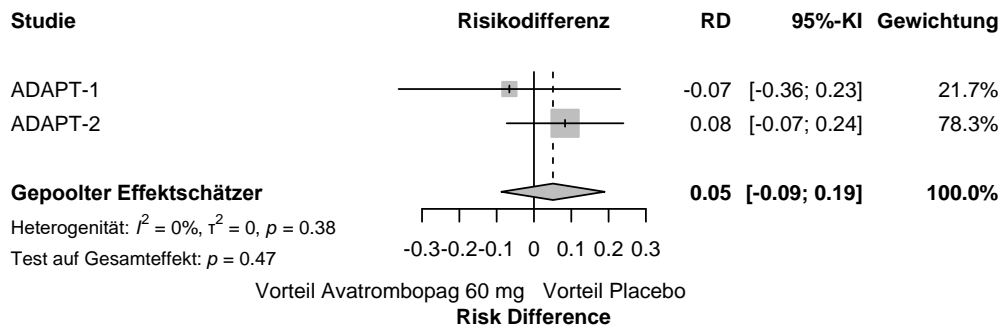
CTP-Stadium: B



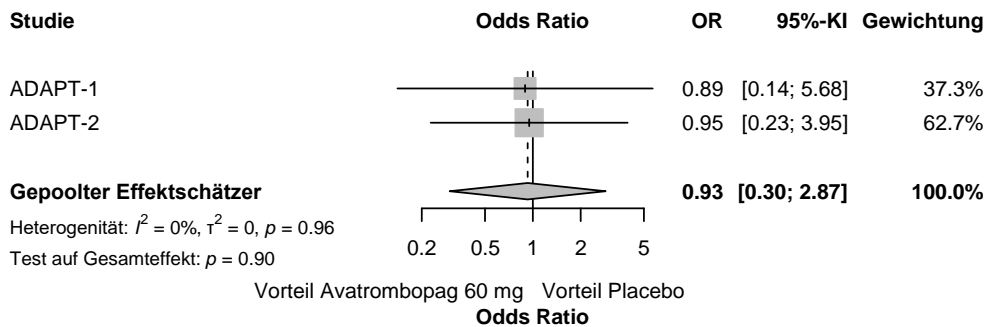
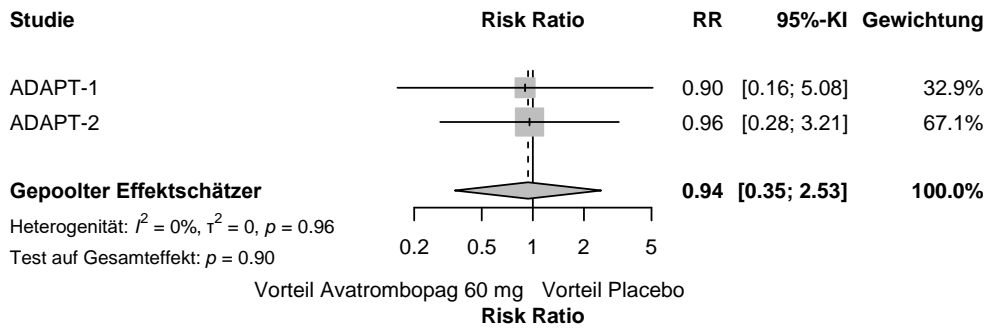
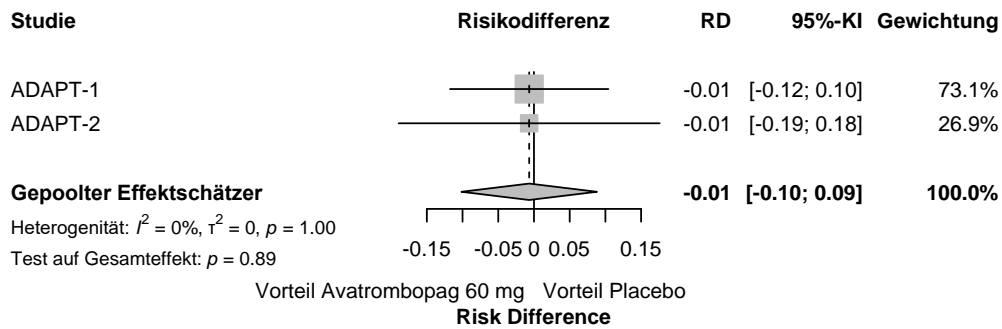
CTP-Stadium: C



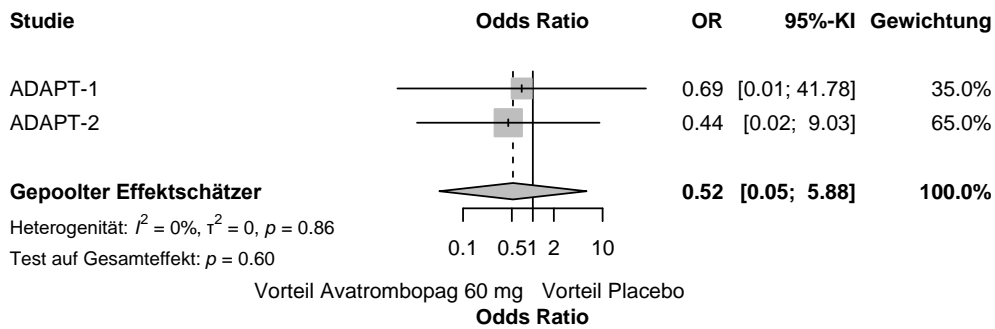
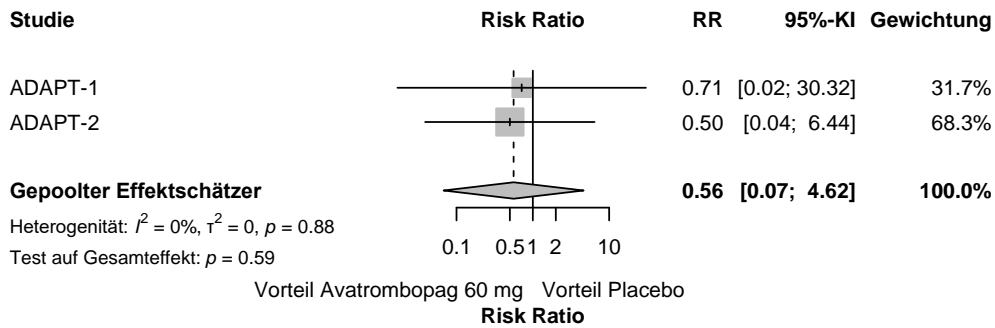
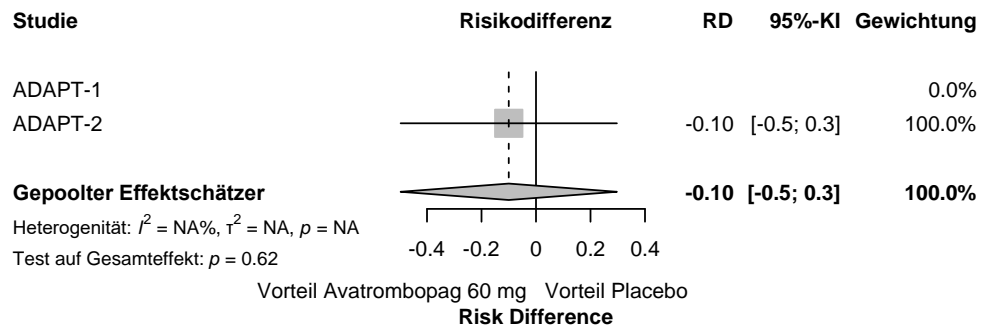
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



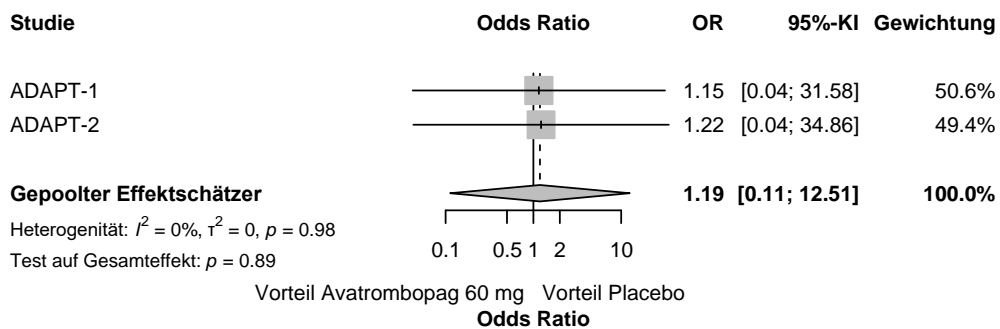
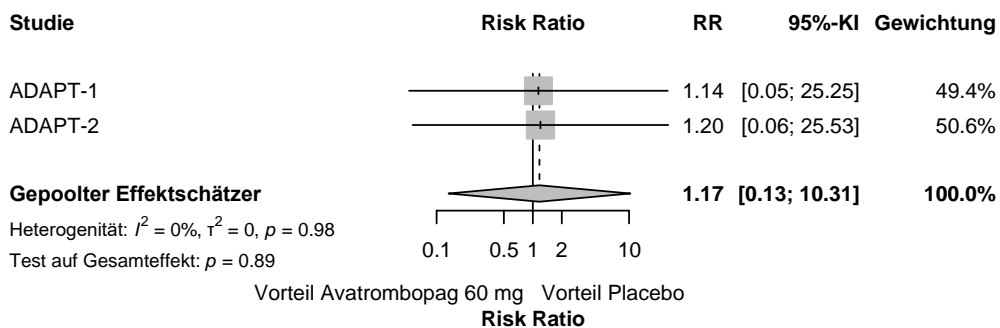
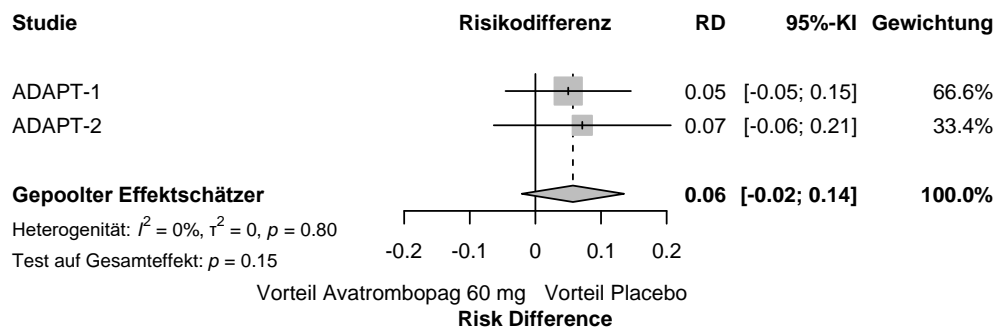
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



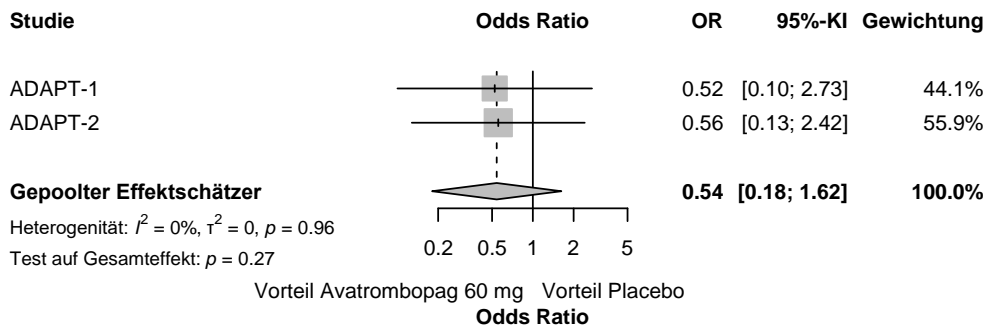
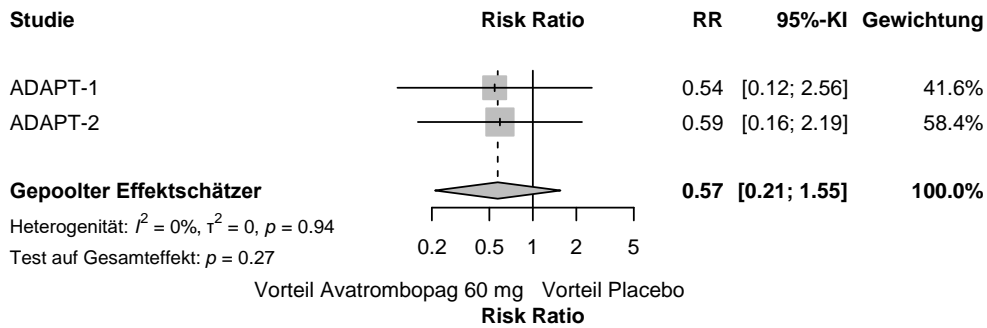
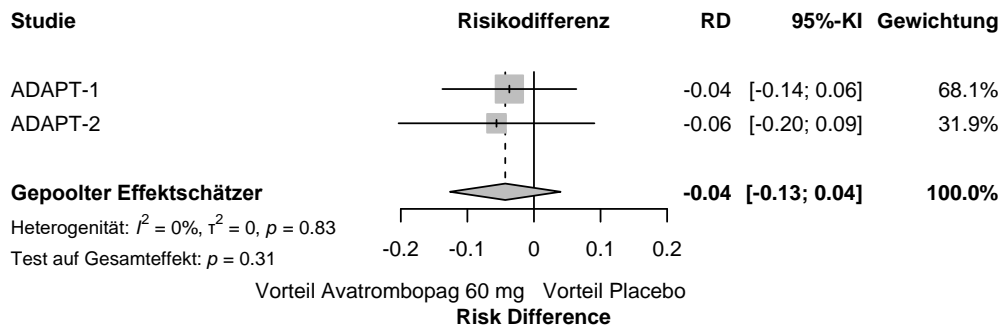
Krankheitsursache: NASH



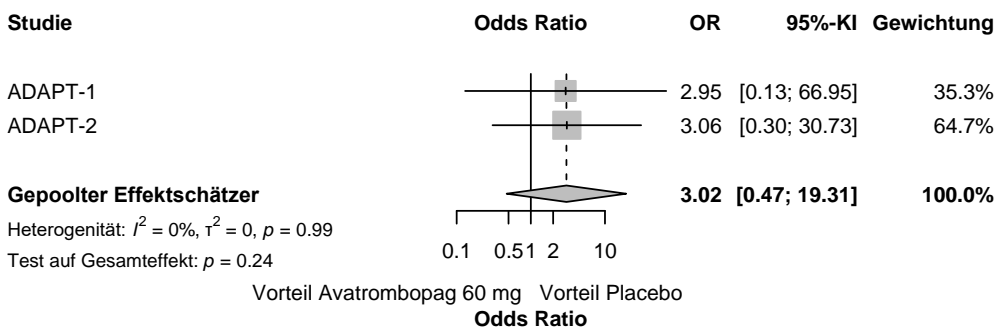
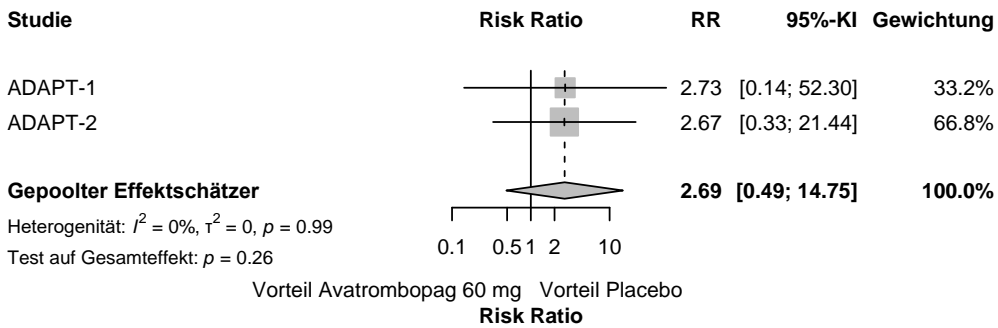
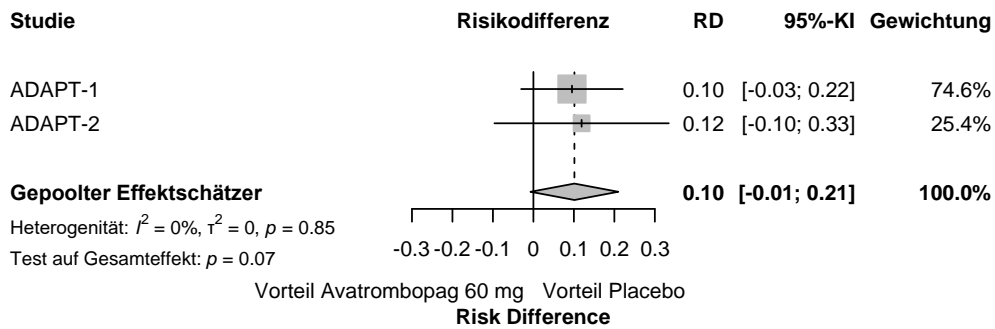
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein

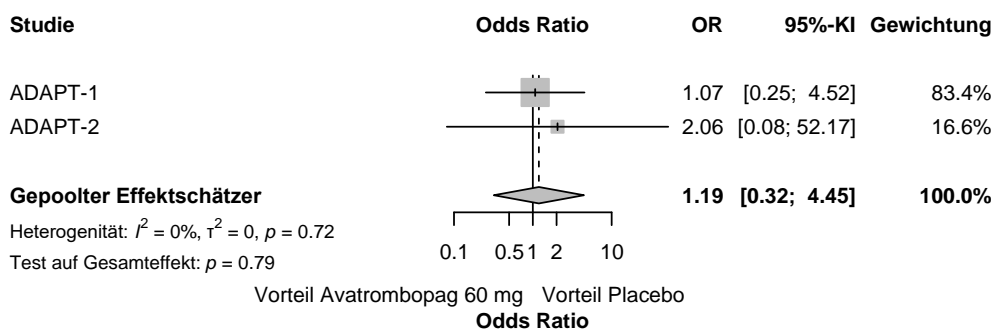
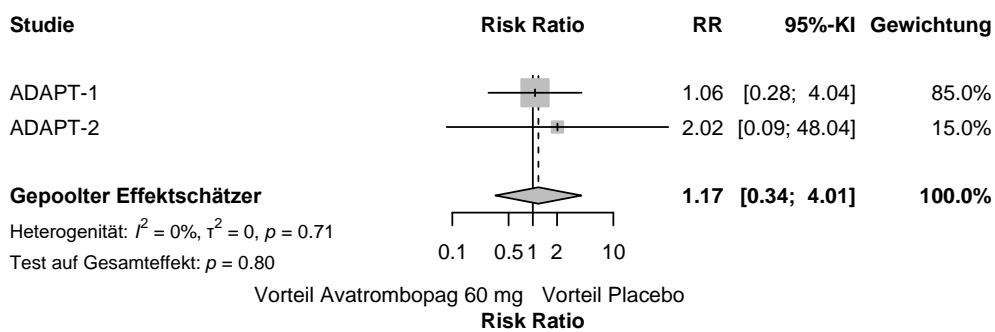
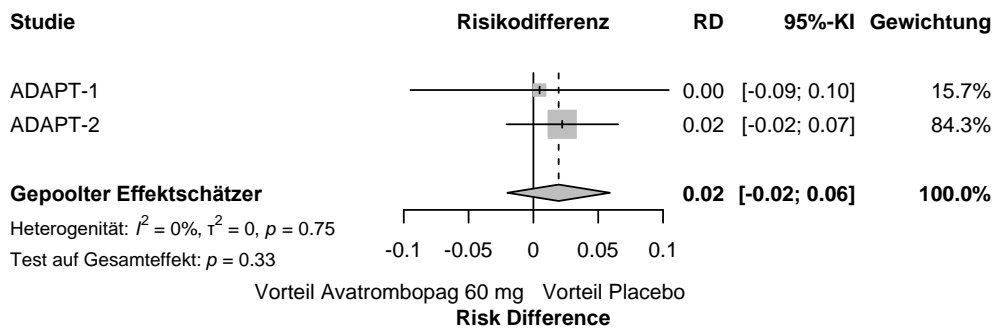


HCC-Status: ja

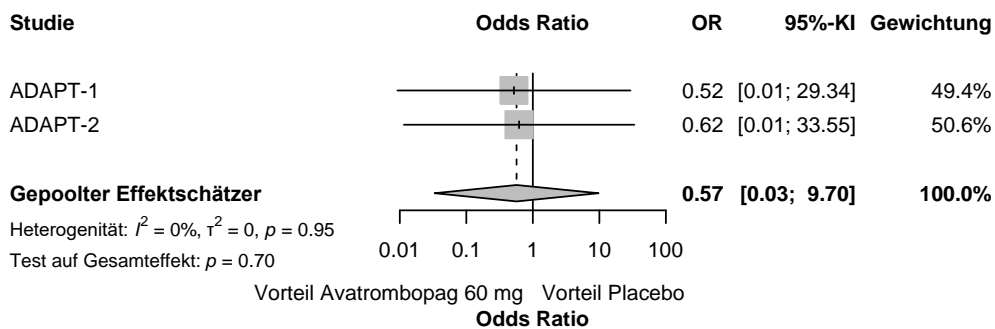
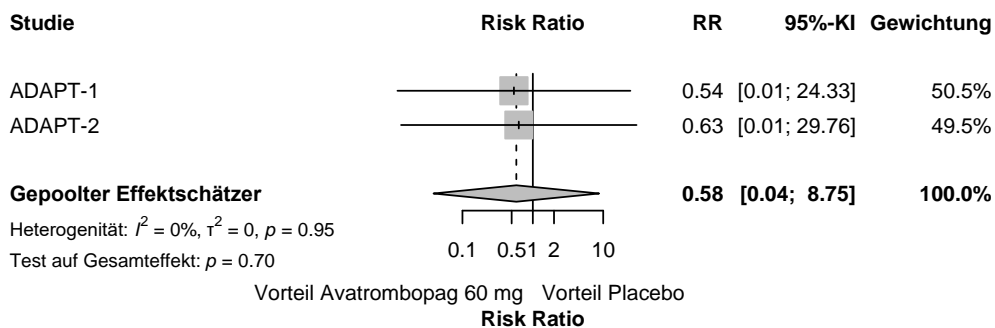
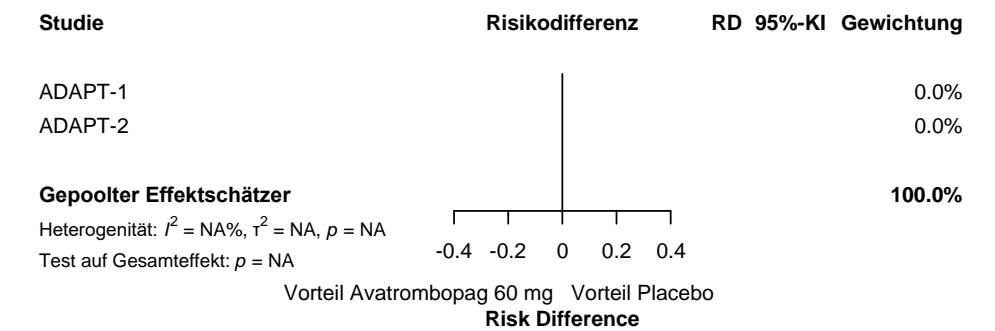


4.12.1.2 Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse – WHO-Blutungsskala – Grad 2

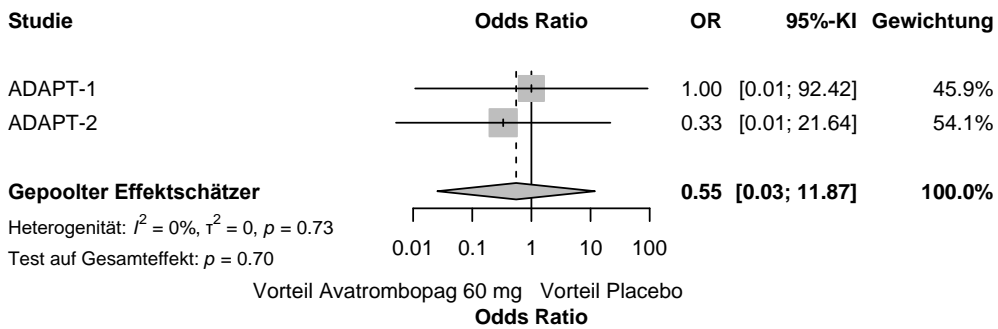
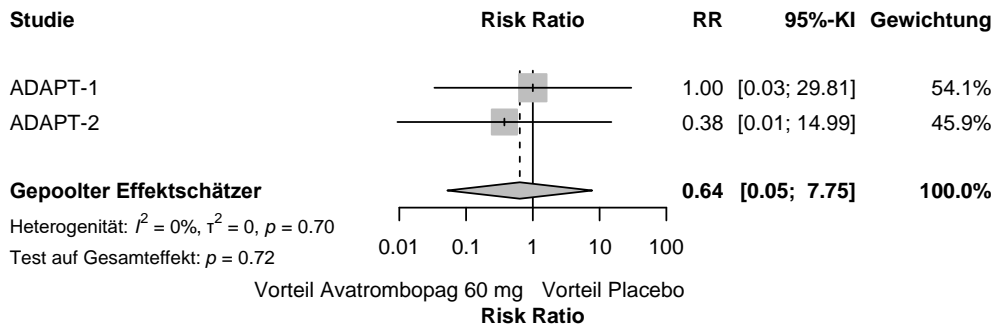
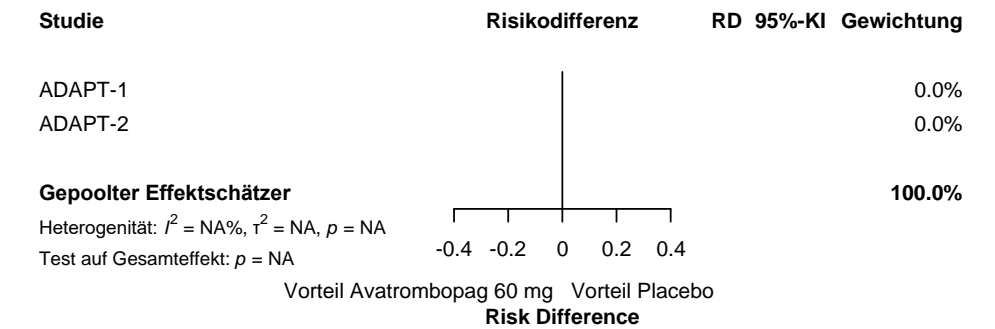
Alter: < 65 Jahre



Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre

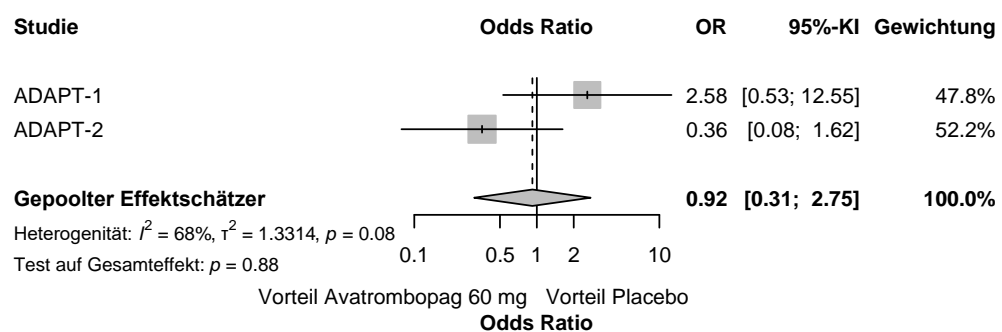
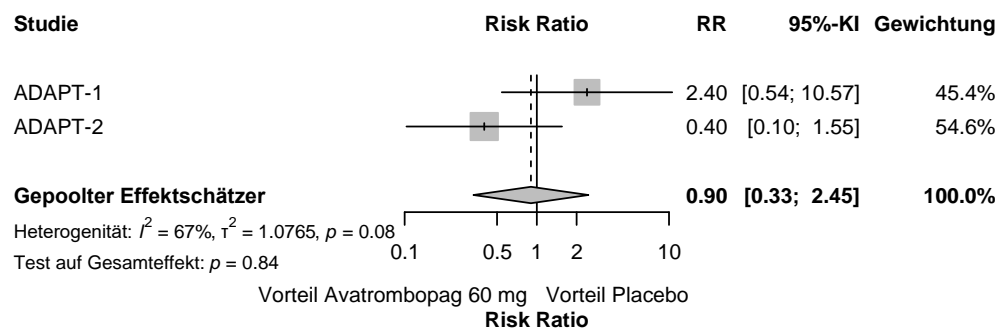
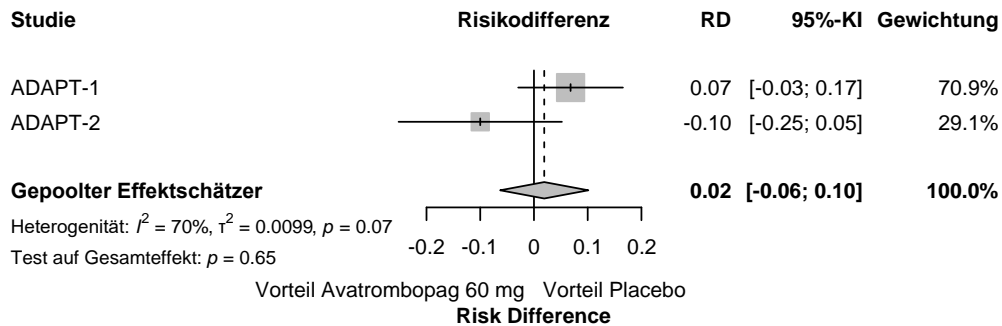


Alter: ≥ 75 Jahre

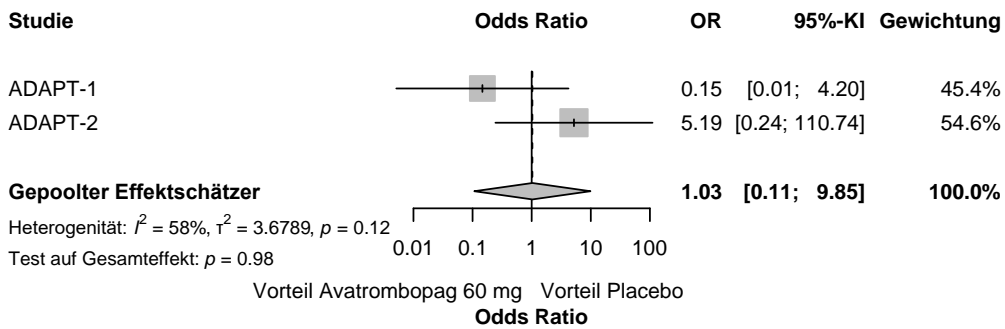
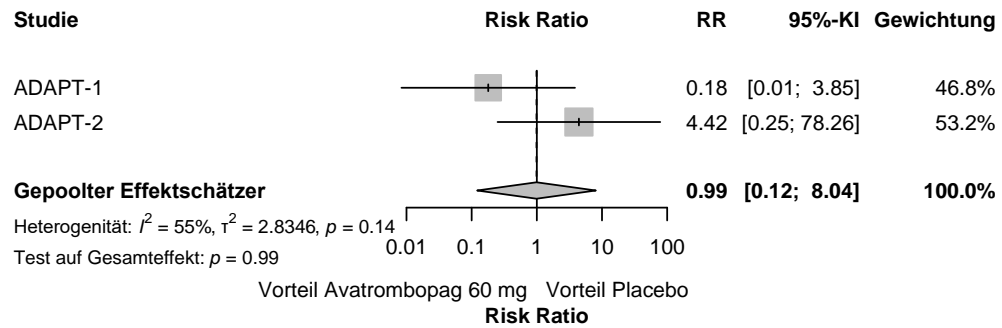
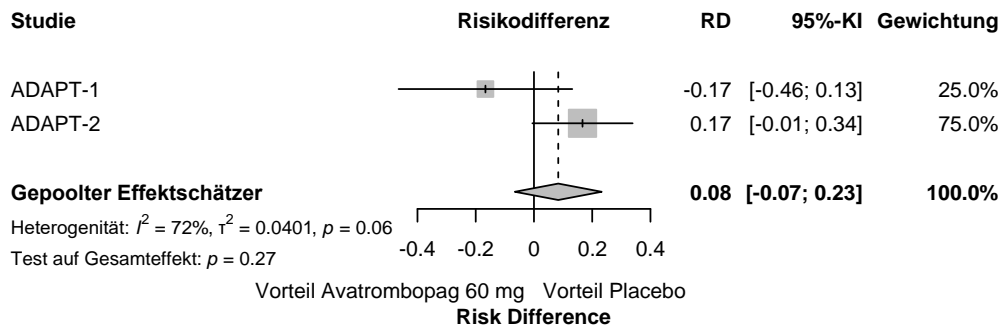


4.12.1.3 Inzidenz und Schweregrad der Blutungsereignisse – BARC-Skala – Typ 1

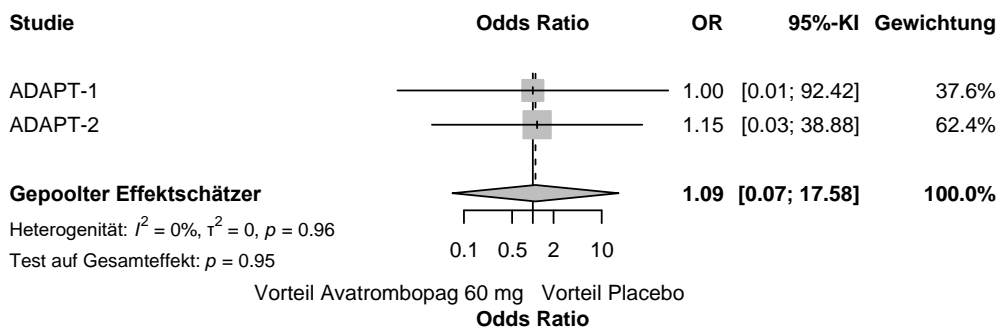
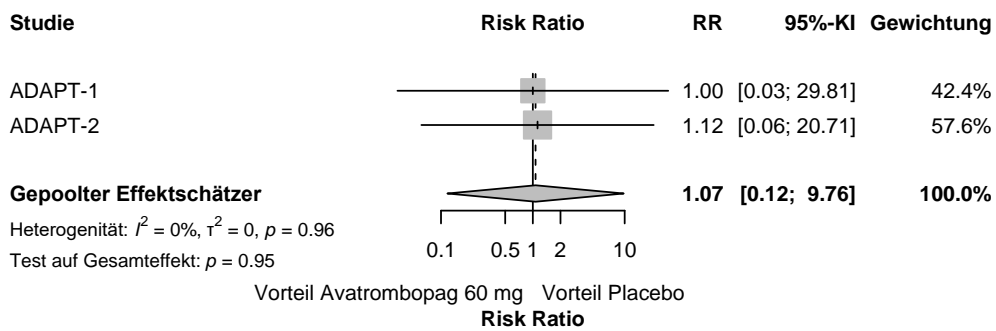
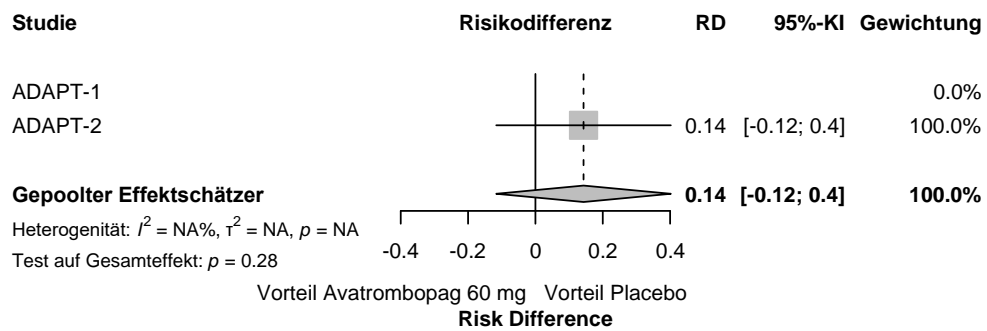
Alter: < 65 Jahre



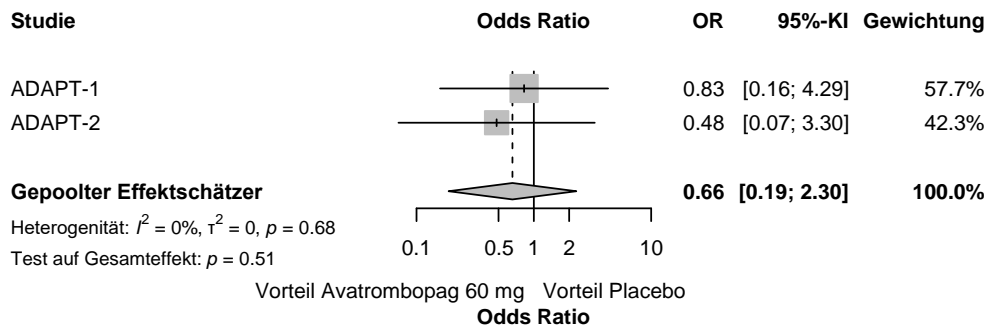
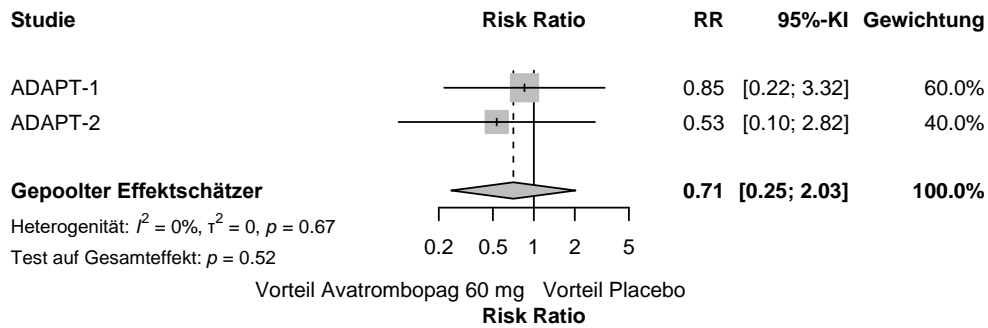
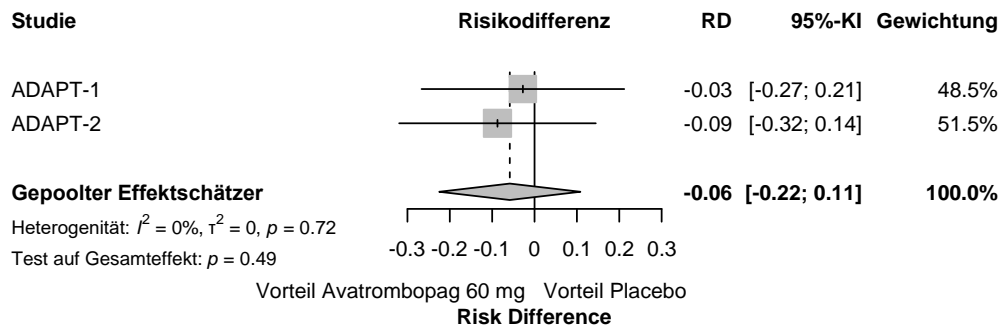
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



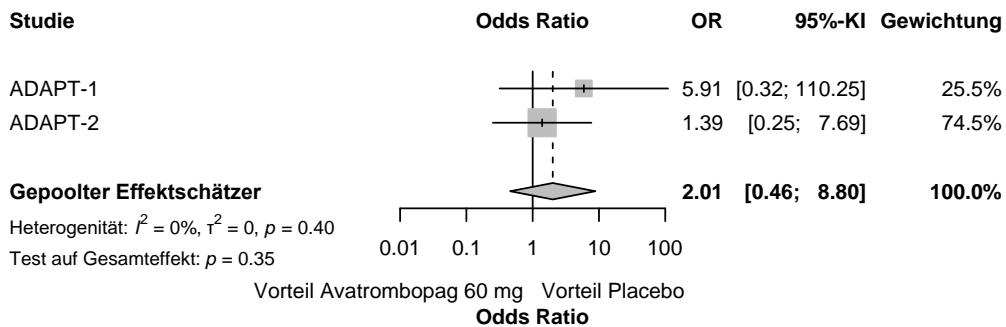
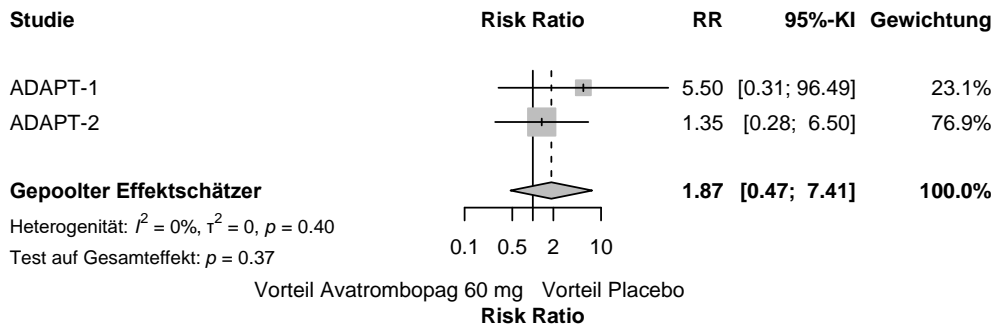
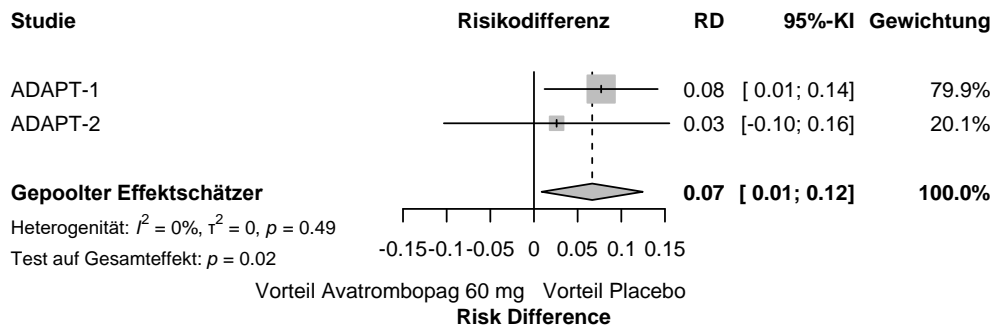
Alter: ≥ 75 Jahre



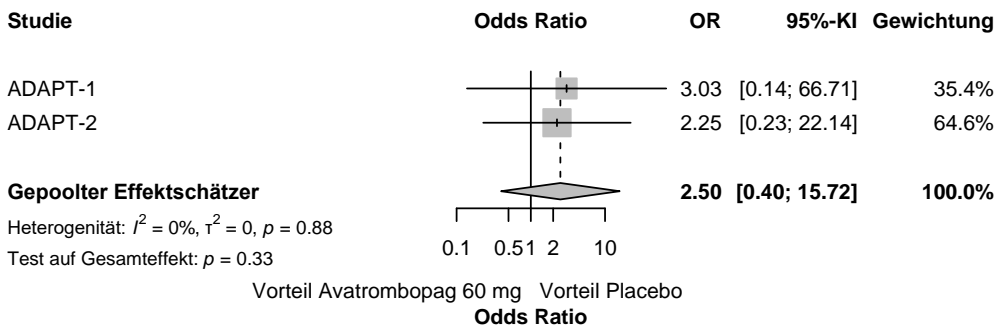
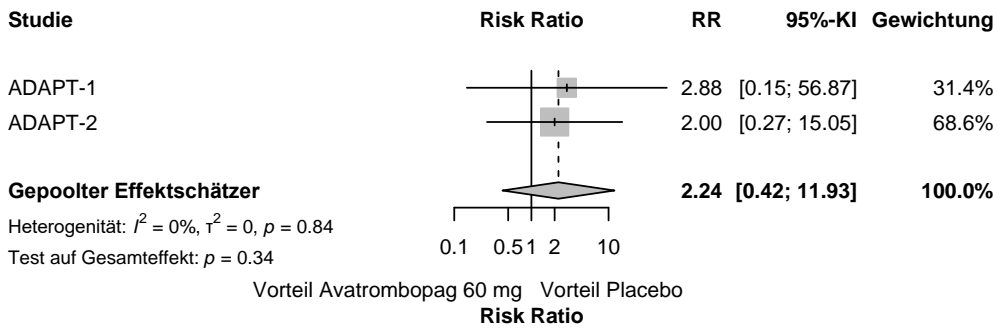
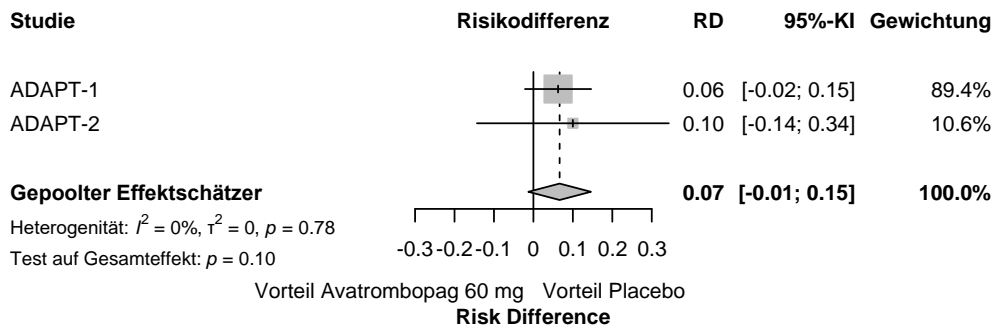
Geschlecht: weiblich



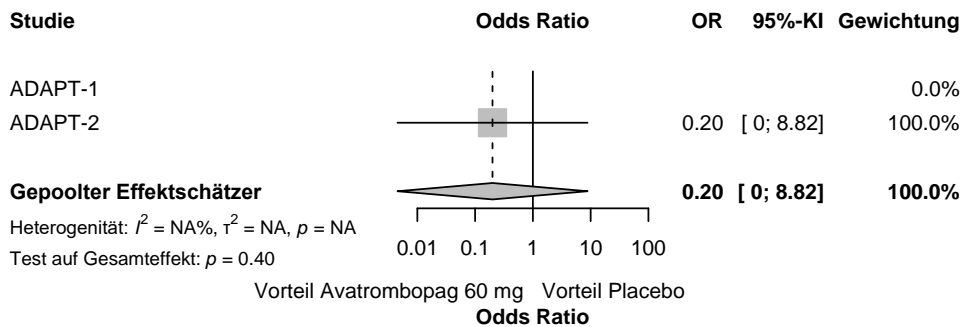
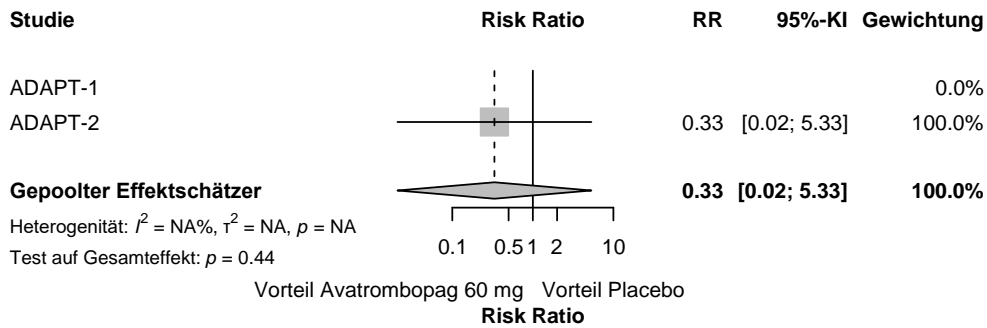
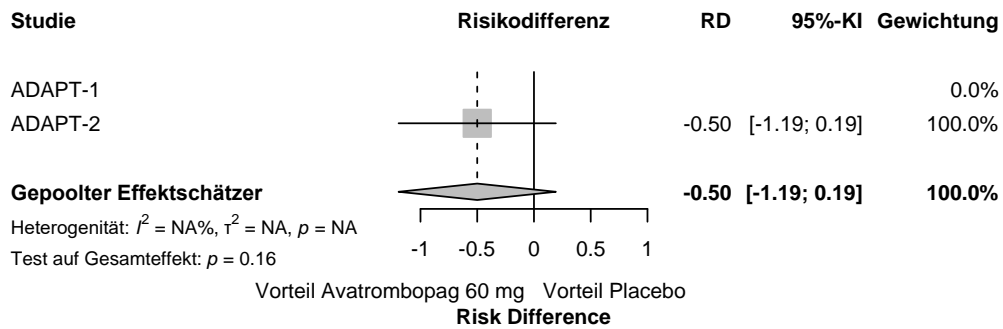
Geschlecht: männlich



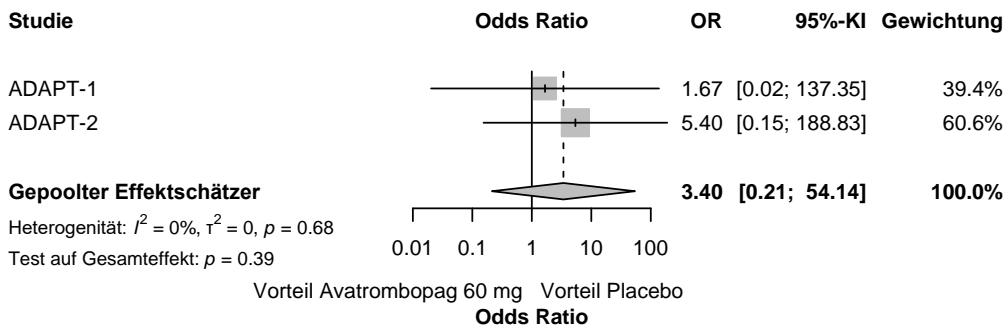
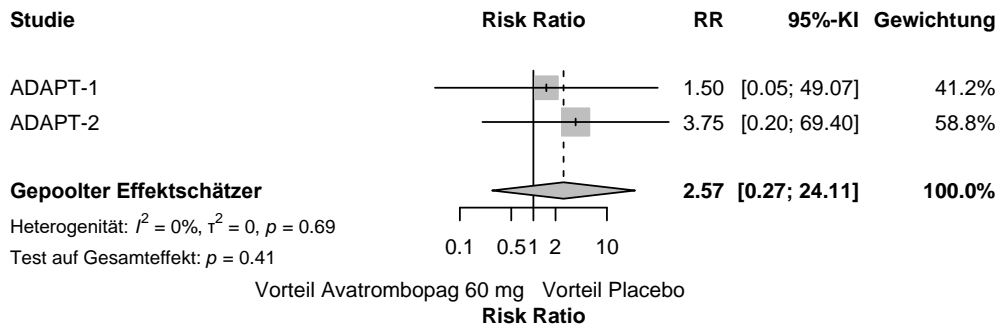
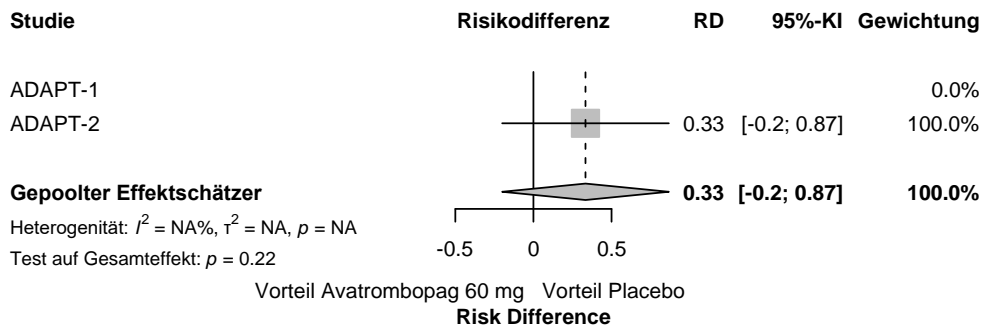
Ethnie: asiatisch



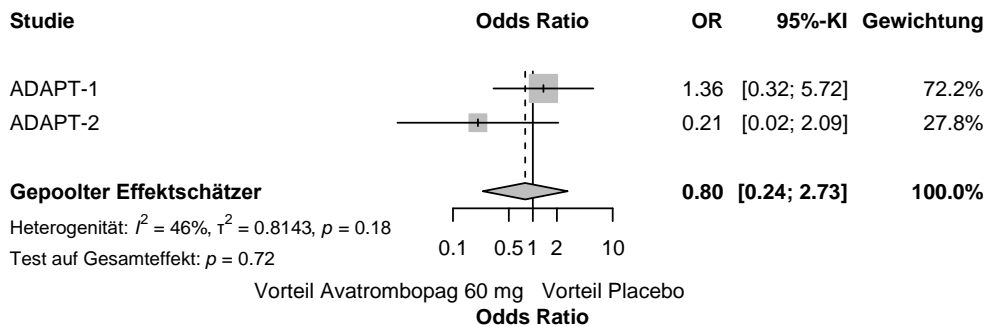
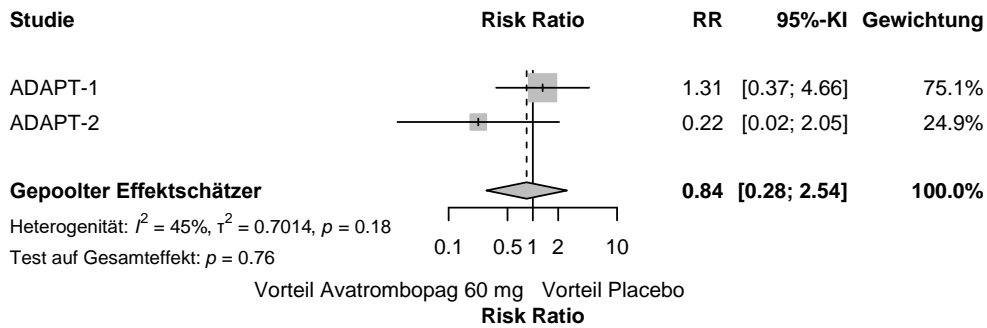
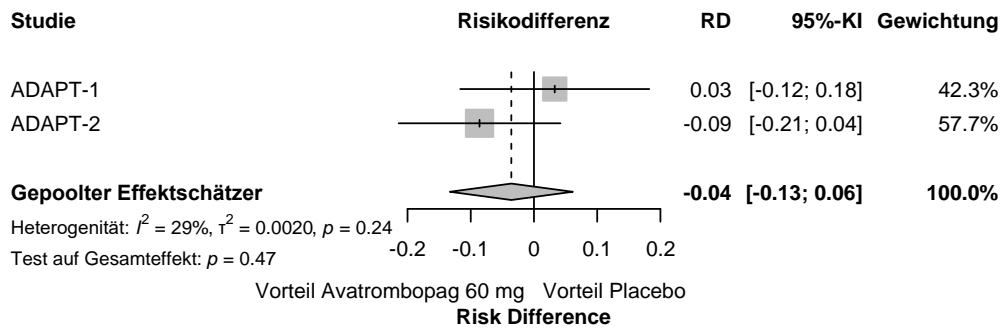
Ethnie: schwarz



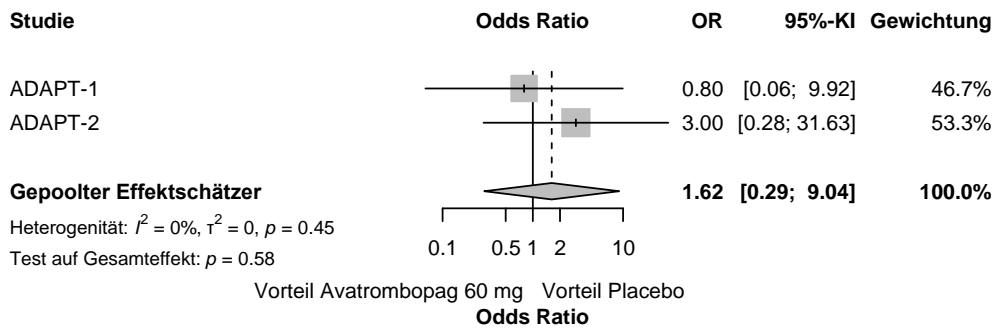
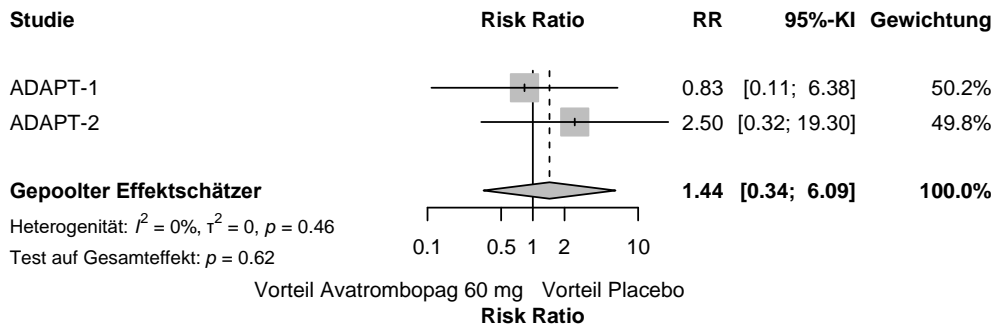
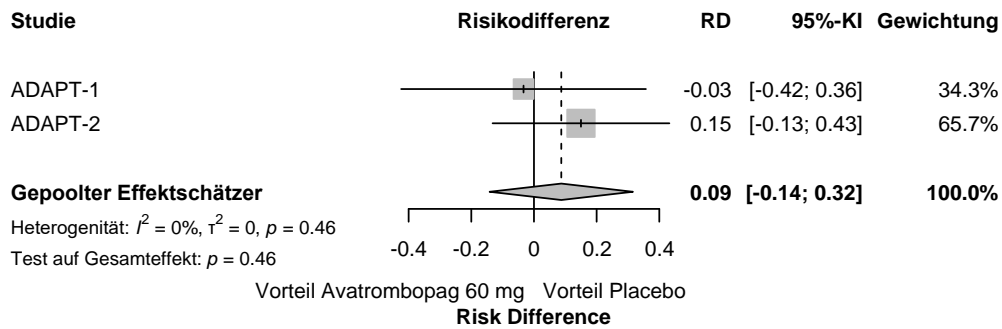
Ethnie: andere



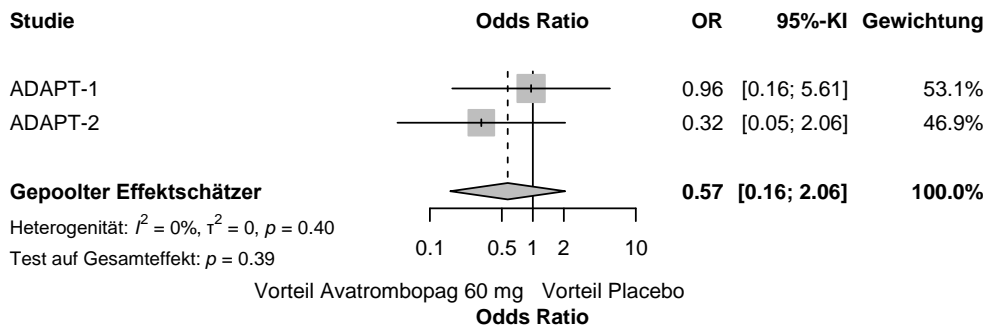
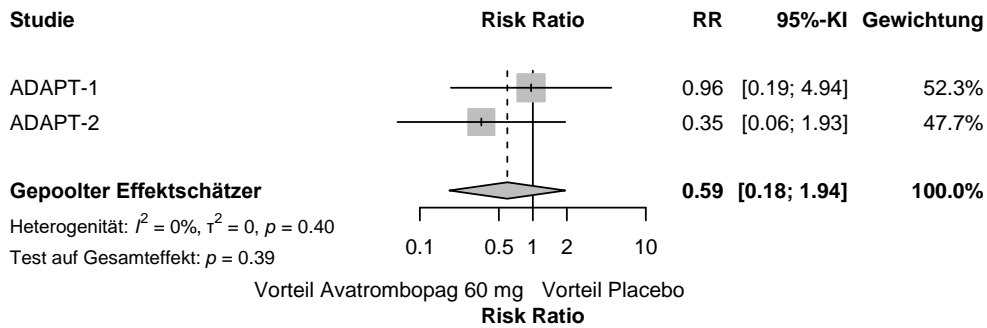
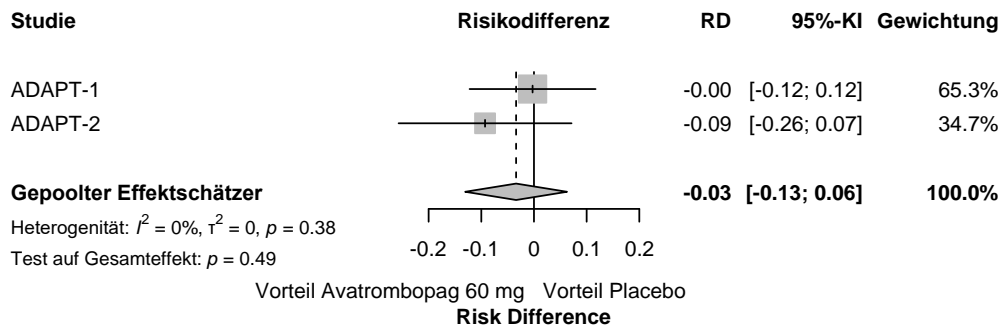
Ethnie: weiß



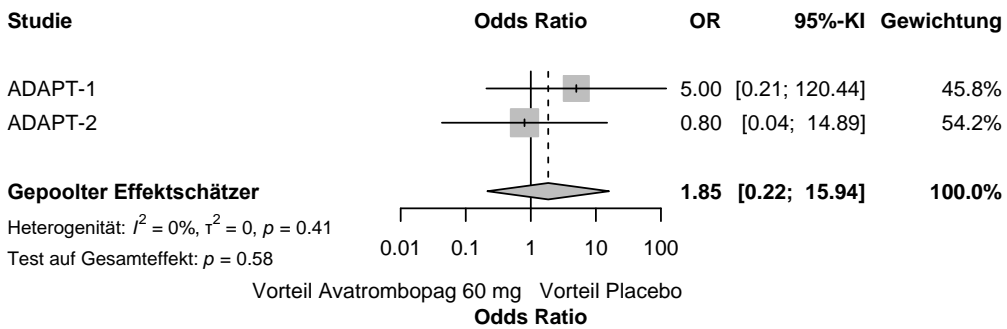
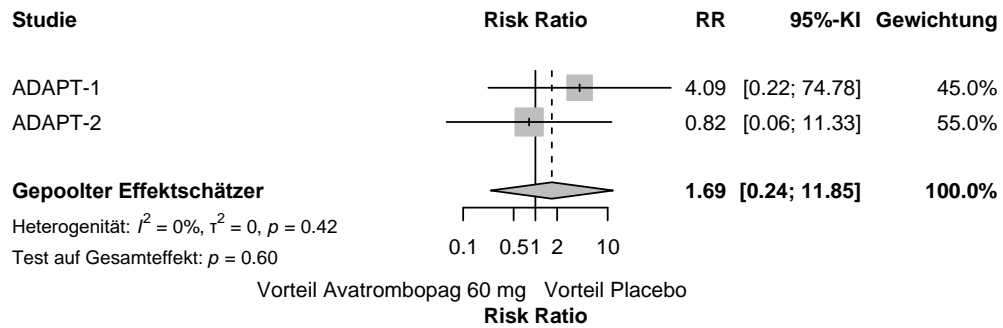
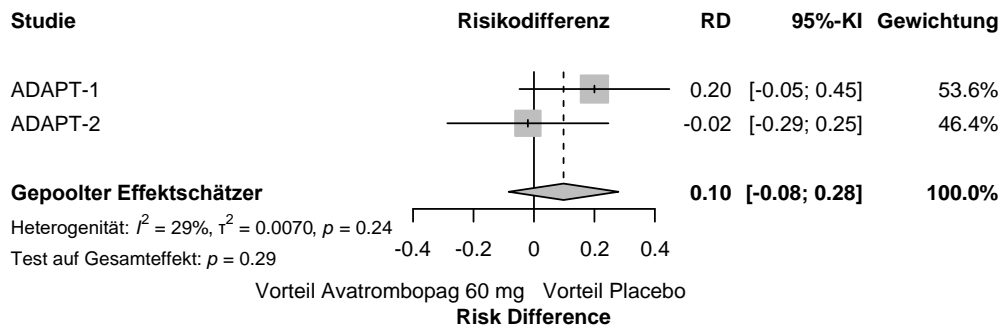
Blutungsrisiko: hoch



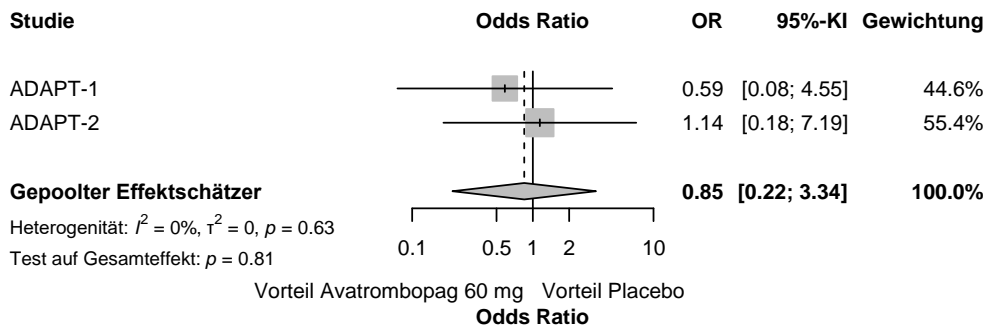
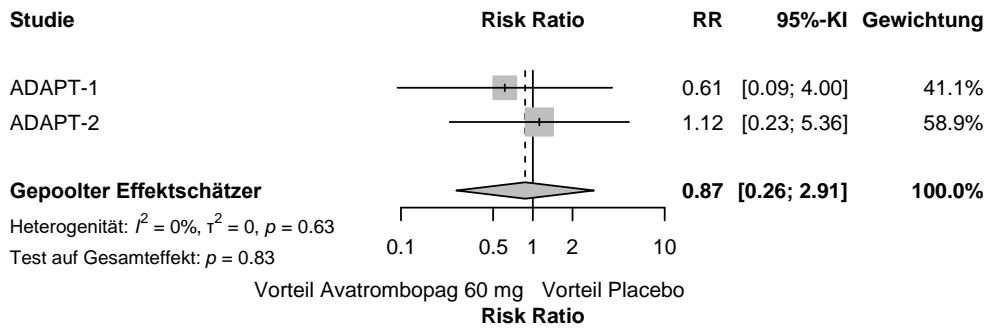
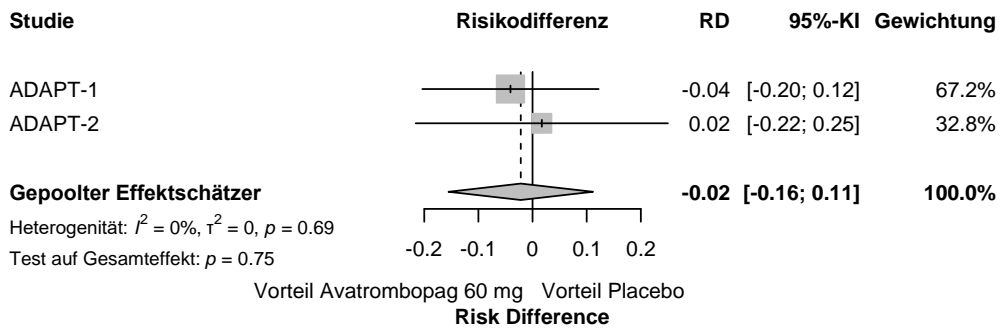
Blutungsrisiko: niedrig



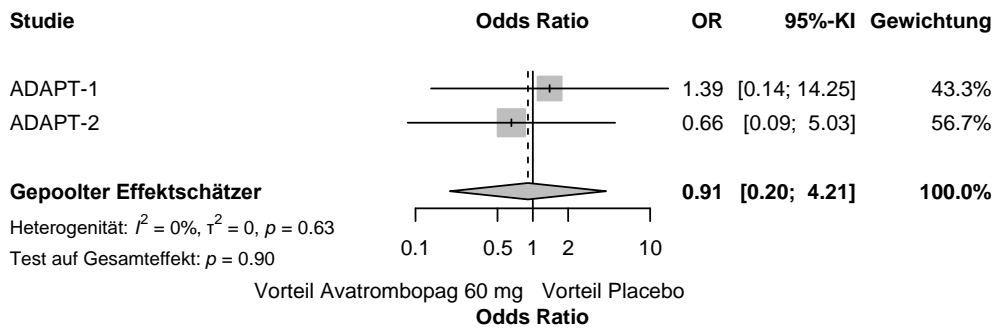
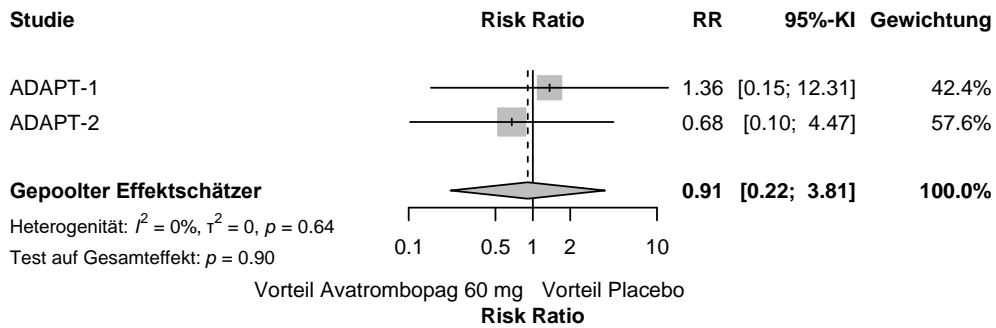
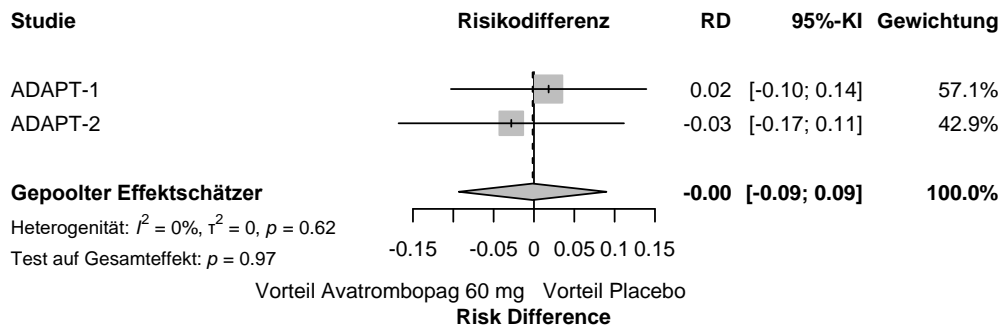
Blutungsrisiko: mittel



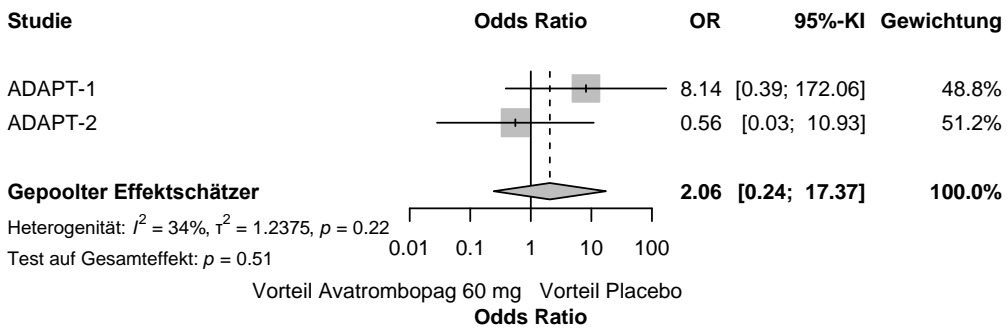
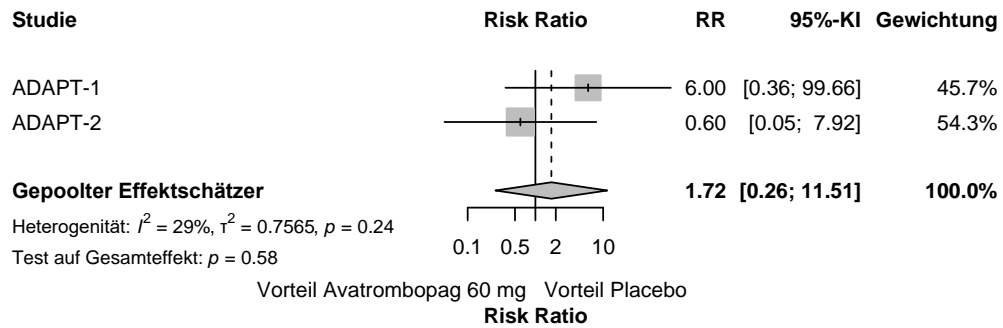
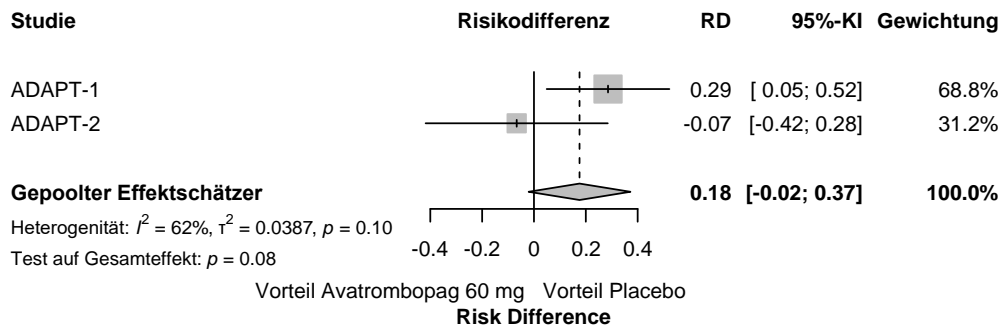
MELD-Score: < 10



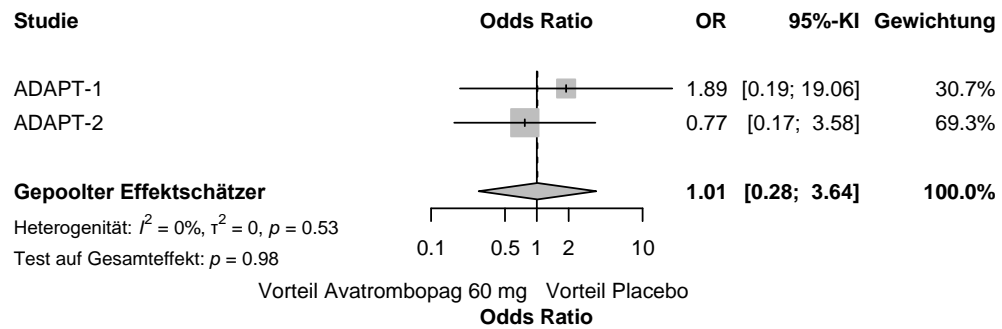
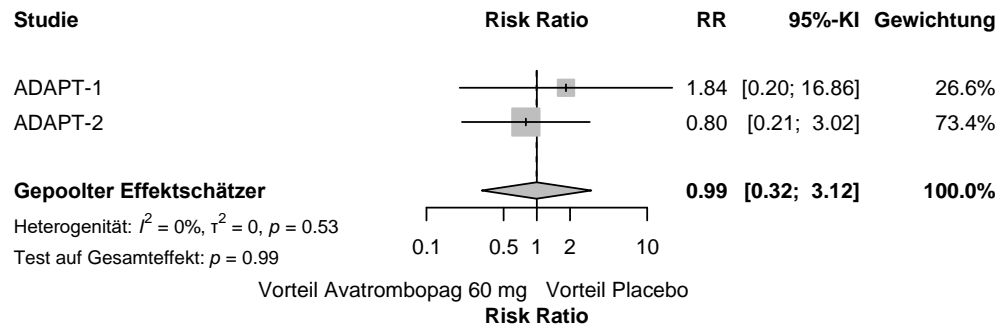
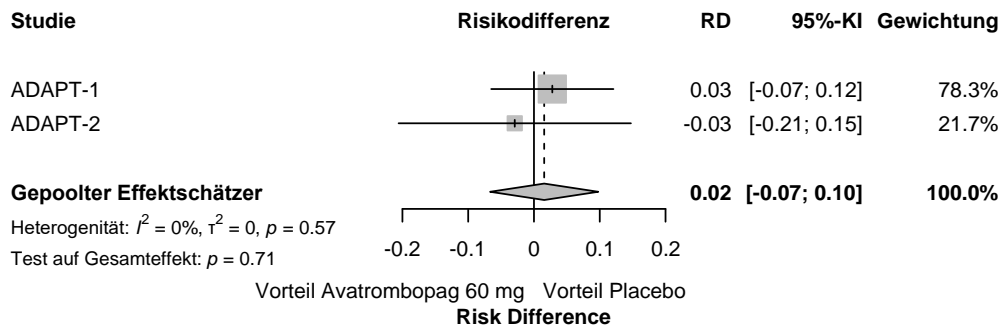
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



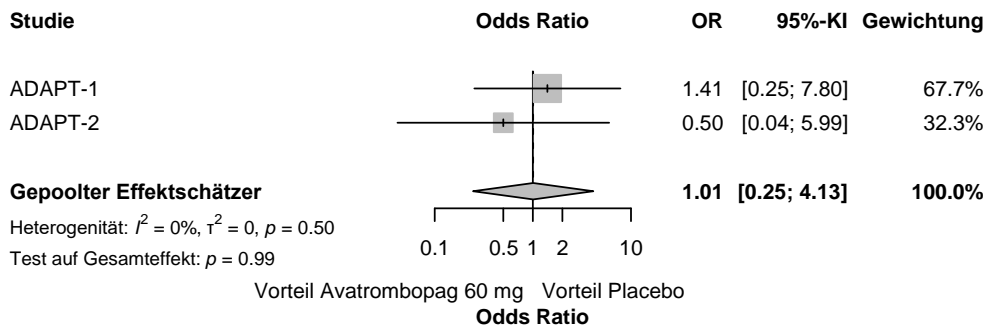
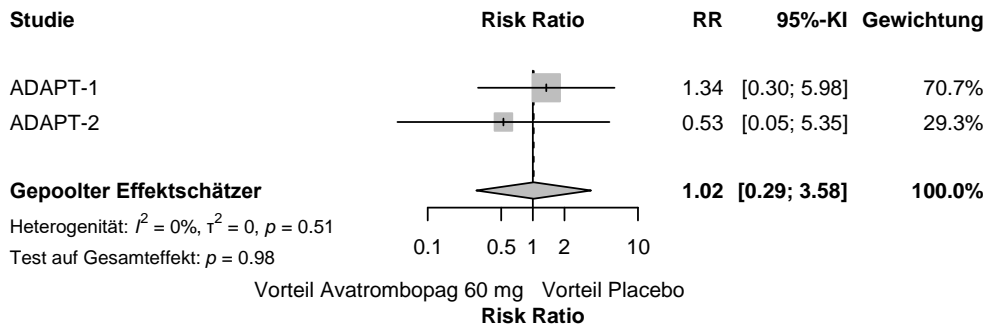
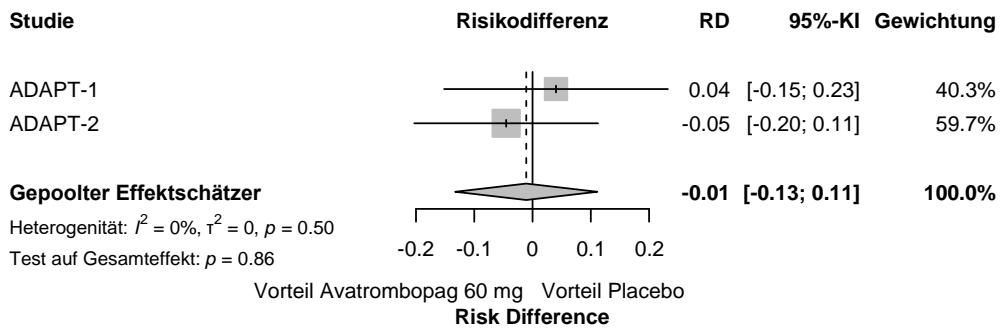
MELD-Score: > 14



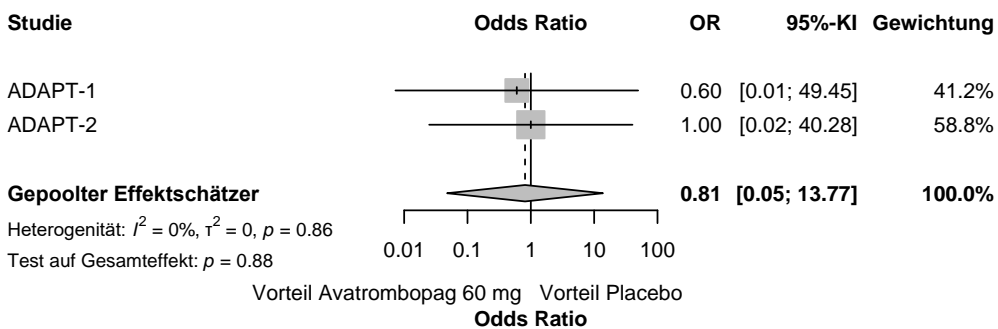
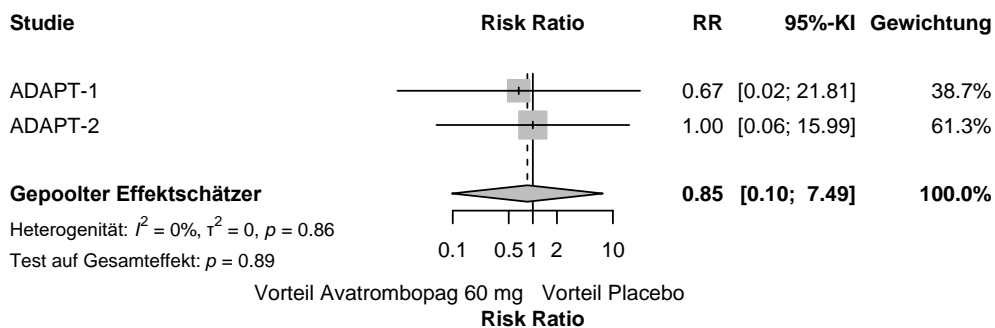
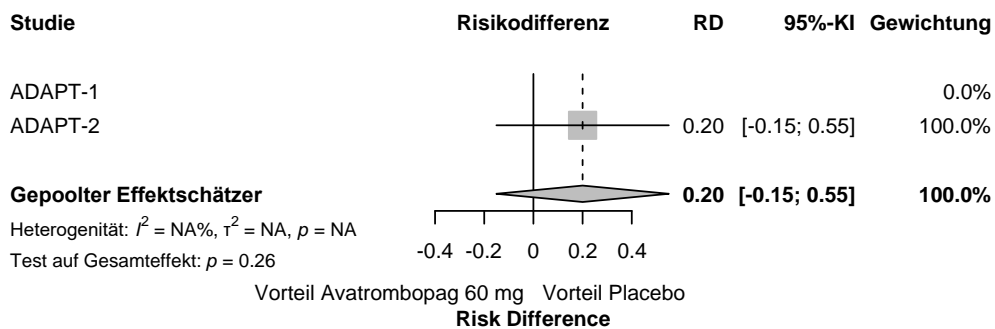
CTP-Stadium: A



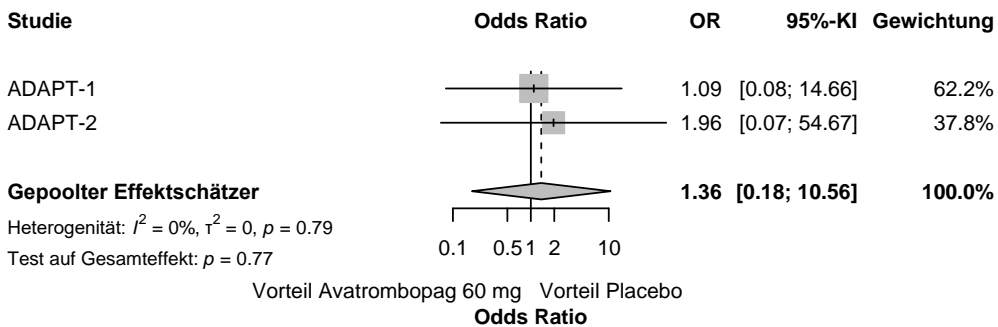
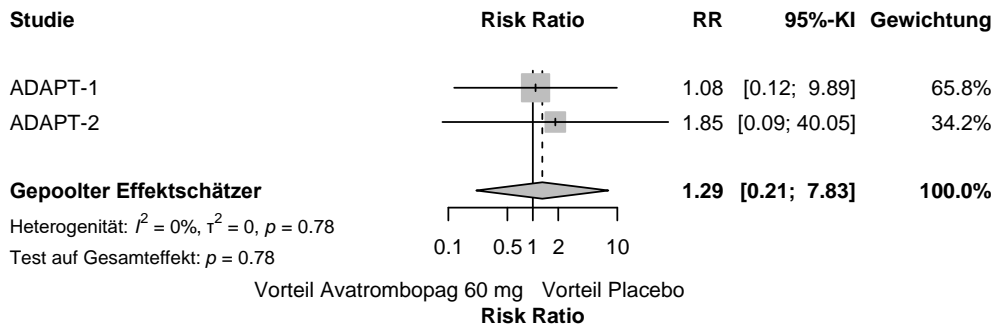
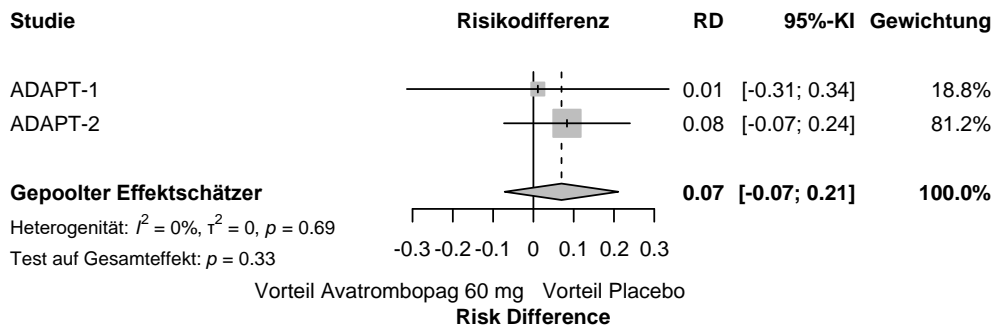
CTP-Stadium: B



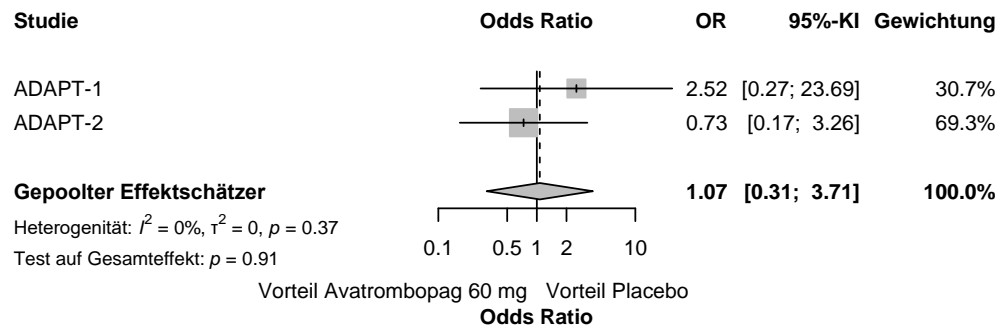
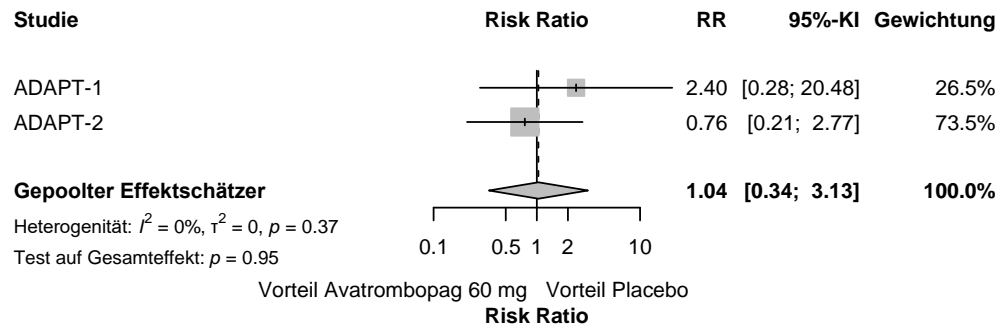
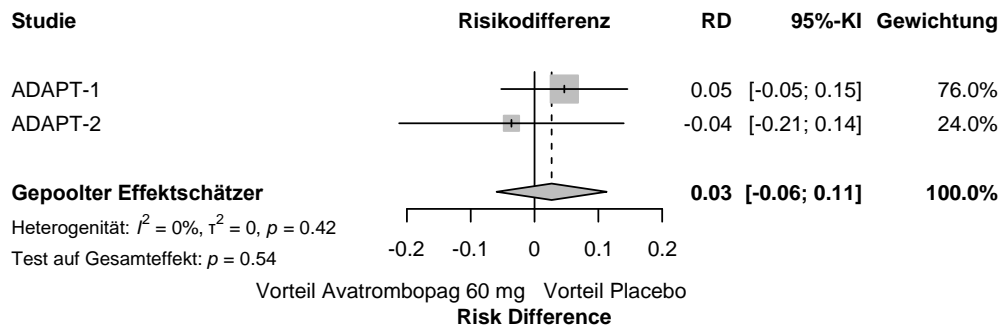
CTP-Stadium: C



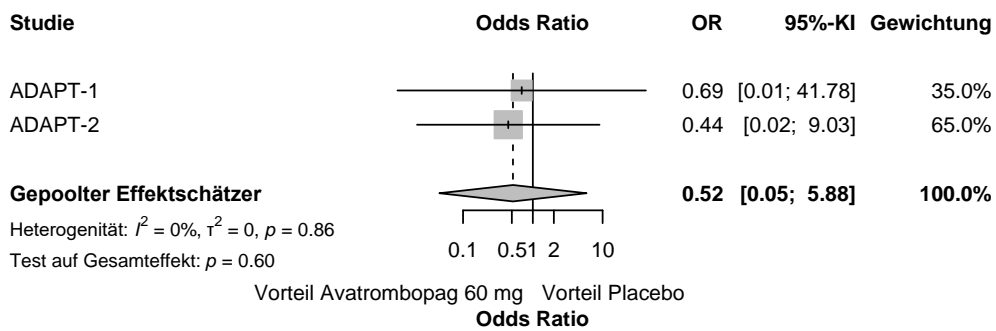
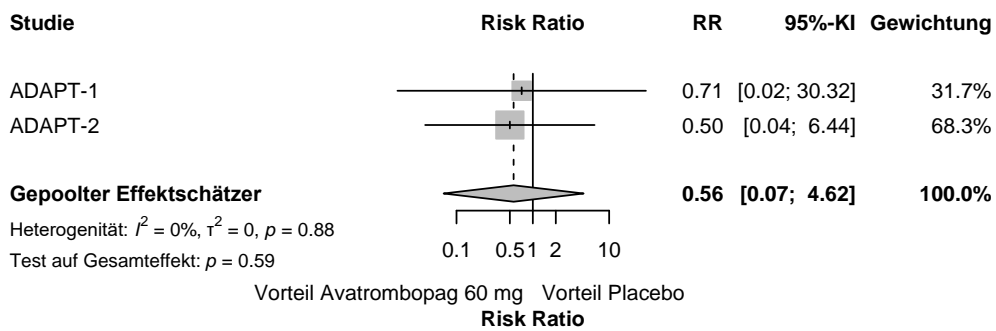
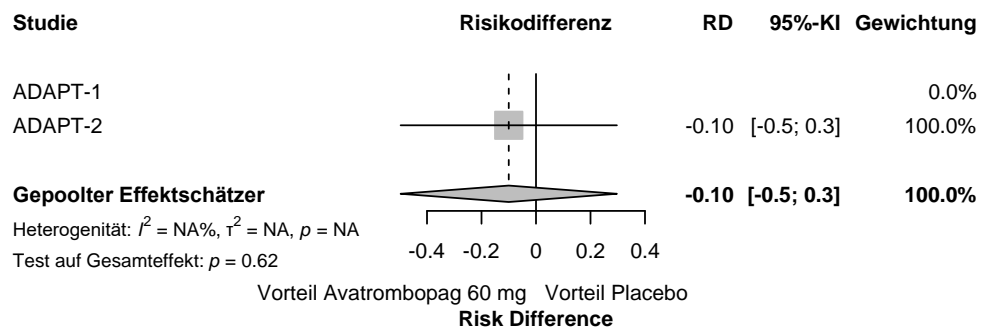
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



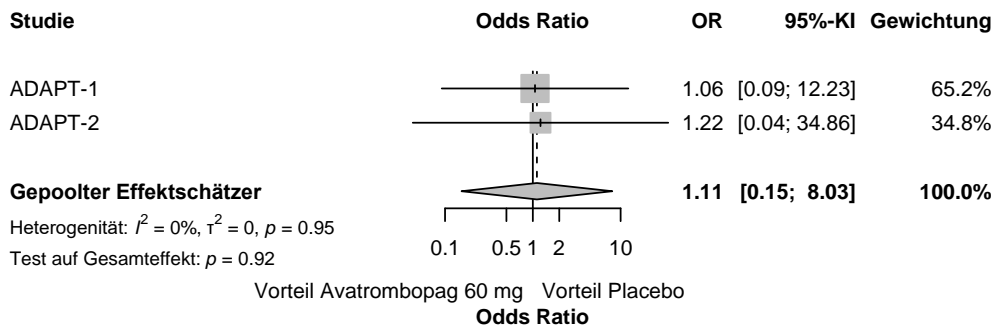
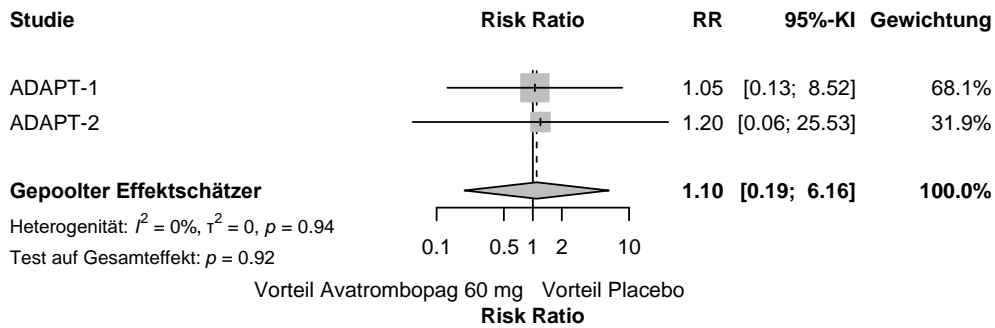
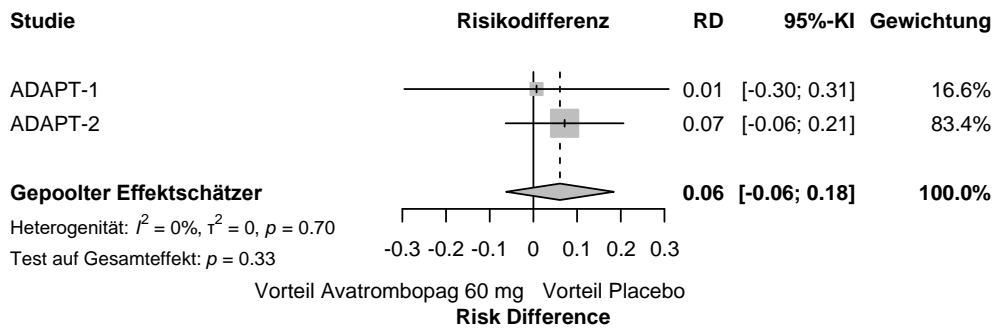
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



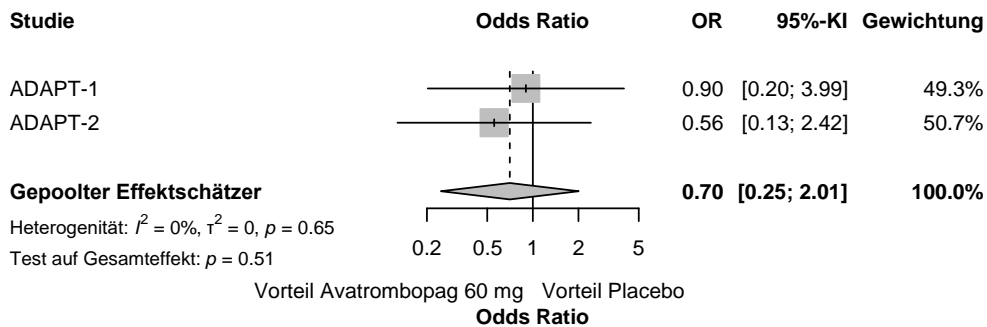
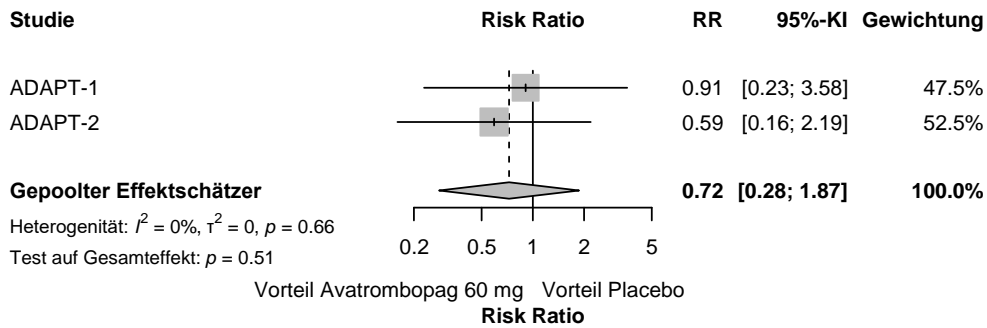
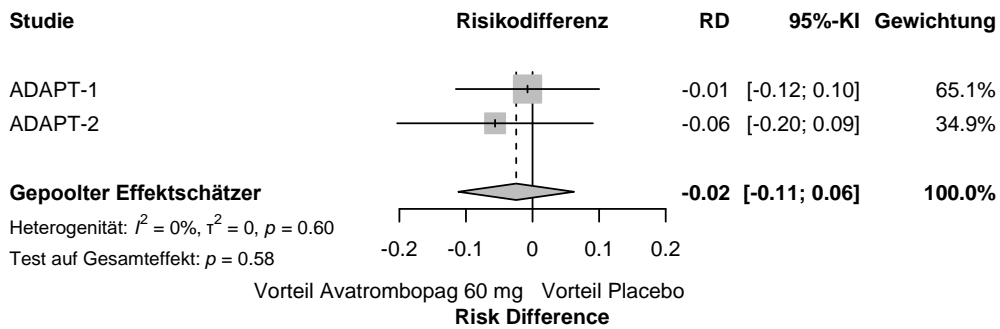
Krankheitsursache: NASH



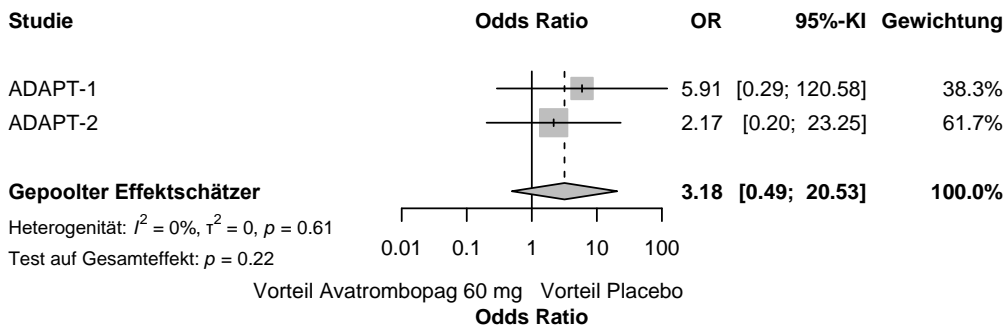
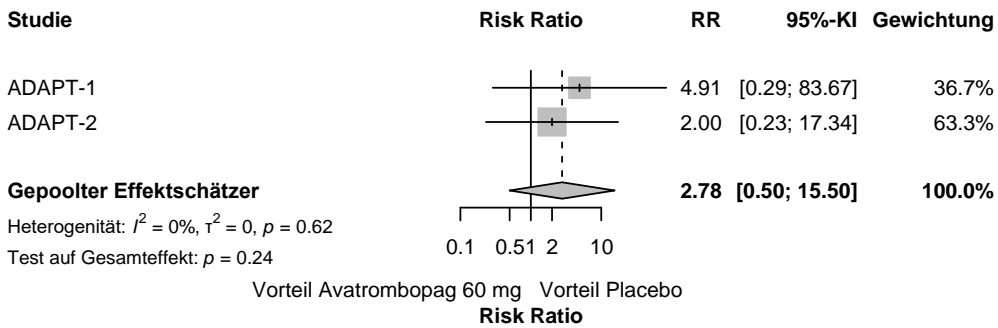
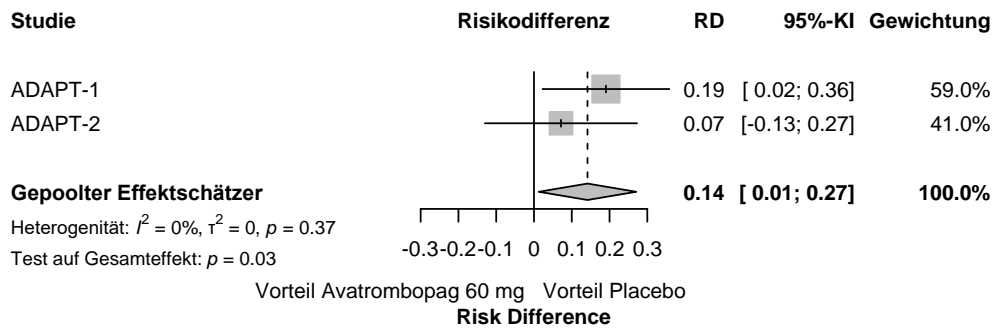
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein



HCC-Status: ja



4.12.2 Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

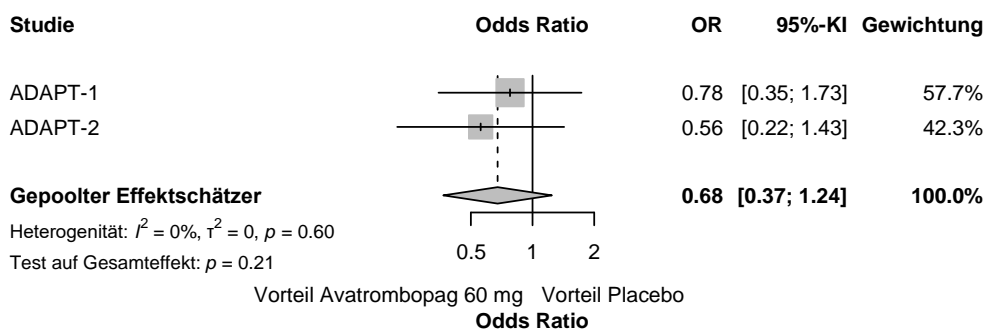
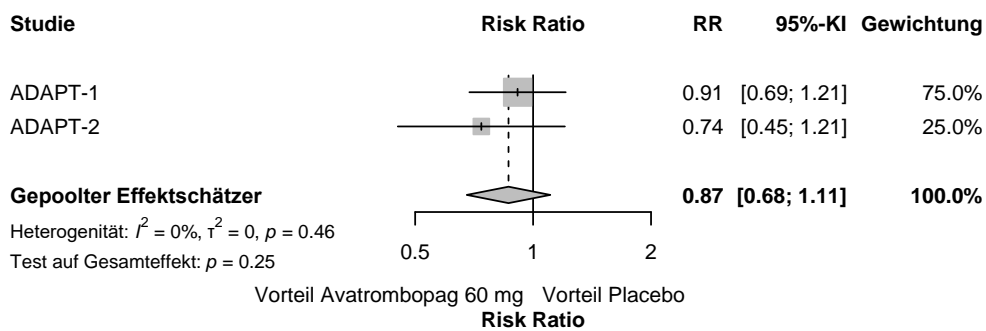
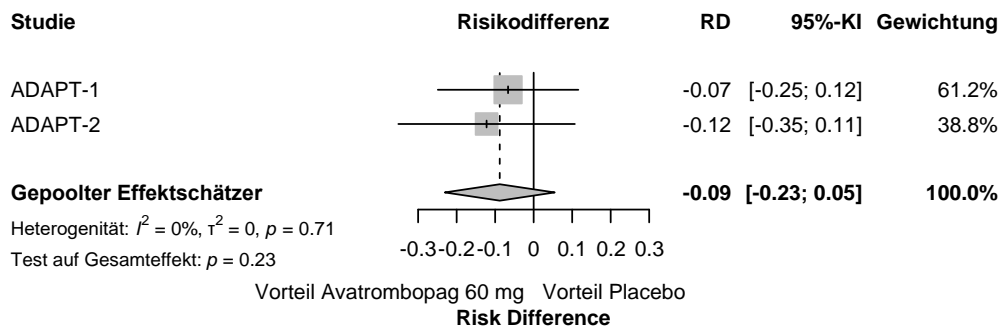
Gemäß den Anforderungen des G-BA wurden keine Subgruppenanalysen für die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert durchgeführt.

4.13 Subgruppen – Unerwünschte Ereignisse (UE)

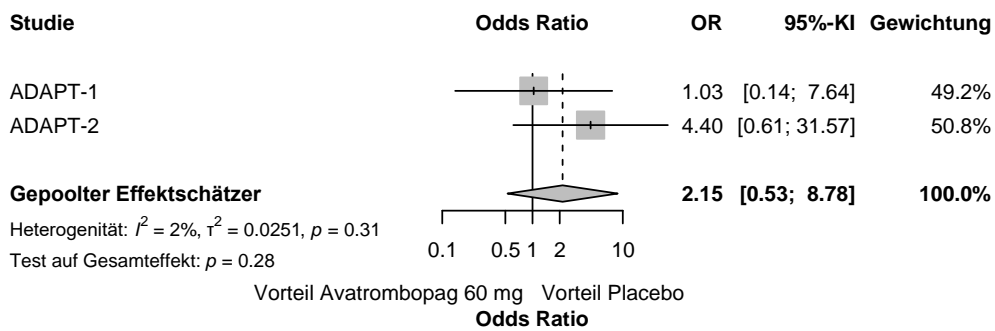
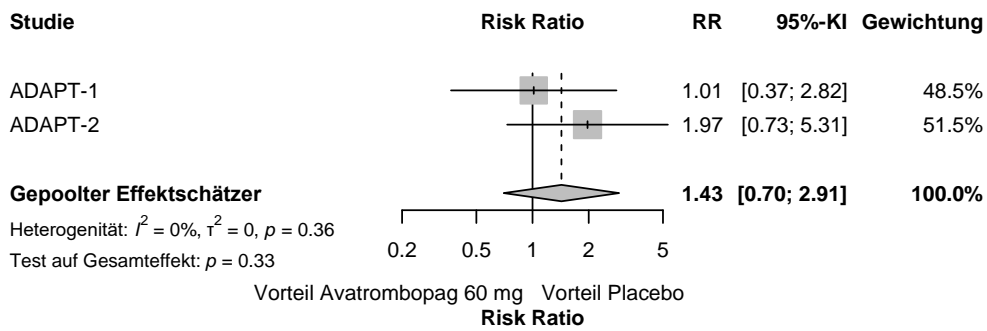
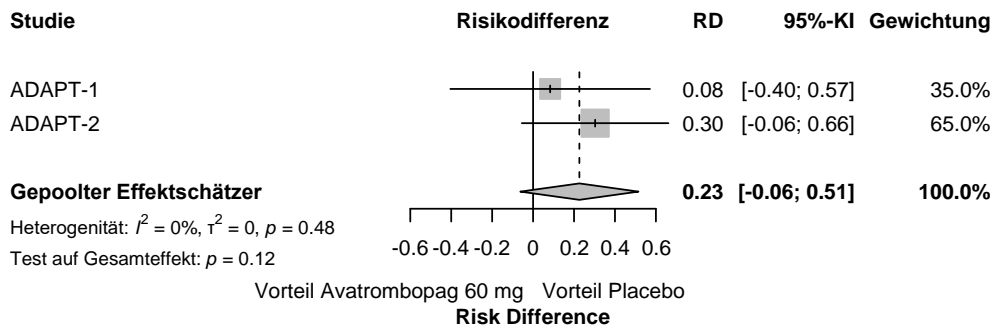
4.13.1 Niedrigerer Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$)

4.13.1.1 UE, unabhängig vom Schweregrad

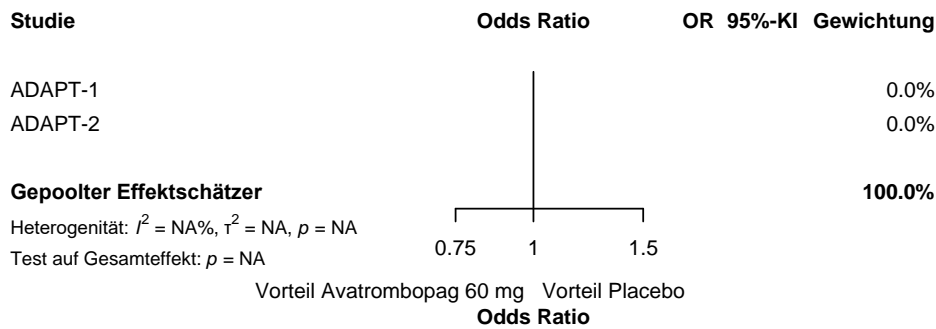
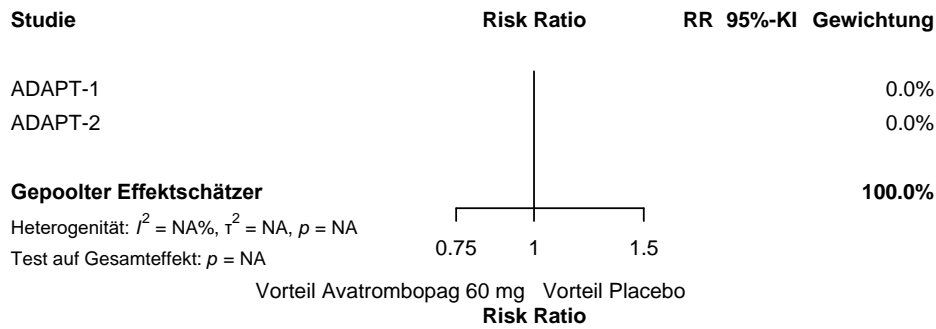
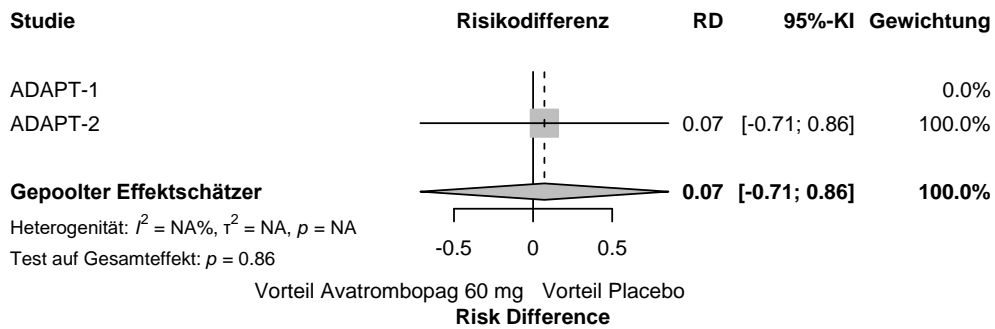
Alter: < 65 Jahre



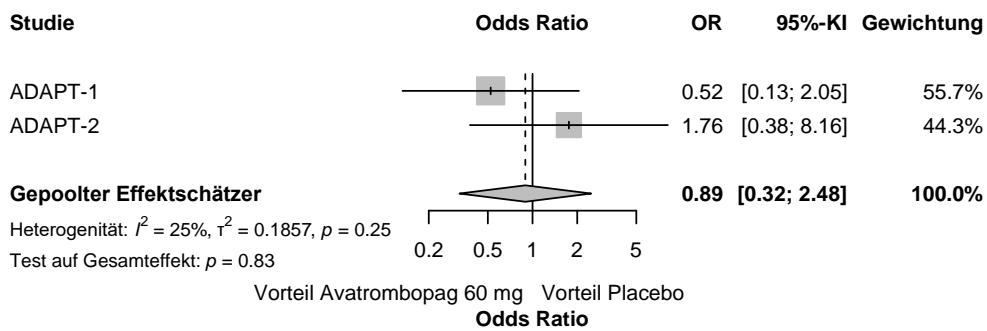
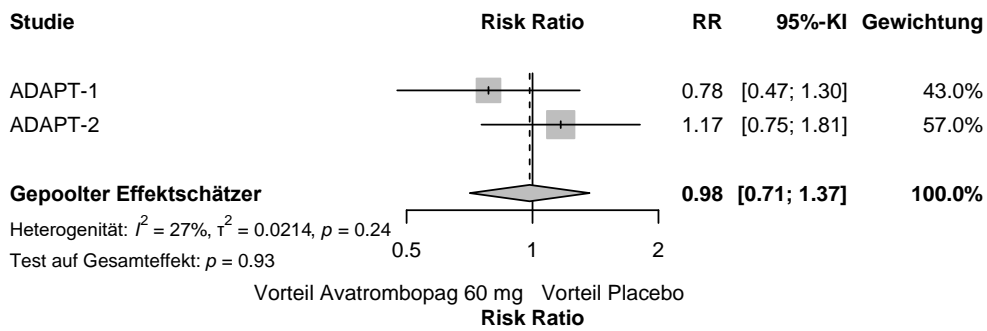
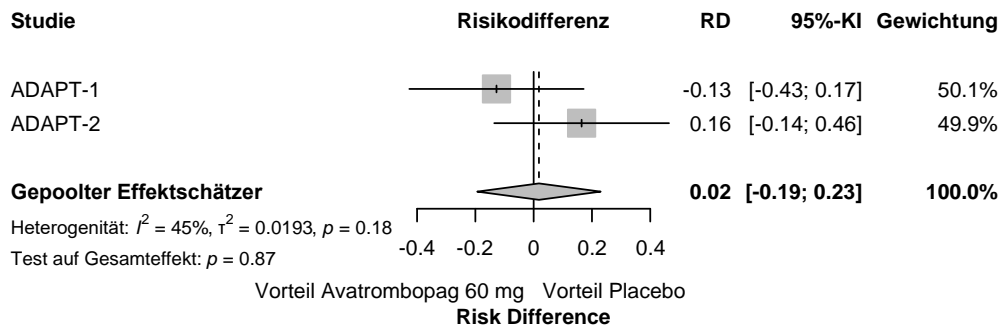
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



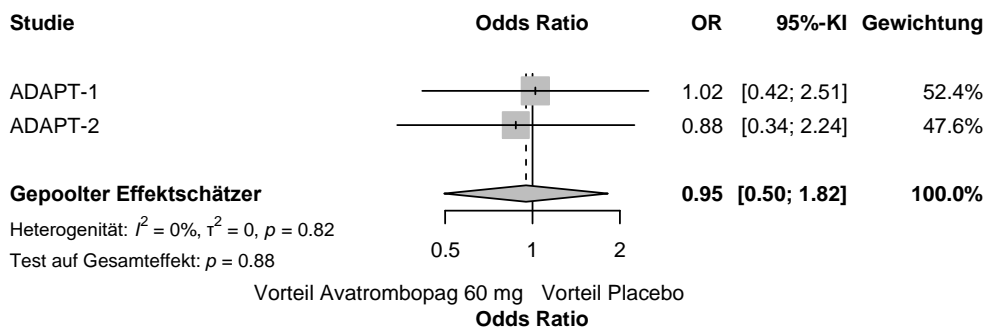
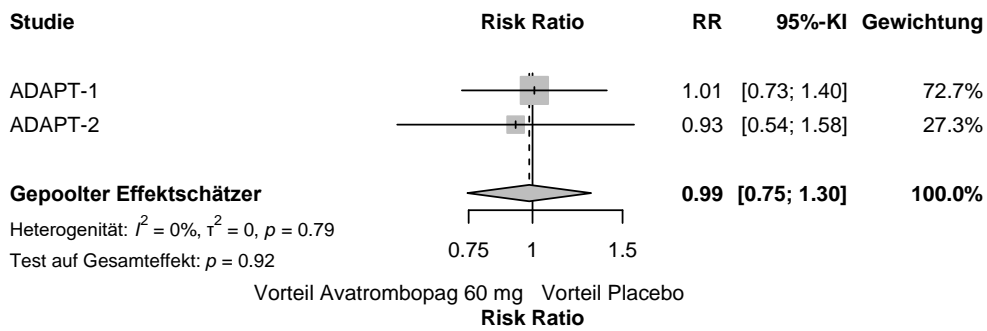
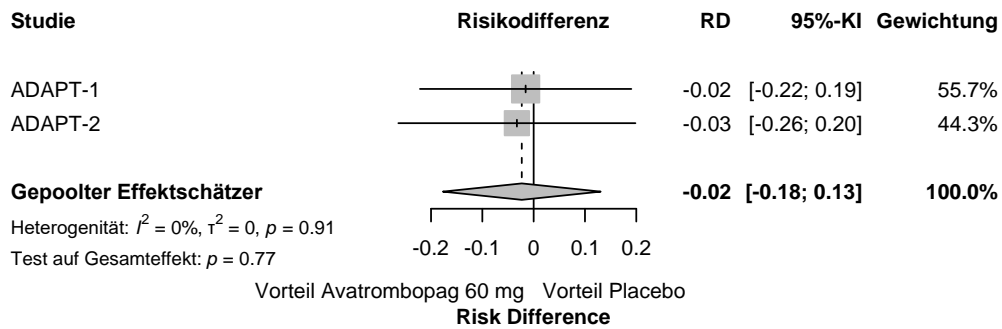
Alter: ≥ 75 Jahre



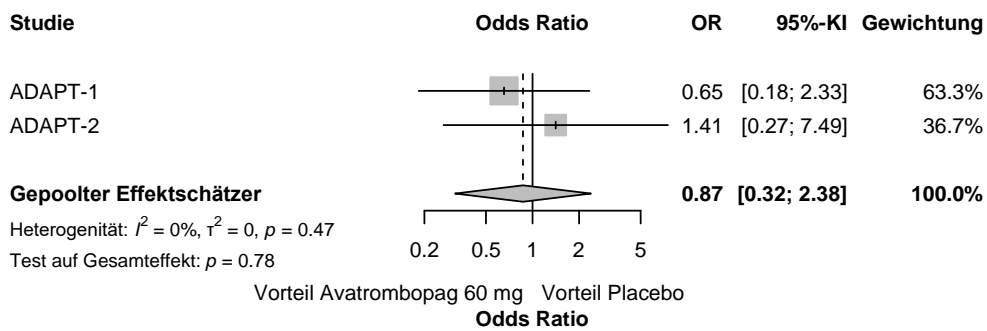
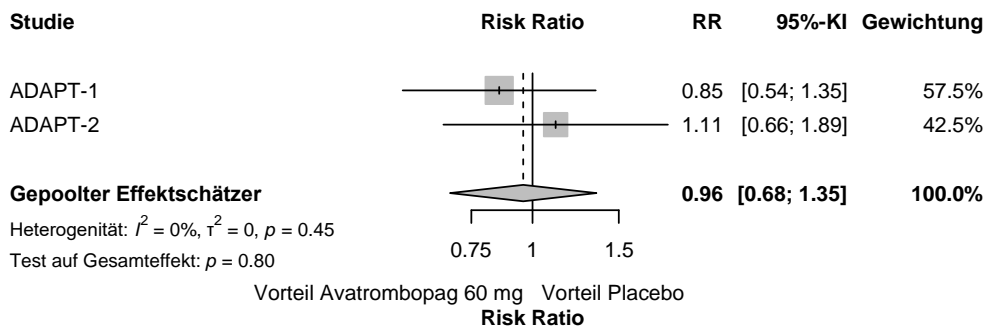
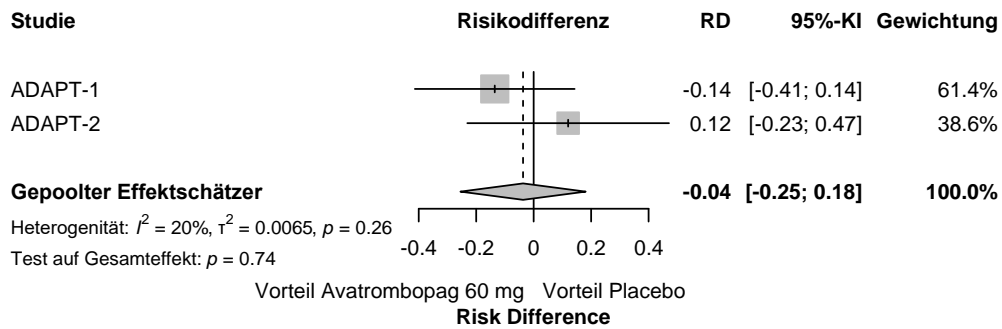
Geschlecht: weiblich



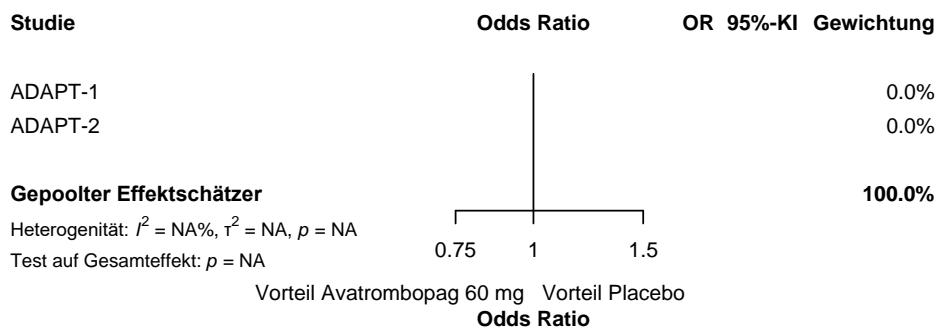
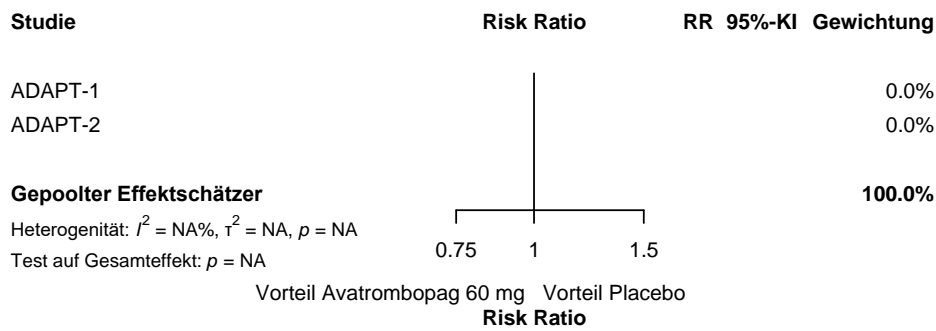
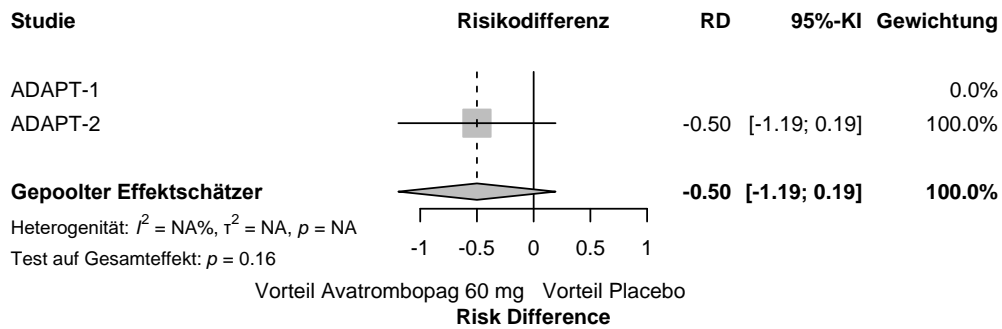
Geschlecht: männlich



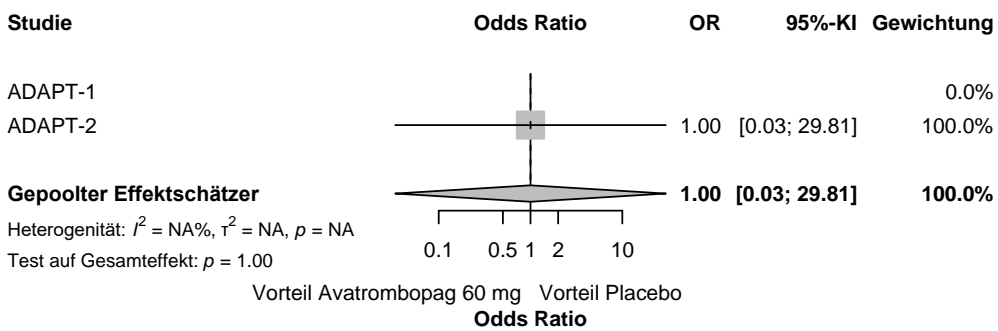
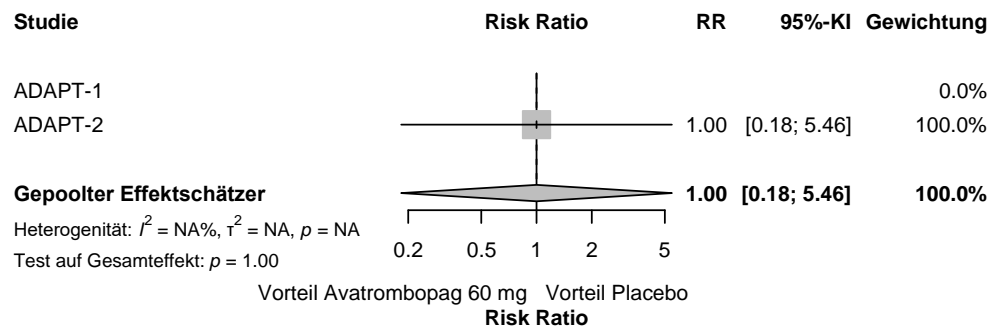
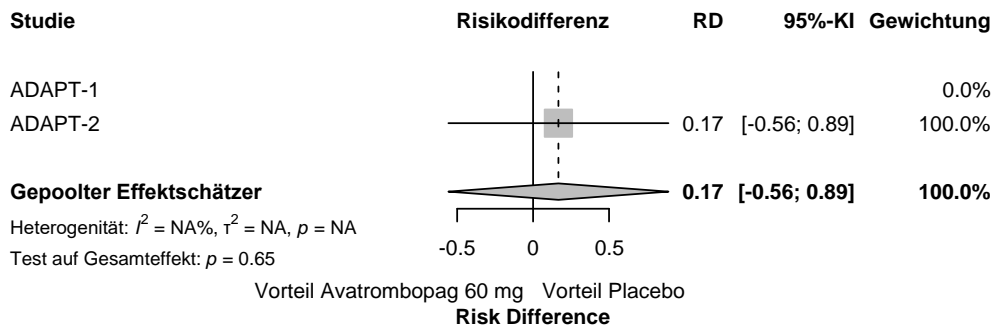
Ethnie: asiatisch



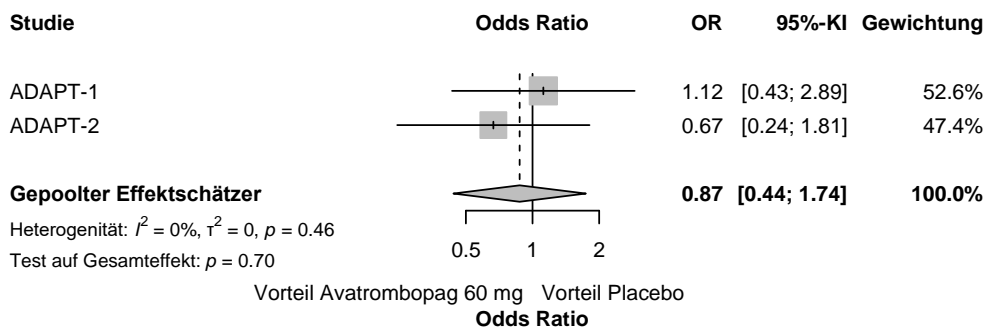
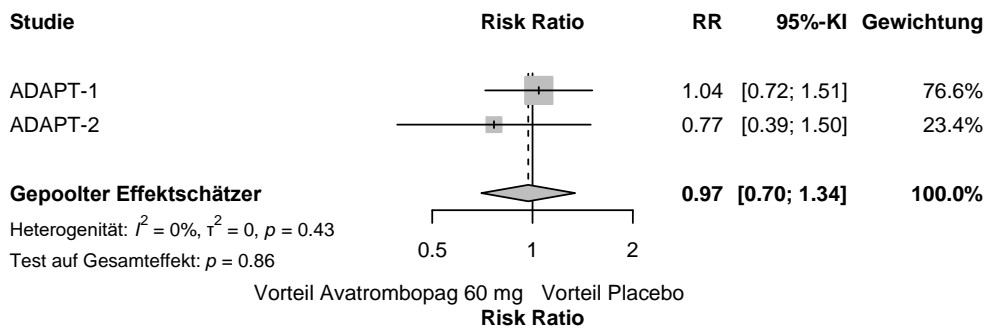
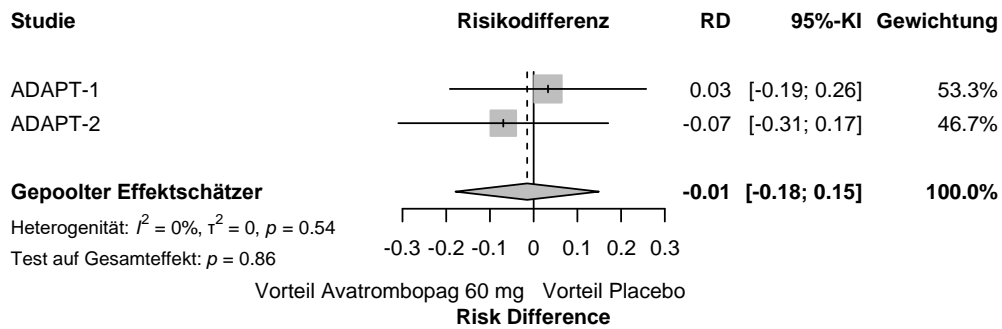
Ethnie: schwarz



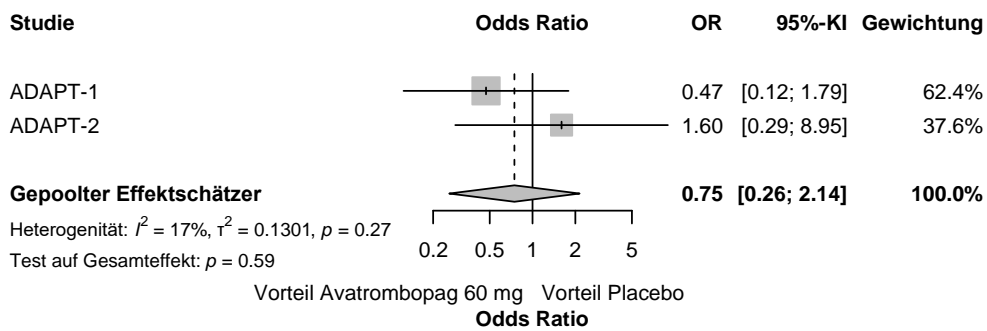
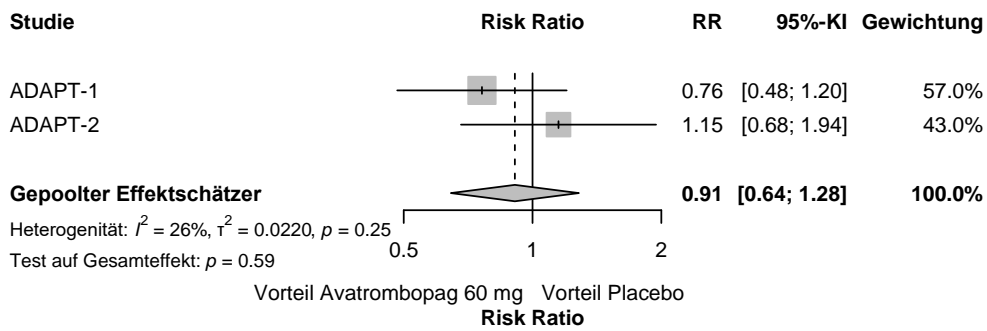
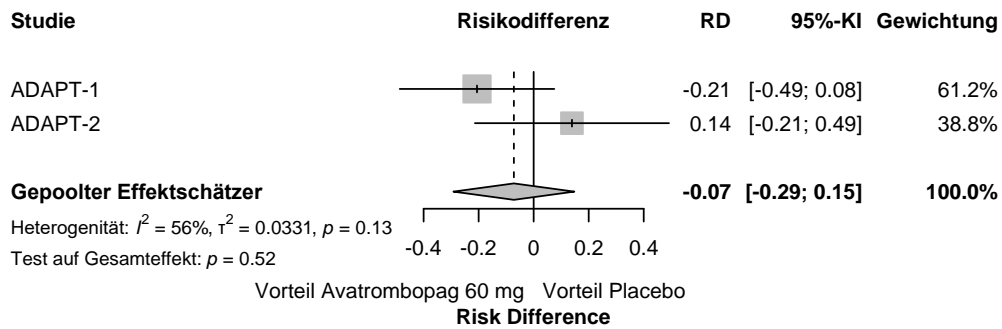
Ethnie: andere



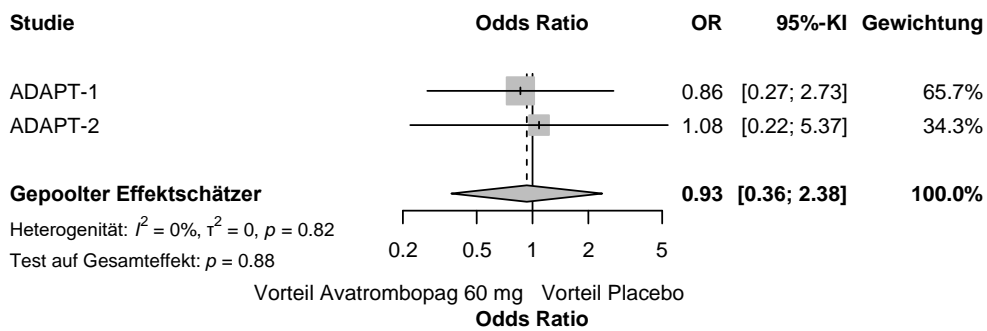
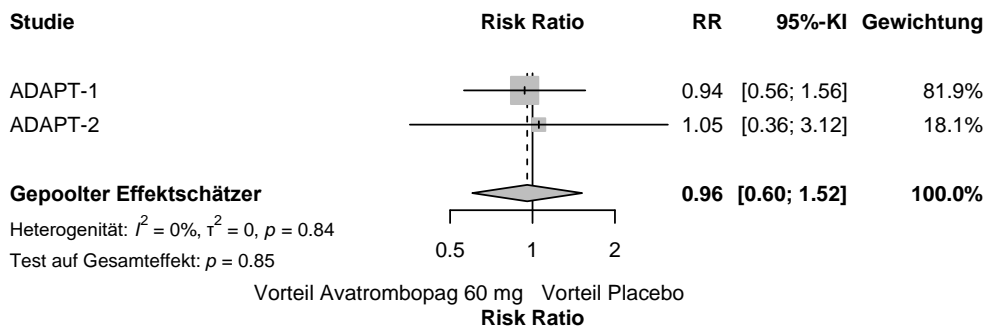
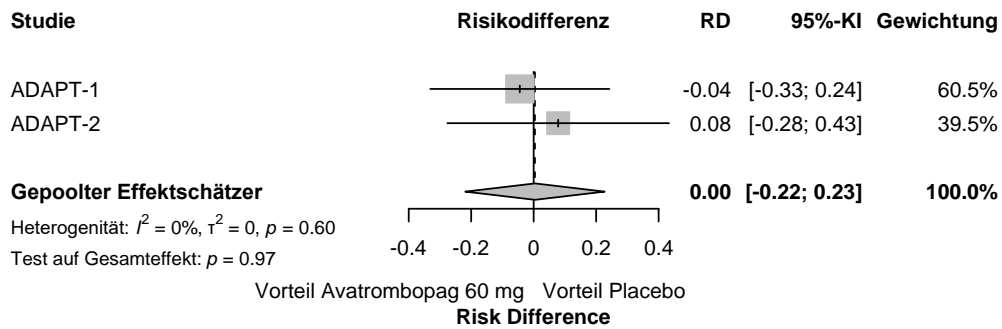
Ethnie: weiß



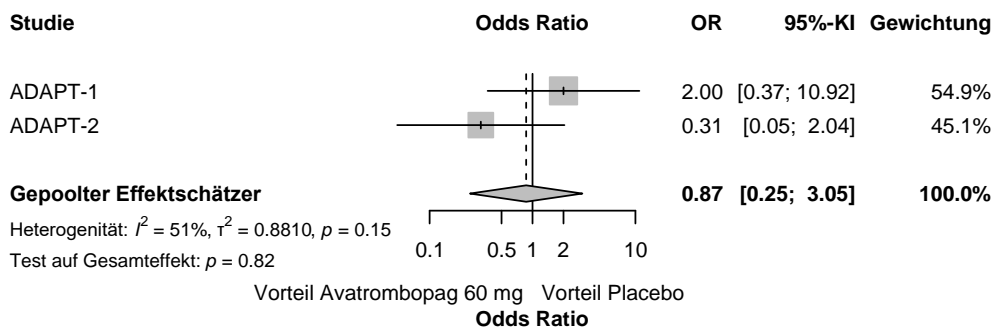
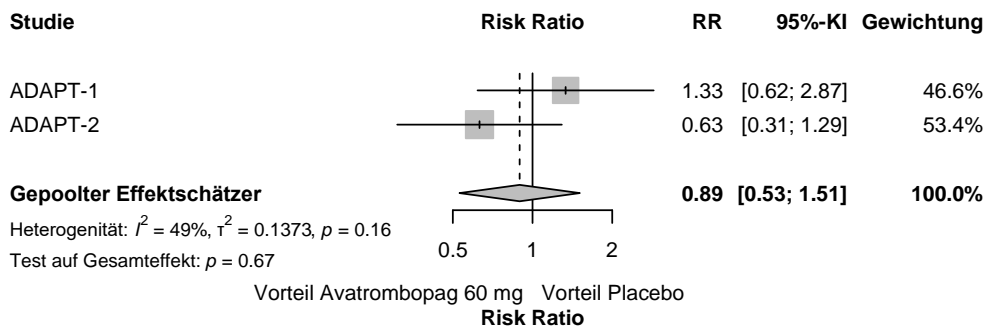
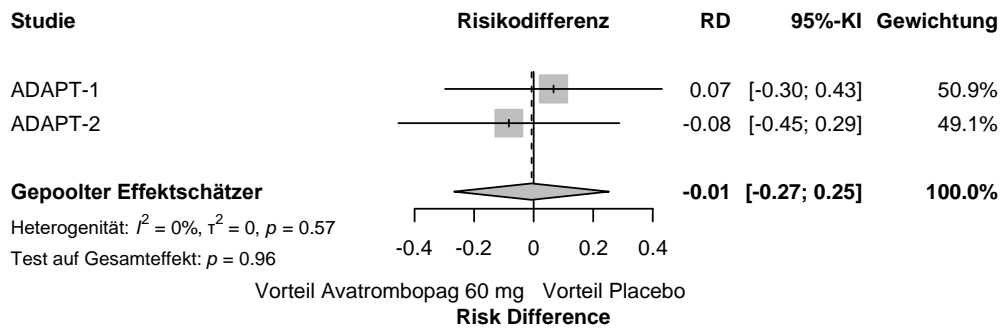
Region: Ostasien



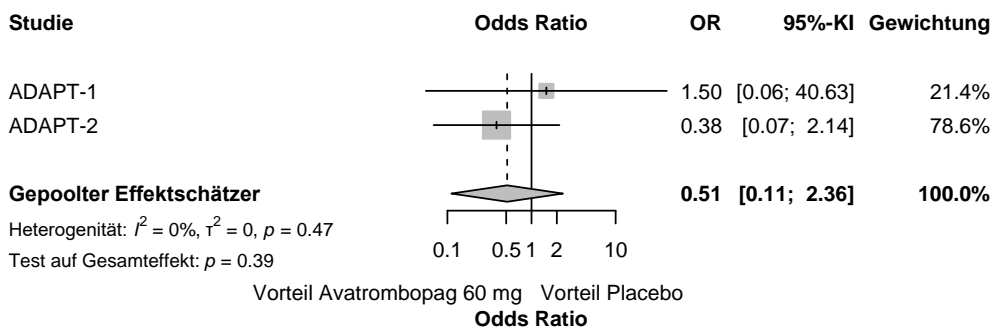
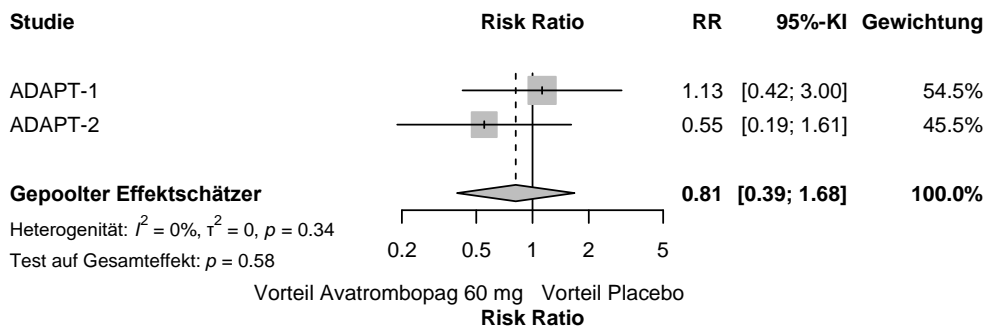
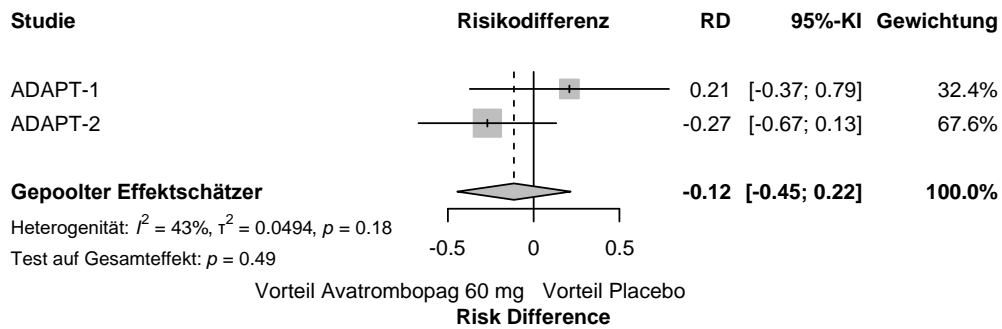
Region: Europa



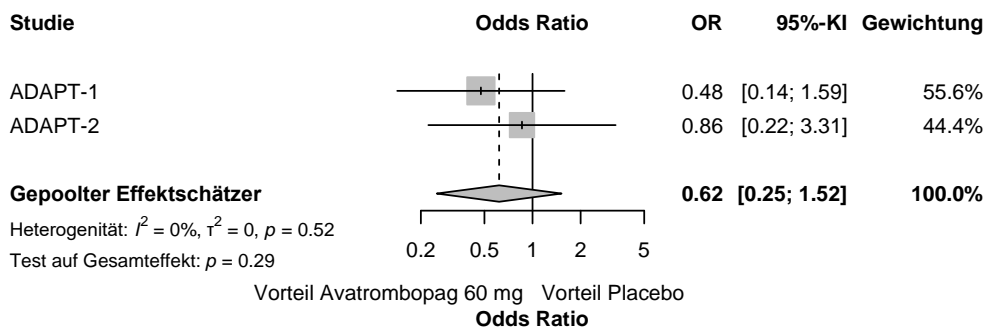
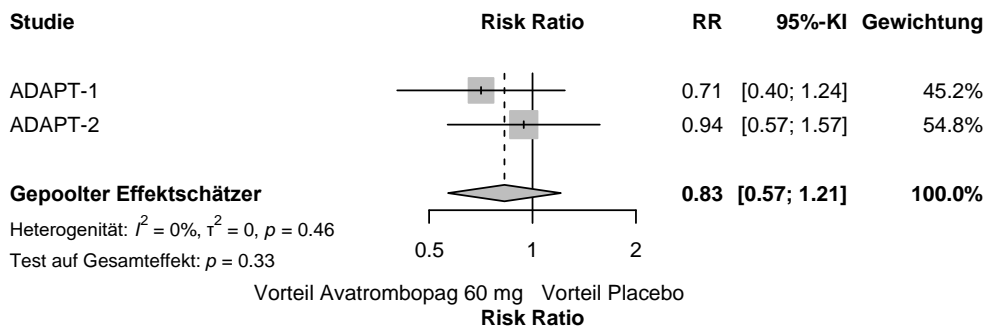
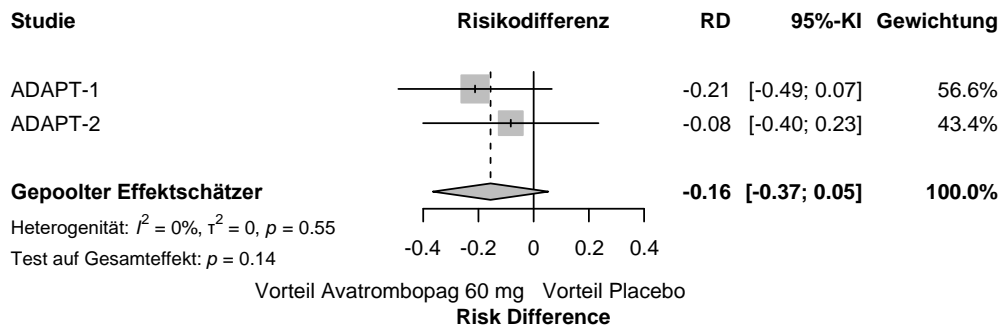
Region: Nordamerika



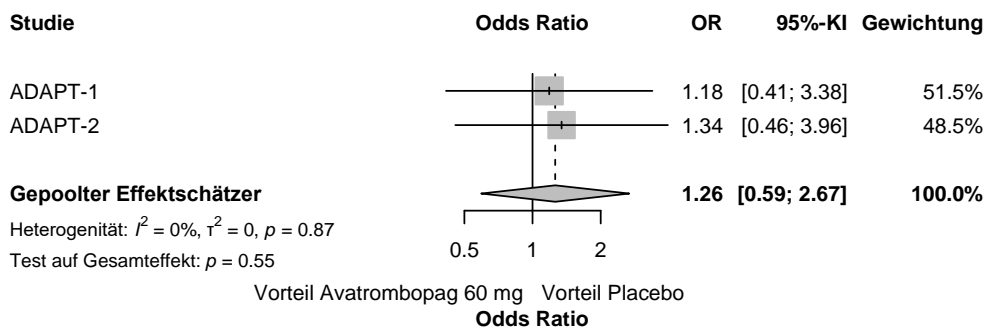
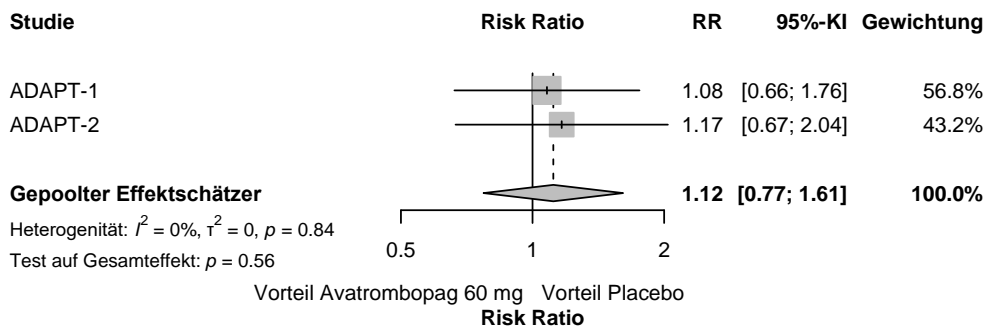
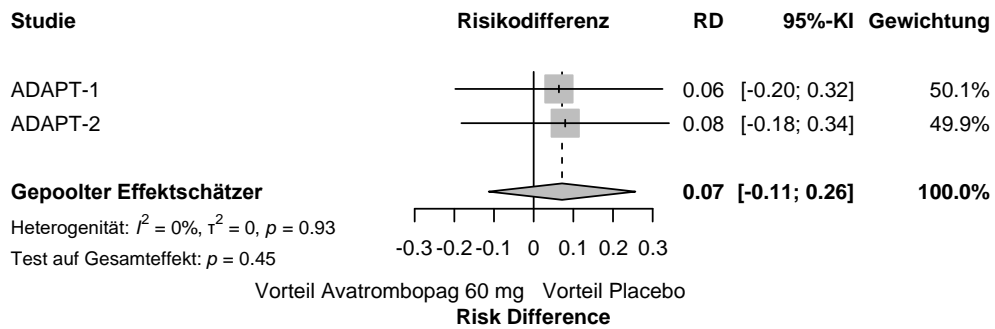
Region: Rest der Welt



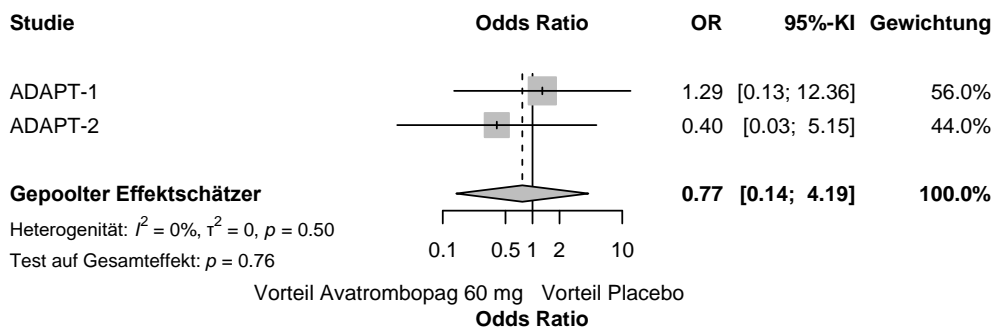
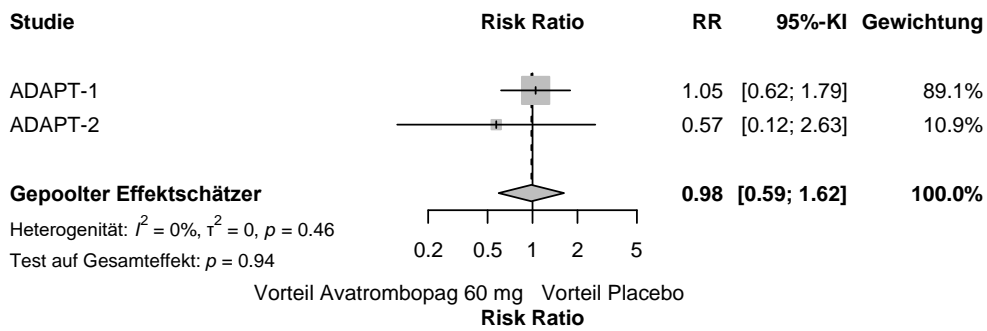
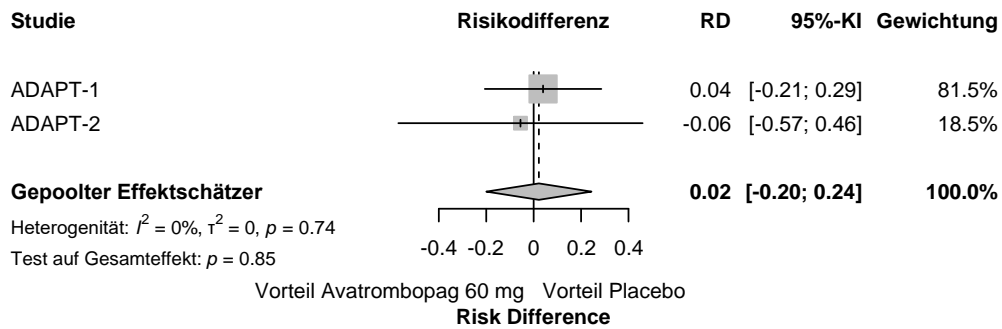
MELD-Score: < 10



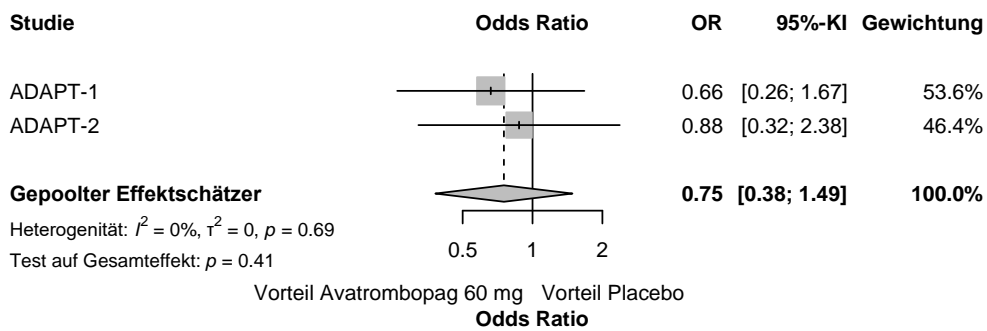
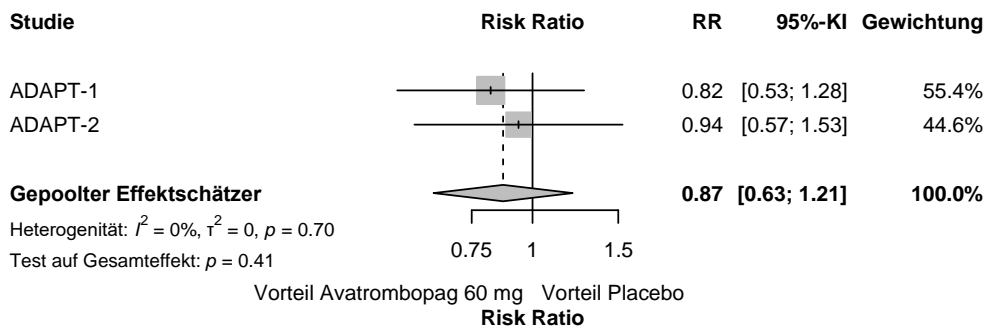
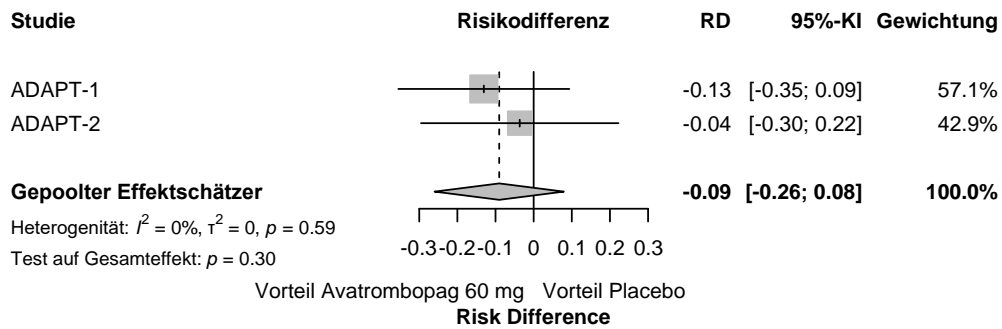
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



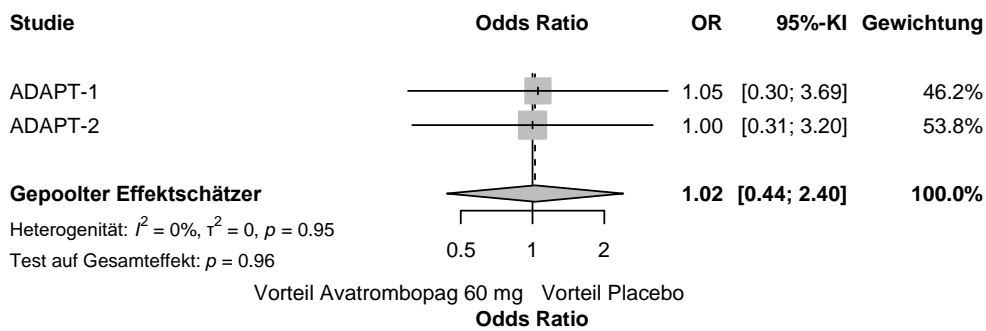
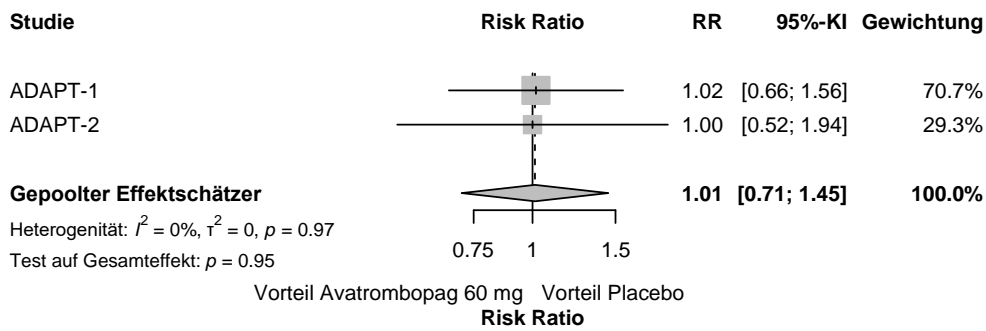
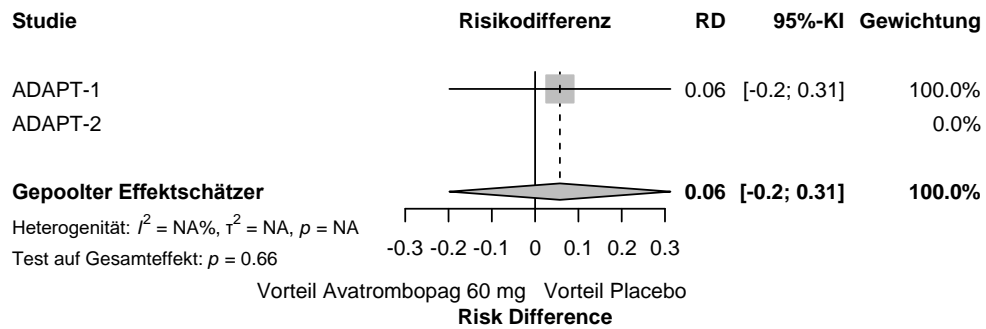
MELD-Score: > 14



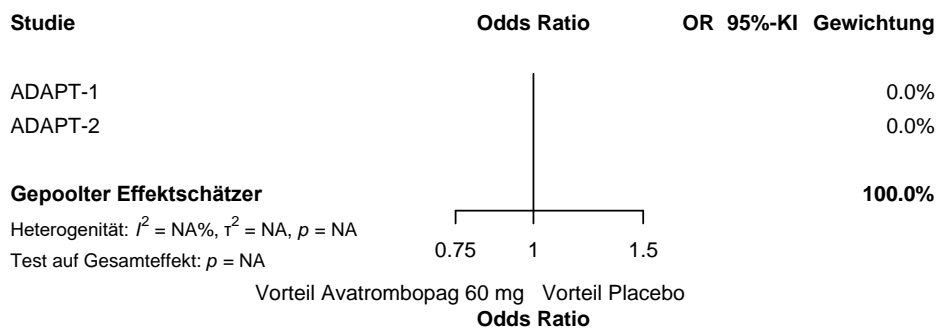
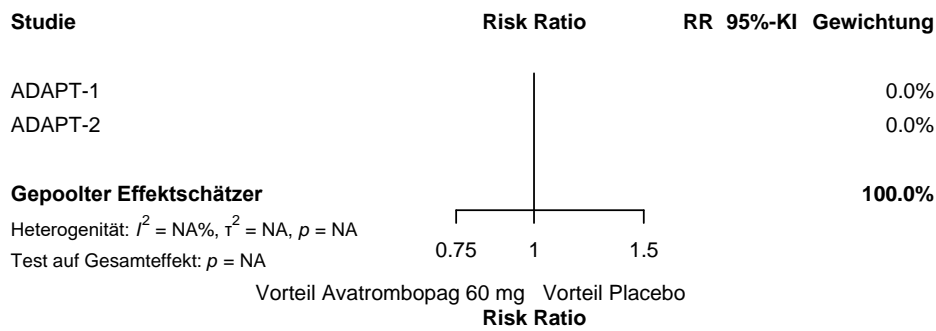
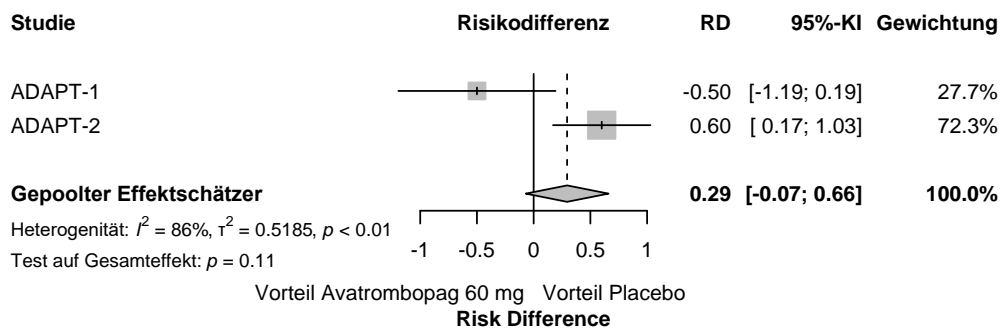
CTP-Stadium: A



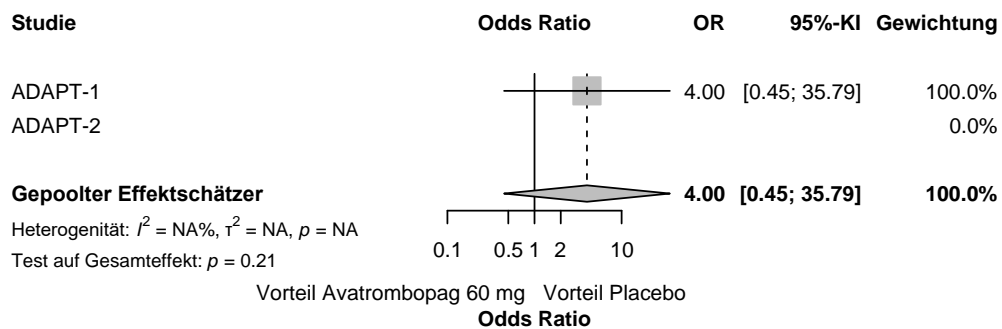
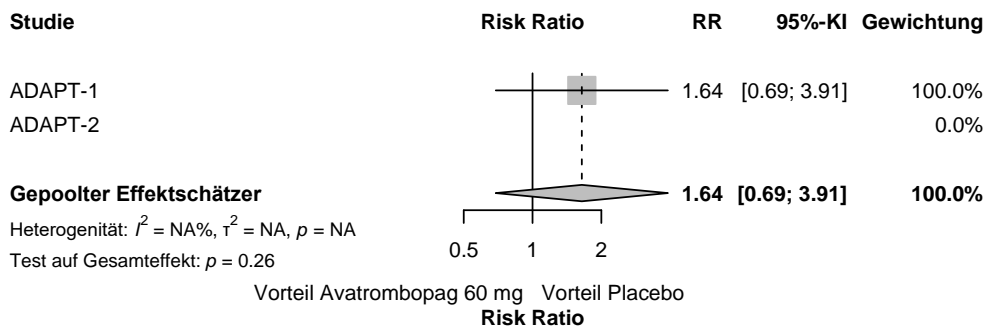
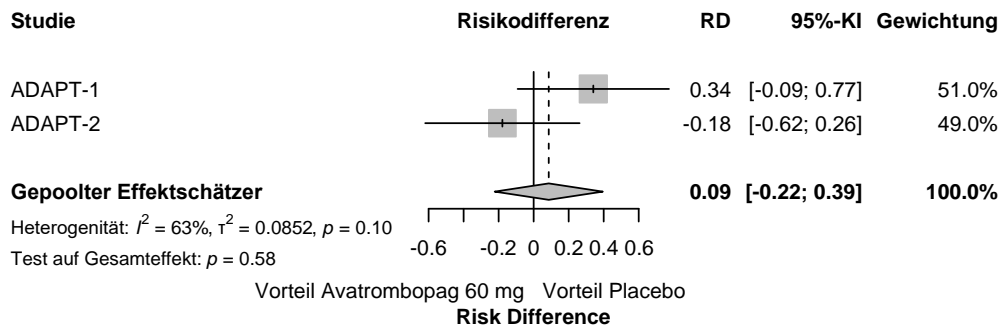
CTP-Stadium: B



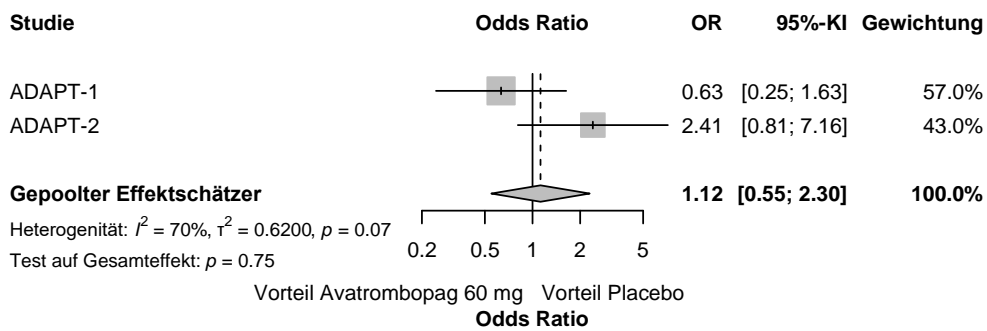
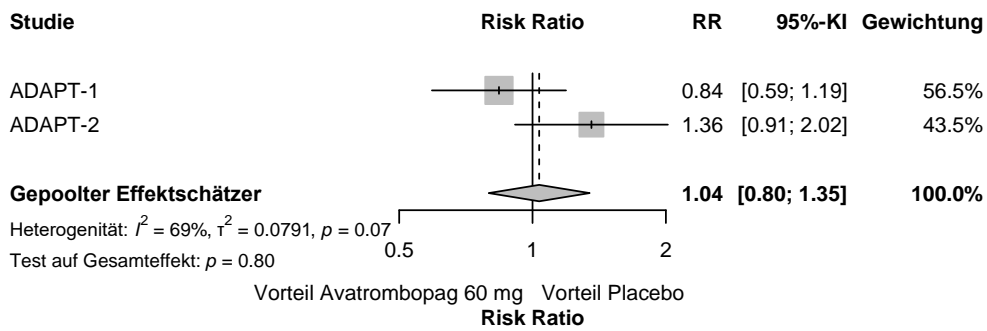
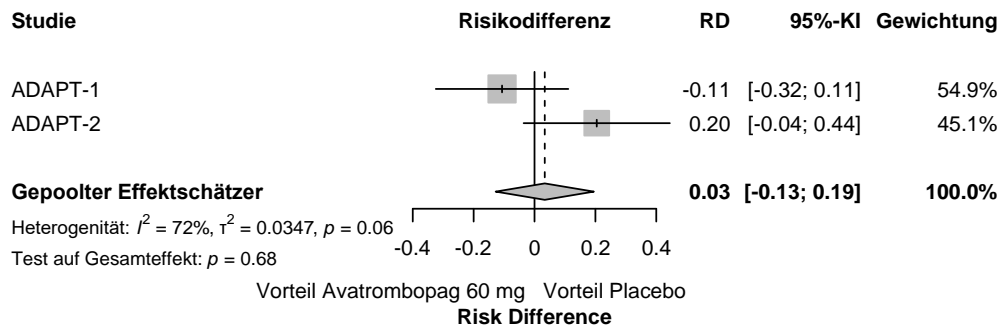
CTP-Stadium: C



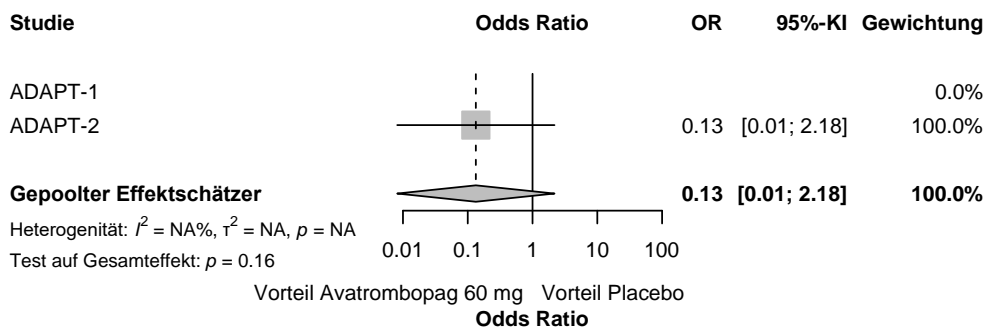
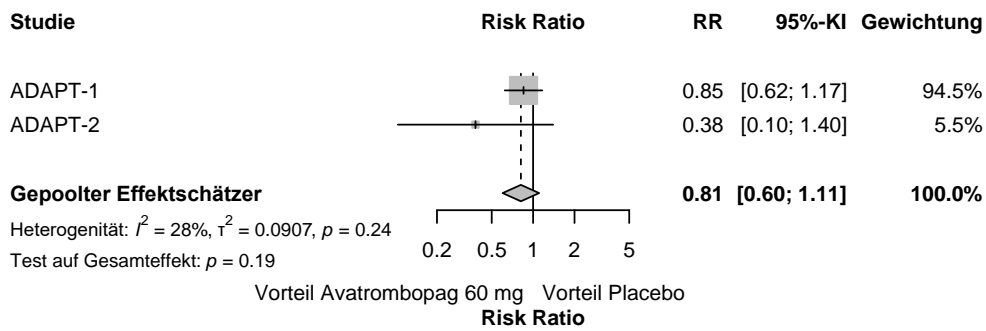
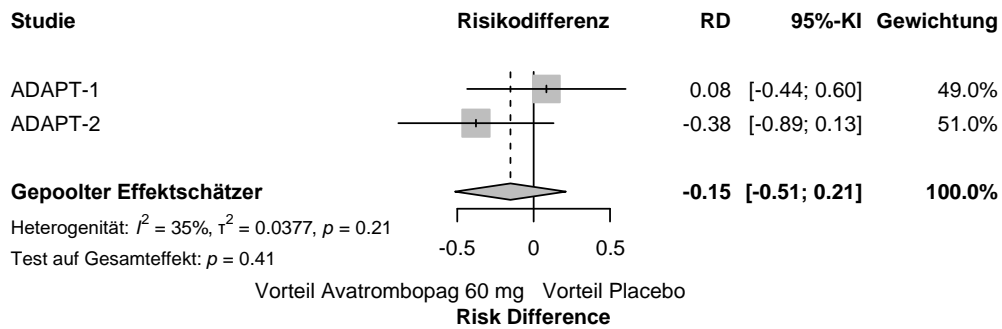
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



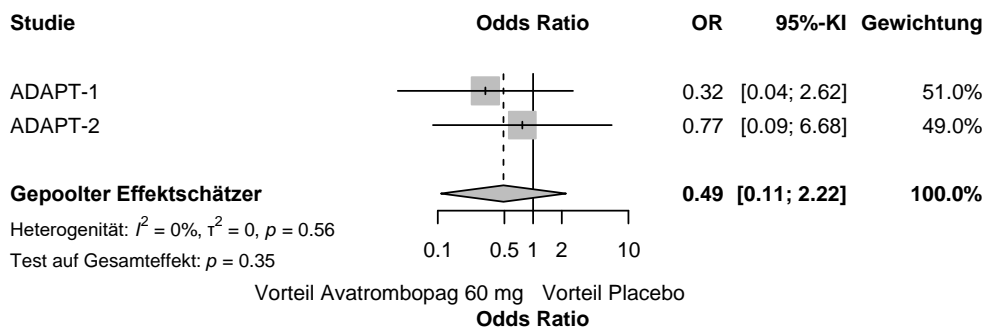
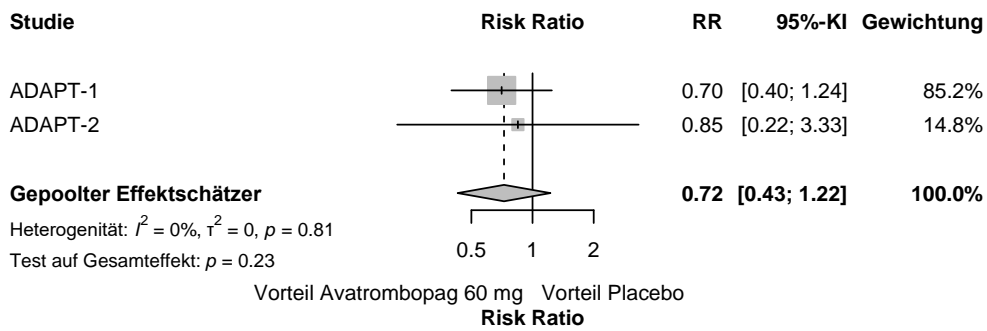
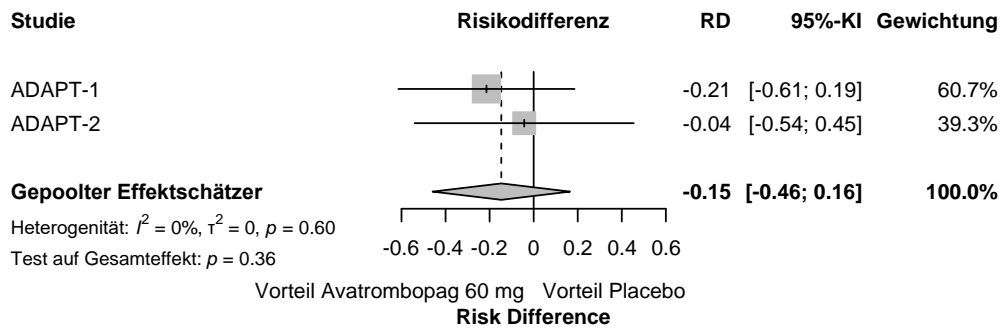
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



Krankheitsursache: NASH

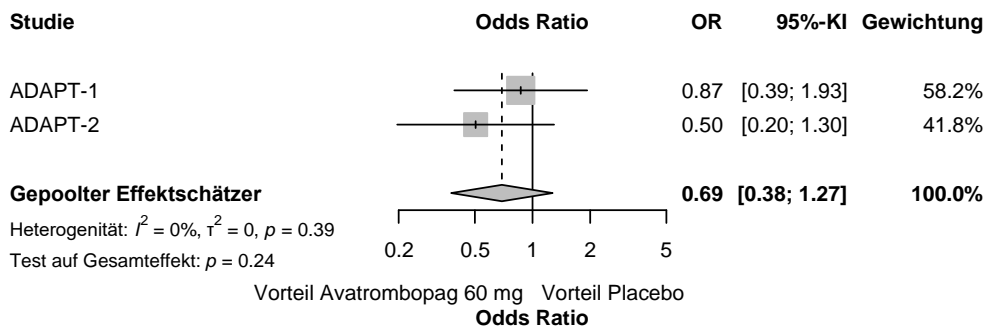
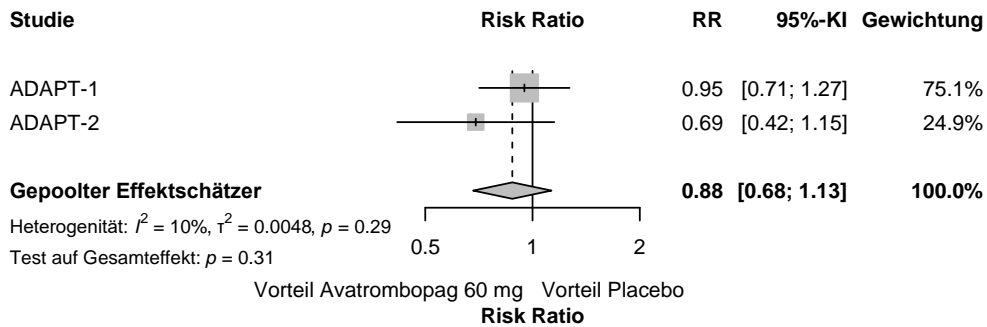
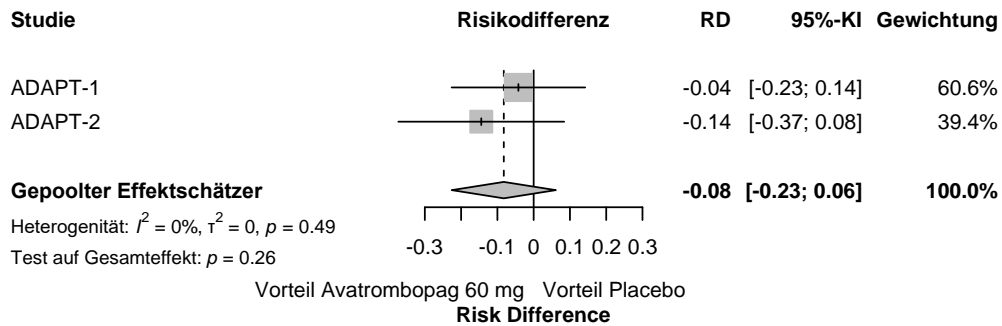


Krankheitsursache: andere

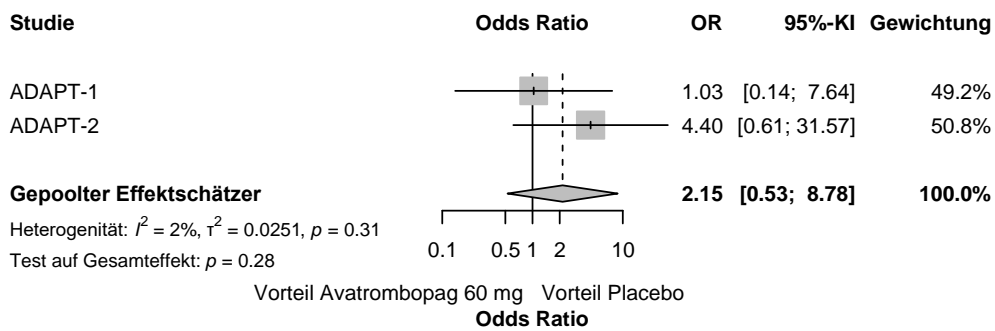
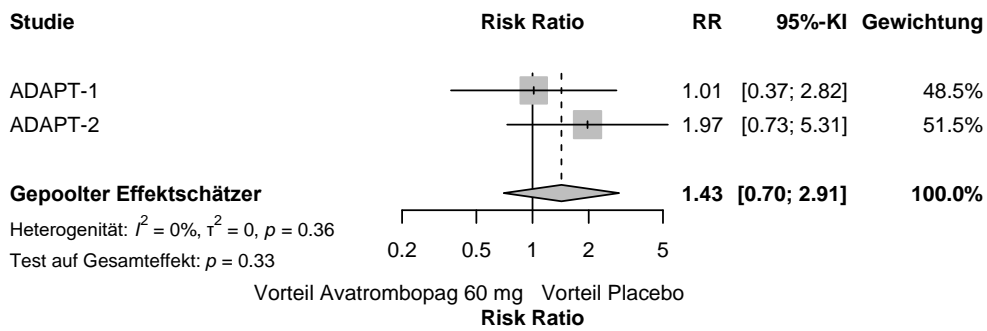
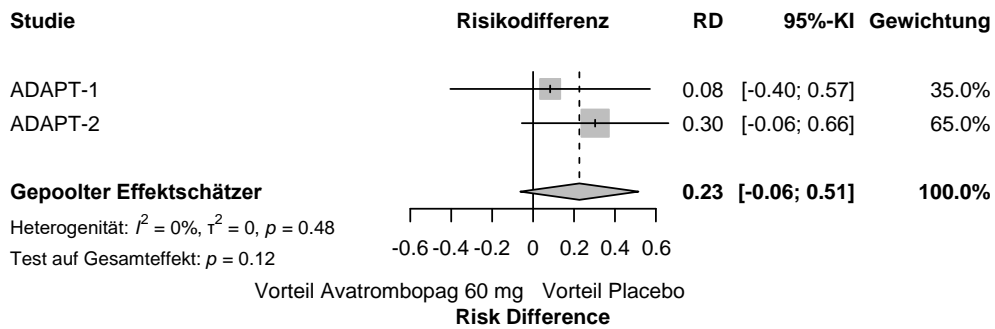


4.13.1.2 Nicht schwere UE

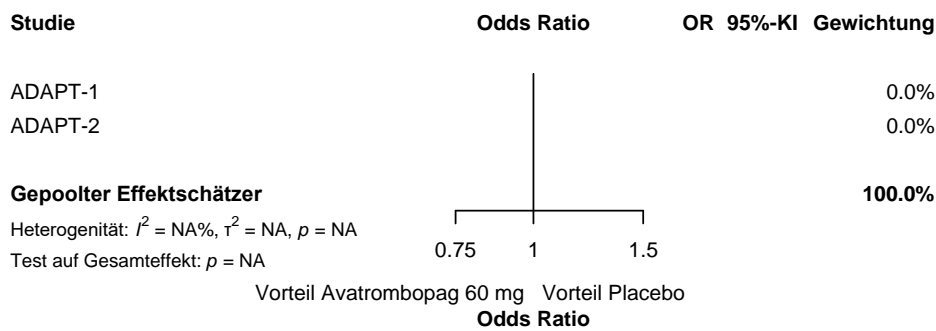
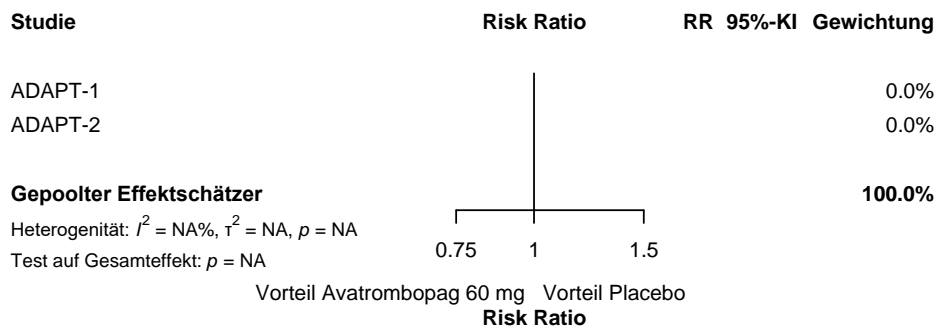
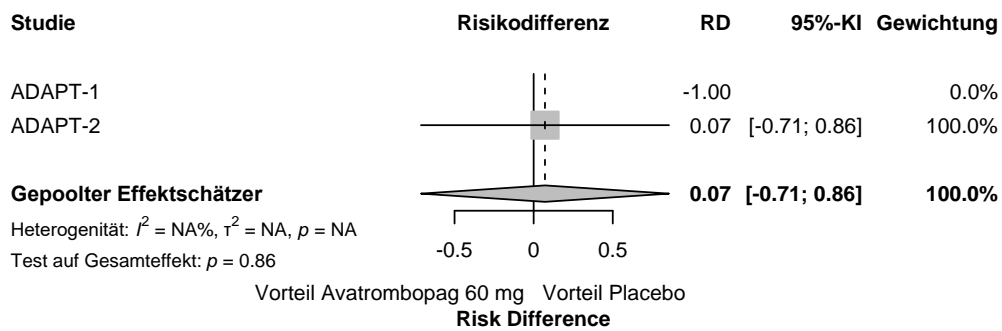
Alter: < 65 Jahre



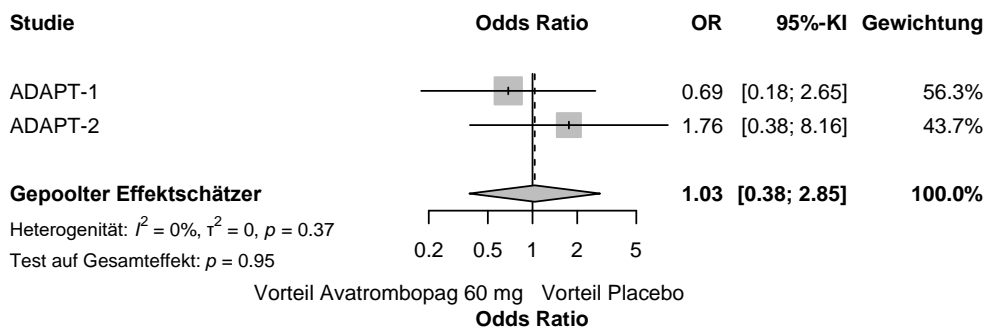
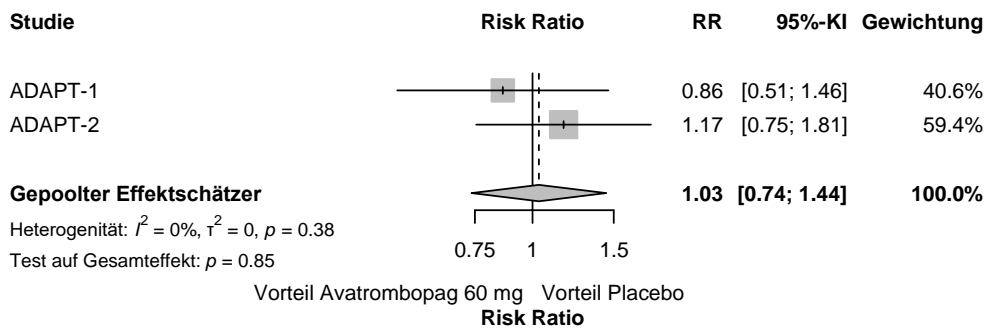
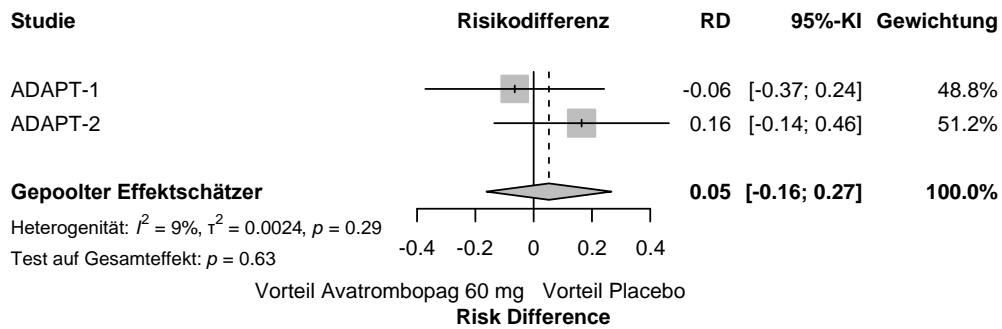
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



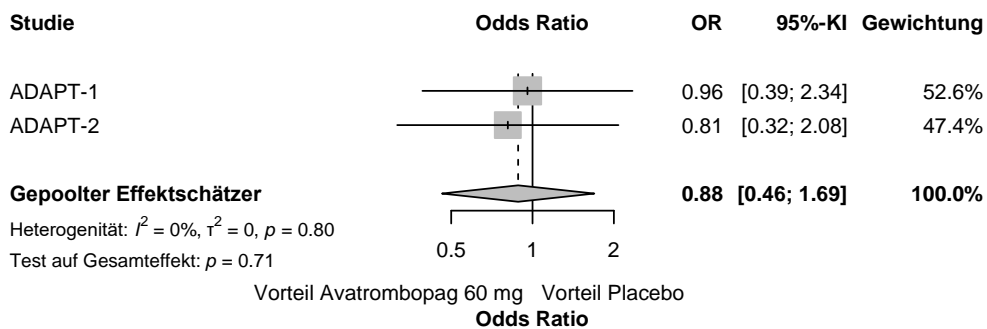
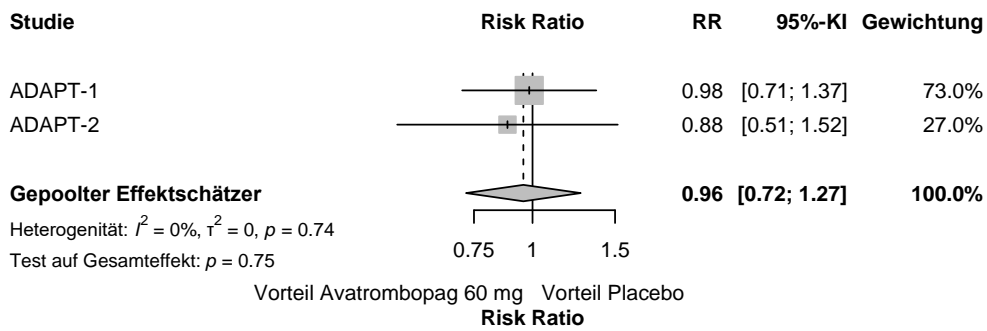
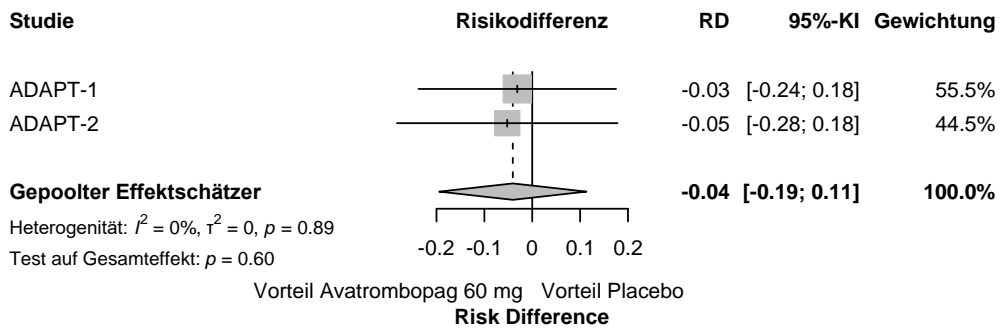
Alter: ≥ 75 Jahre



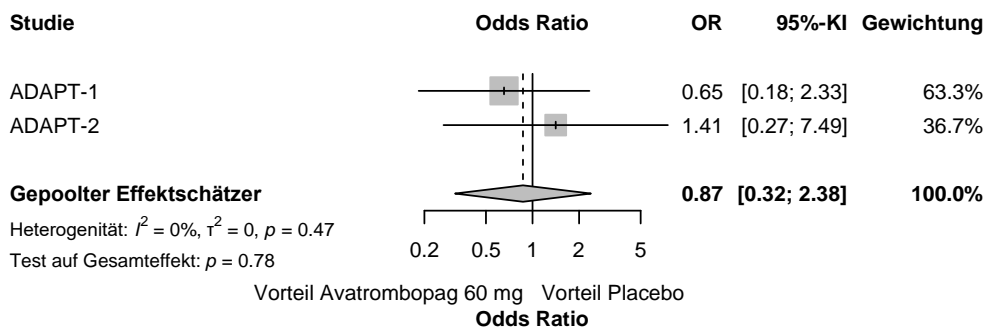
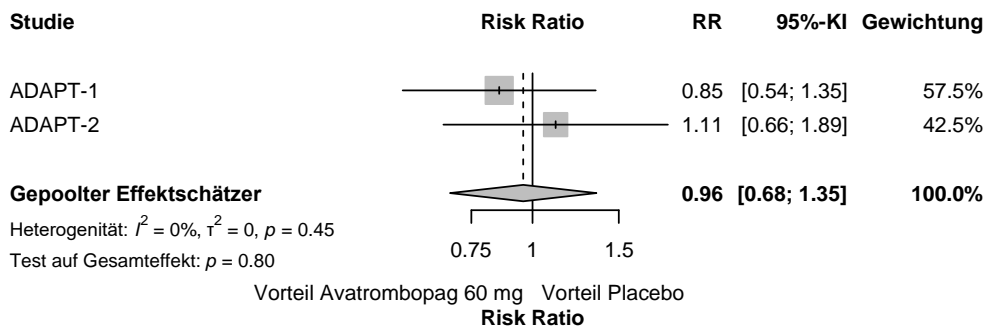
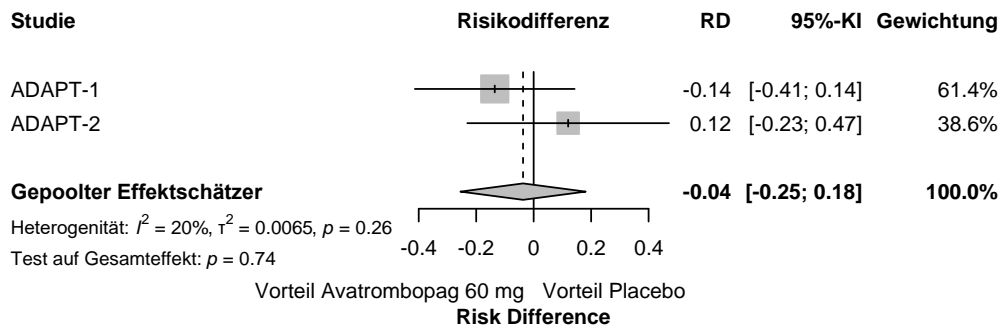
Geschlecht: weiblich



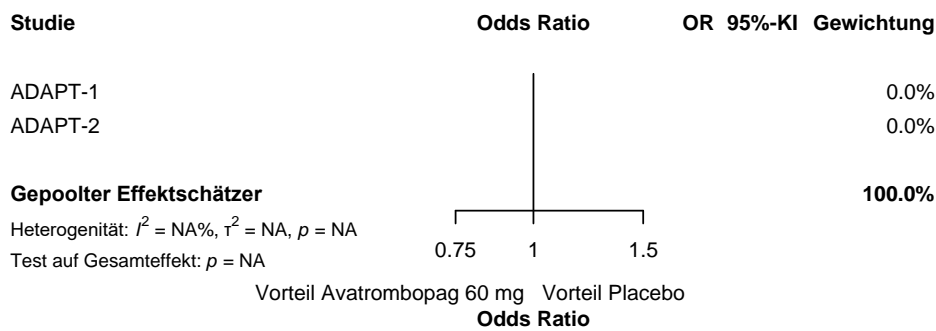
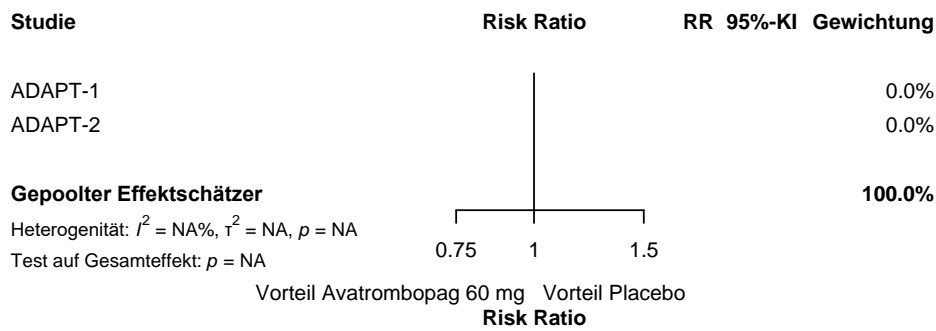
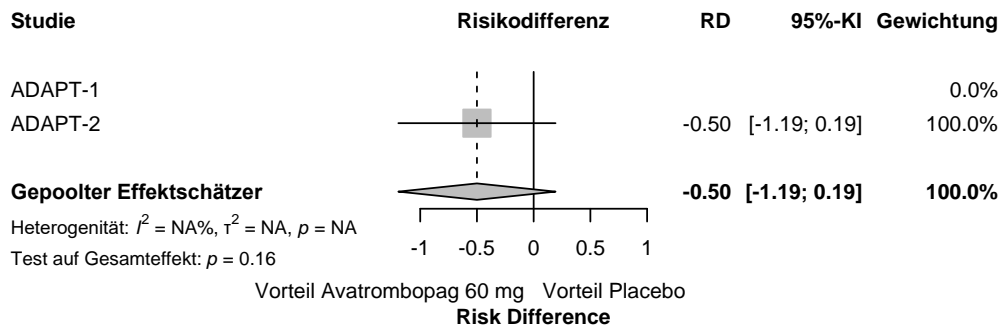
Geschlecht: männlich



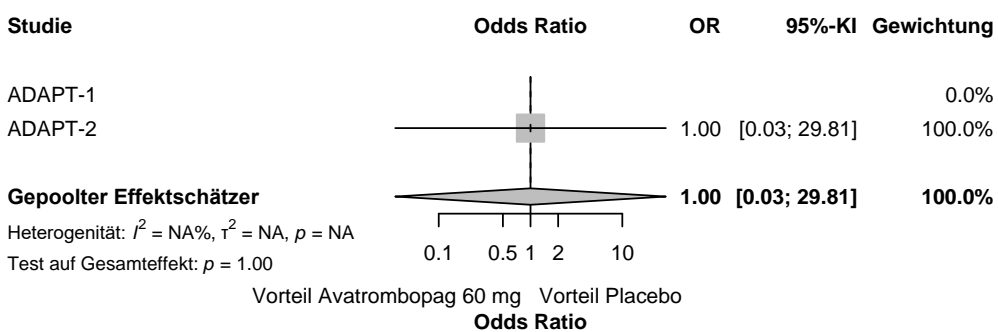
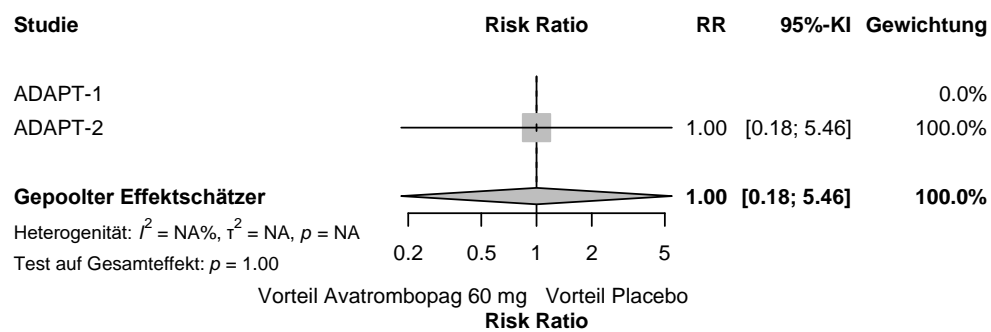
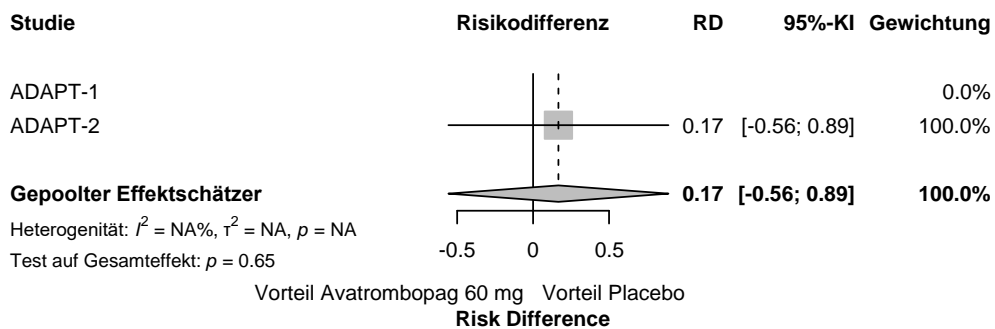
Ethnie: asiatisch



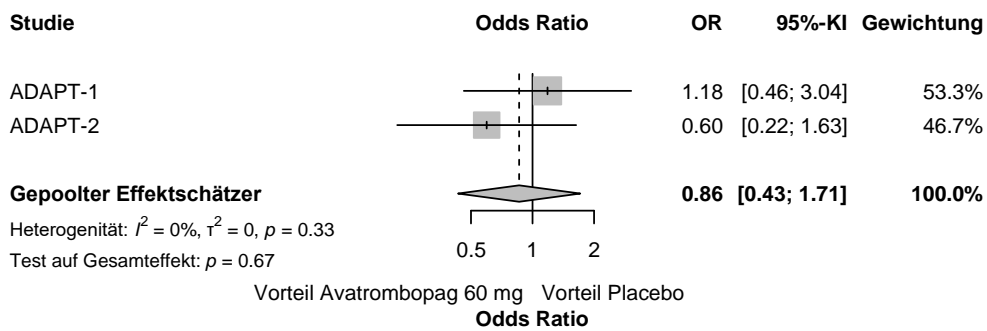
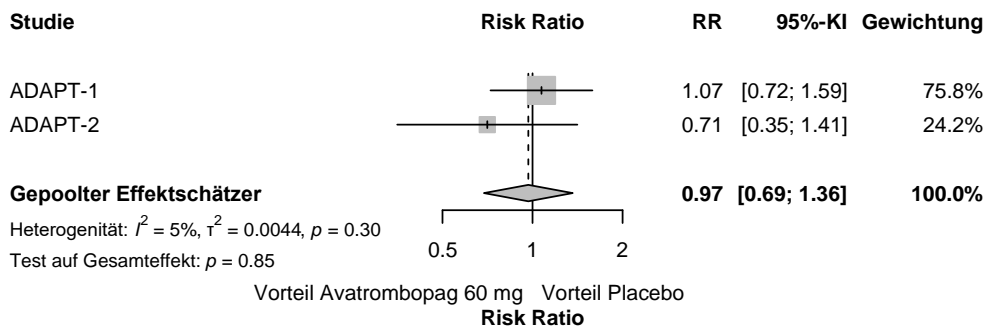
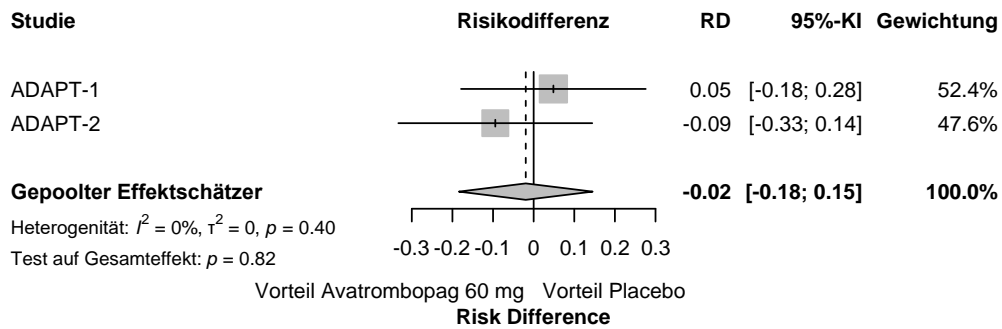
Ethnie: schwarz



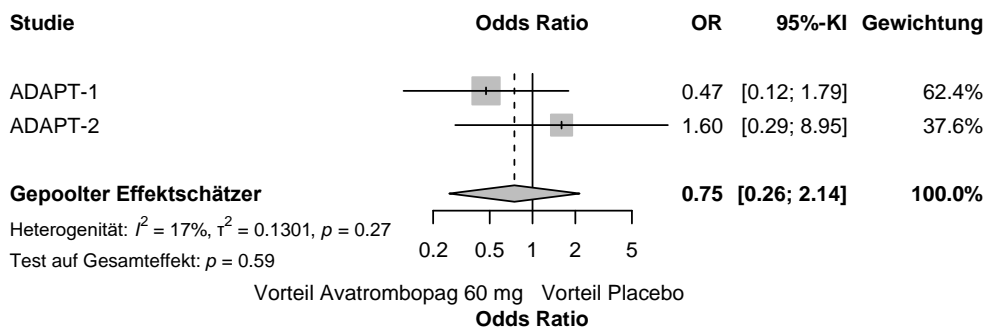
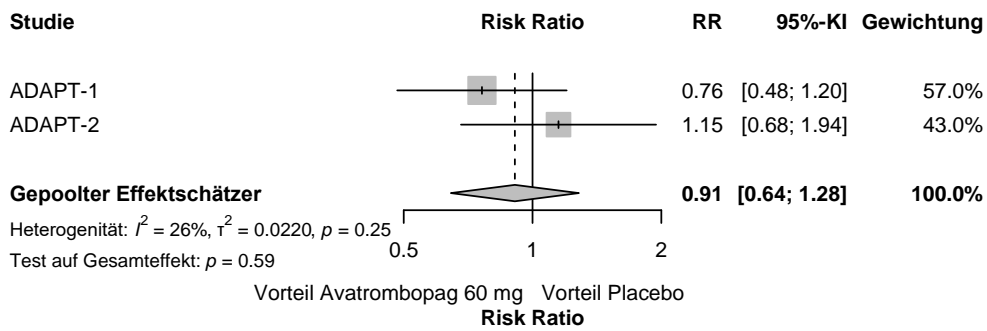
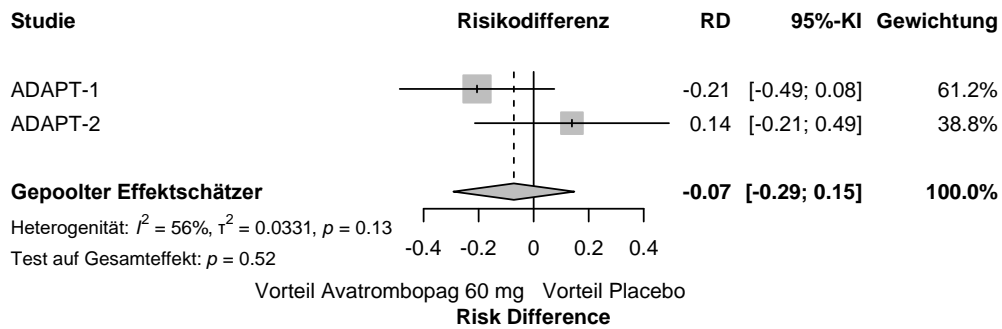
Ethnie: andere



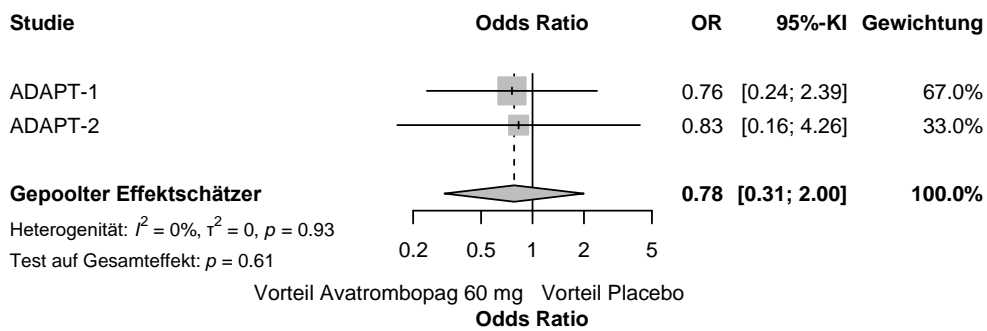
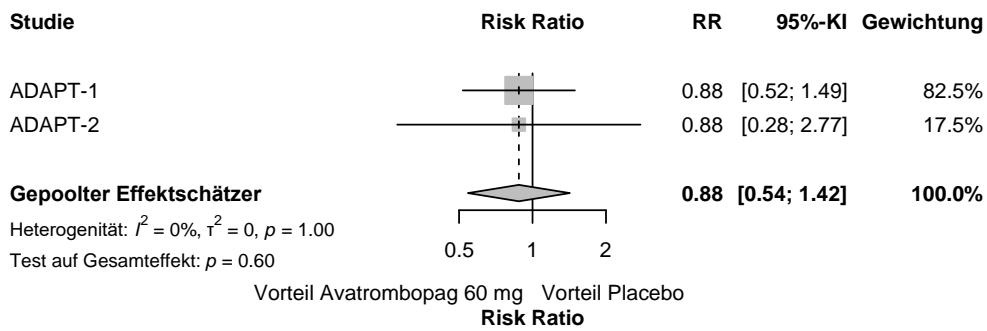
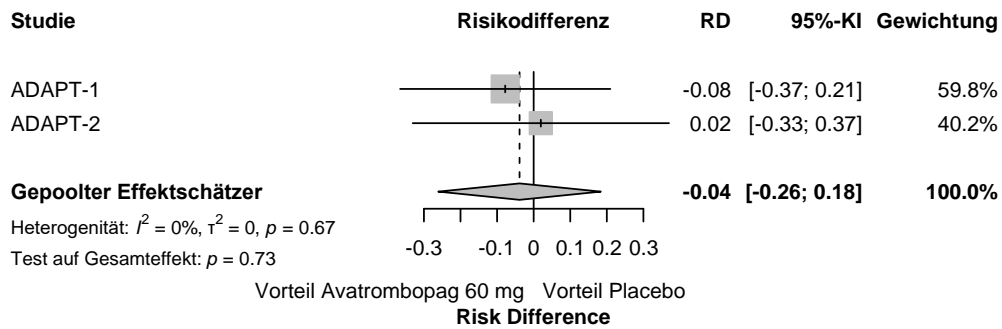
Ethnie: weiß



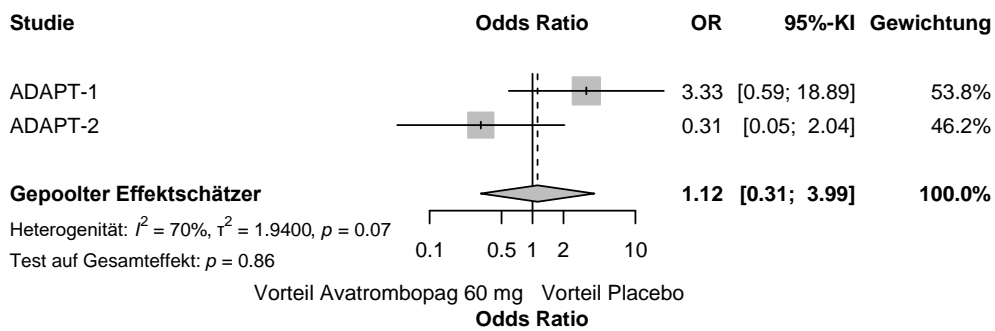
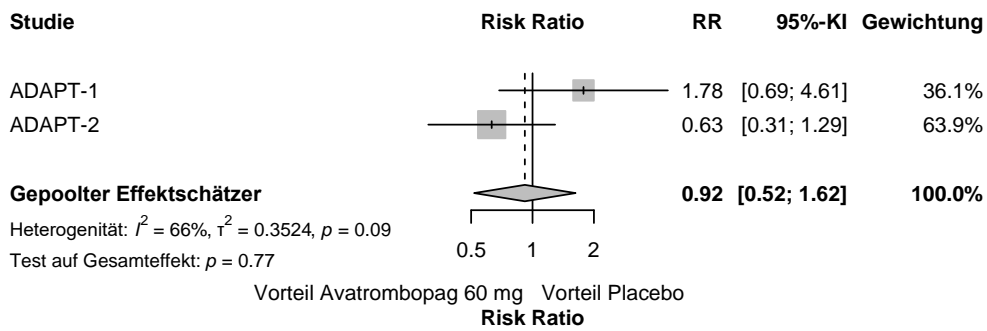
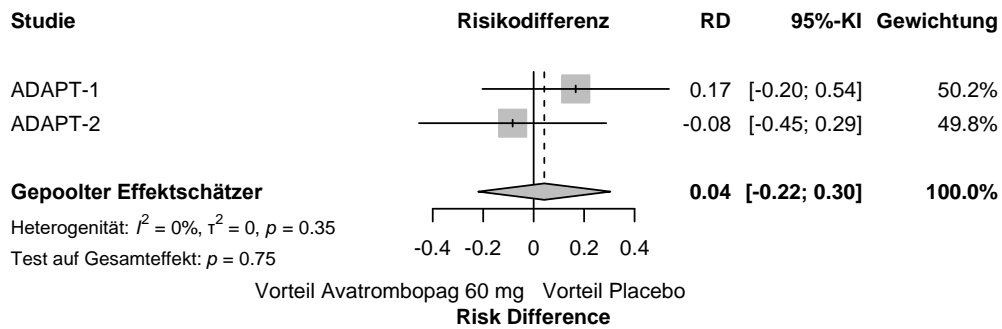
Region: Ostasien



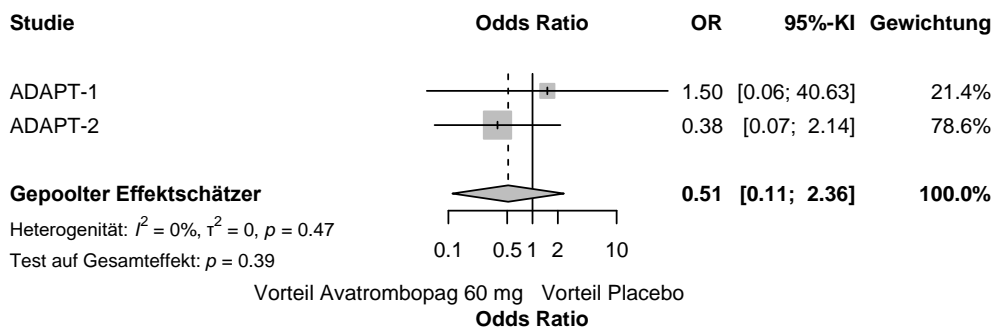
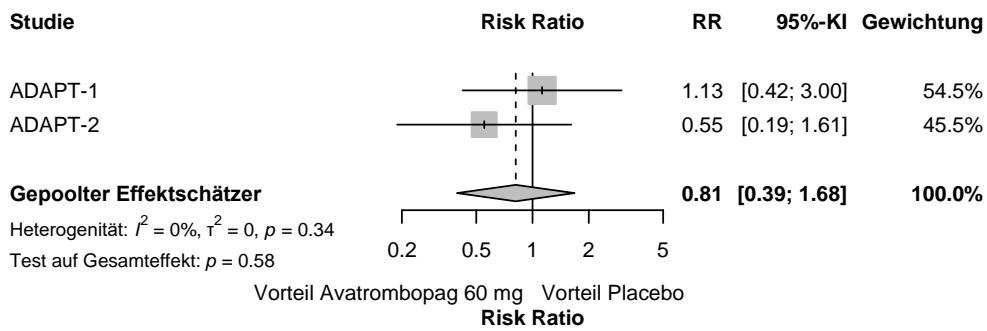
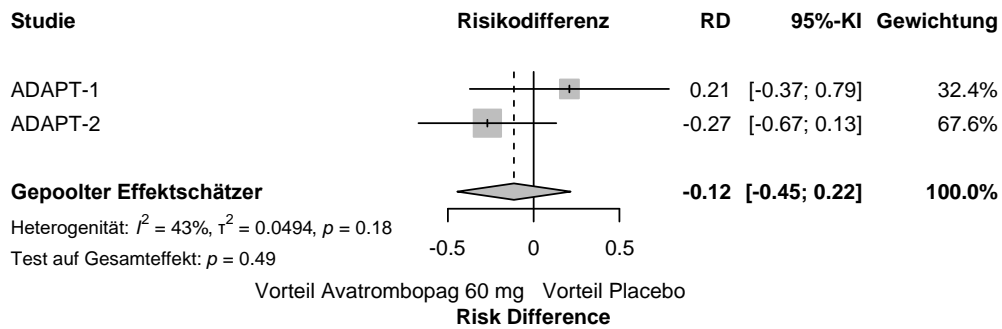
Region: Europa



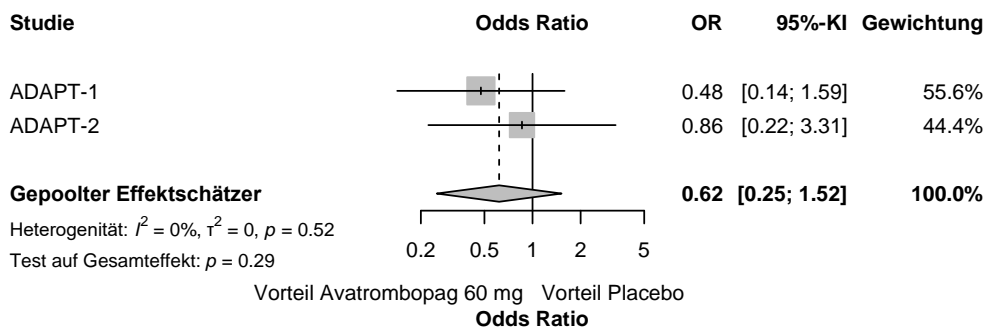
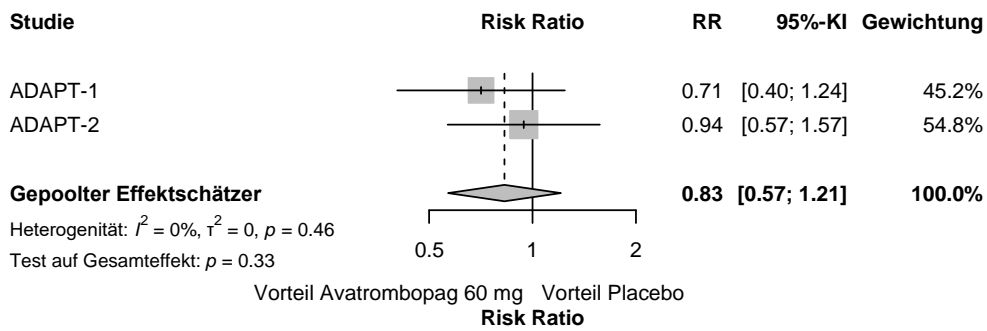
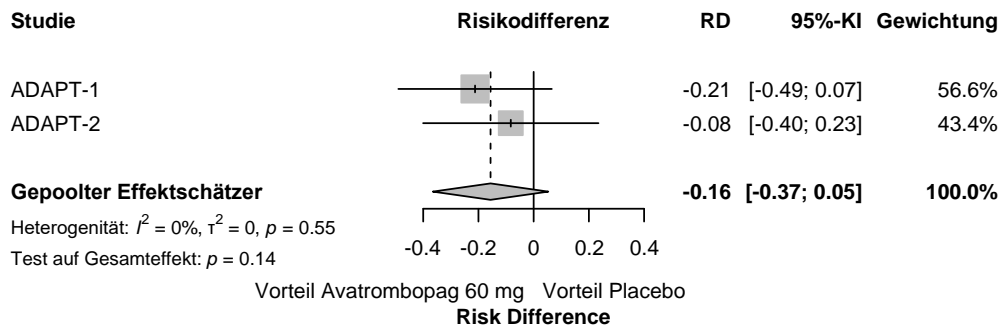
Region: Nordamerika



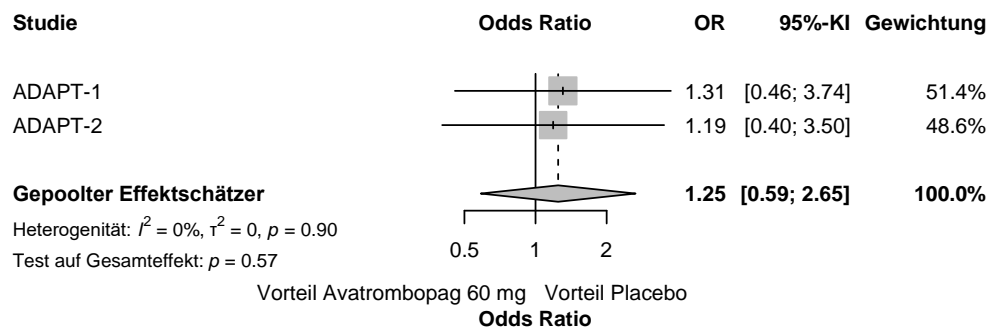
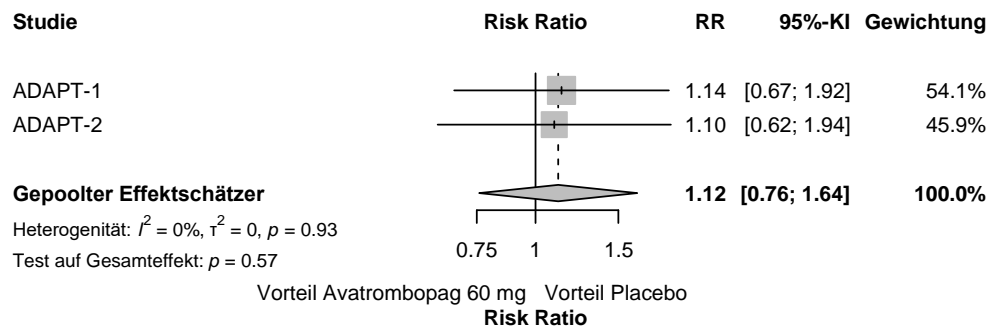
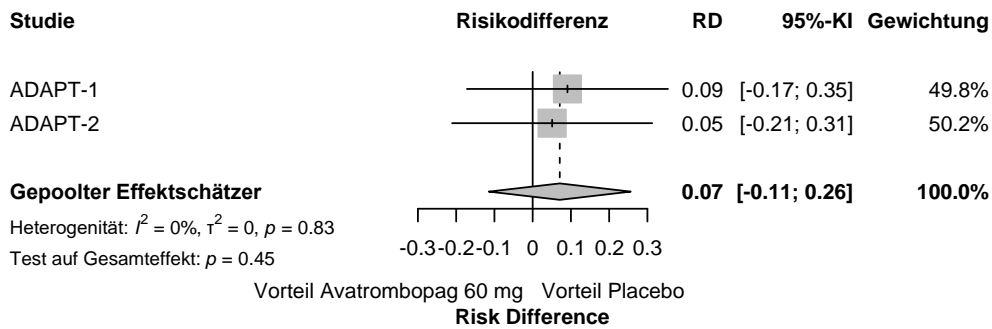
Region: Rest der Welt



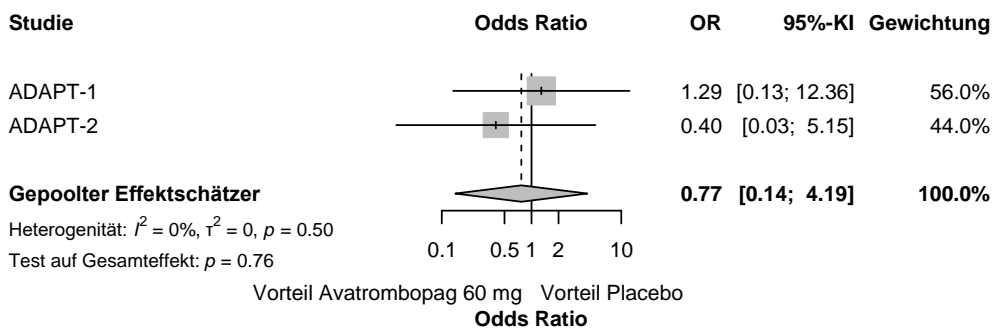
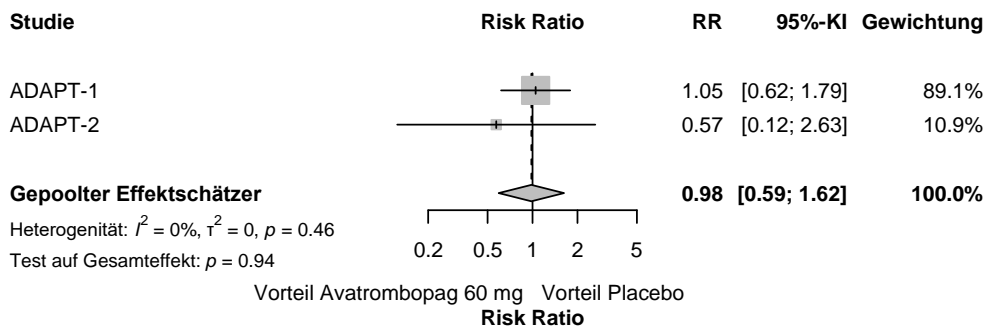
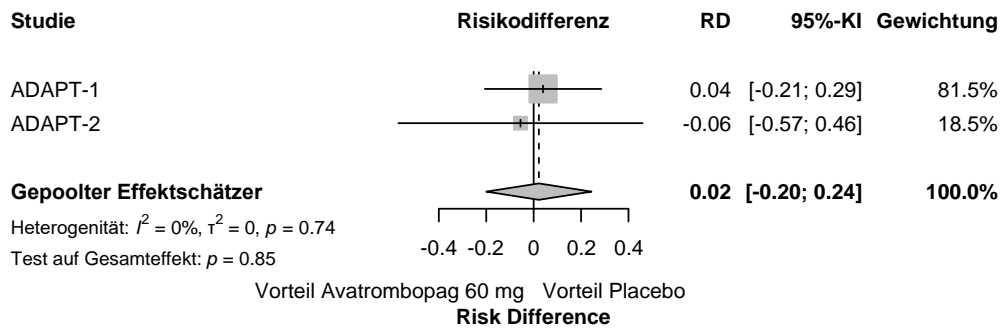
MELD-Score: < 10



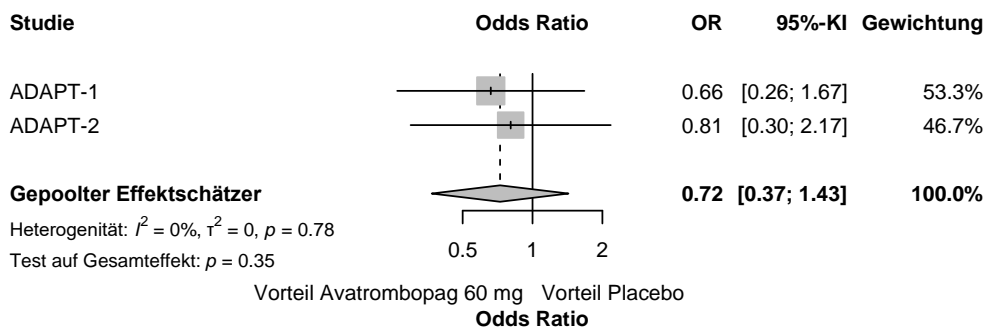
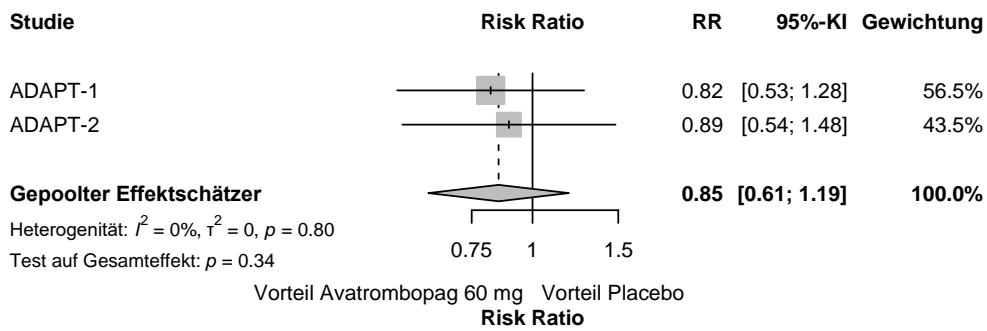
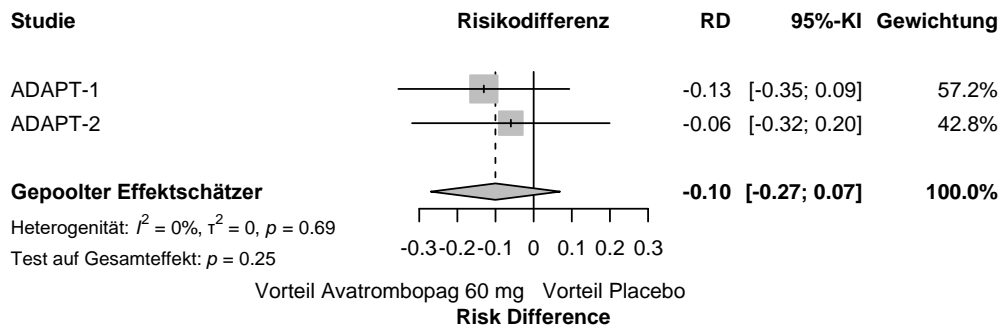
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



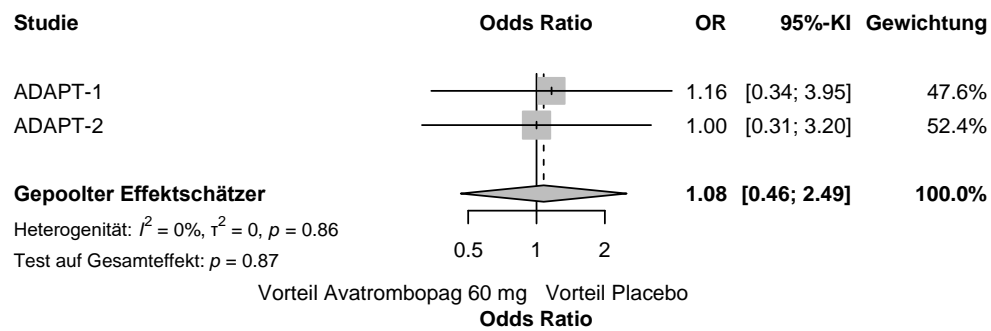
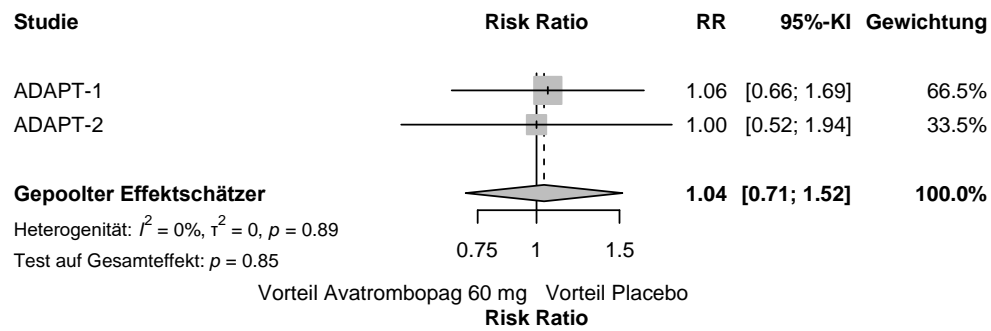
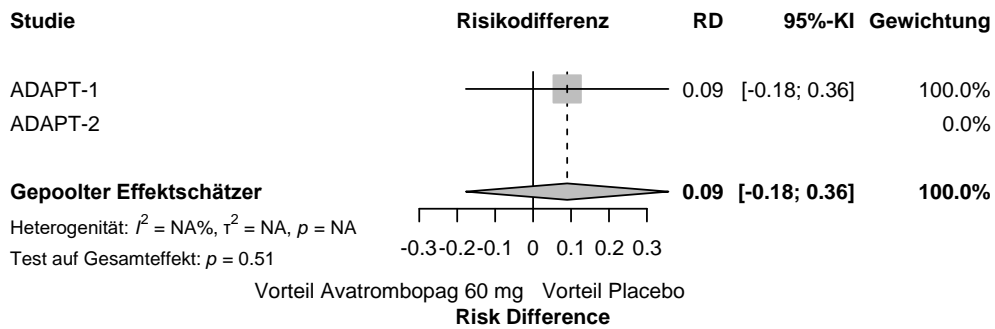
MELD-Score: > 14



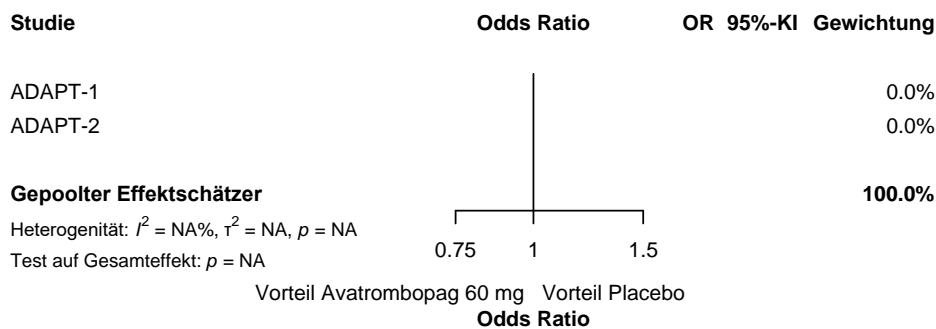
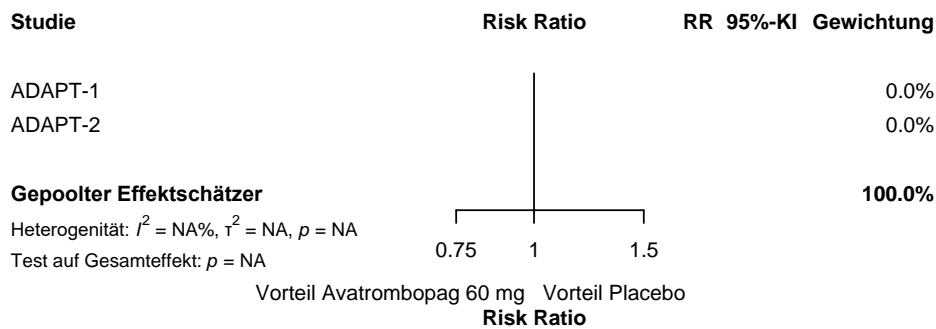
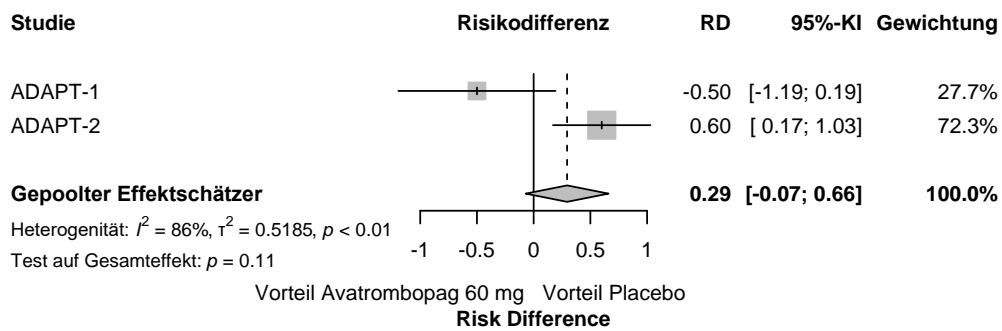
CTP-Stadium: A



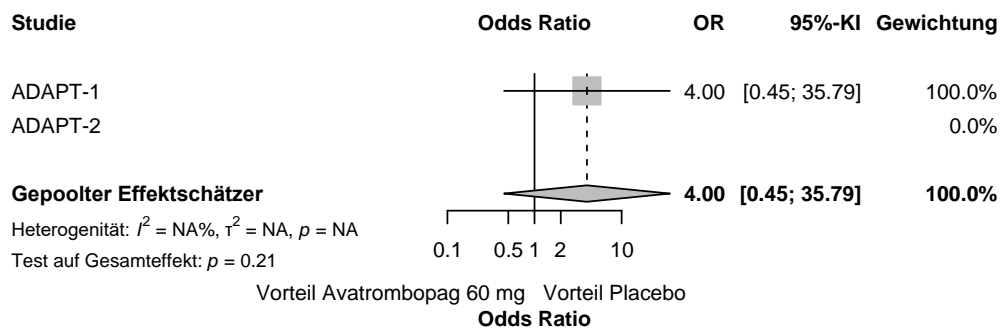
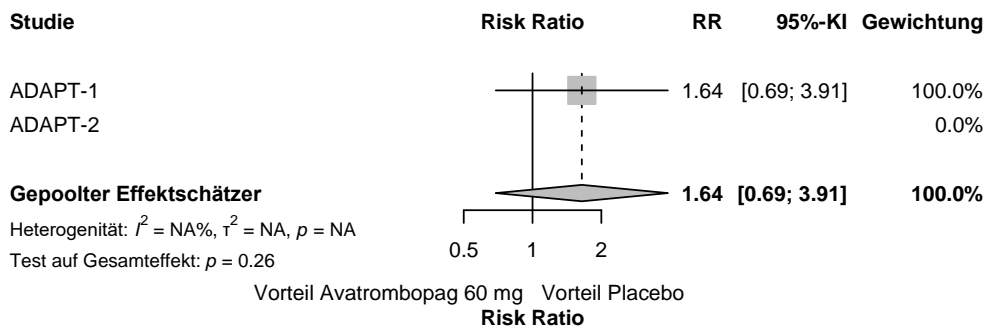
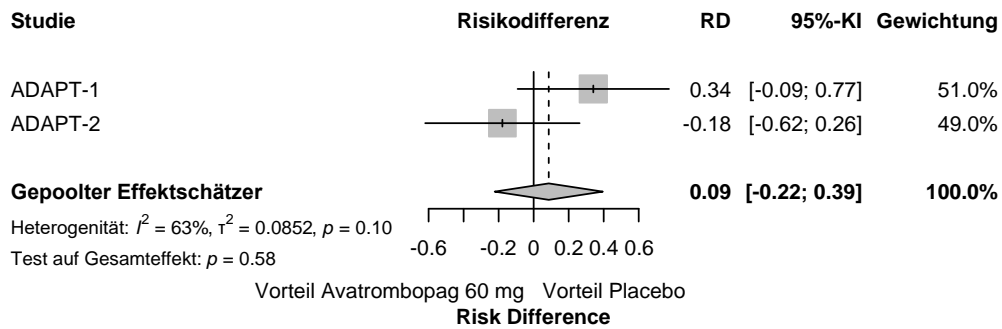
CTP-Stadium: B



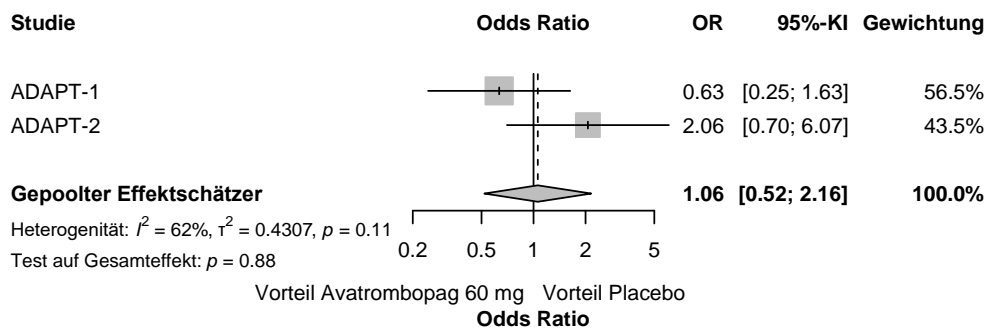
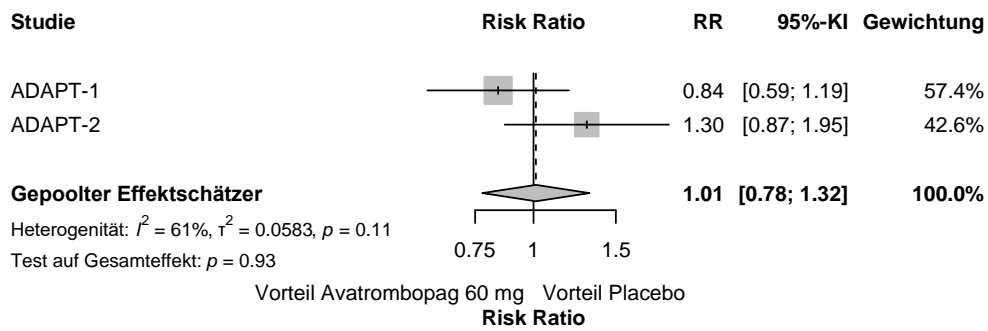
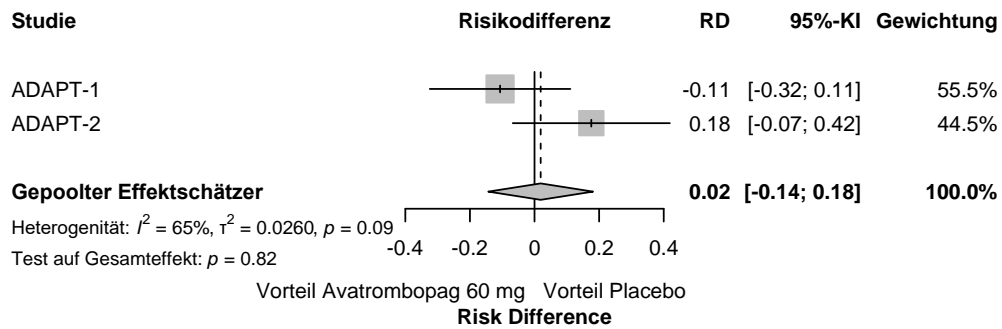
CTP-Stadium: C



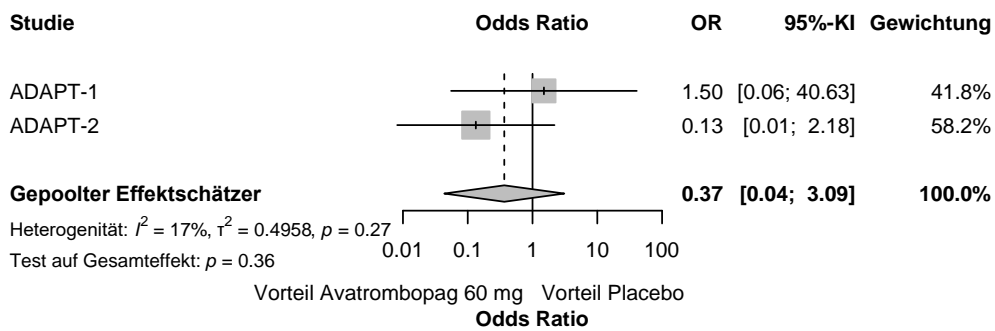
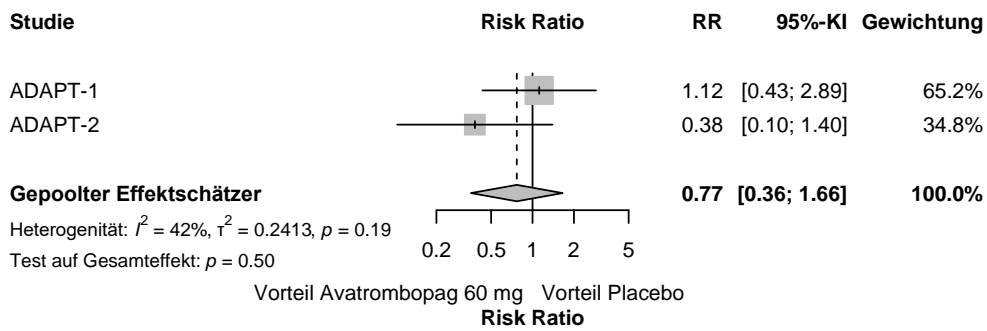
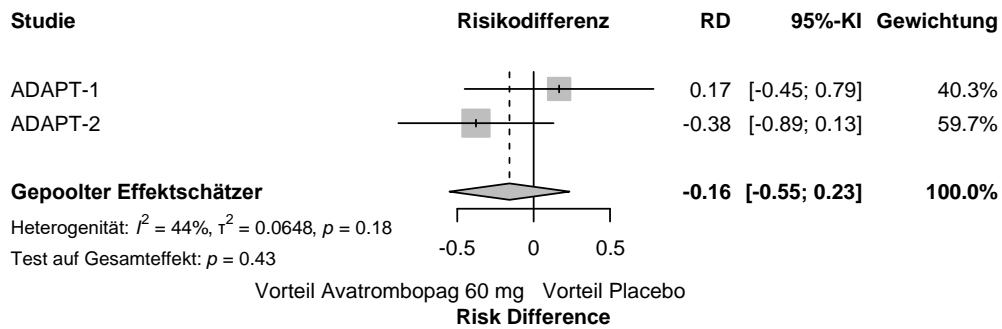
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



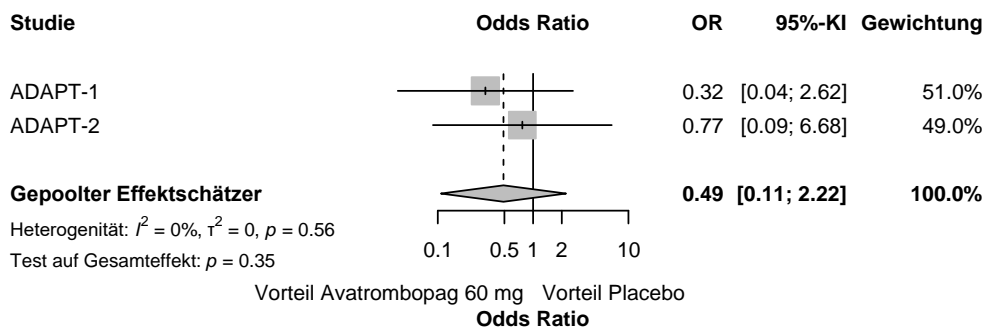
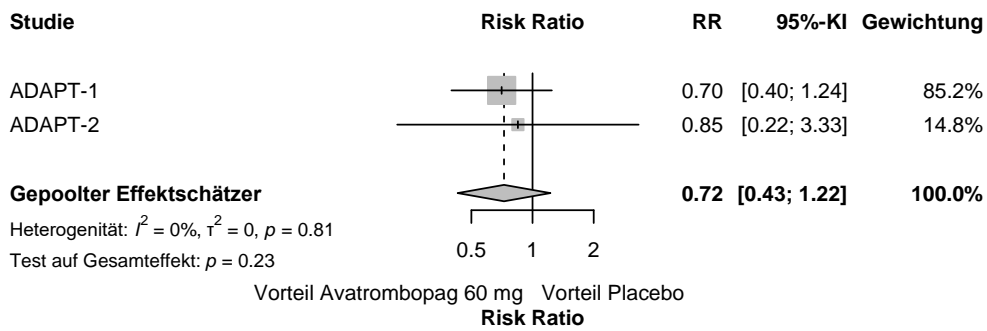
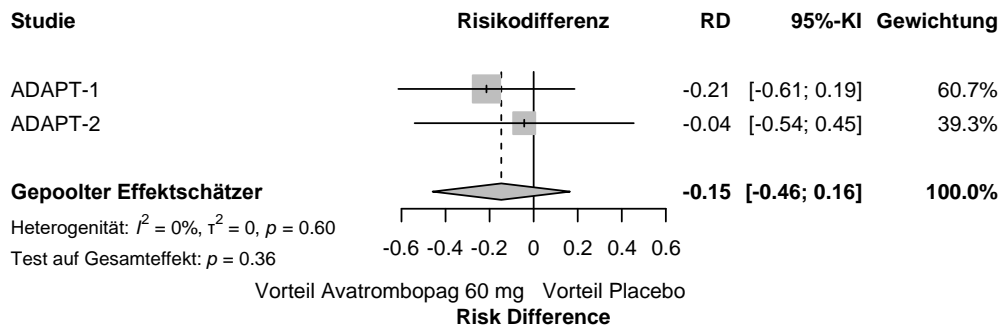
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



Krankheitsursache: NASH

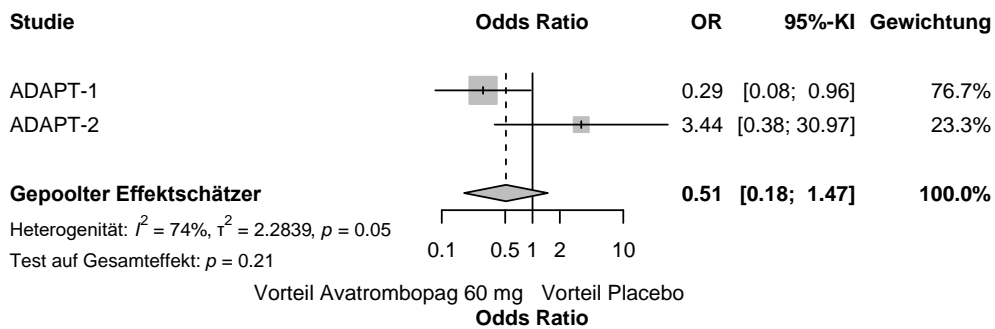
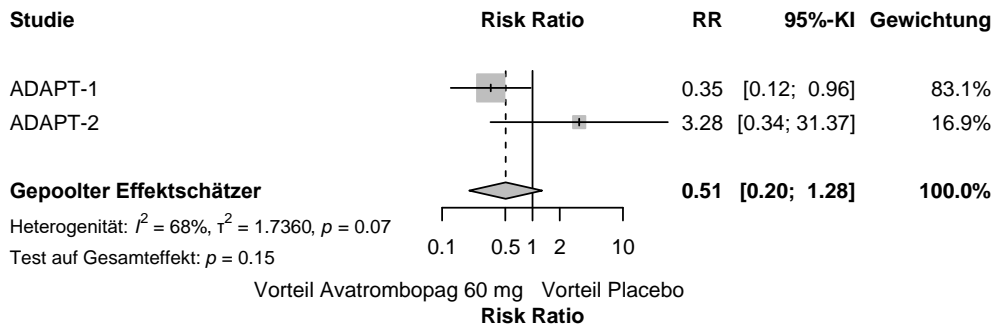
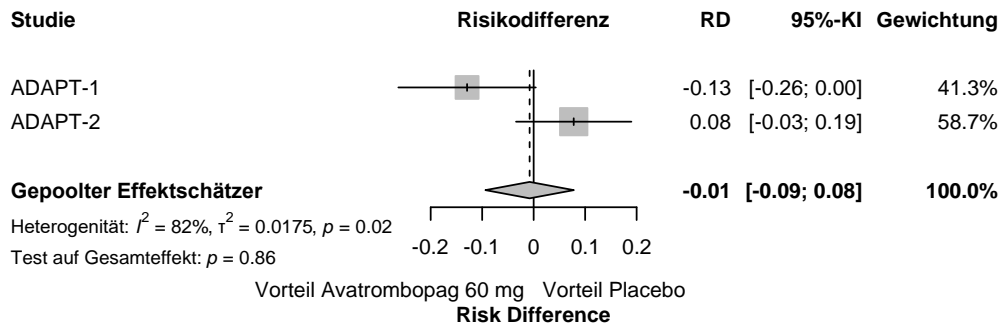


Krankheitsursache: andere

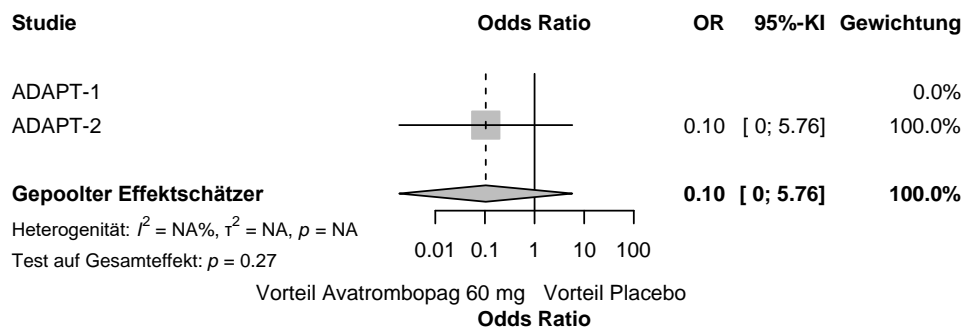
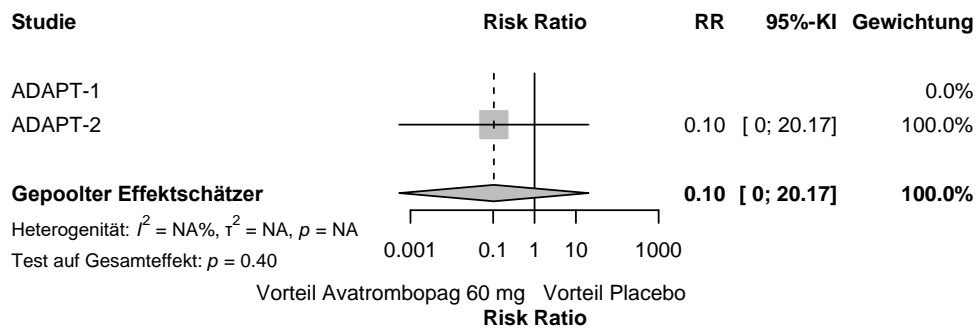
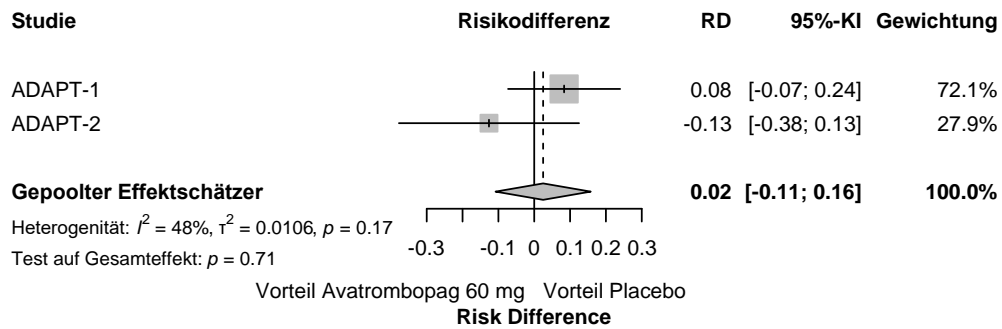


4.13.1.3 Schwere UE

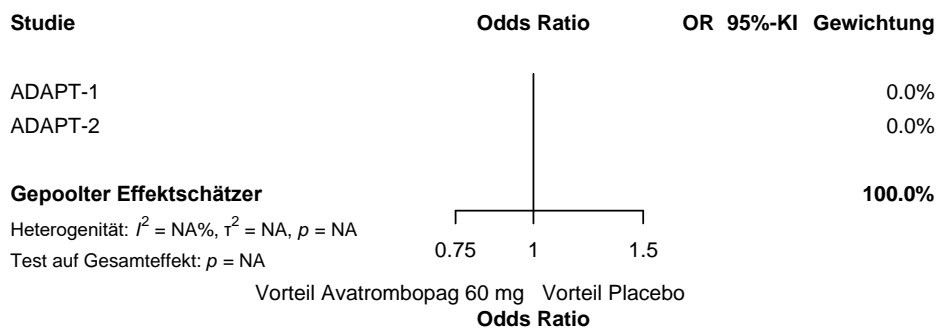
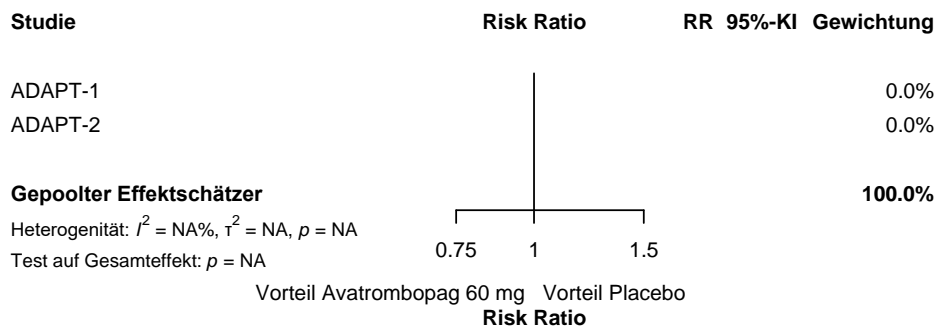
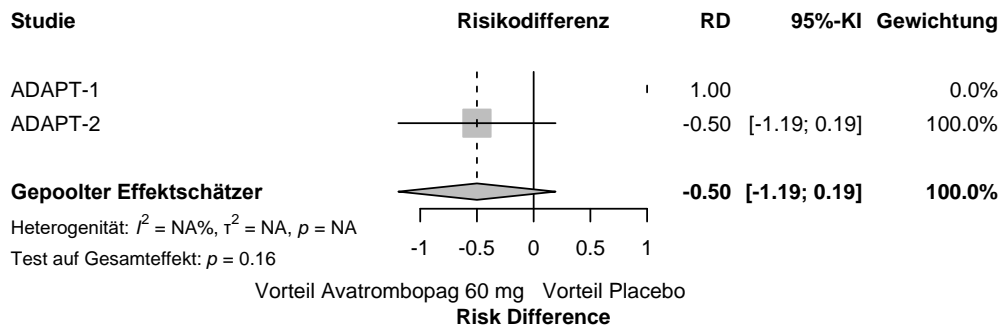
Alter: < 65 Jahre



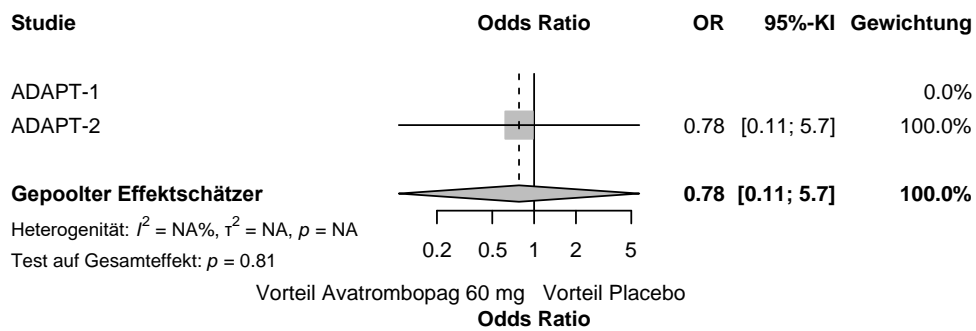
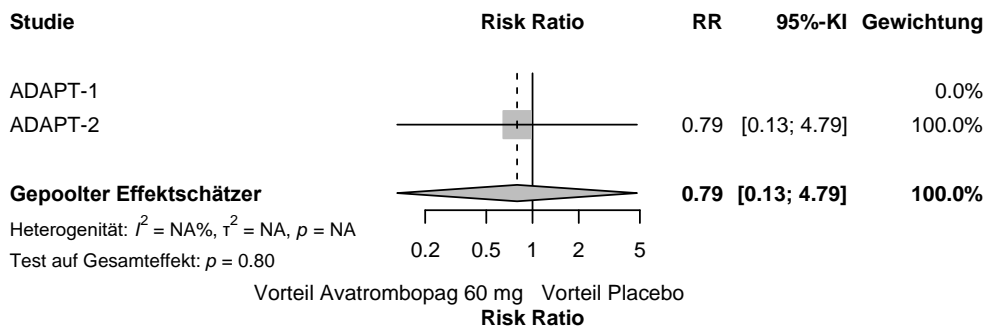
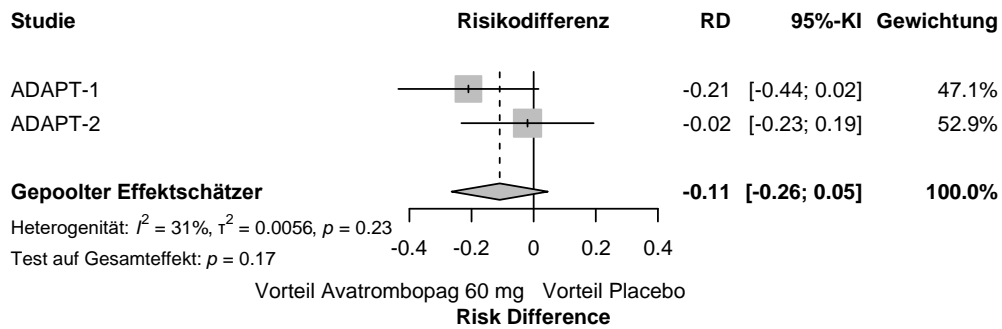
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



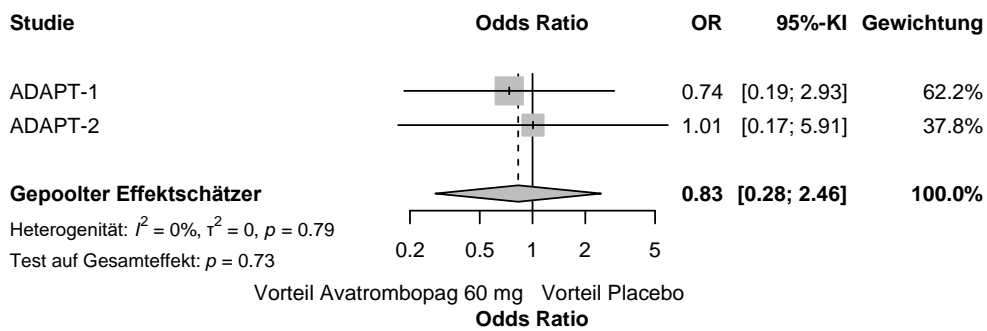
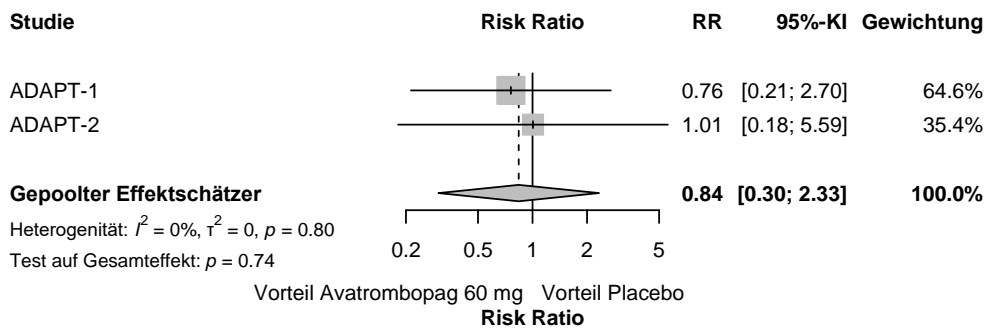
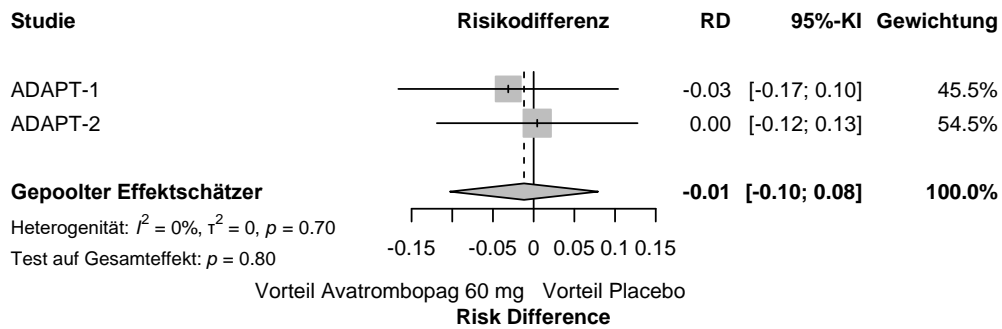
Alter: ≥ 75 Jahre



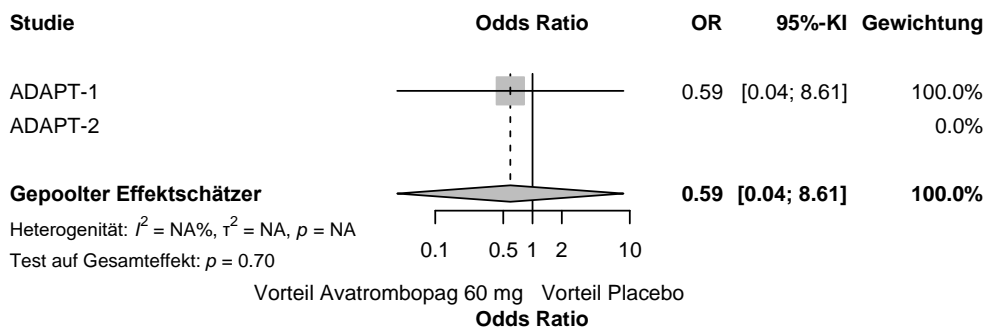
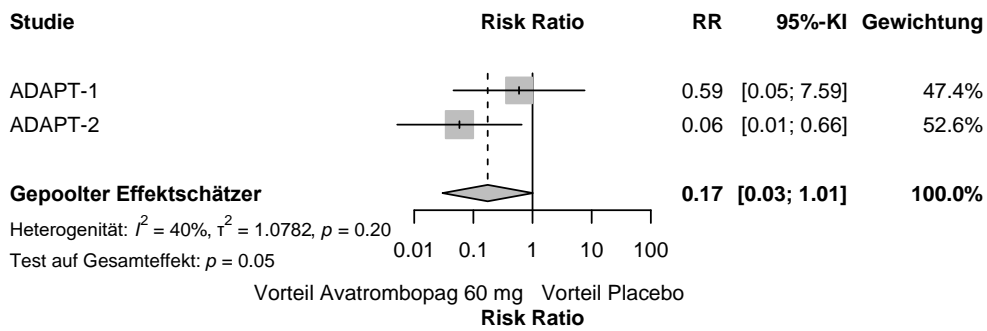
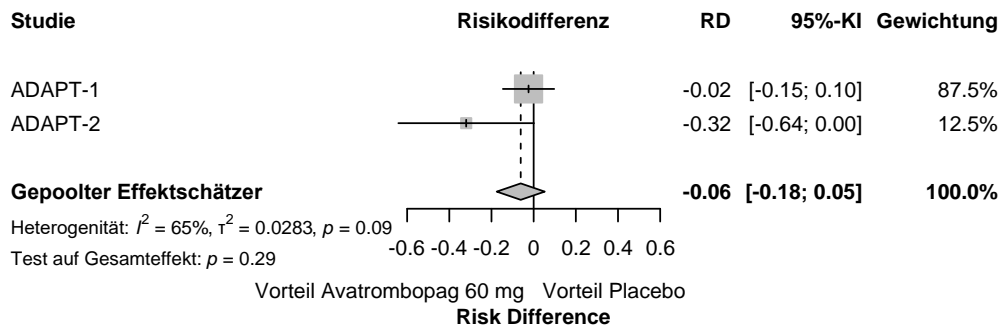
Geschlecht: weiblich



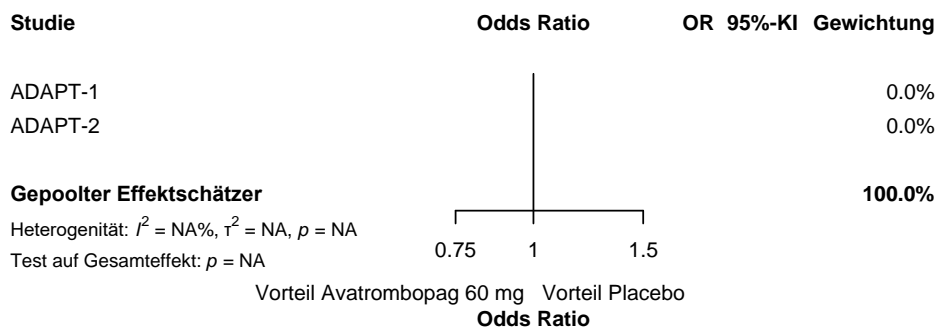
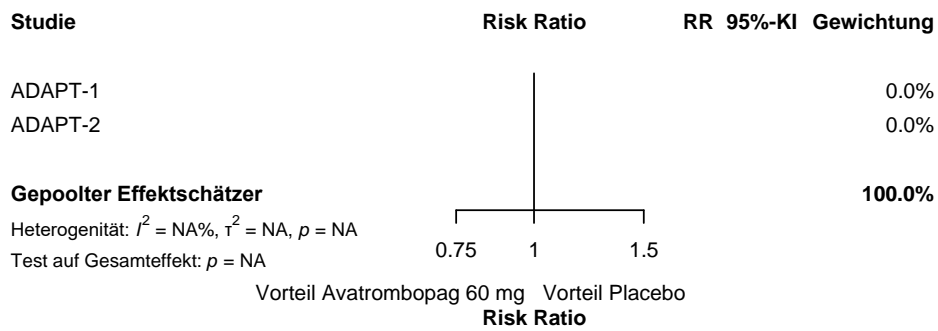
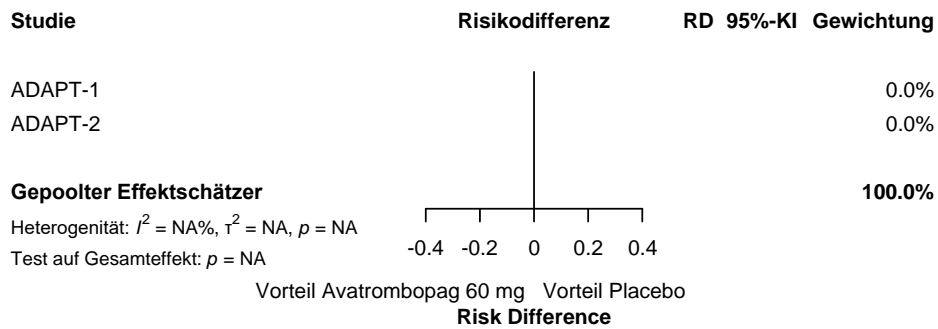
Geschlecht: männlich



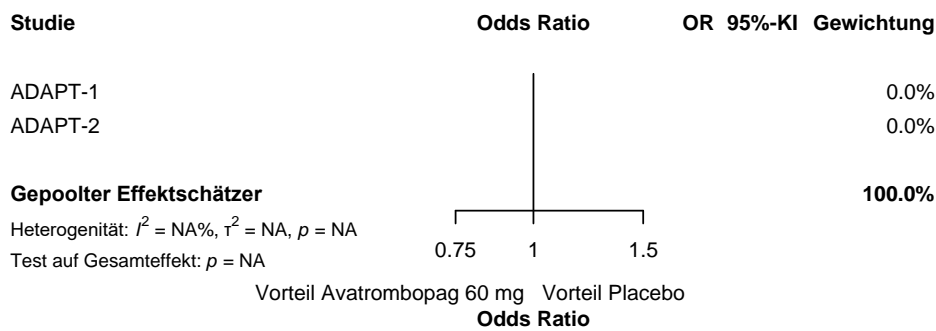
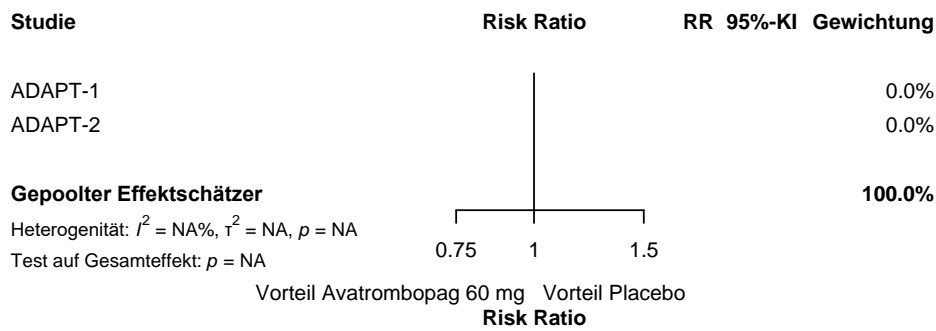
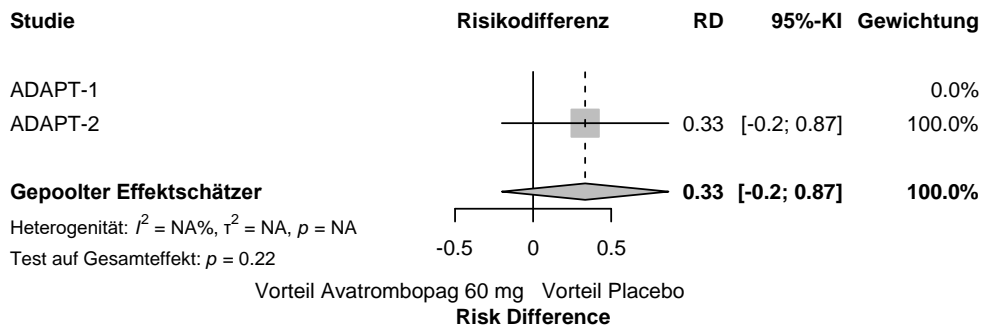
Ethnie: asiatisch



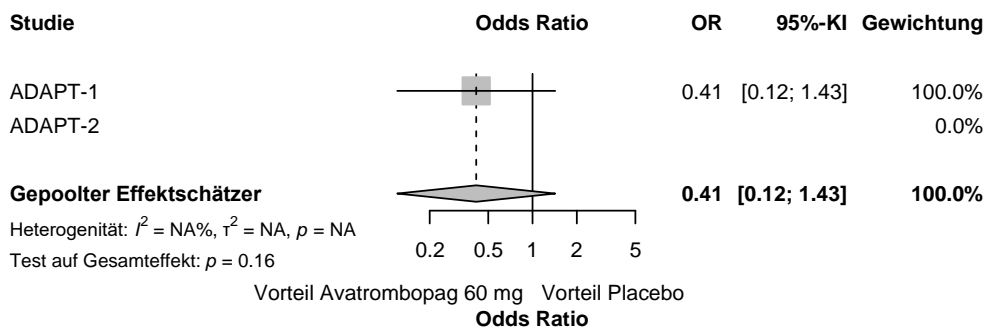
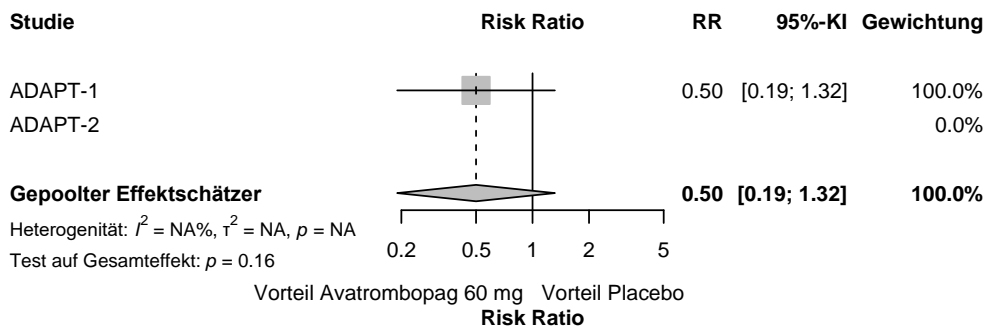
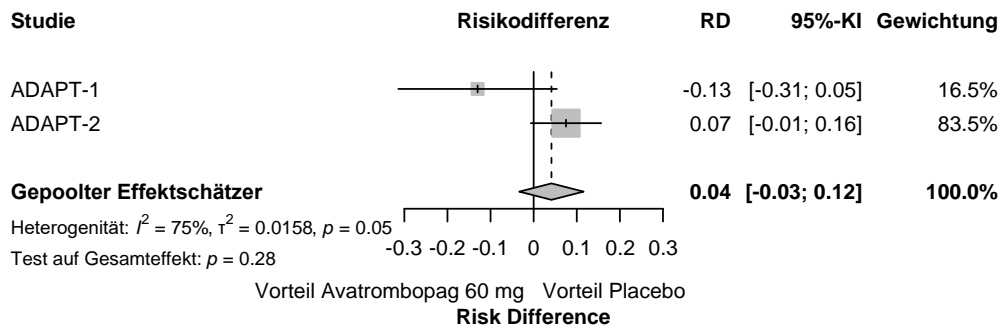
Ethnie: schwarz



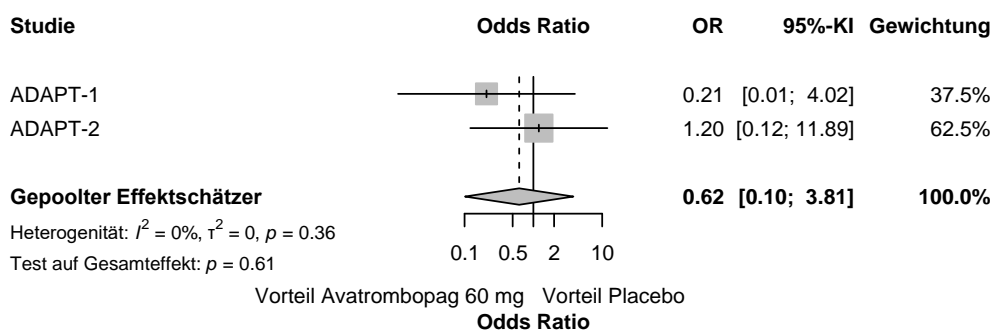
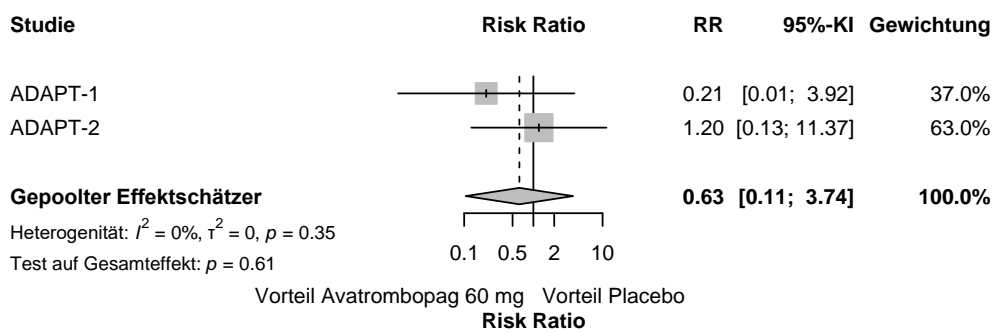
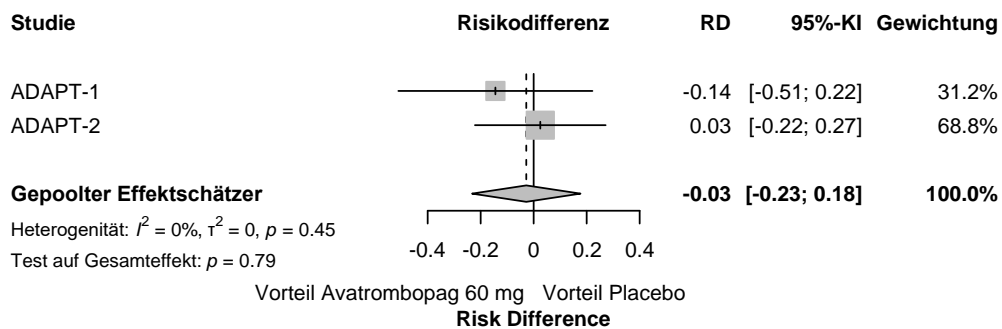
Ethnie: andere



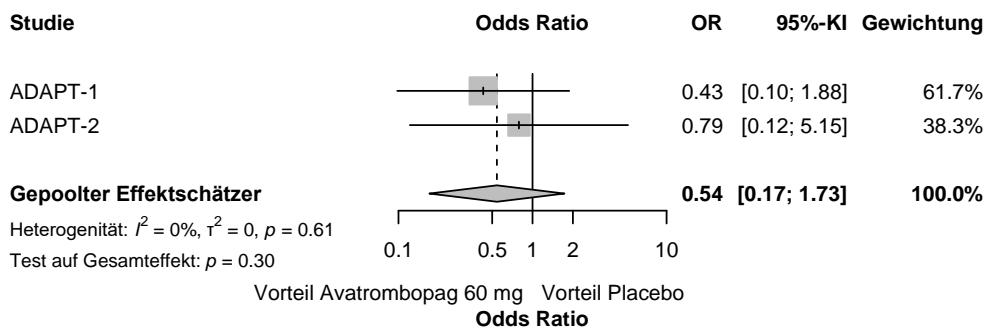
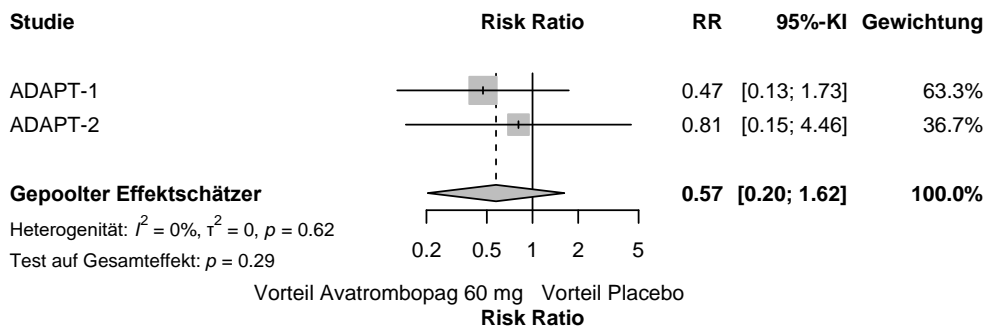
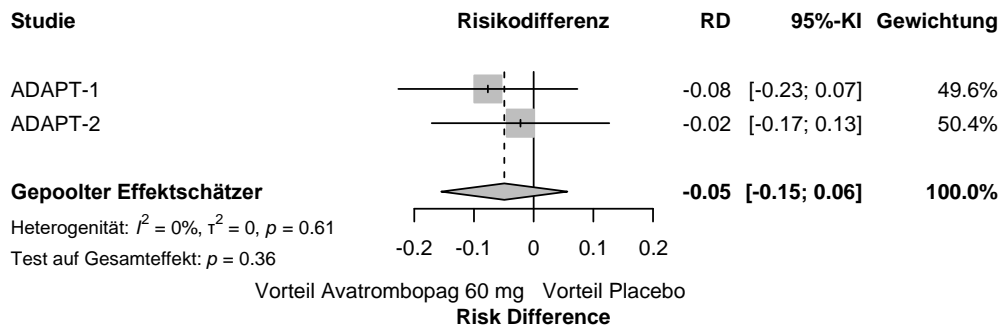
Ethnie: weiß



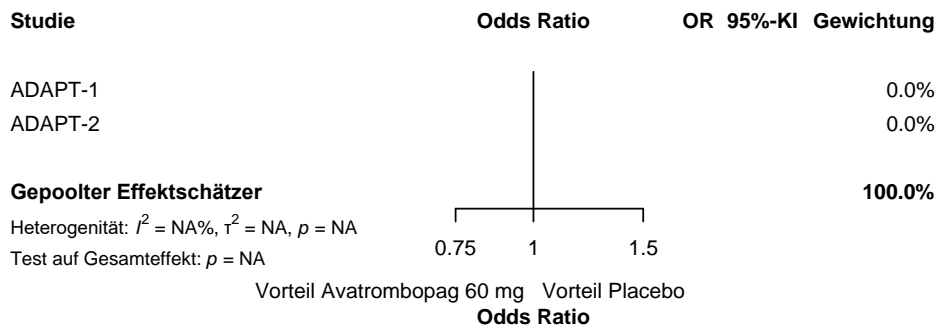
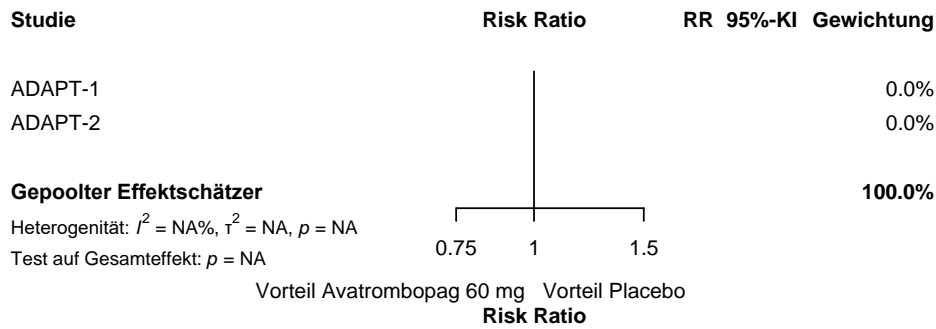
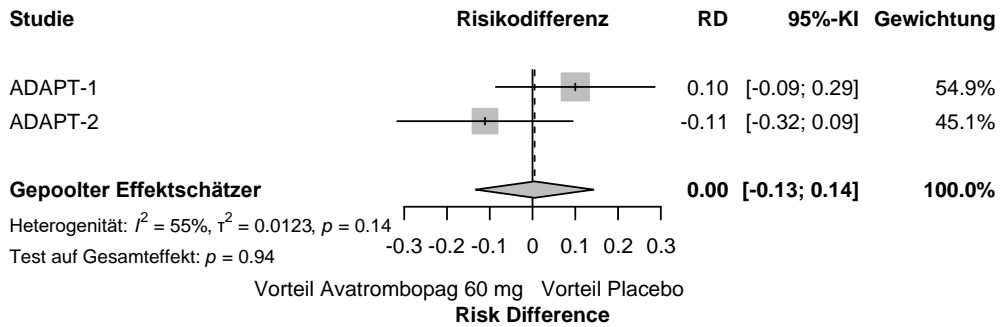
Blutungsrisiko: hoch



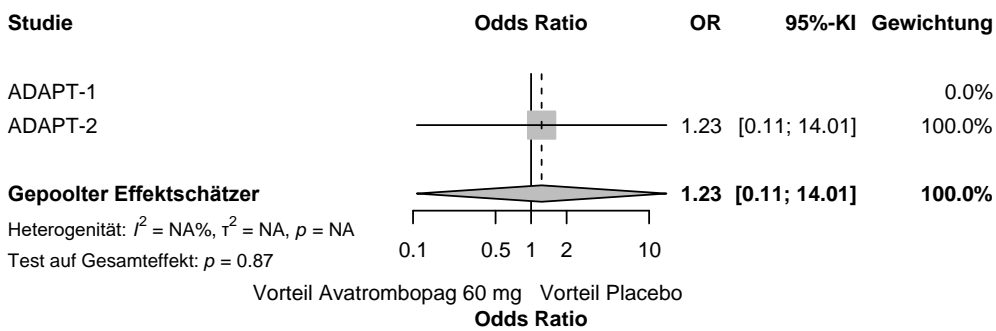
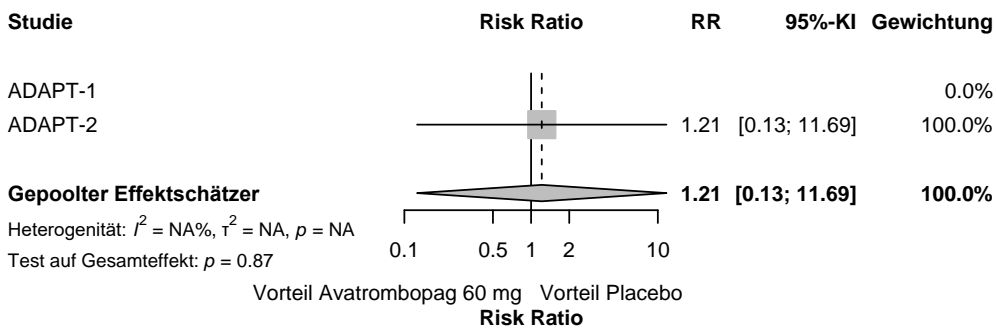
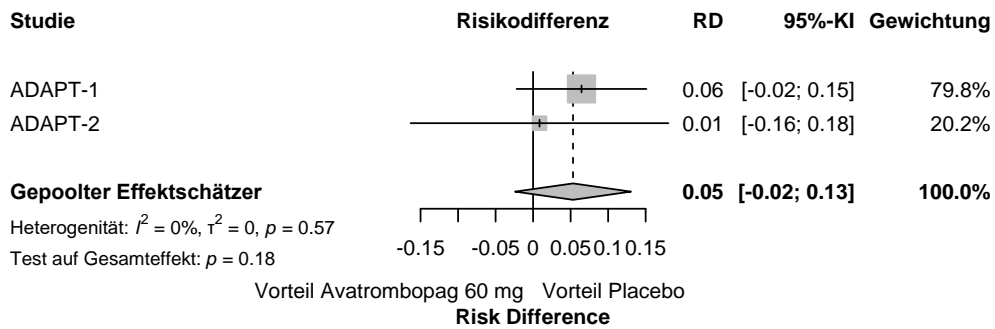
Blutungsrisiko: niedrig



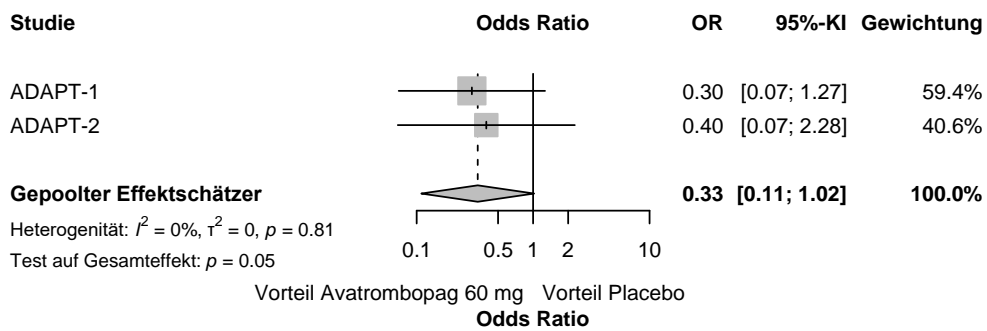
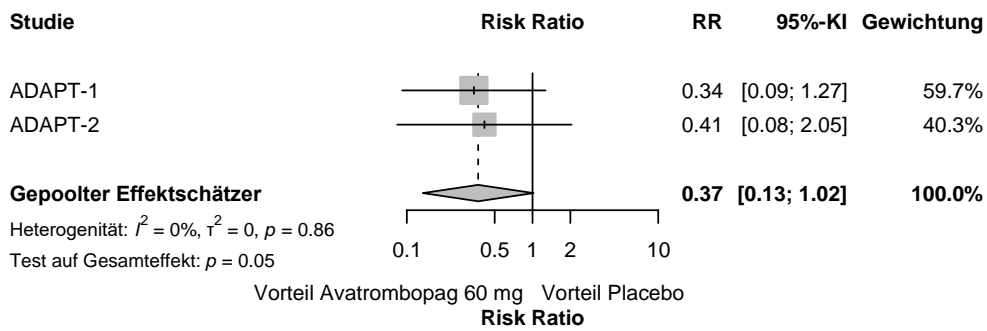
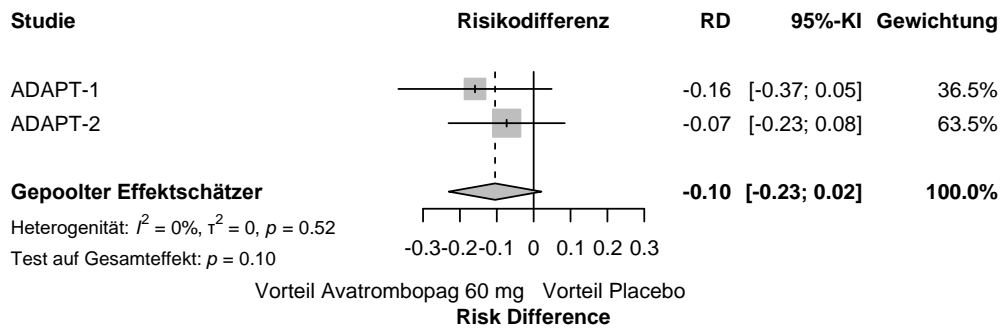
Blutungsrisiko: mittel



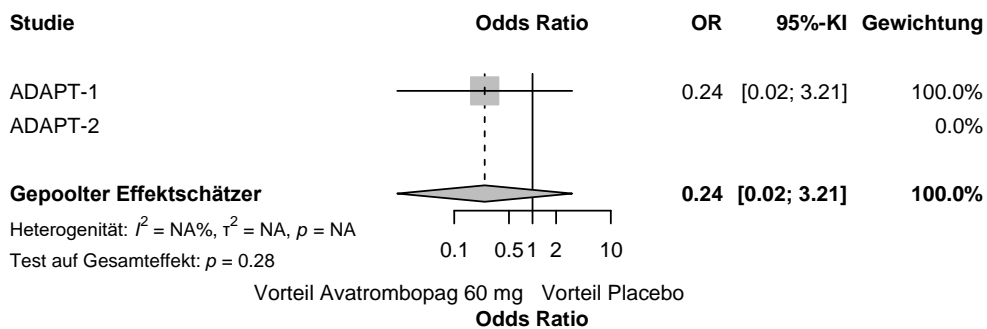
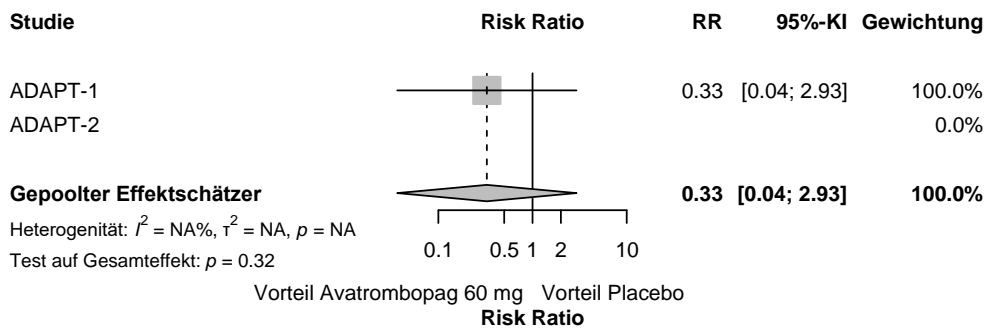
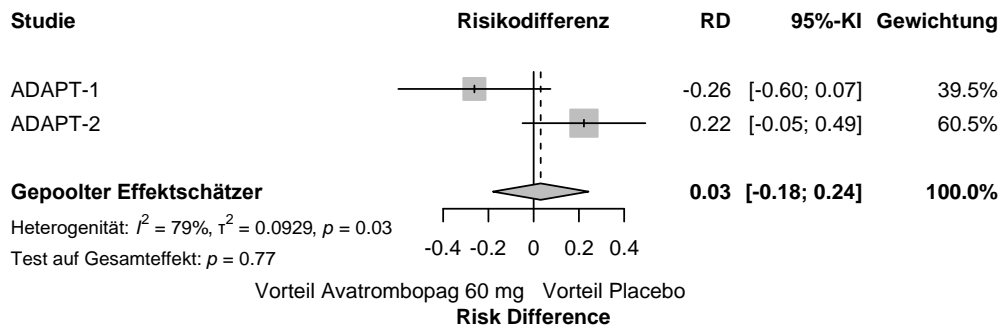
MELD-Score: < 10



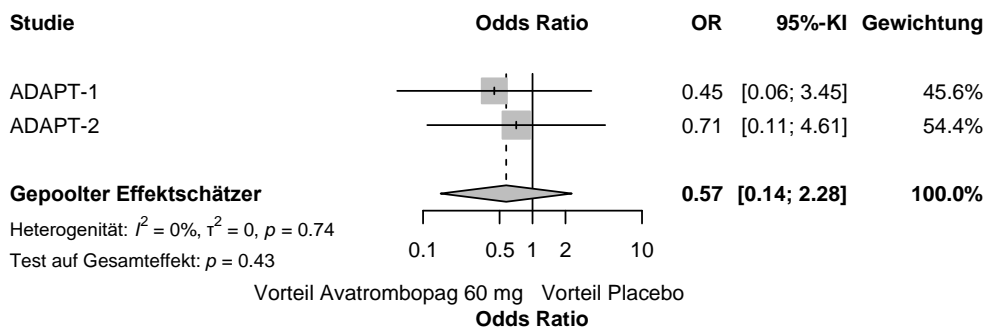
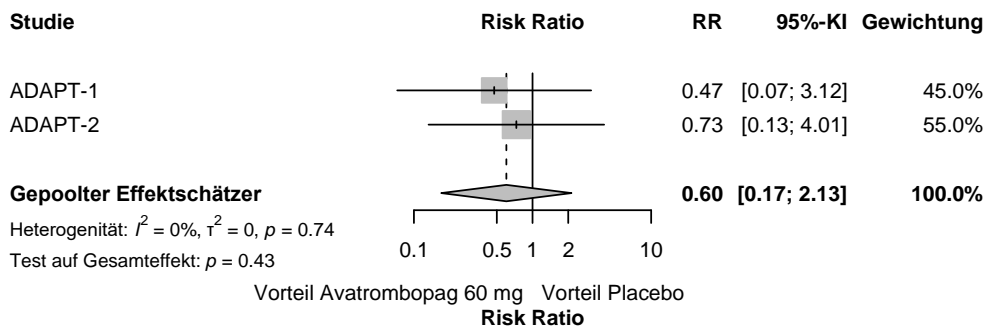
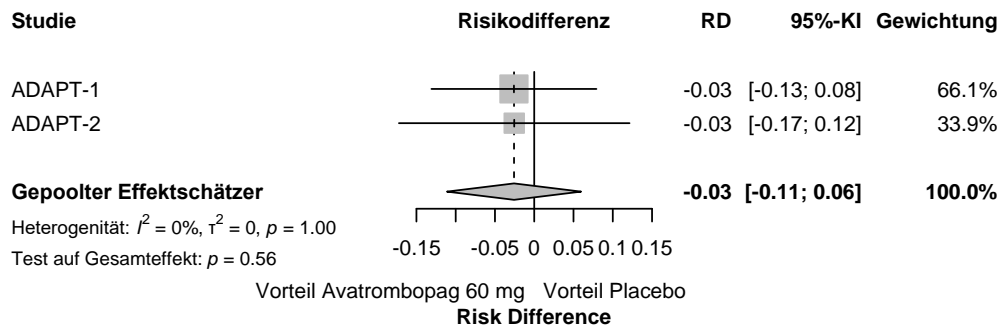
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



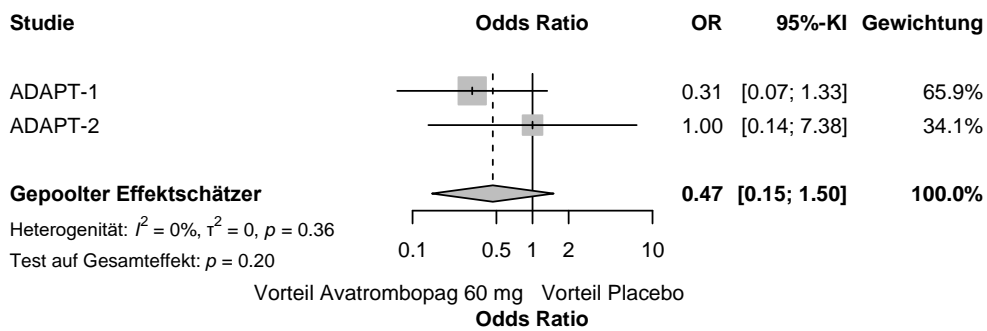
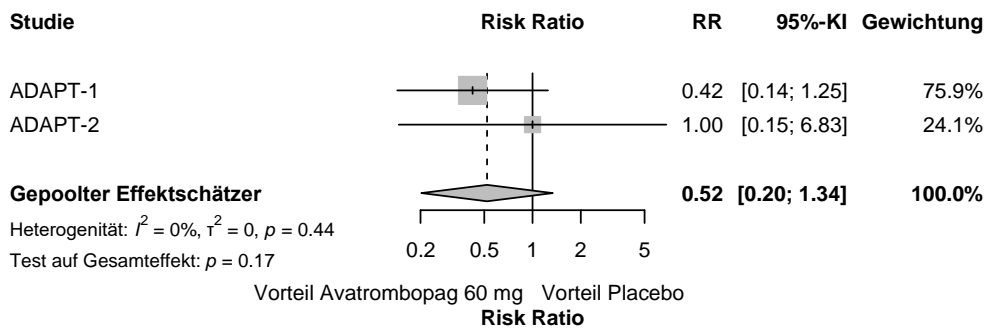
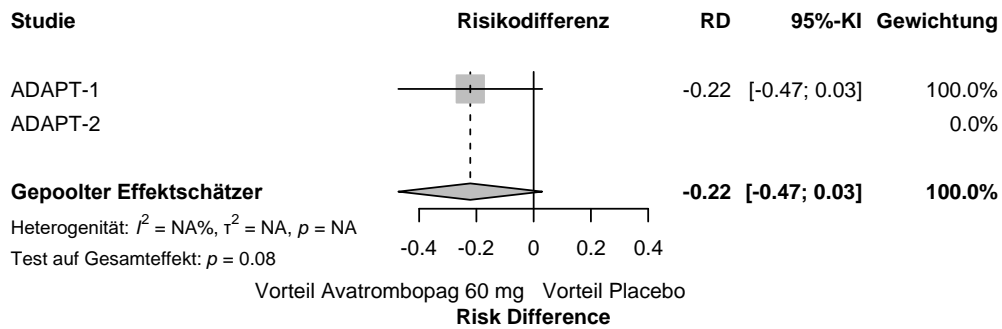
MELD-Score: > 14



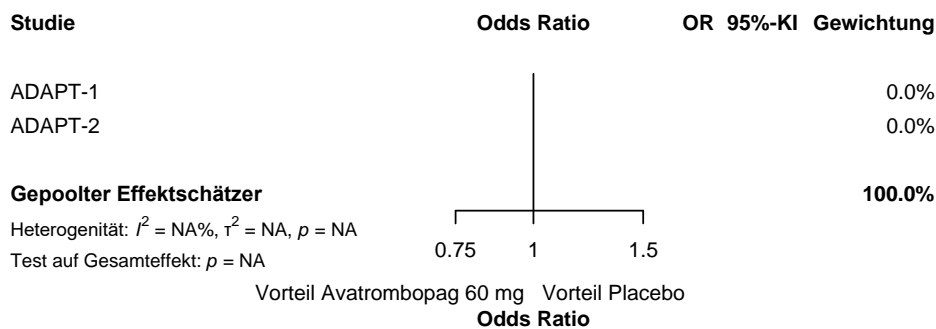
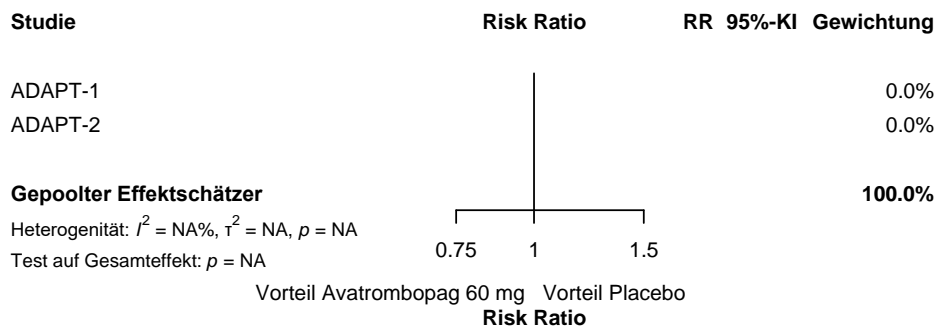
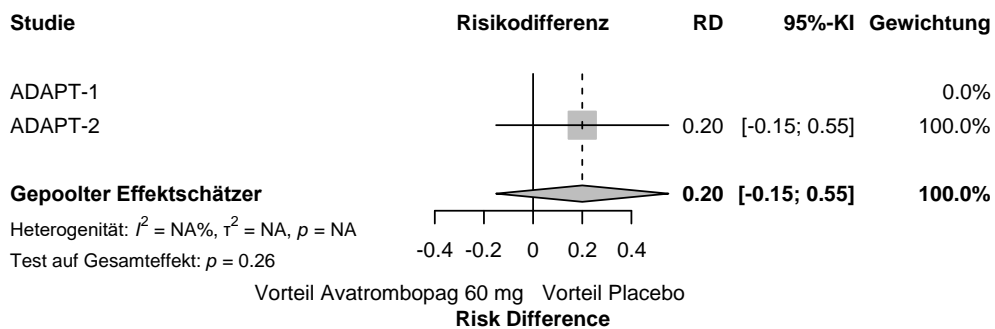
CTP-Stadium: A



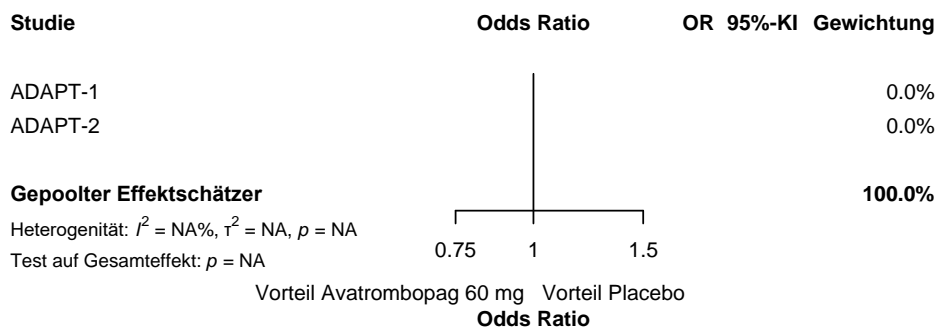
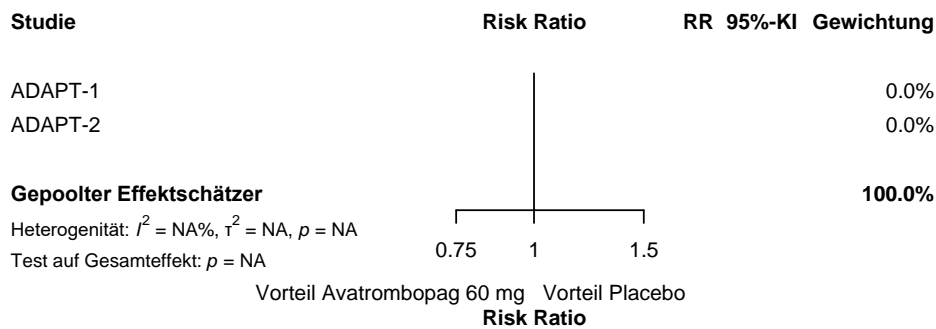
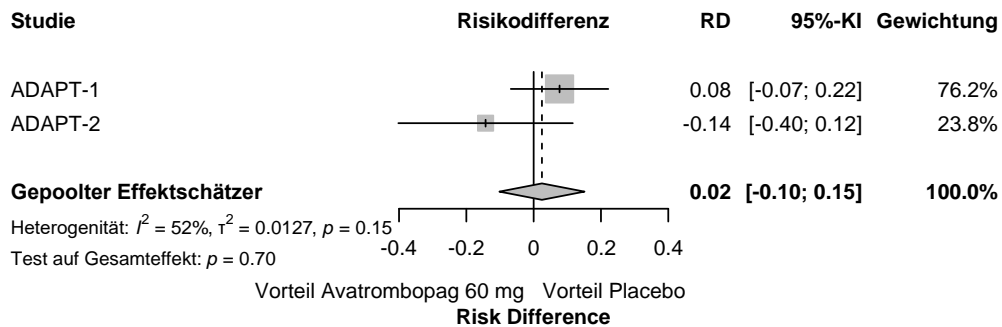
CTP-Stadium: B



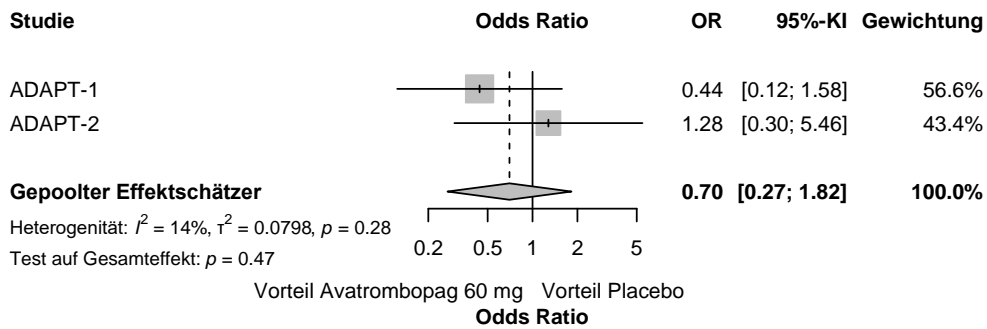
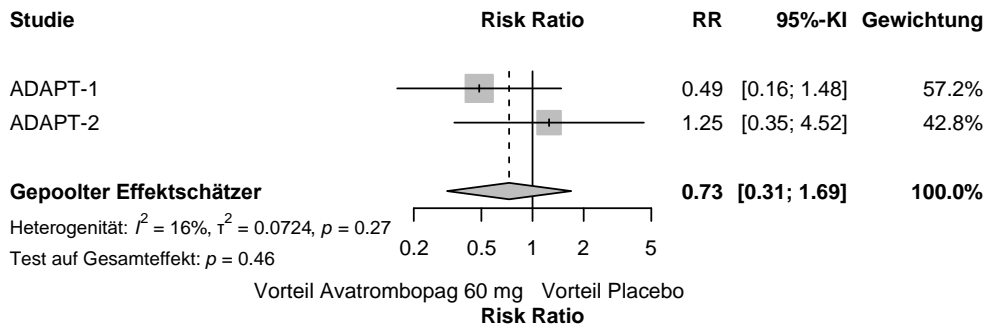
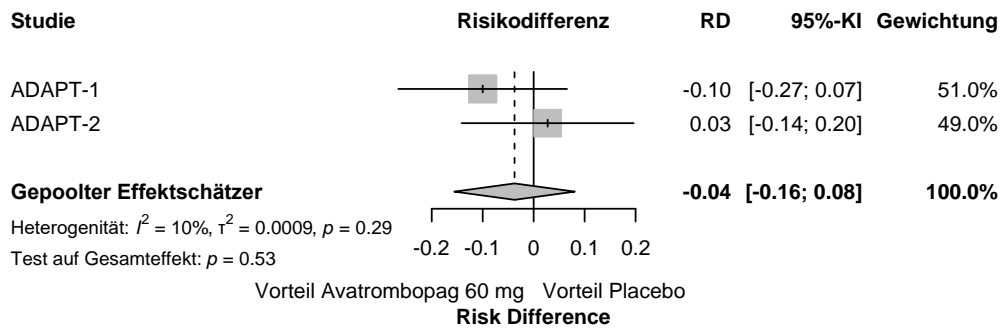
CTP-Stadium: C



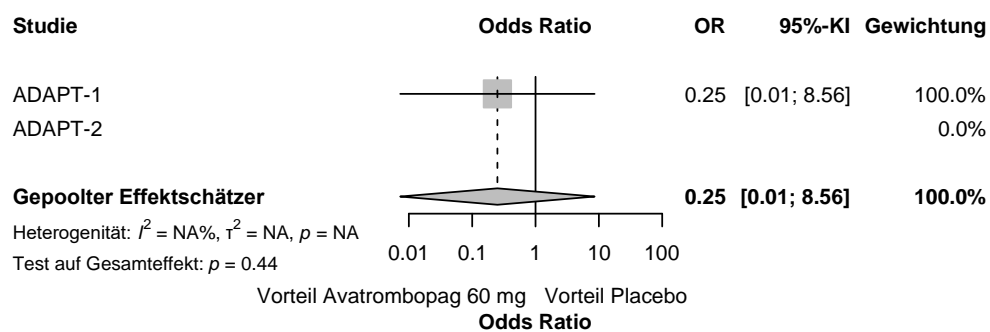
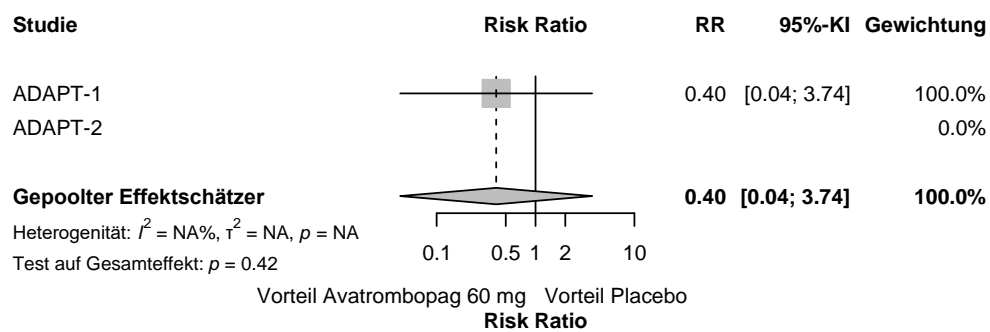
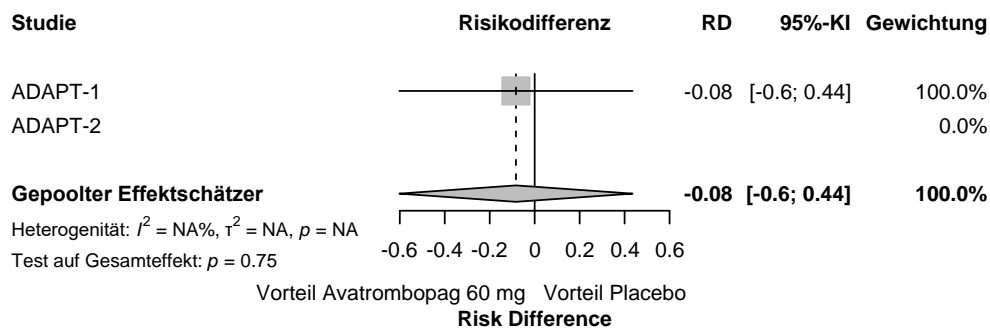
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



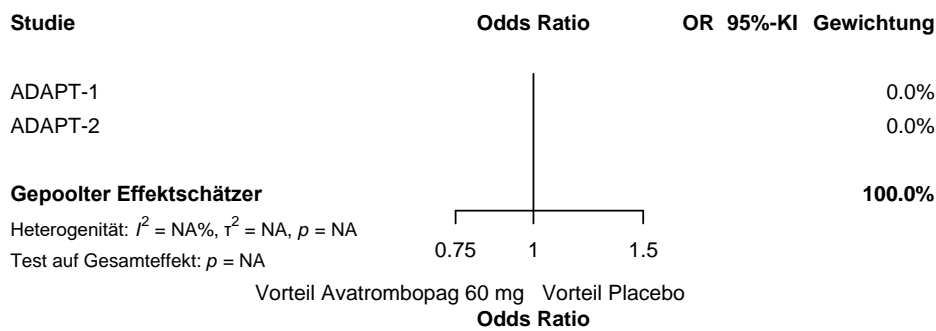
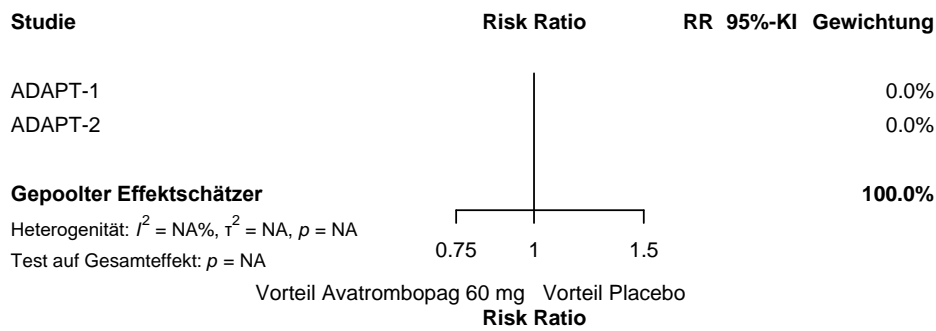
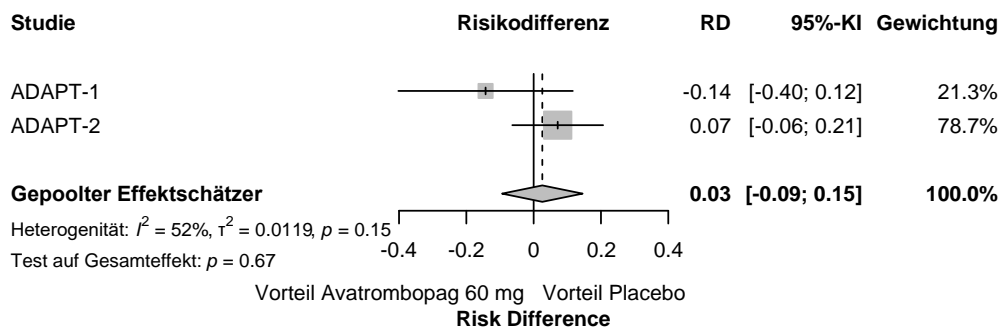
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



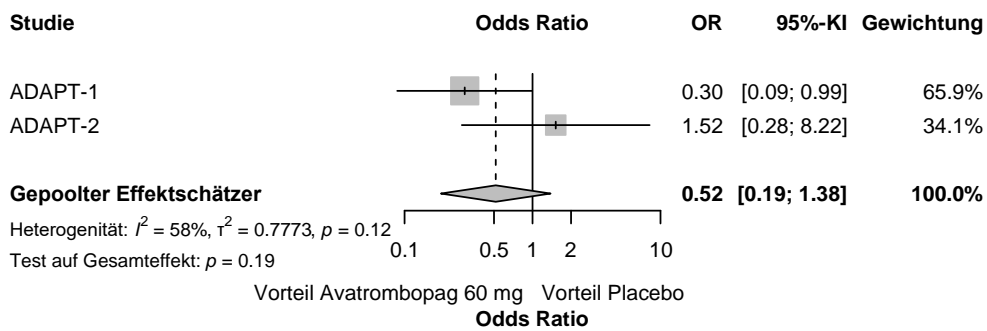
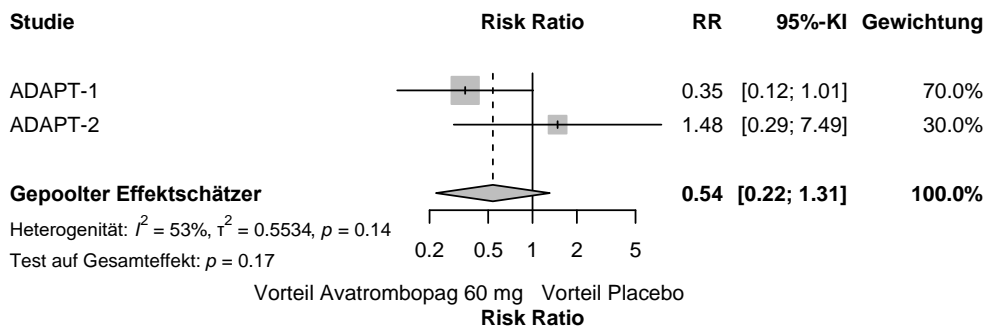
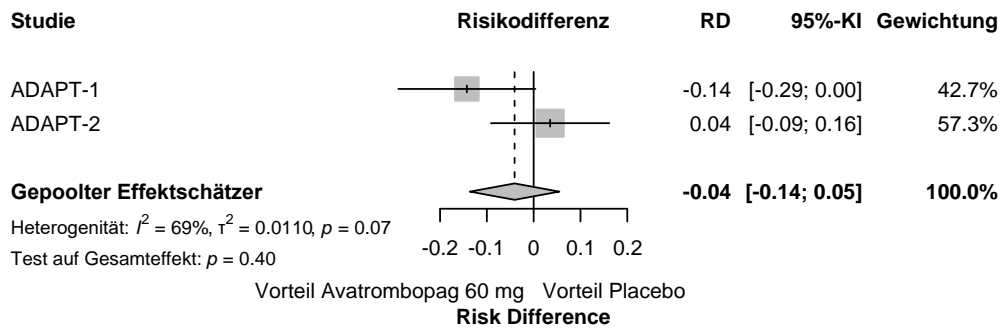
Krankheitsursache: NASH



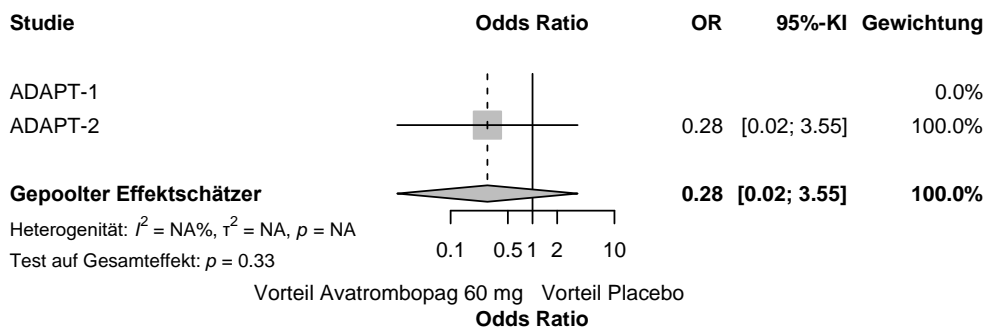
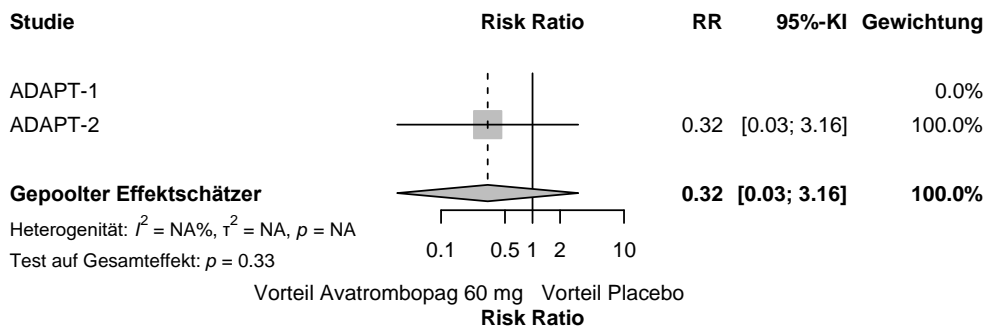
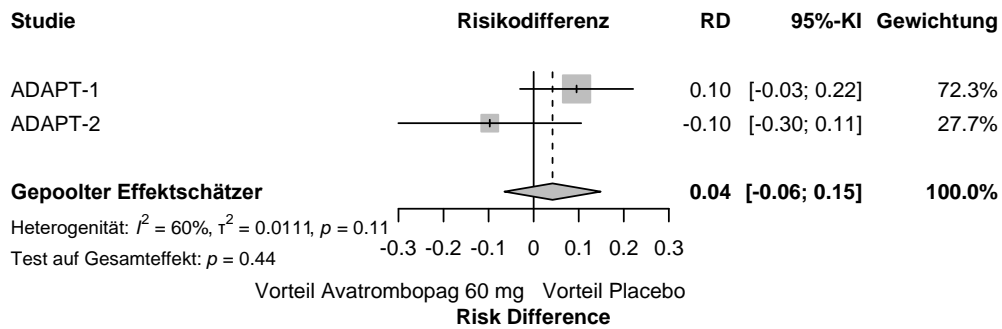
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein

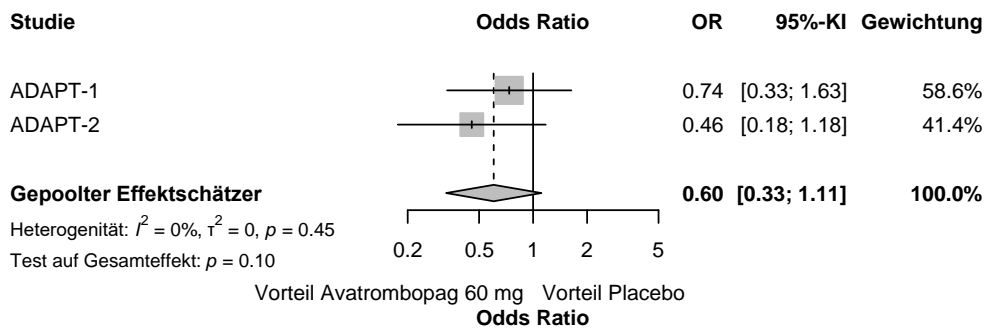
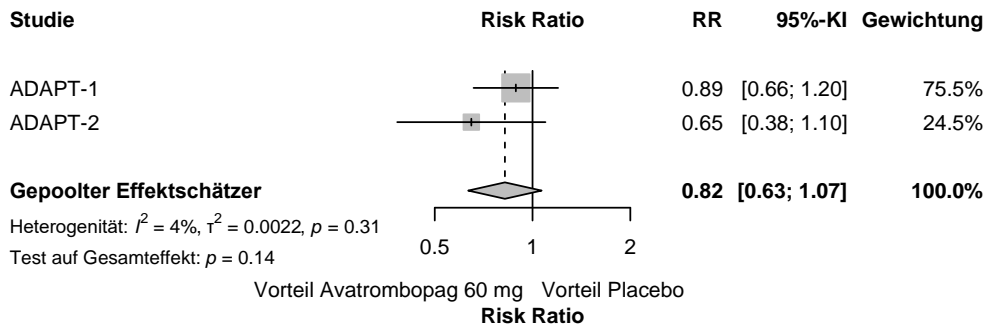
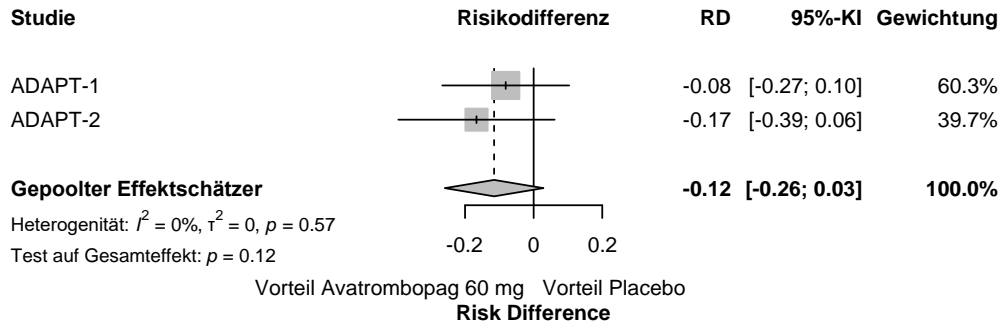


HCC-Status: ja

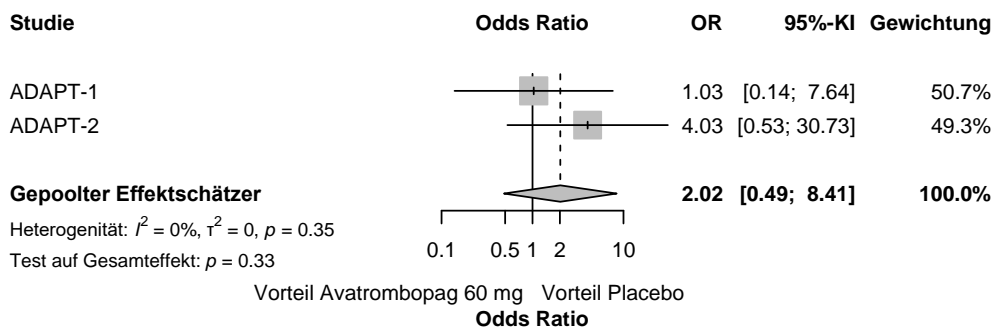
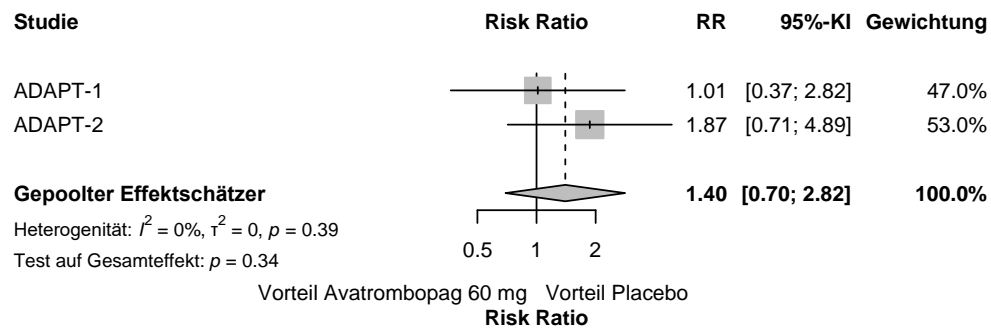
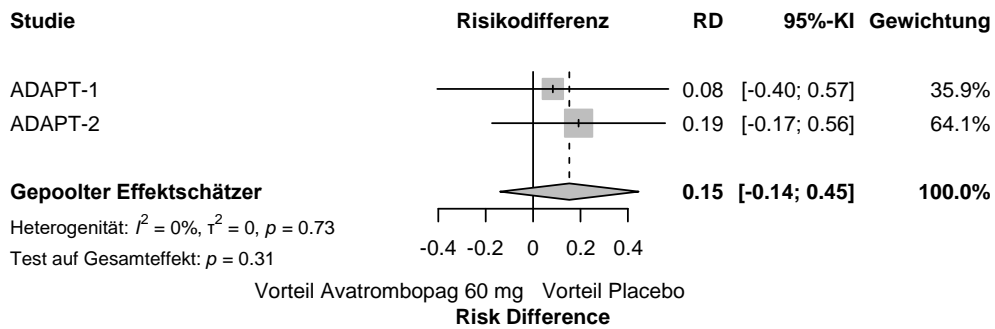


4.13.1.4 Sensitivitätsanalyse: UE, unabhängig vom Schweregrad

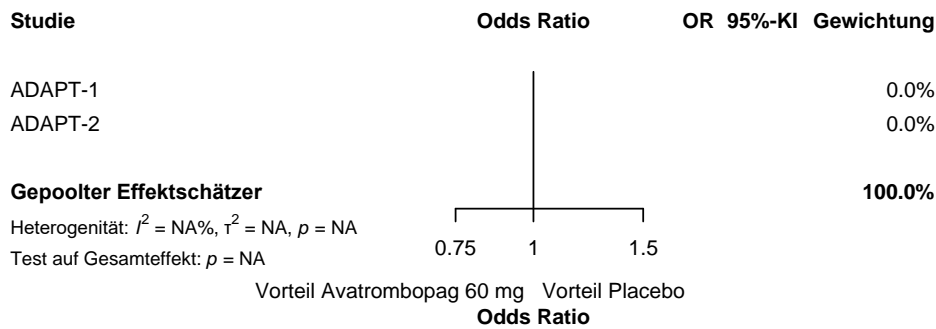
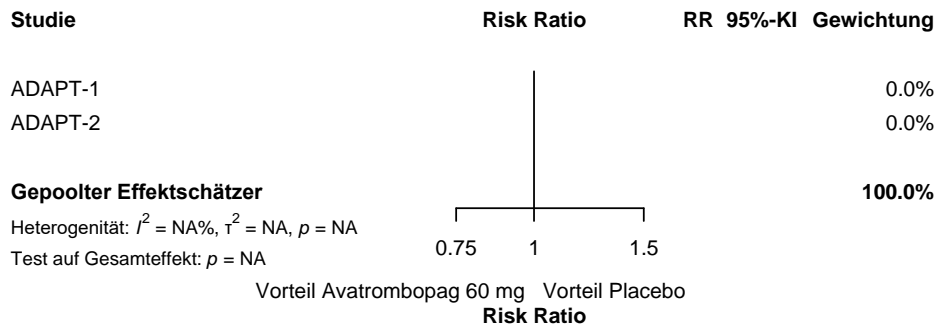
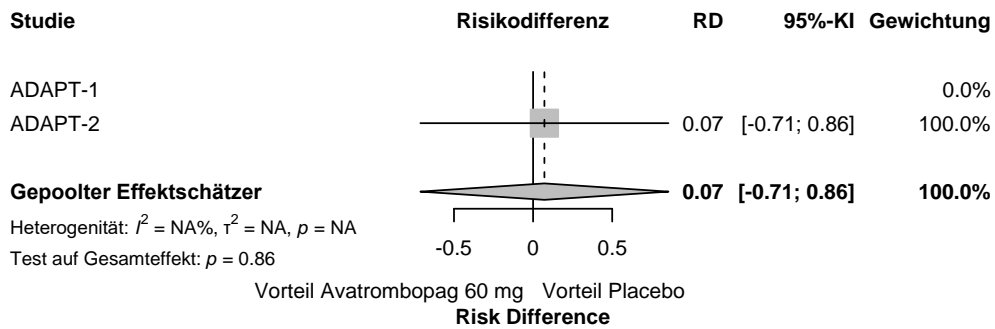
Alter: < 65 Jahre



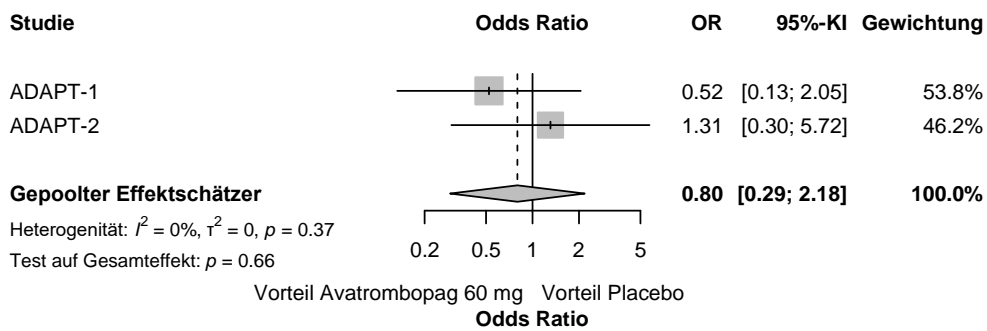
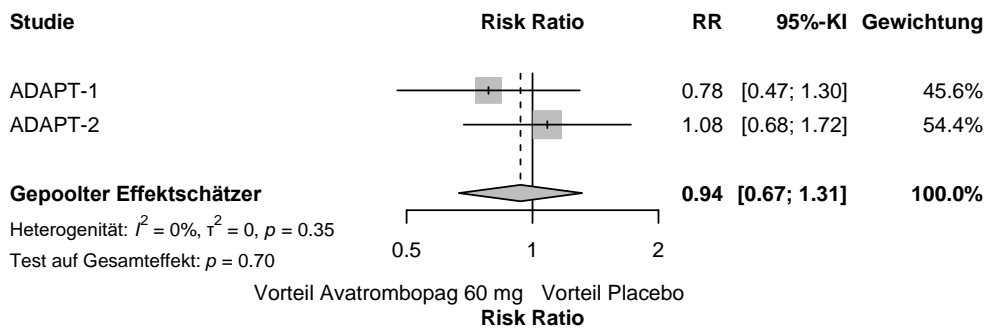
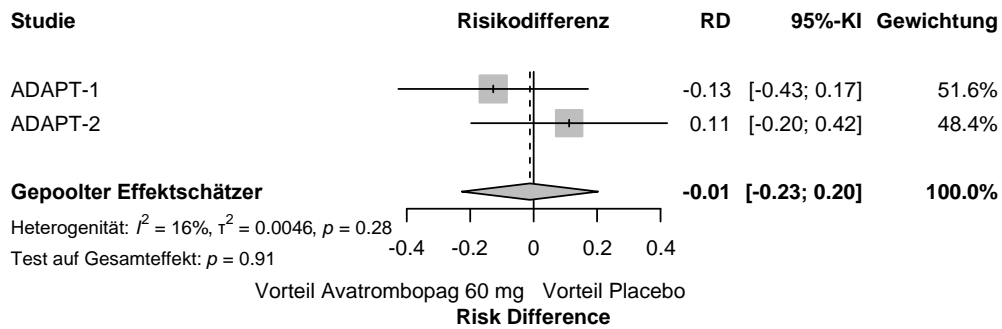
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



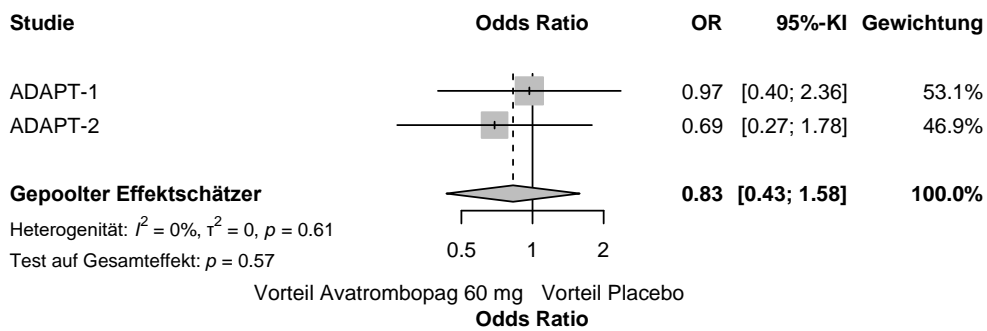
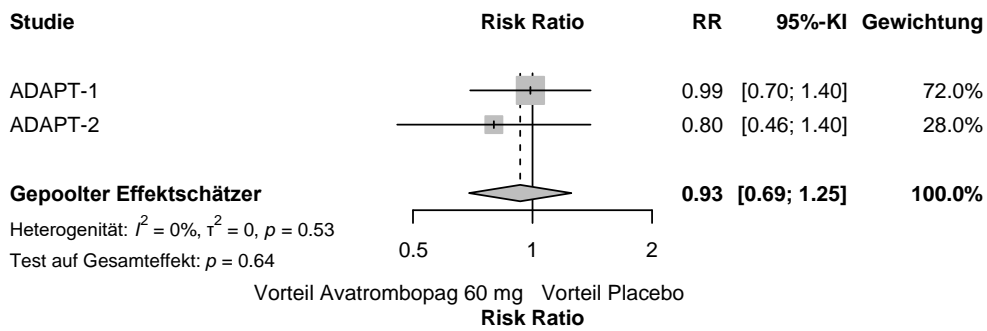
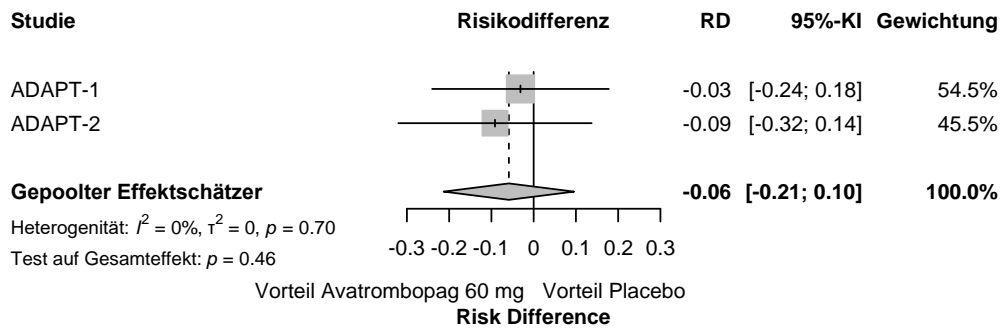
Alter: ≥ 75 Jahre



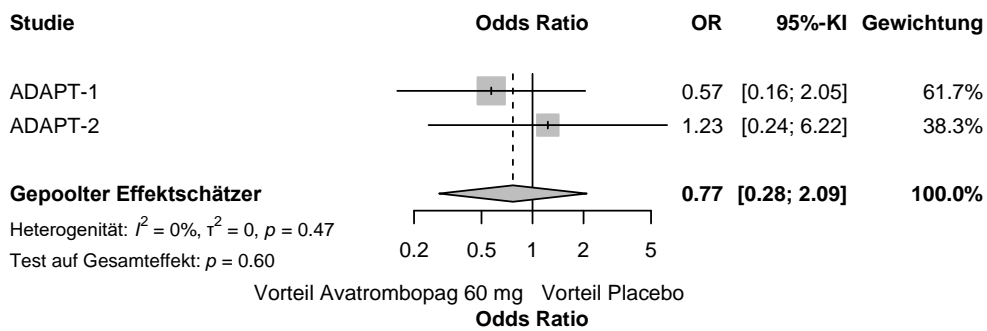
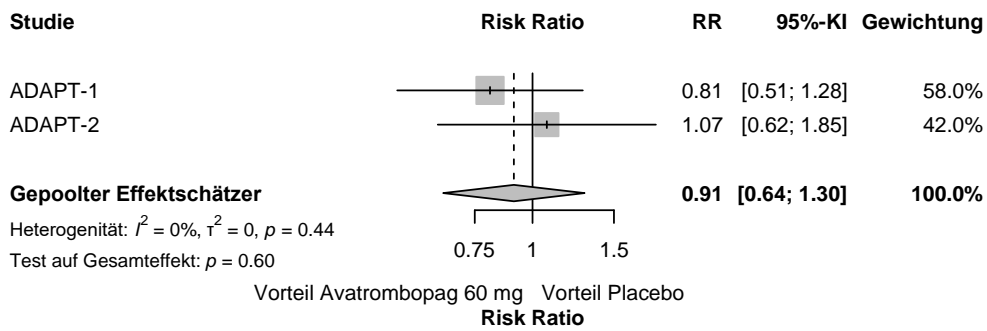
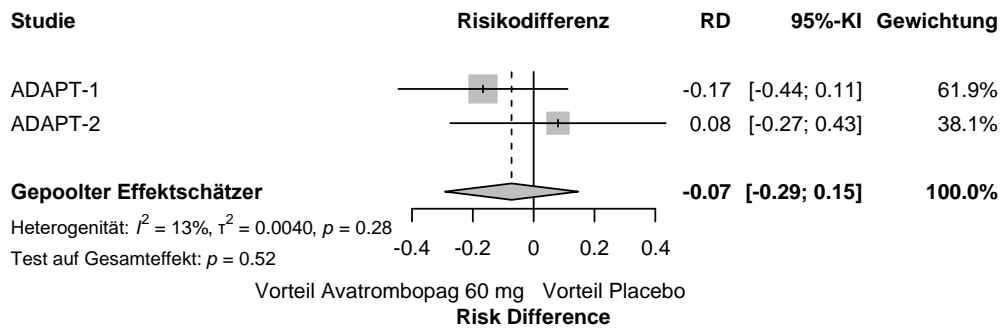
Geschlecht: weiblich



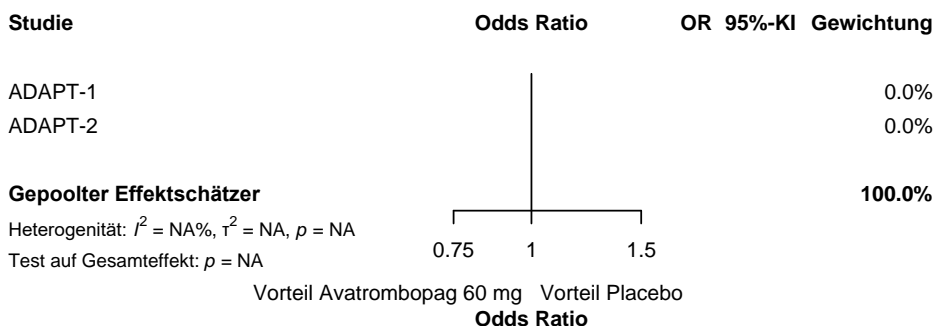
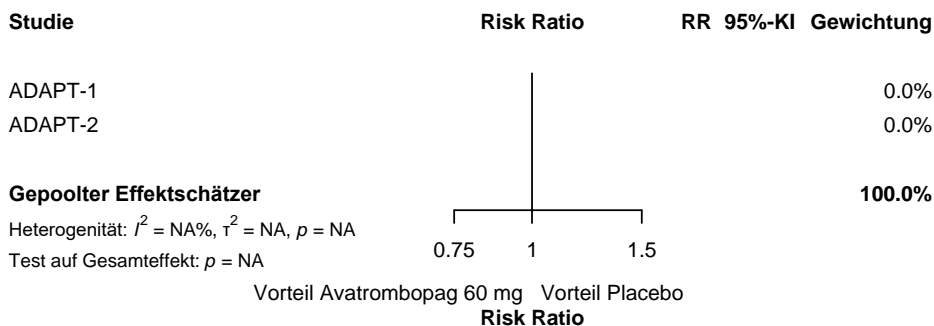
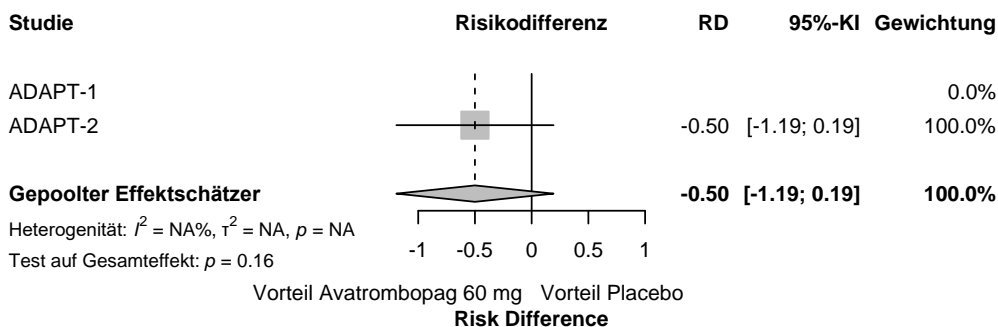
Geschlecht: männlich



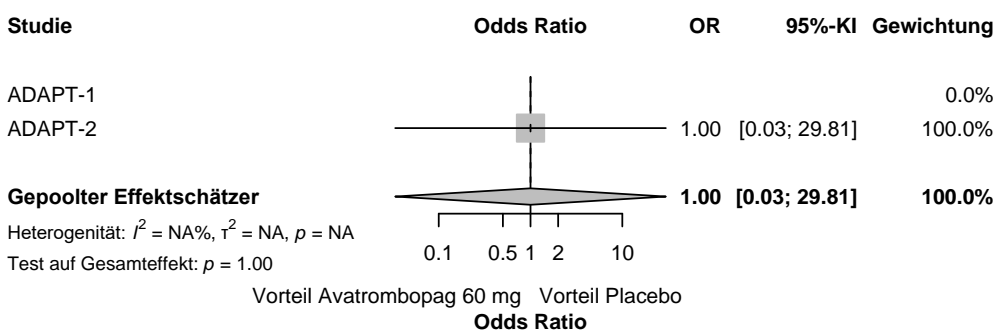
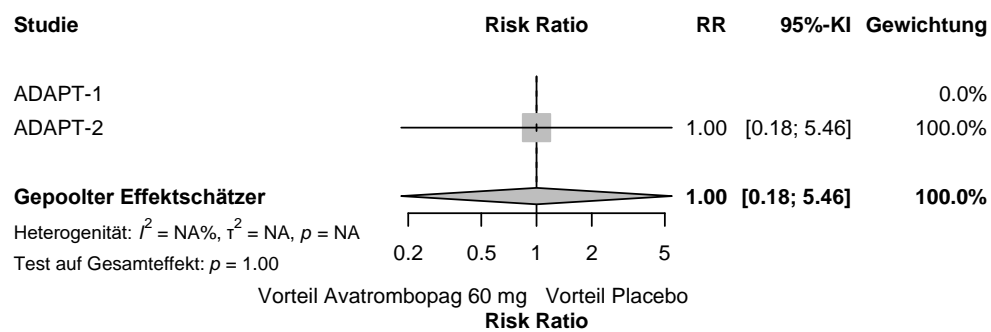
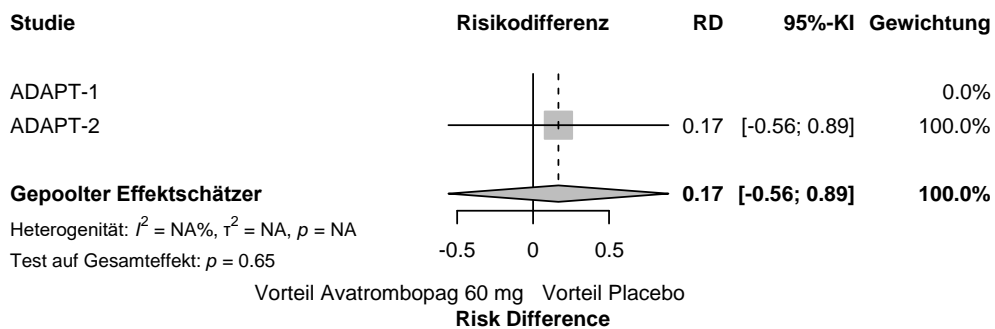
Ethnie: asiatisch



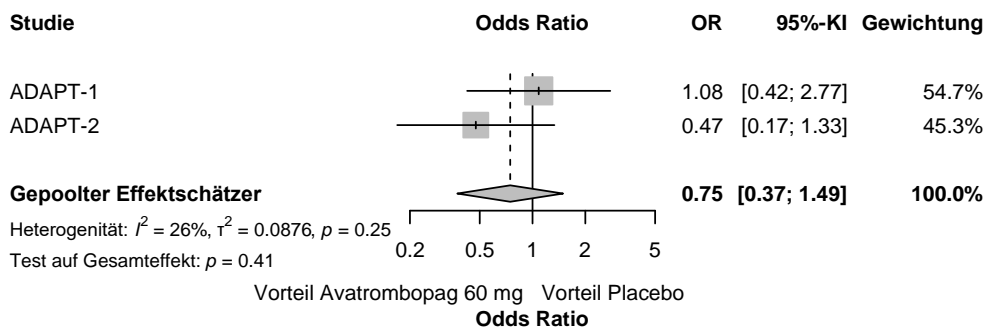
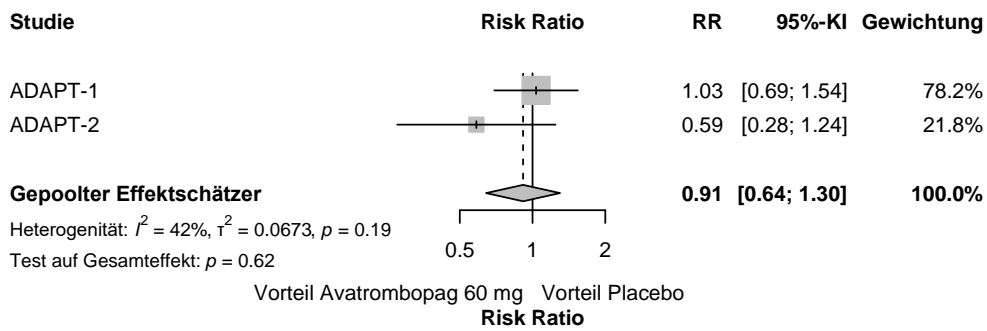
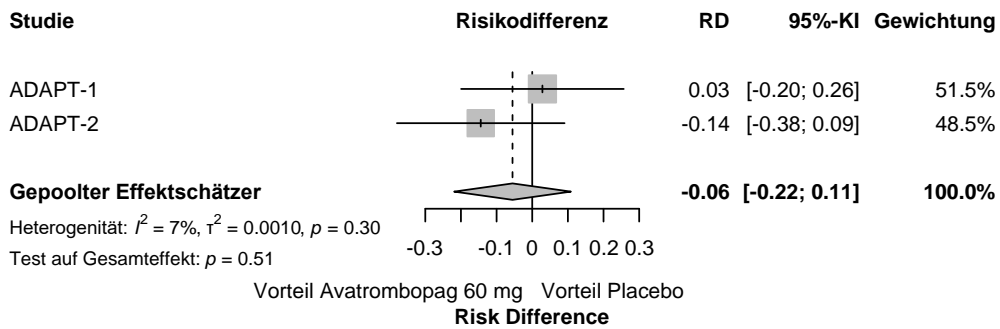
Ethnie: schwarz



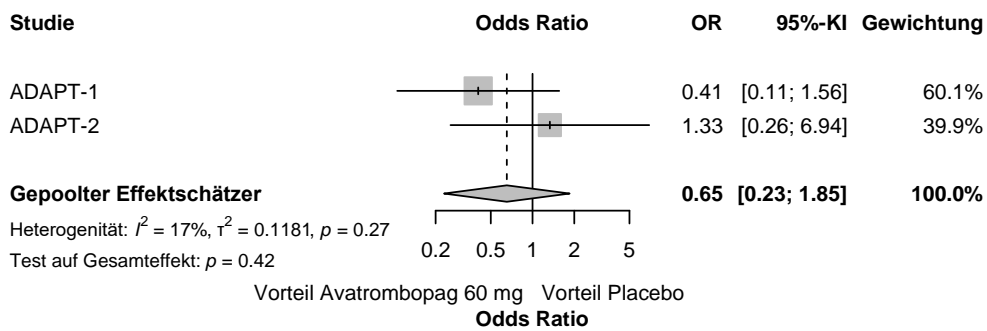
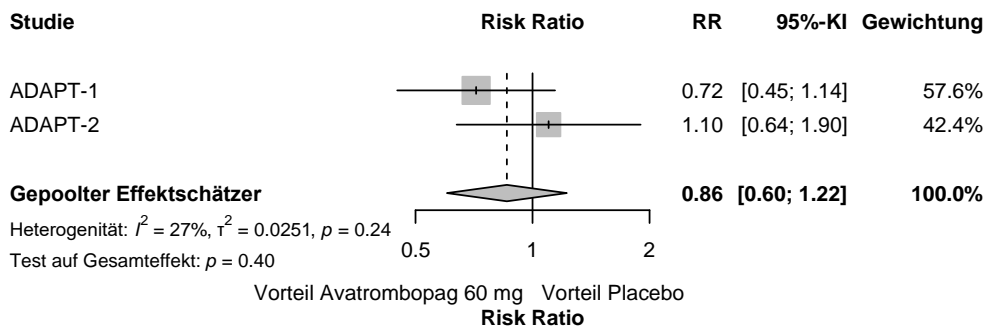
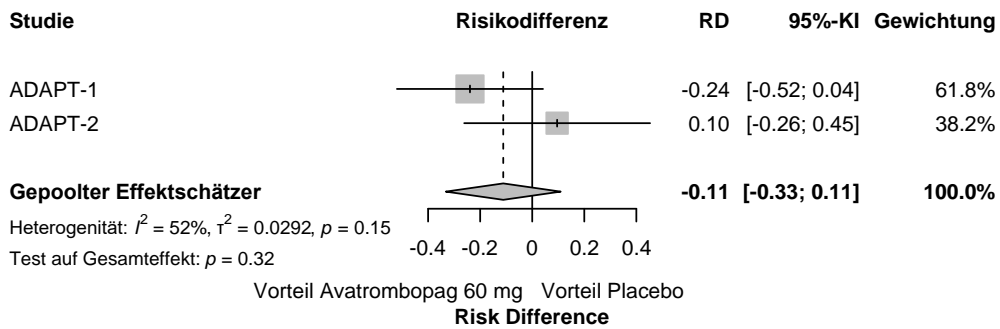
Ethnie: andere



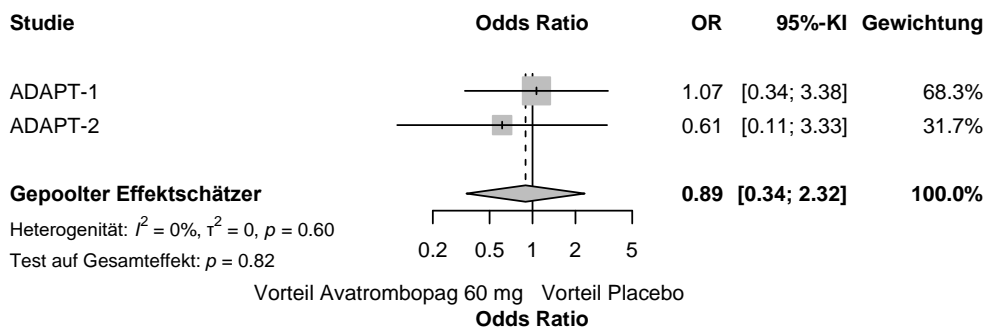
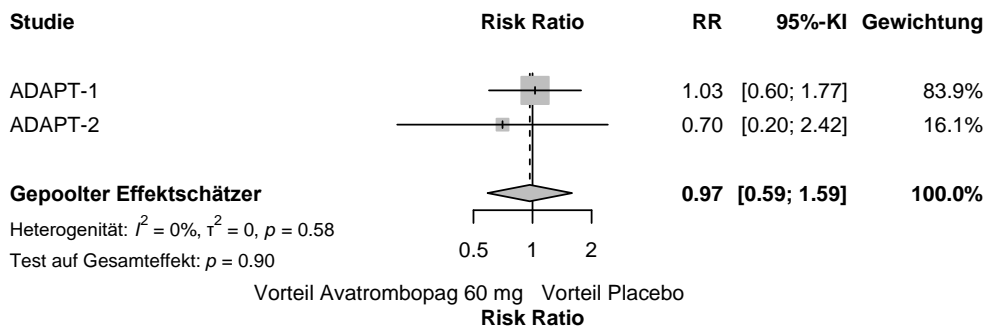
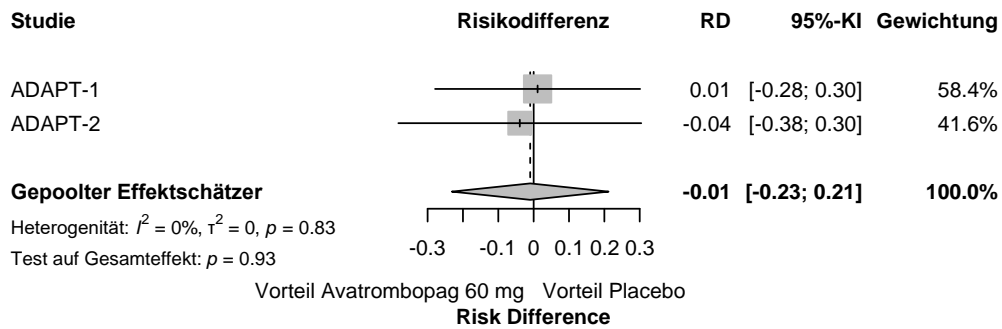
Ethnie: weiß



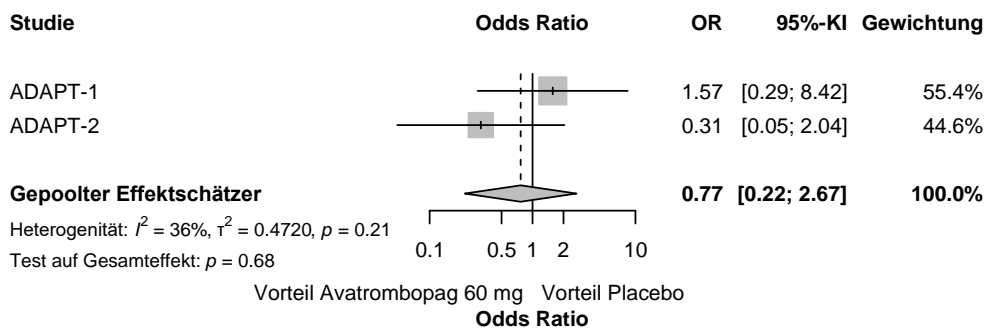
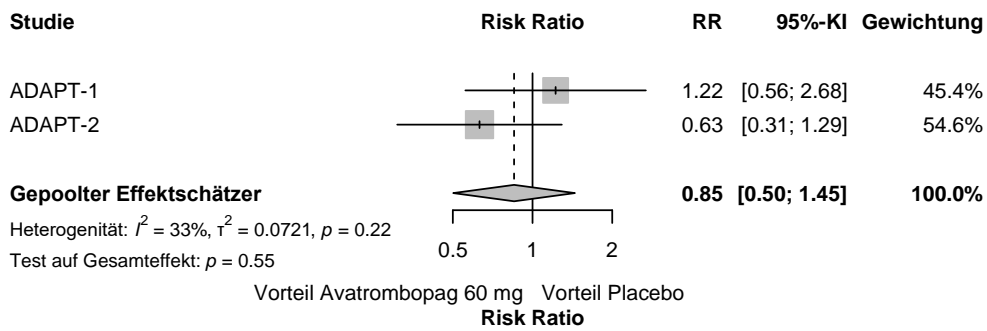
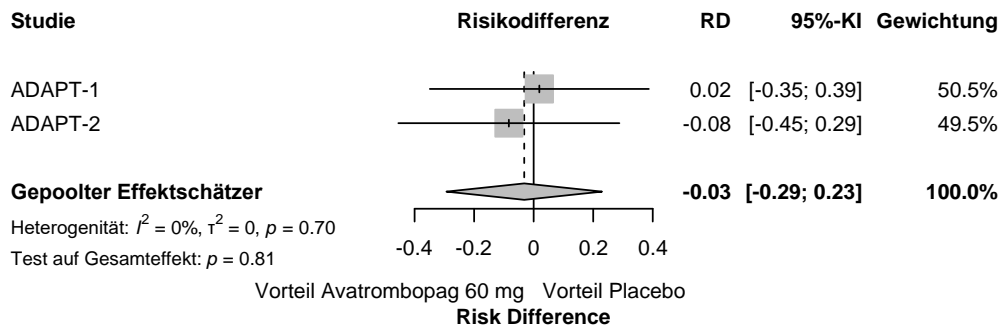
Region: Ostasien



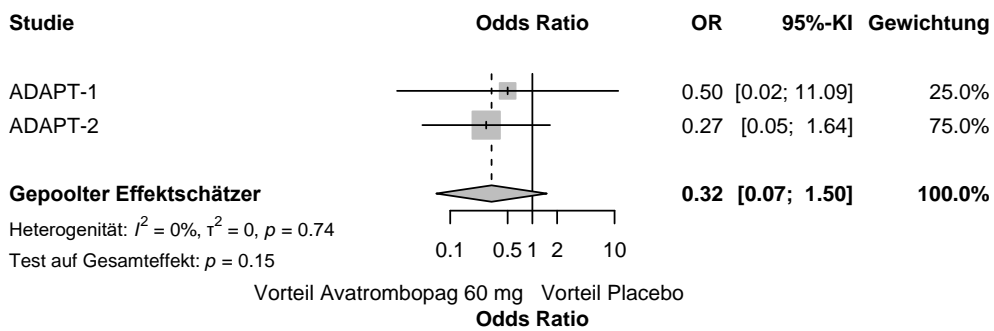
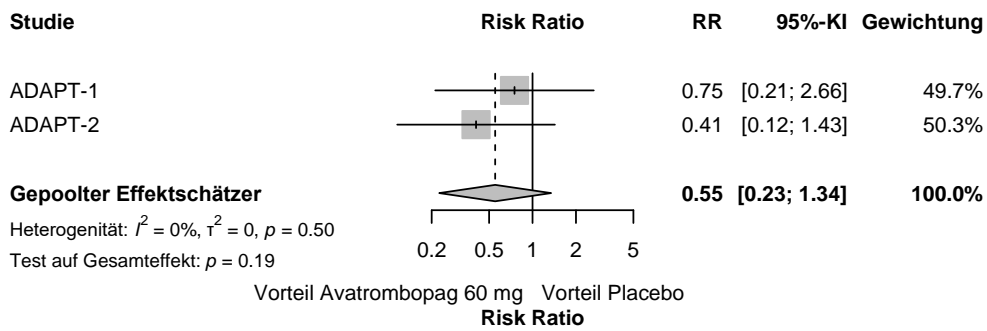
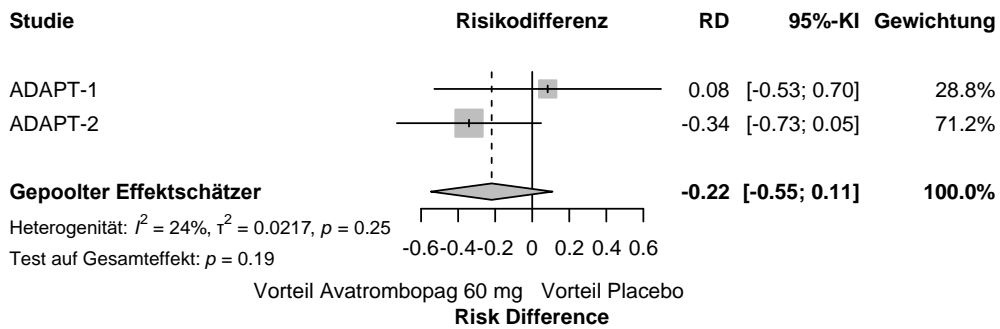
Region: Europa



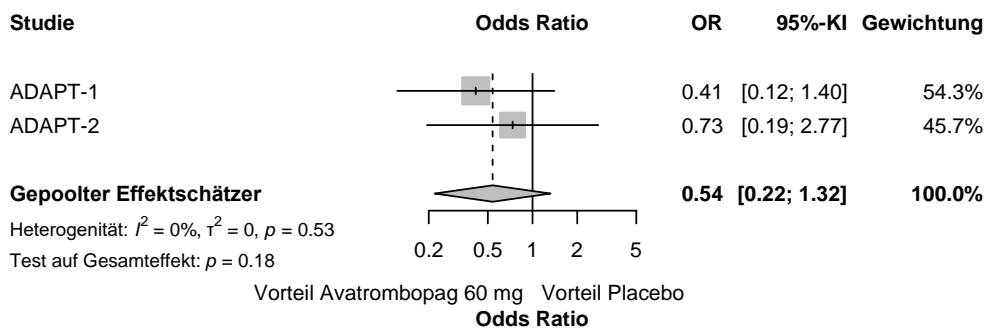
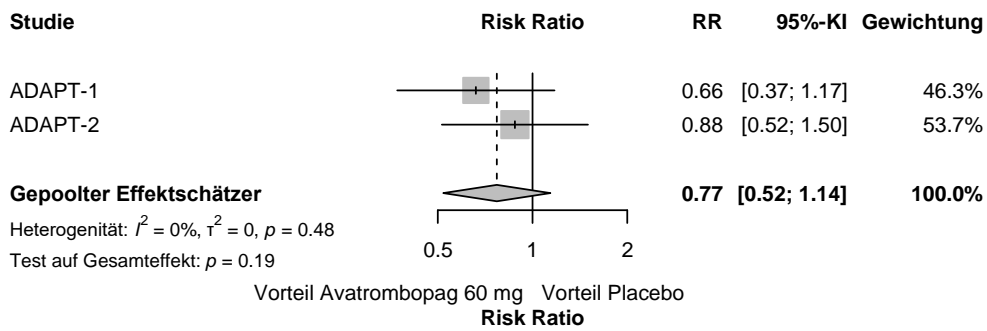
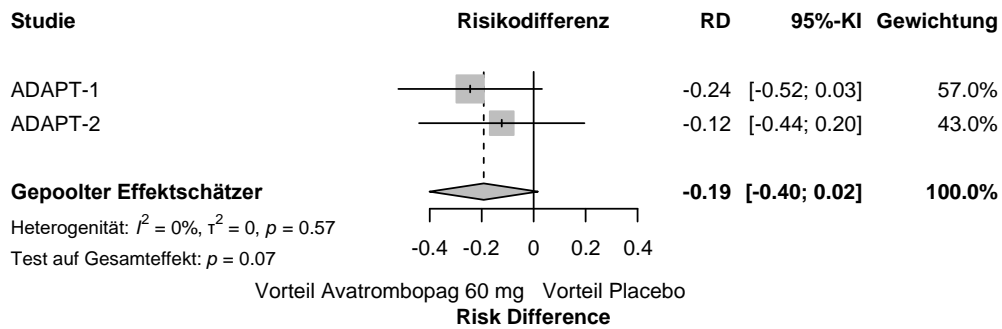
Region: Nordamerika



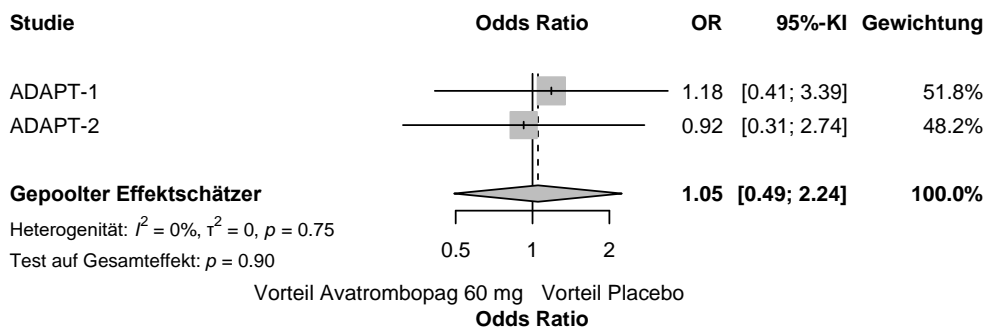
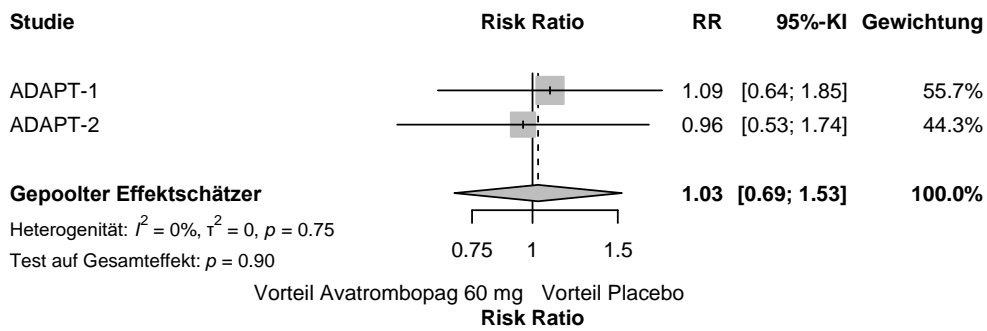
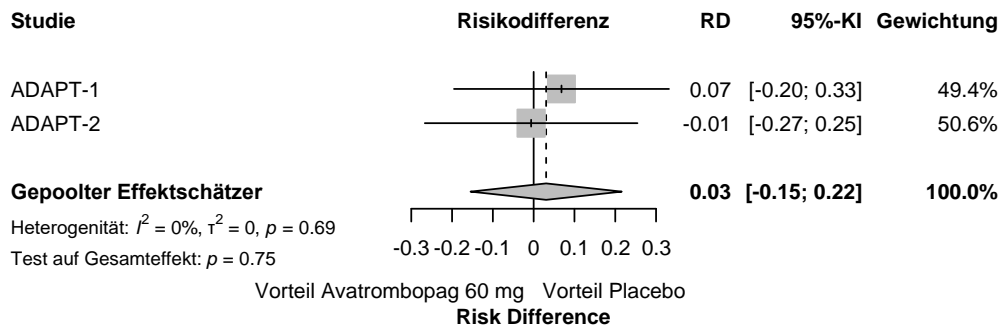
Region: Rest der Welt



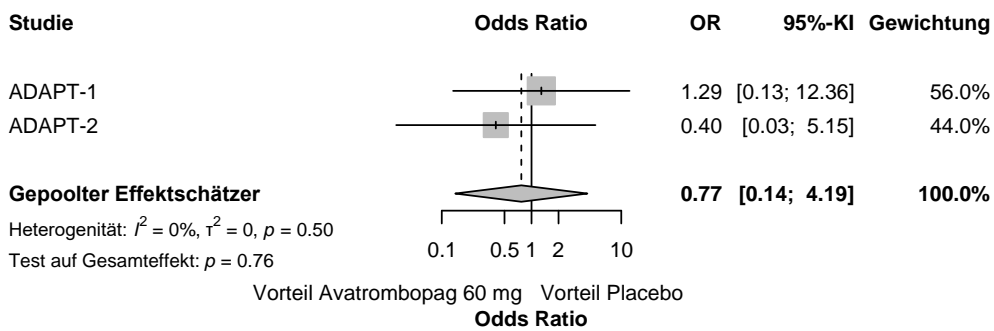
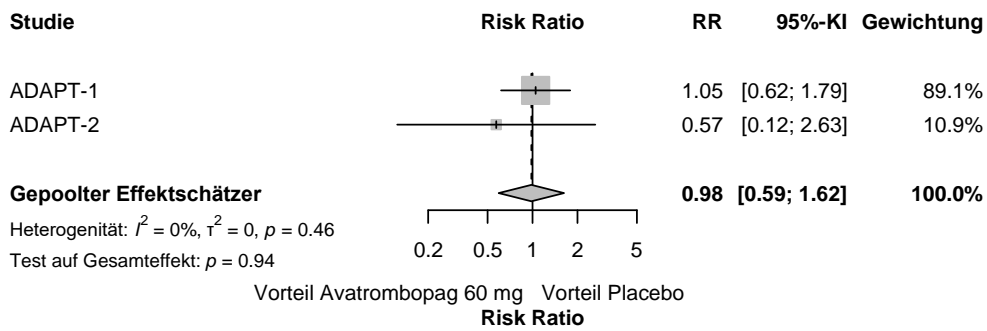
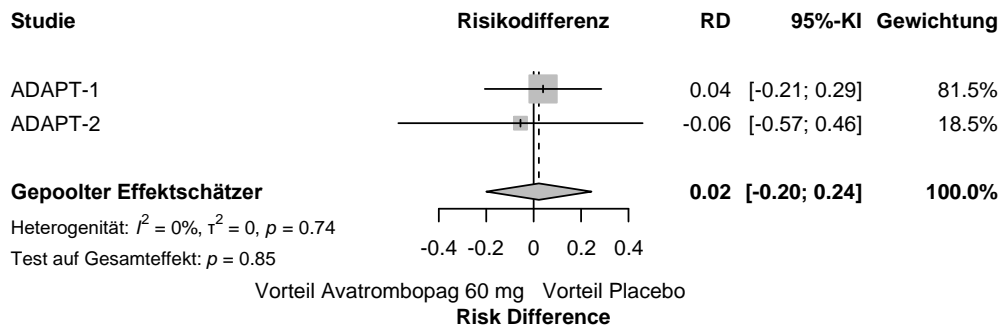
MELD-Score: < 10



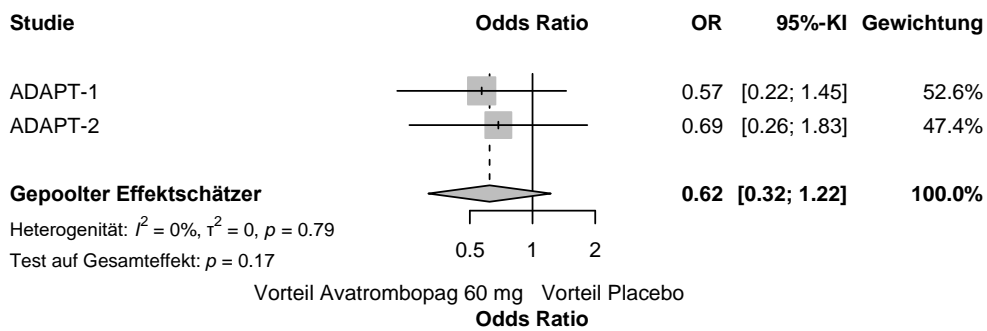
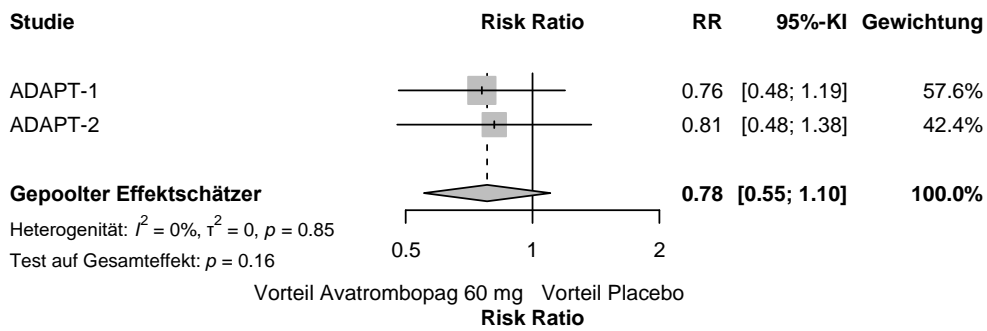
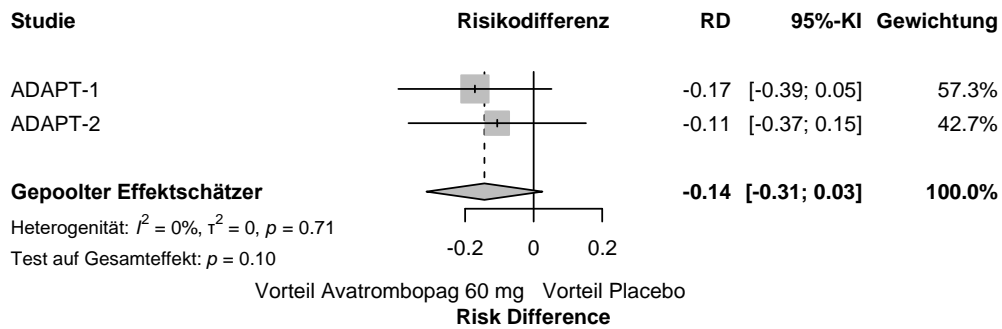
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



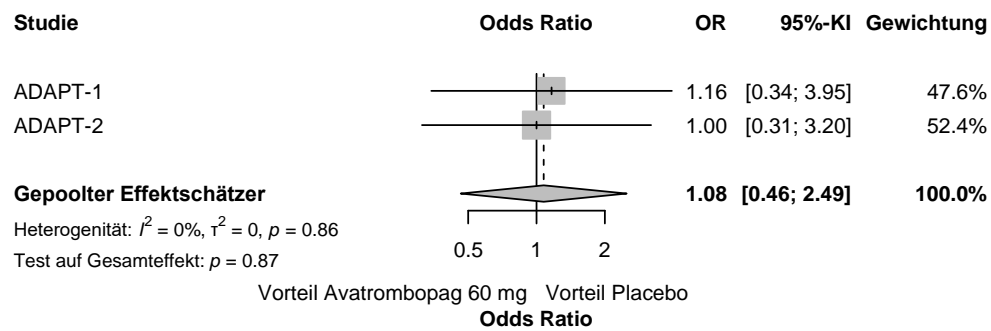
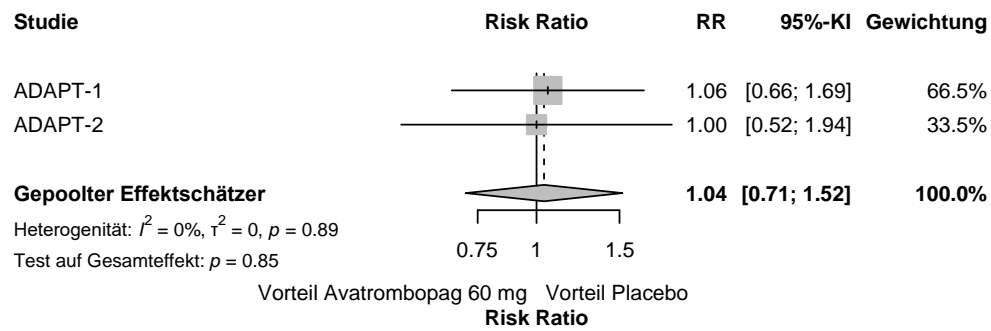
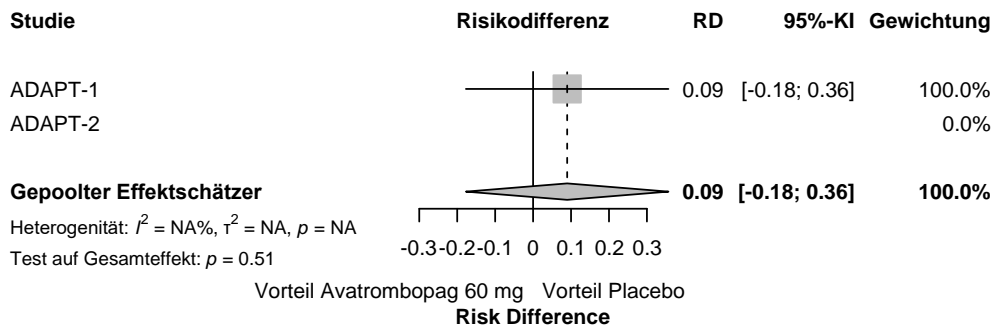
MELD-Score: > 14



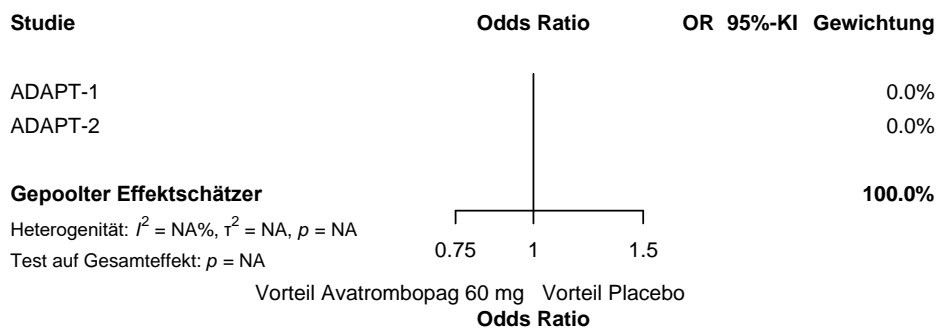
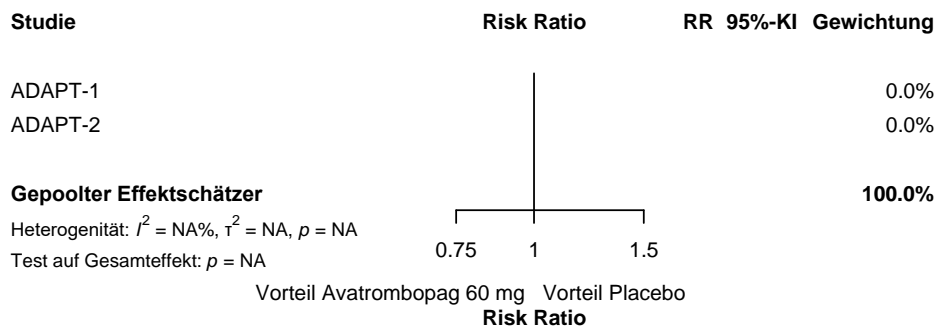
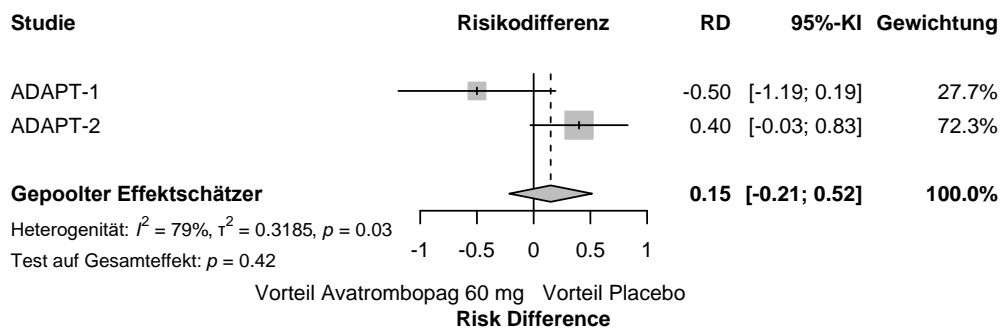
CTP-Stadium: A



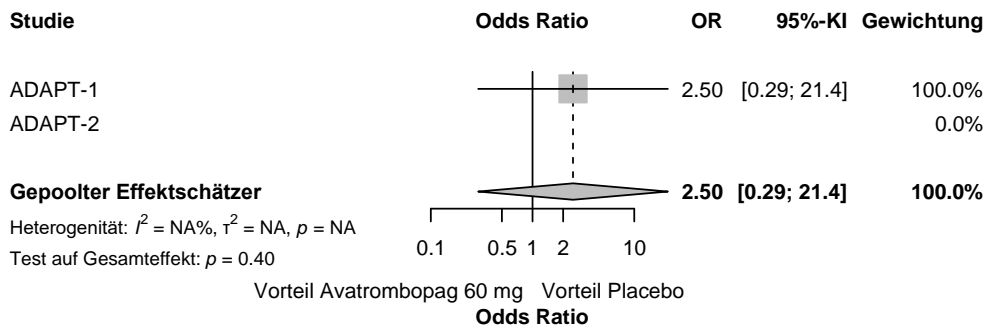
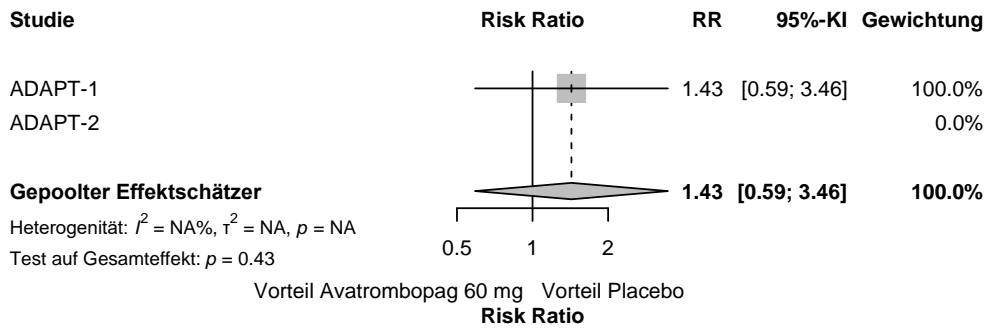
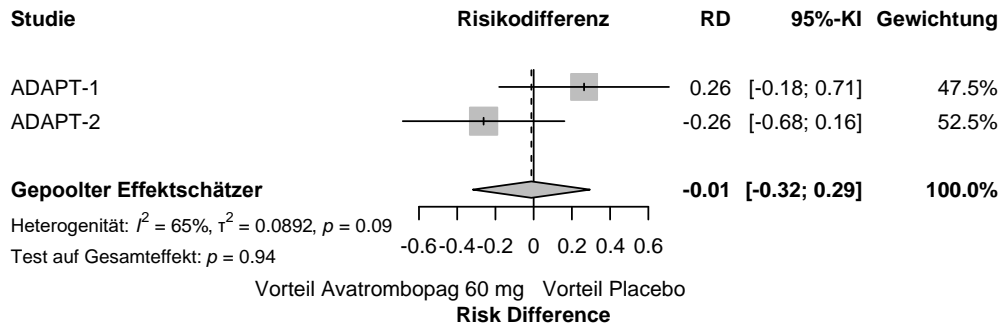
CTP-Stadium: B



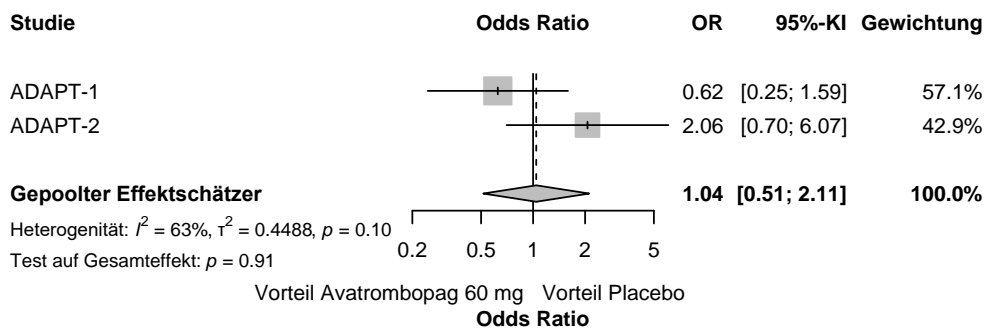
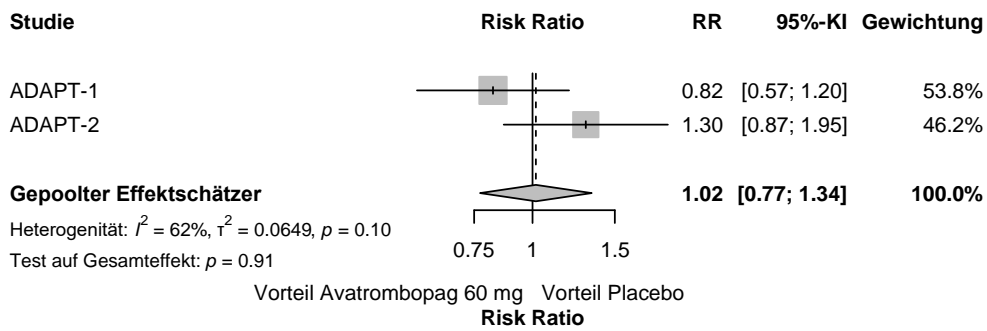
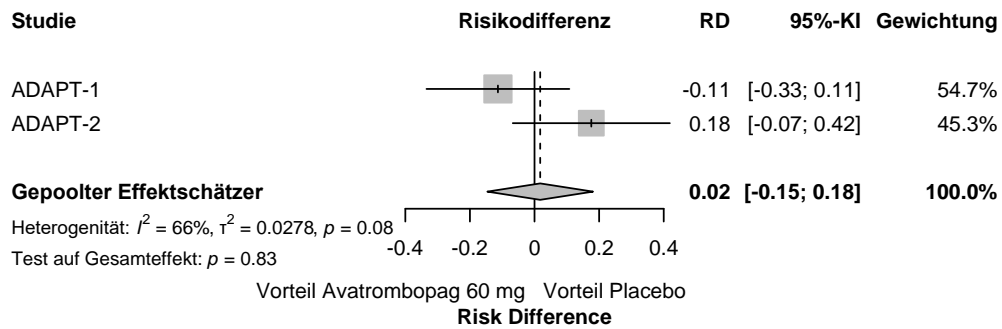
CTP-Stadium: C



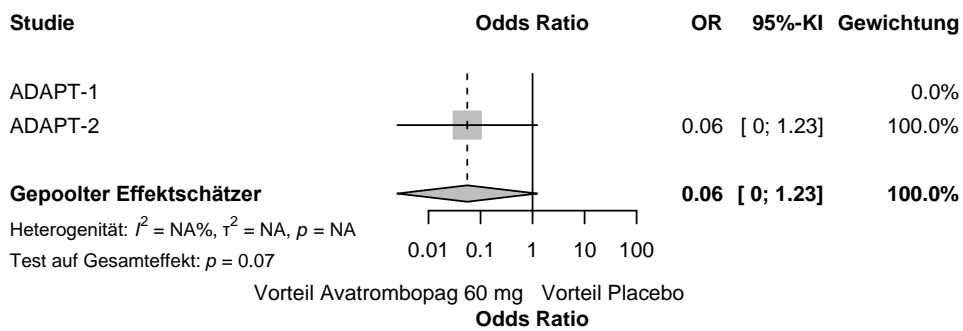
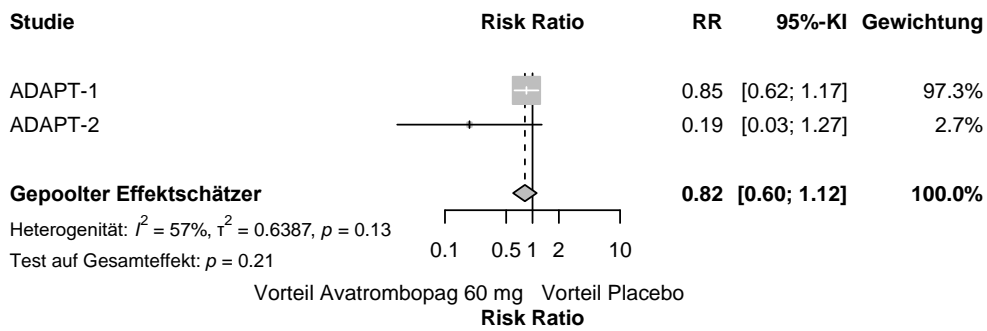
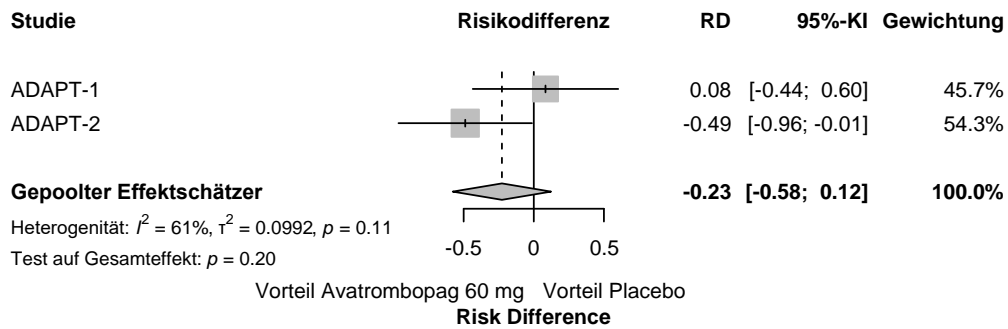
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



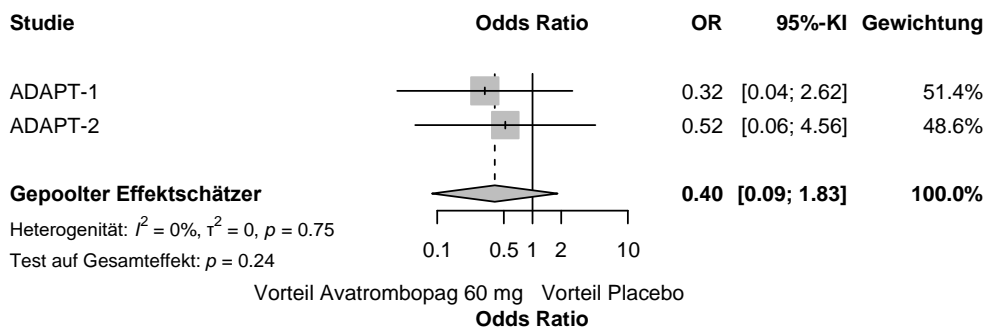
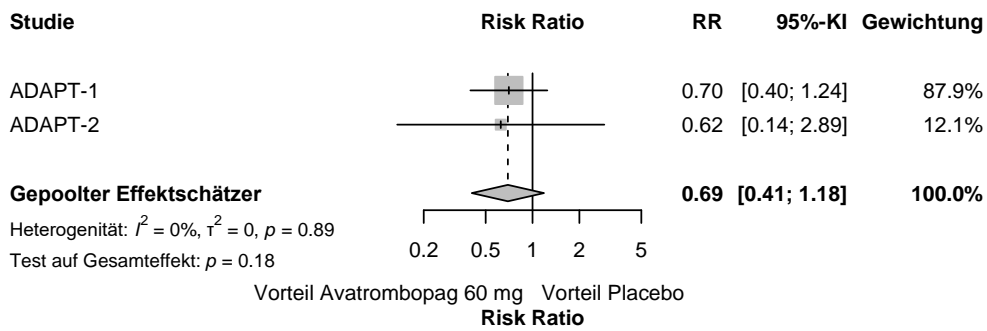
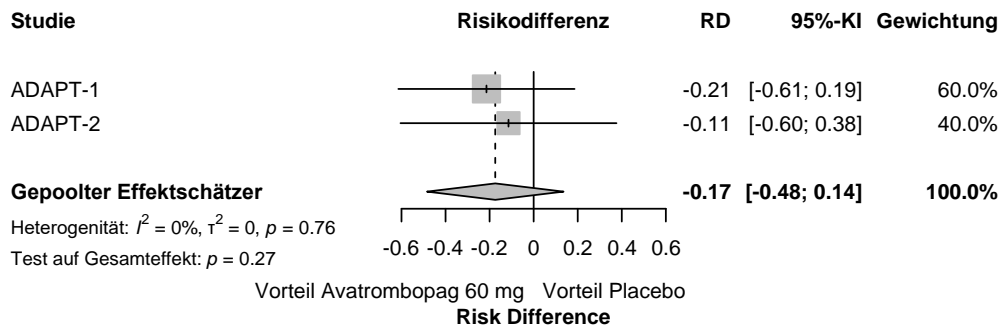
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



Krankheitsursache: NASH

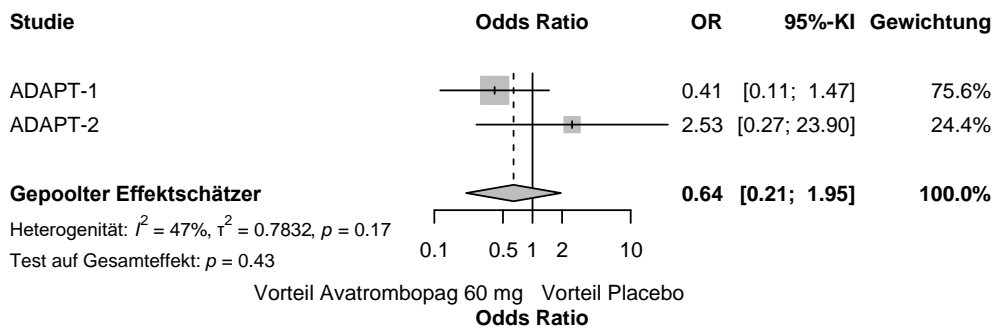
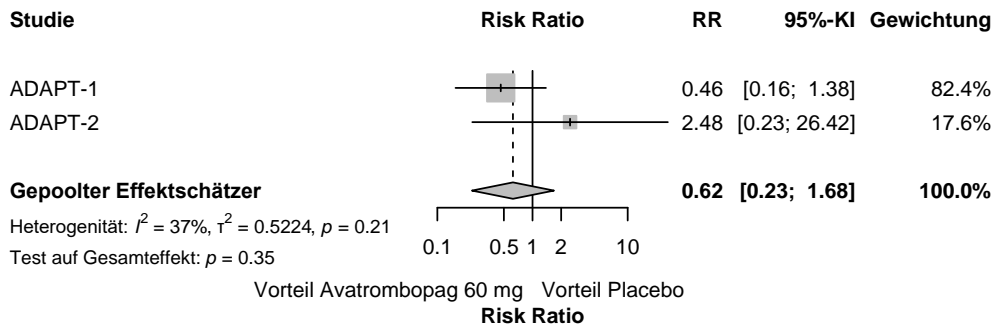
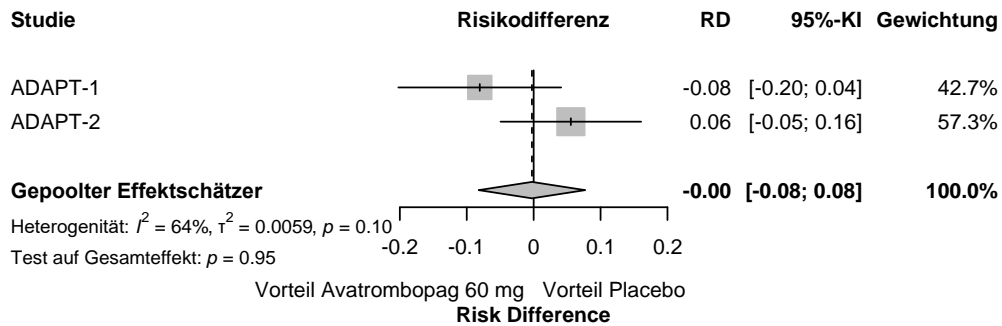


Krankheitsursache: andere

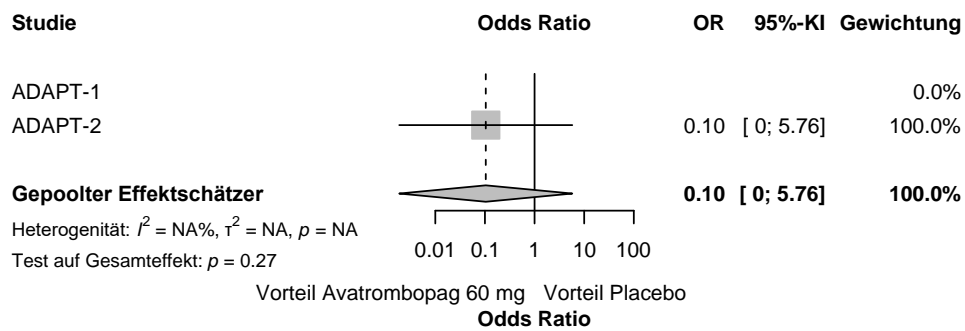
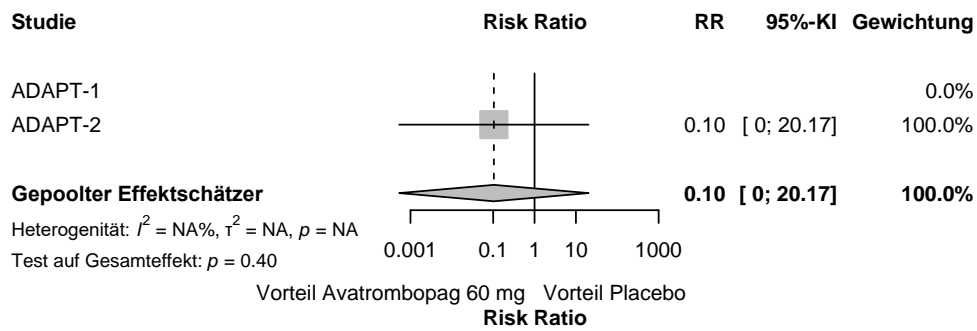
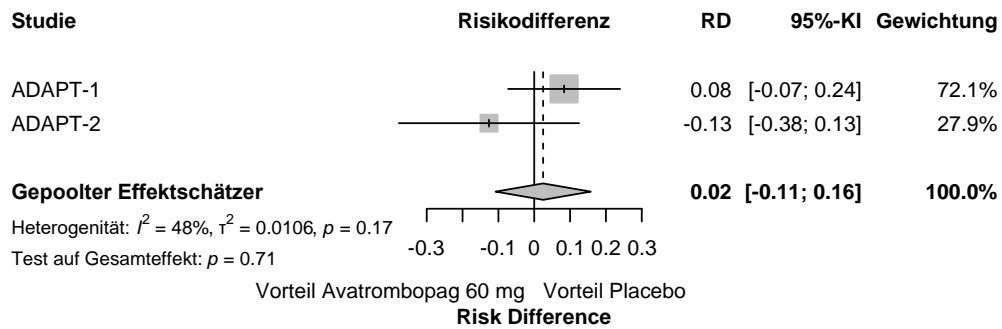


4.13.1.5 Sensitivitätsanalyse: Schwere UE

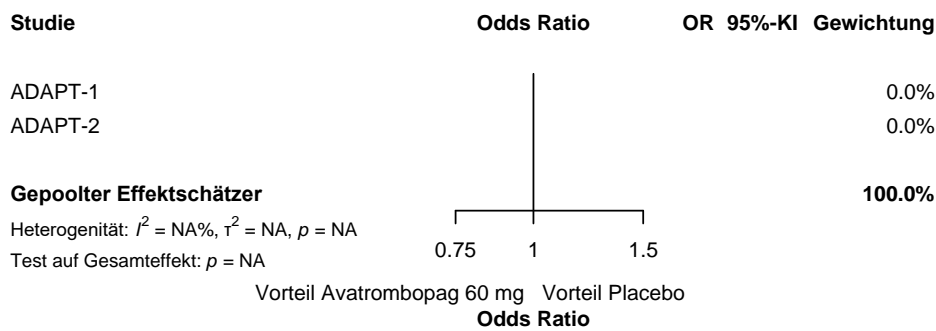
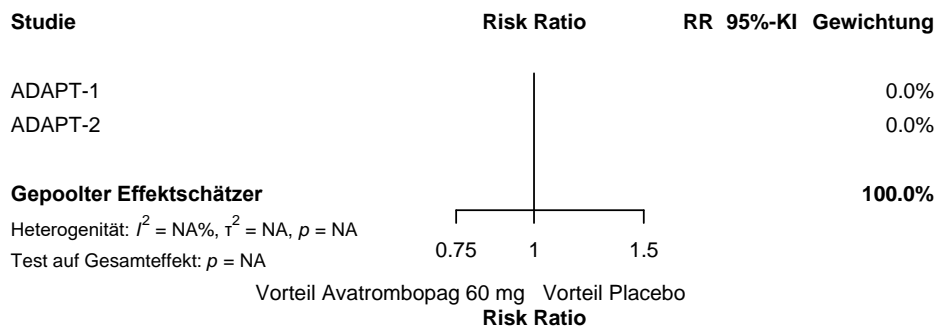
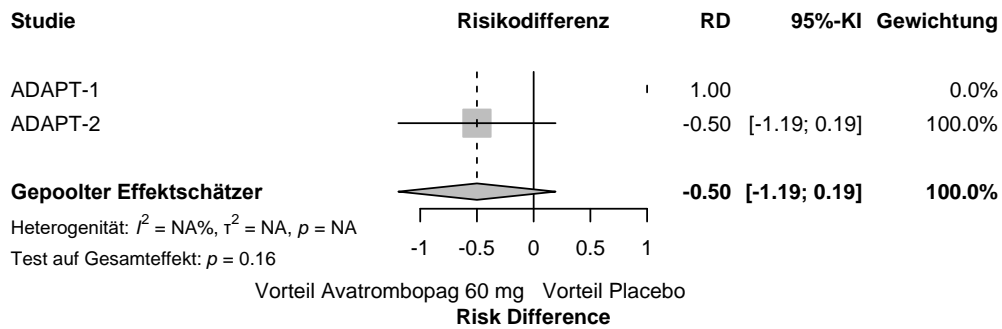
Alter: < 65 Jahre



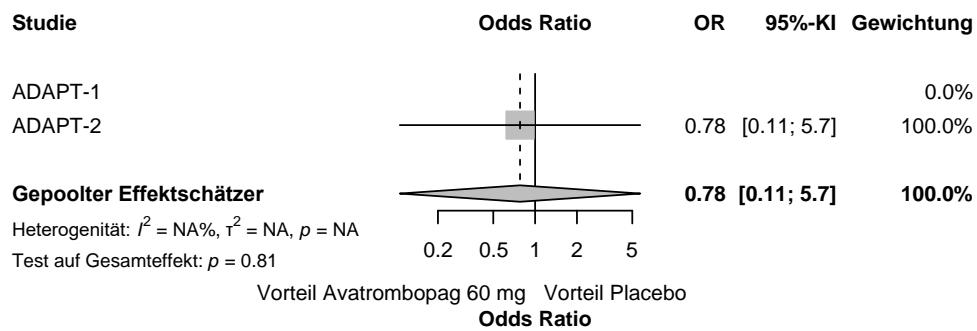
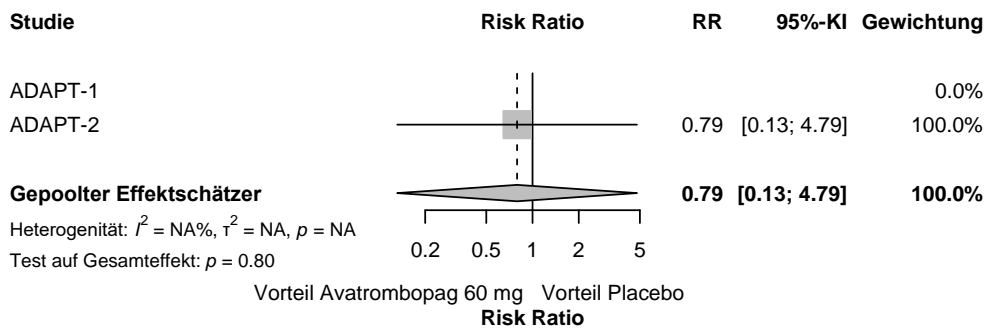
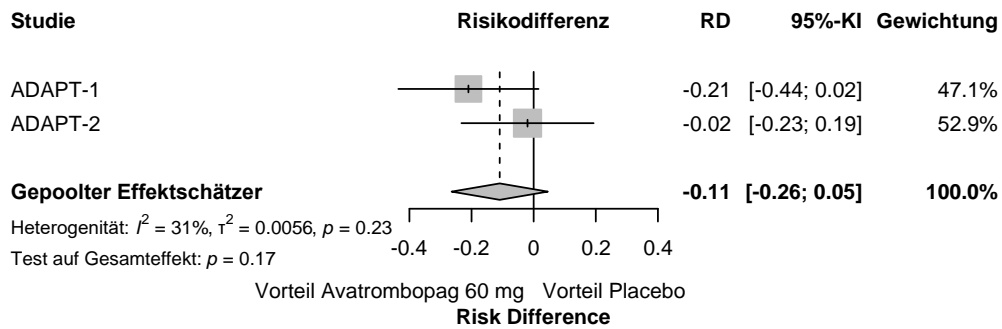
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



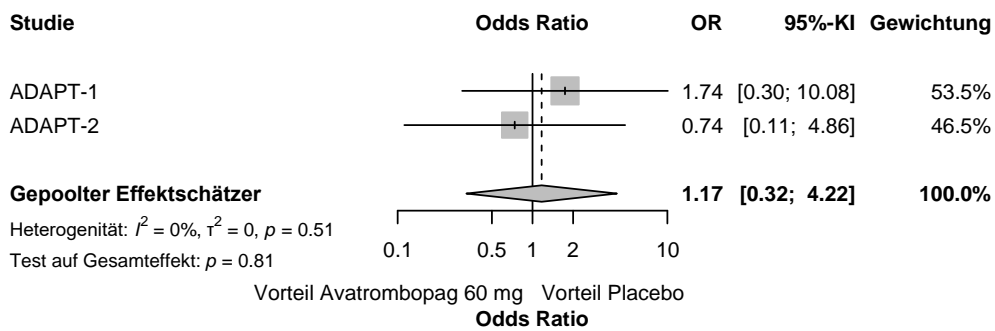
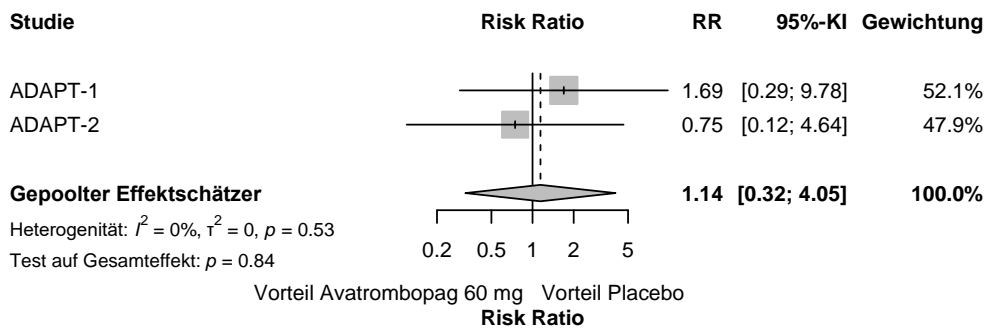
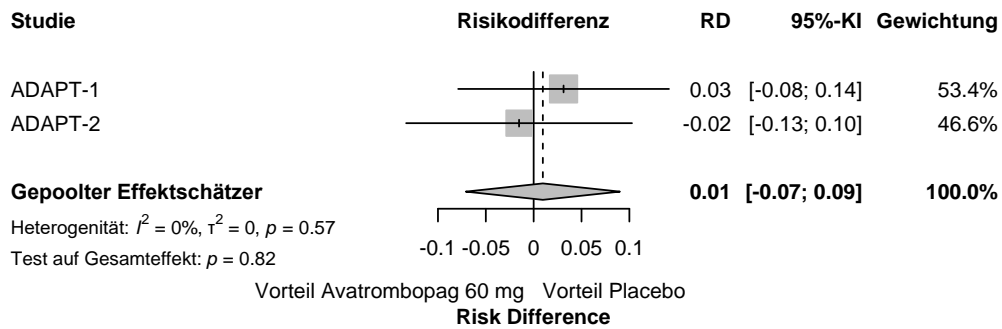
Alter: ≥ 75 Jahre



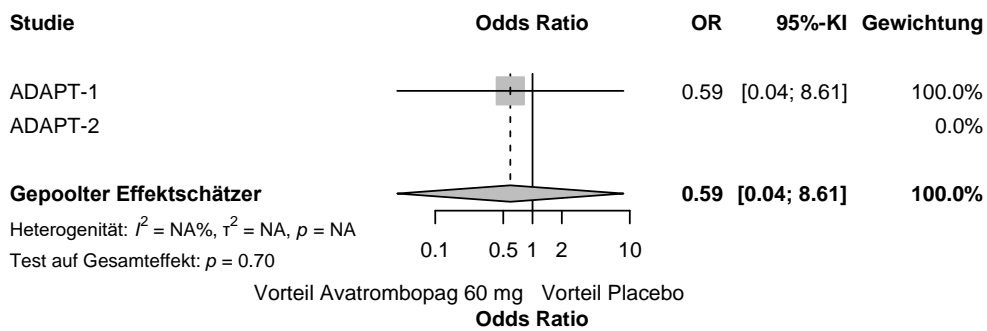
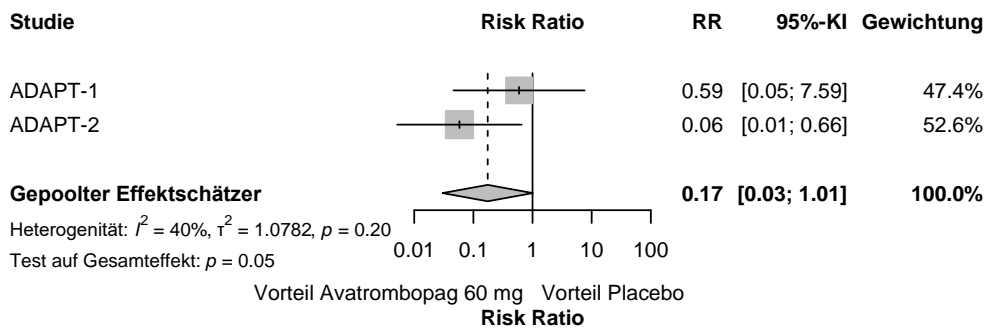
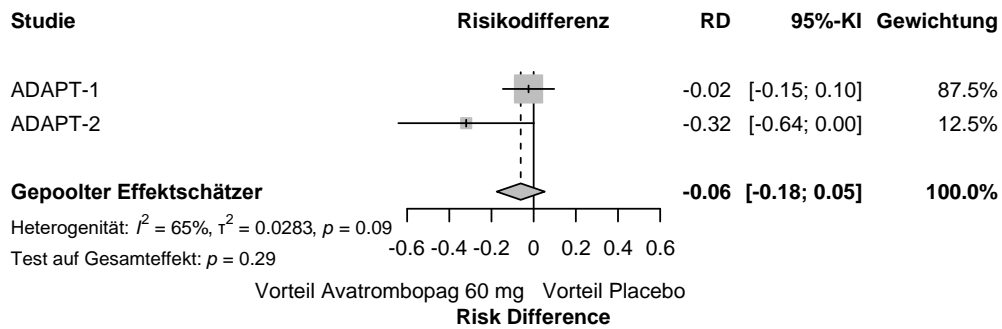
Geschlecht: weiblich



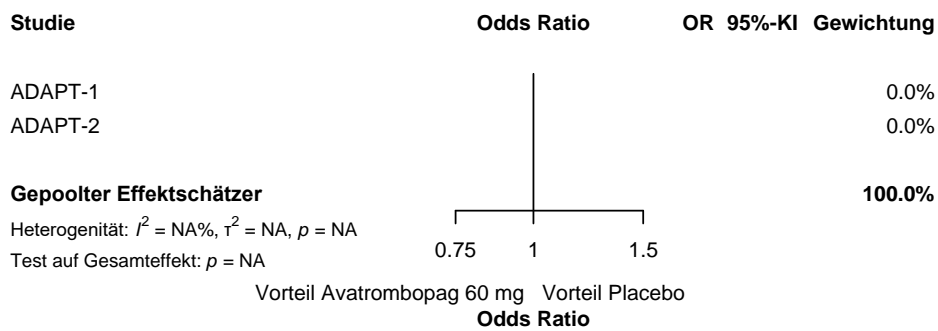
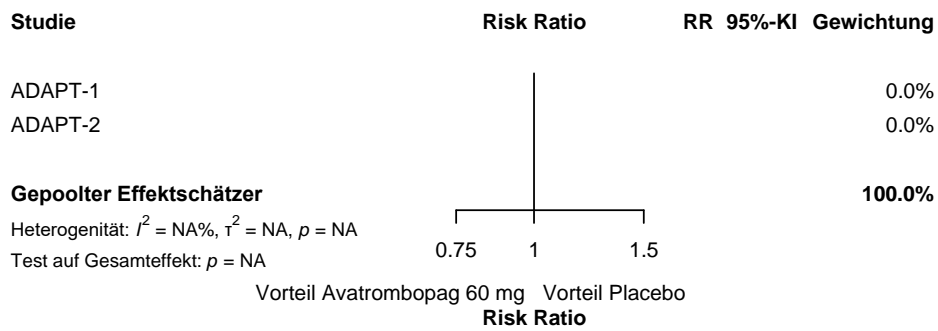
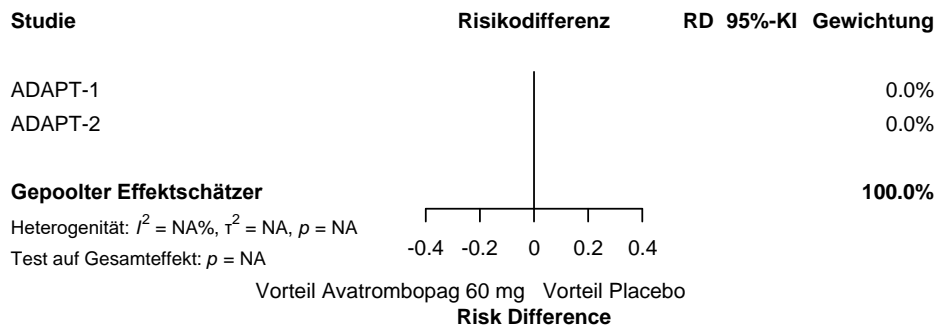
Geschlecht: männlich



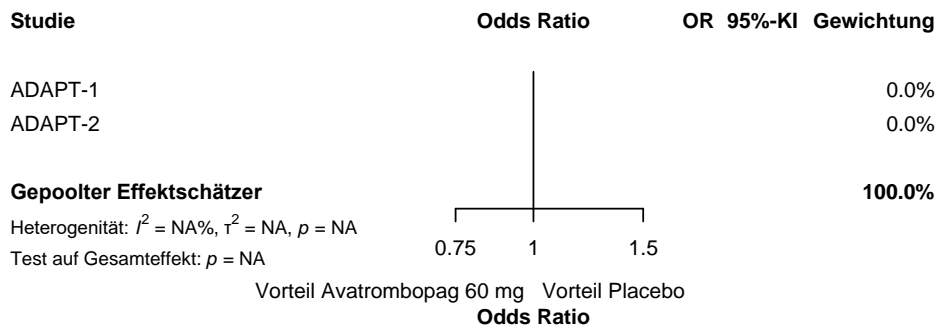
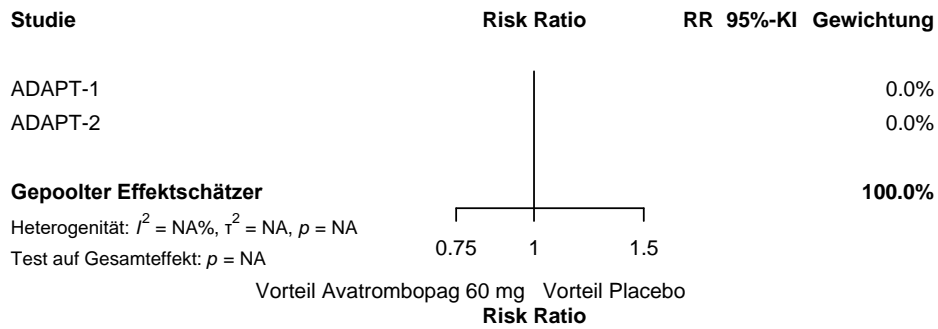
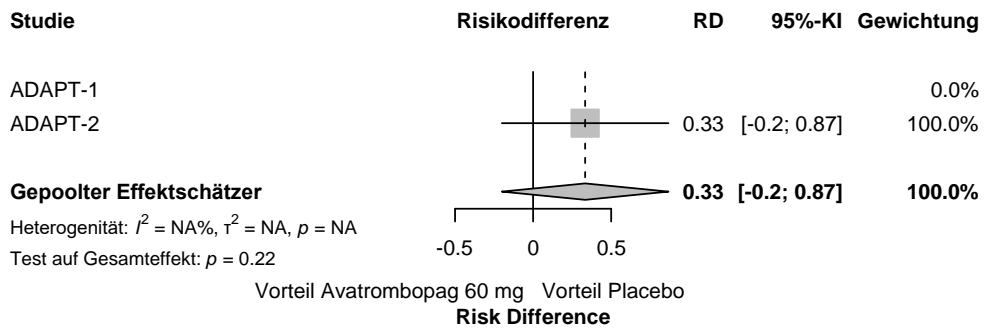
Ethnie: asiatisch



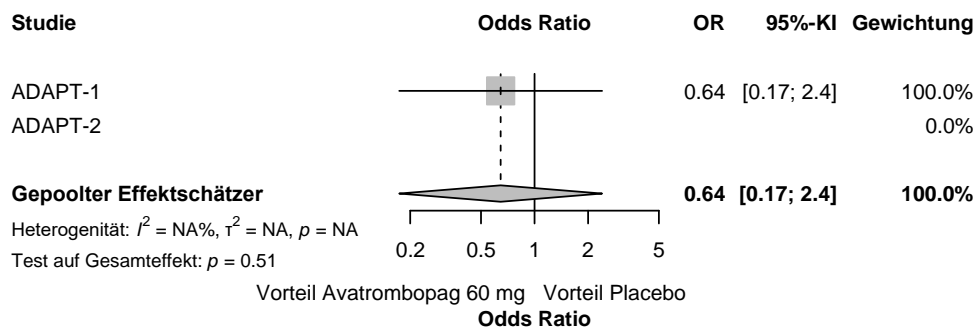
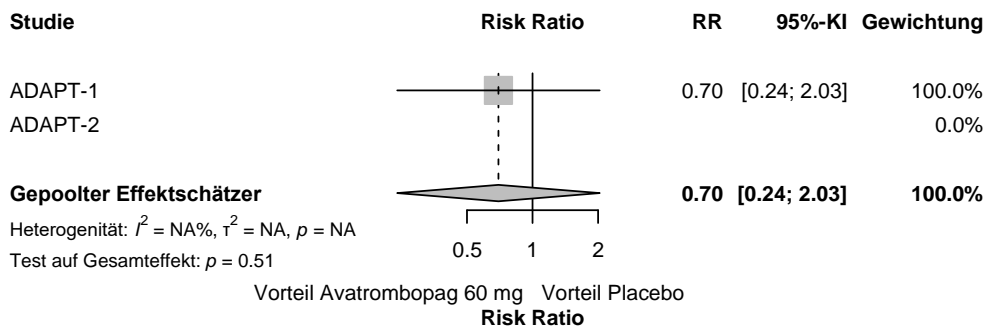
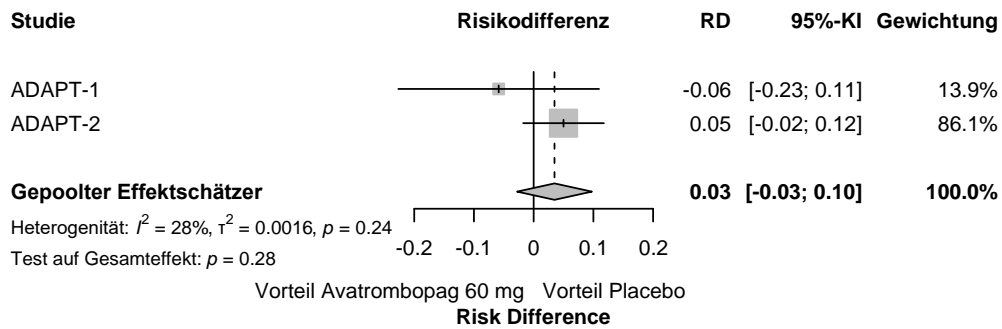
Ethnie: schwarz



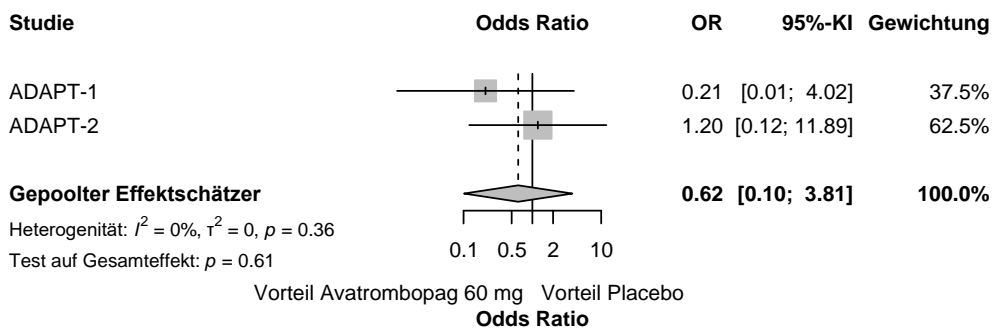
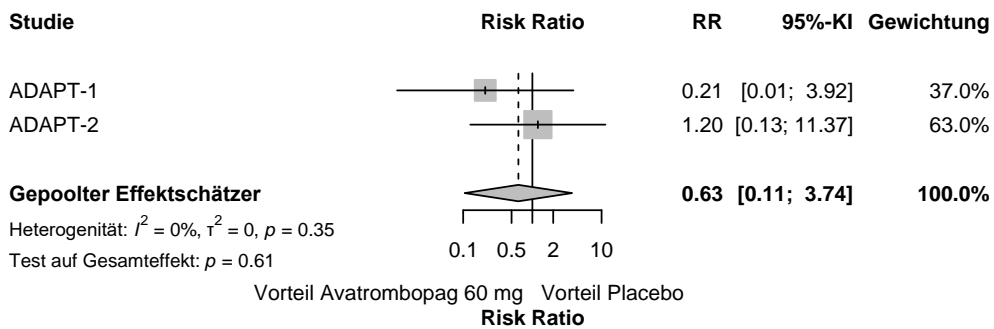
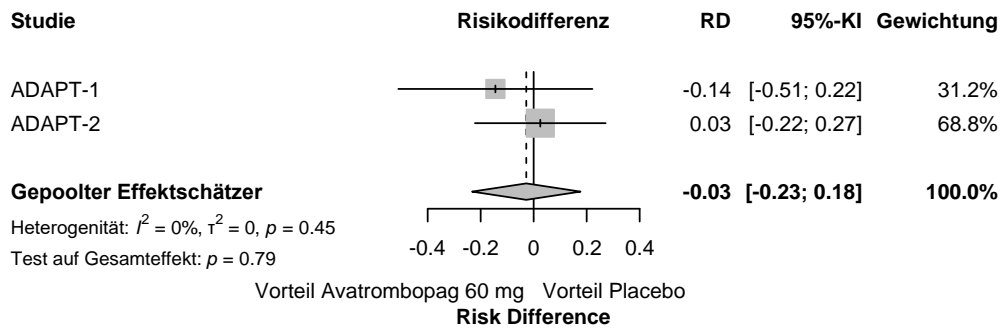
Ethnie: andere



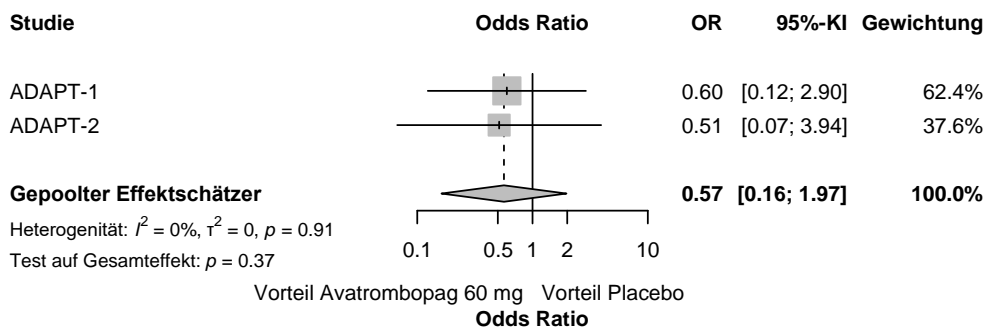
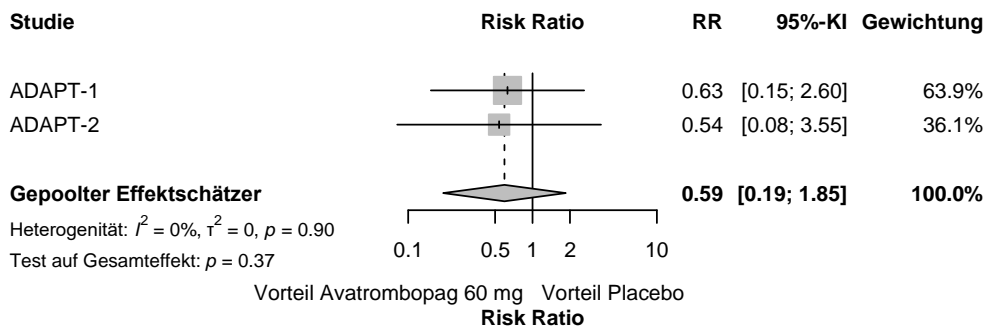
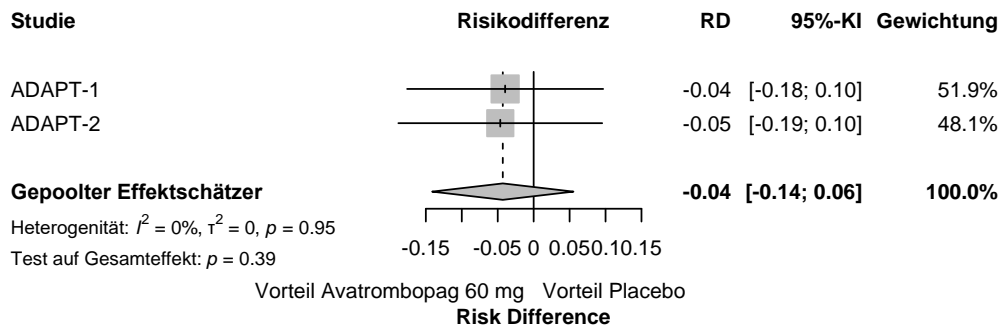
Ethnie: weiß



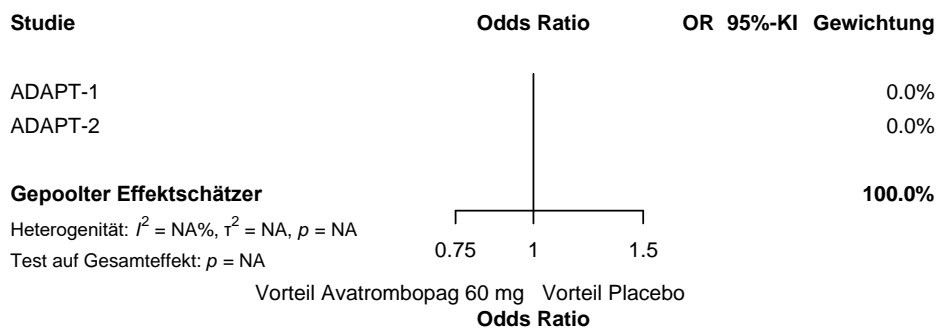
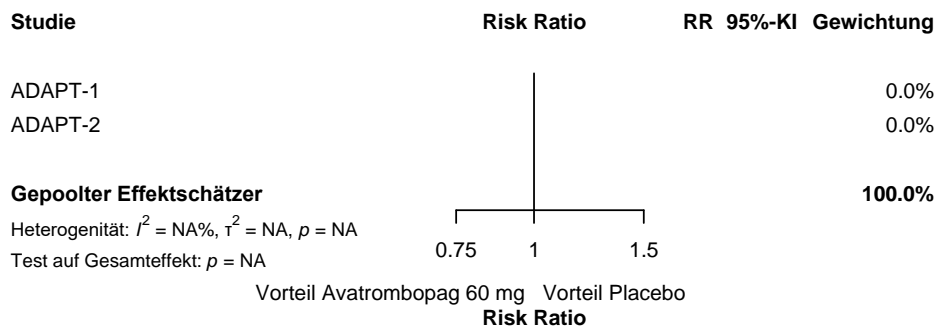
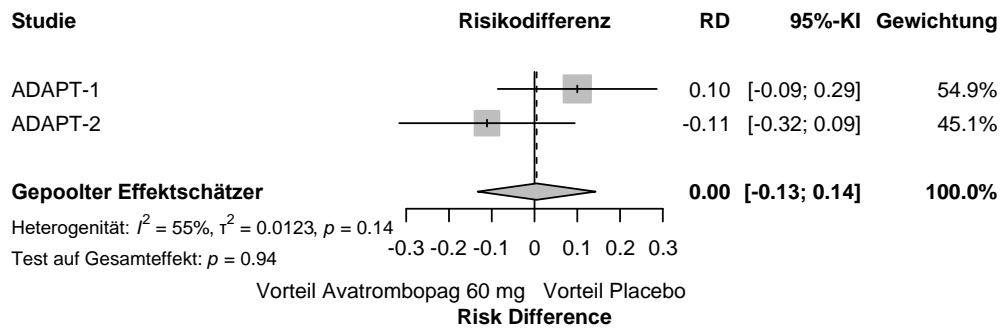
Blutungsrisiko: hoch



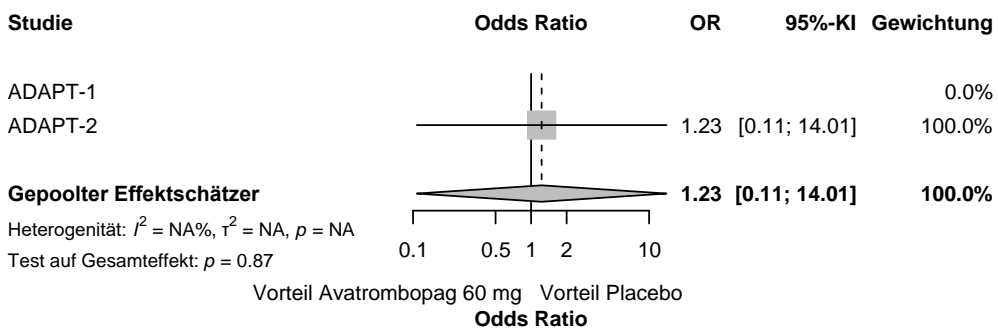
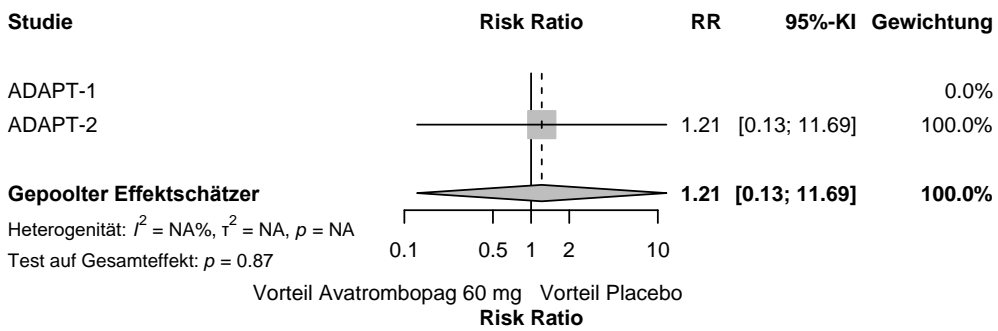
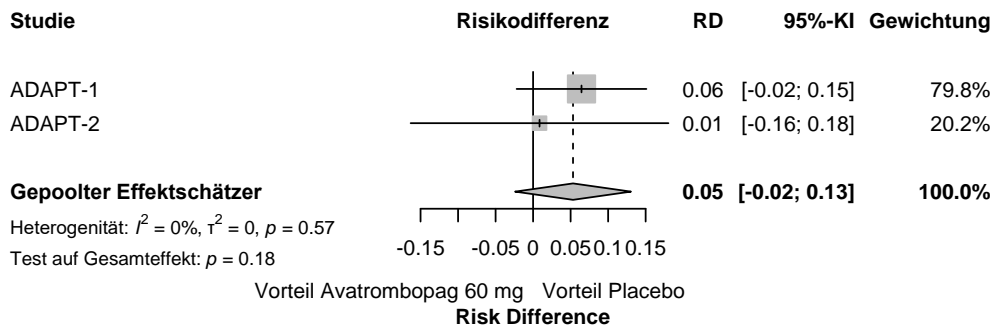
Blutungsrisiko: niedrig



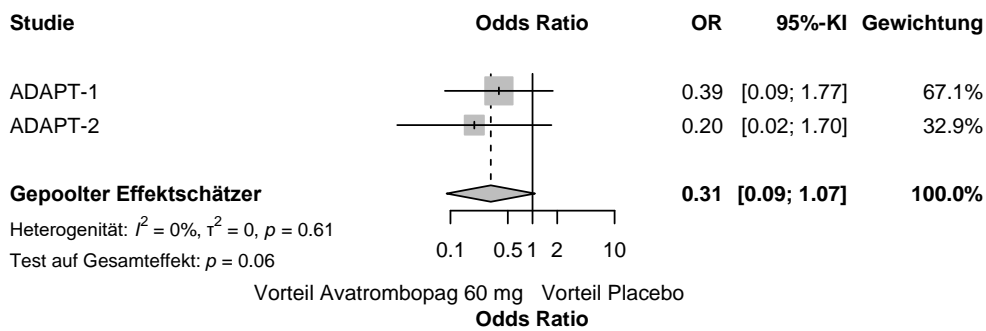
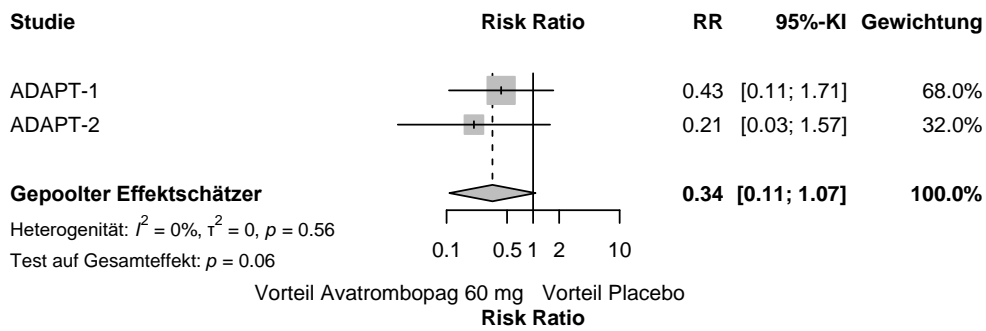
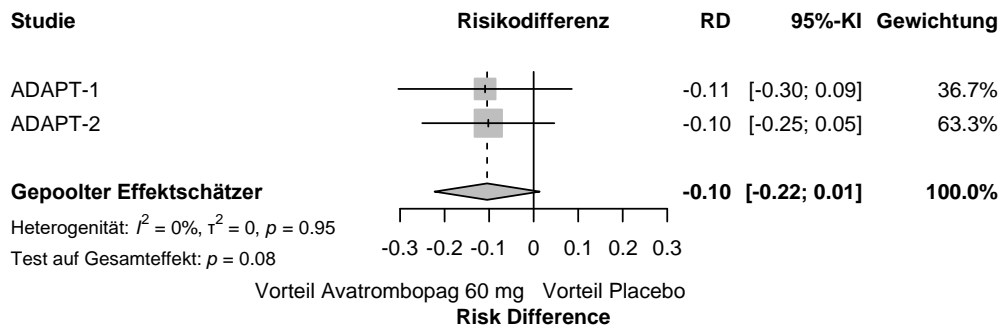
Blutungsrisiko: mittel



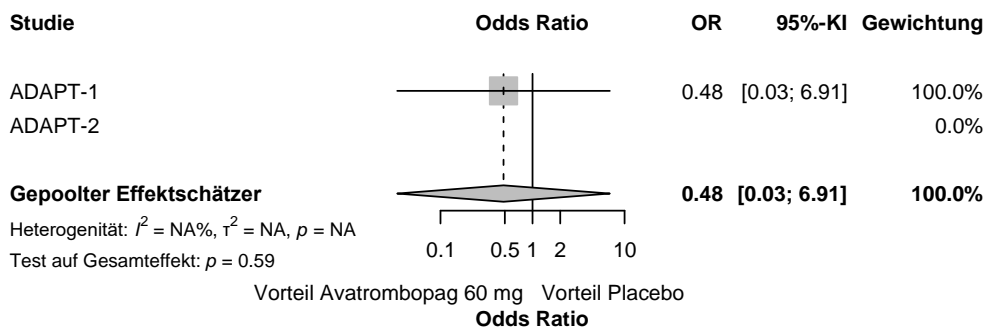
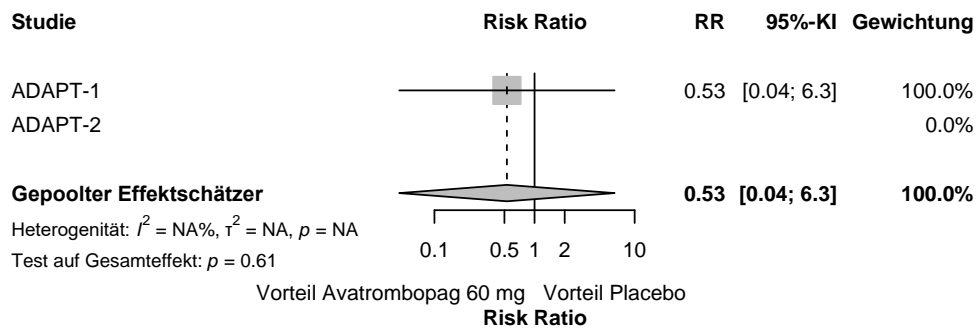
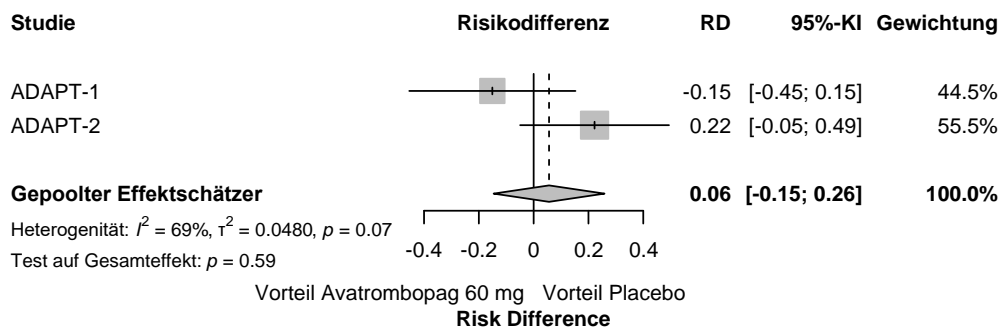
MELD-Score: < 10



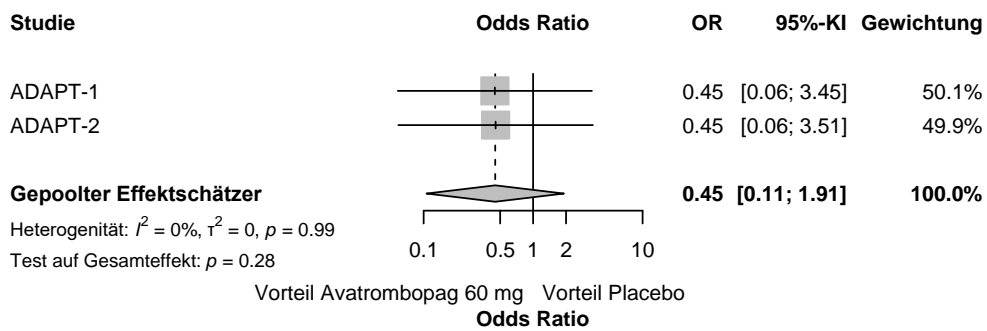
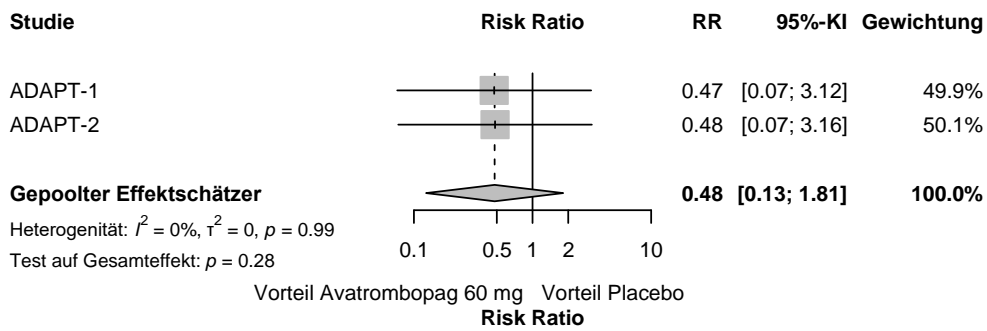
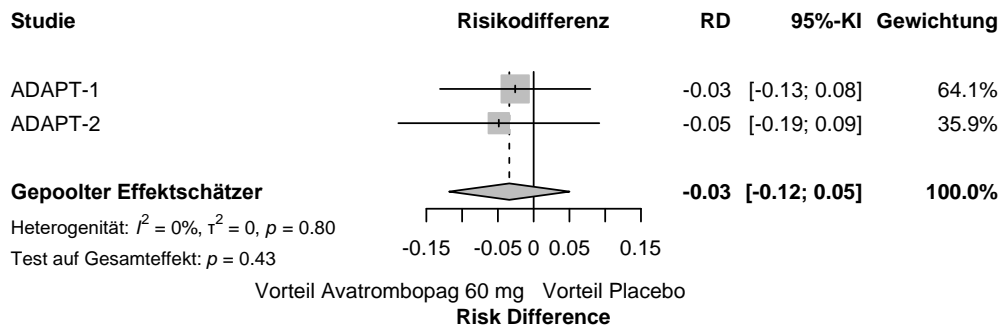
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



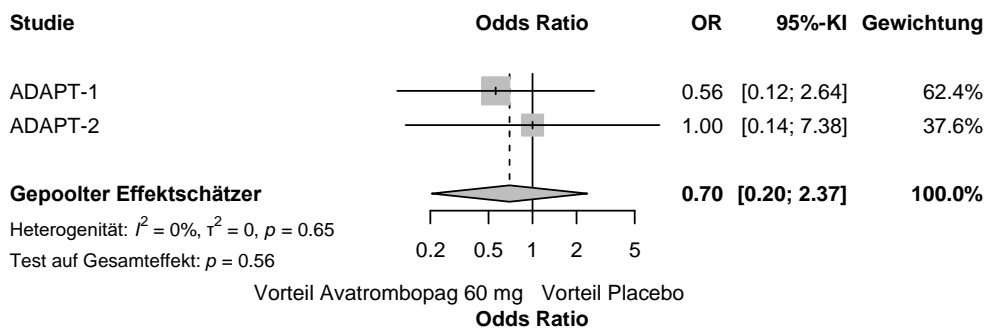
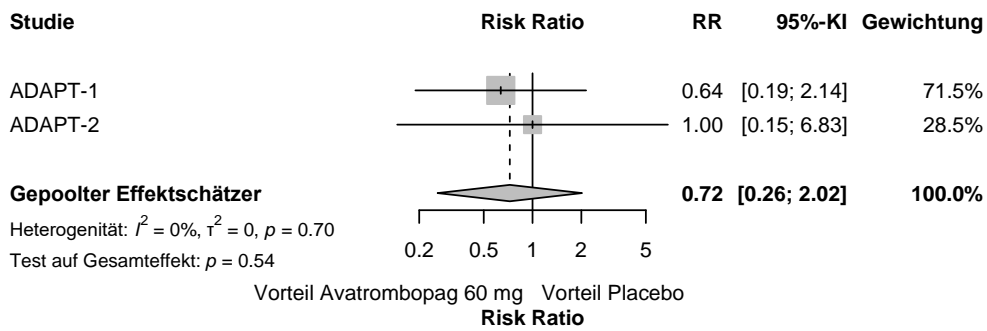
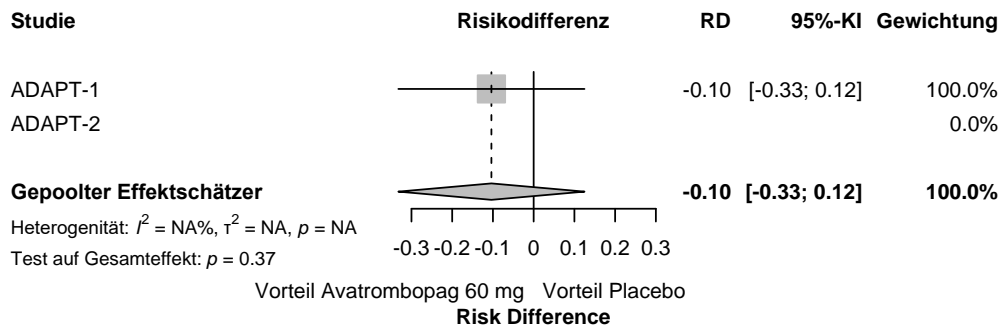
MELD-Score: > 14



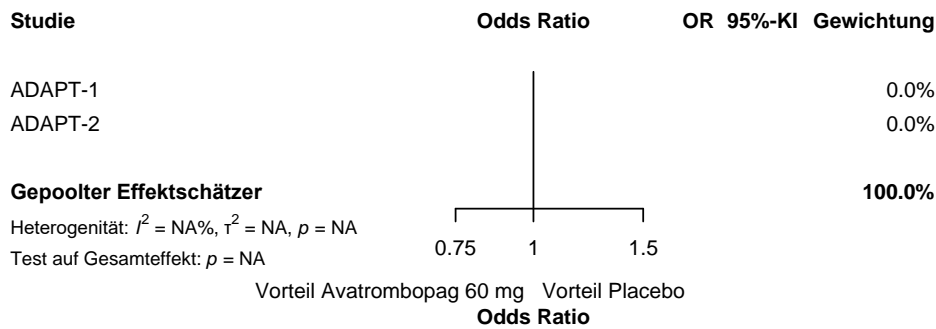
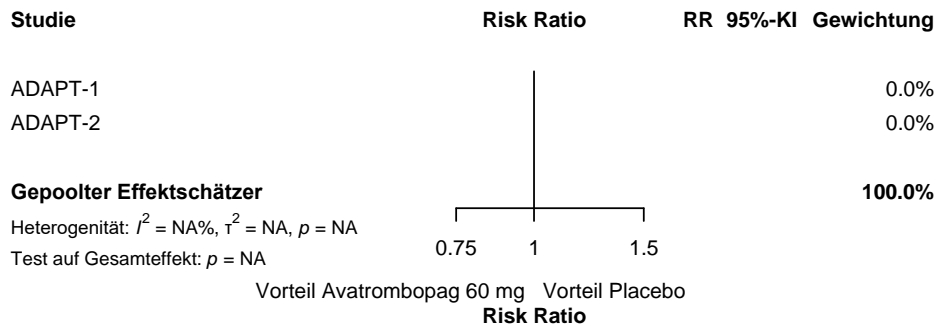
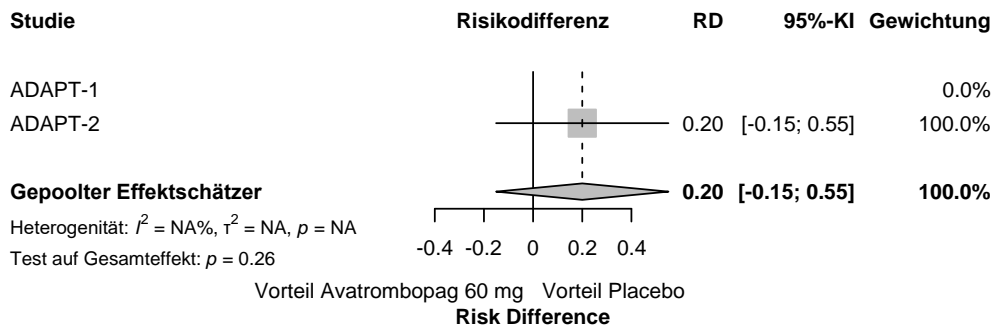
CTP-Stadium: A



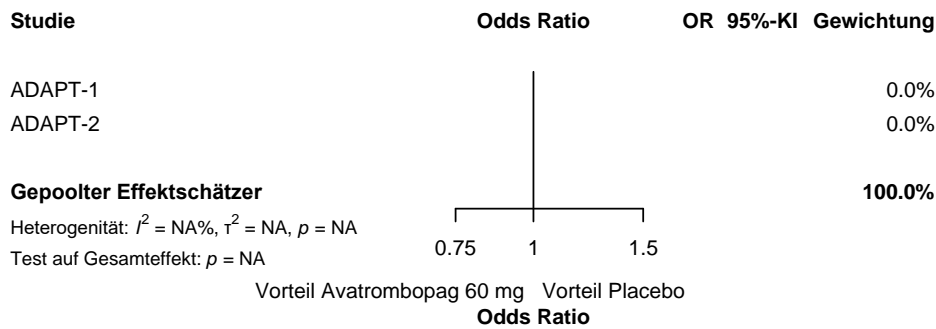
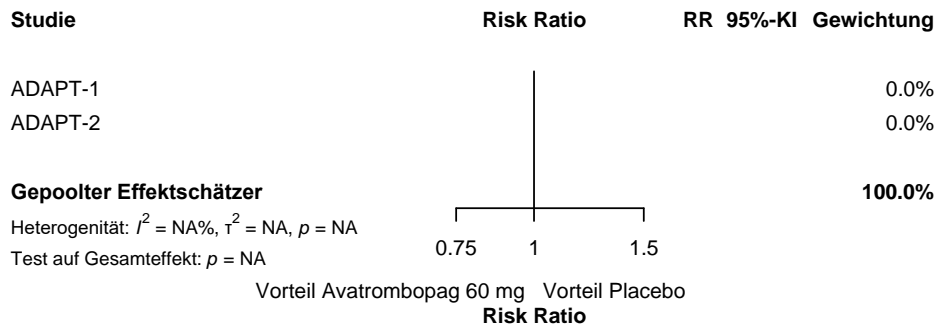
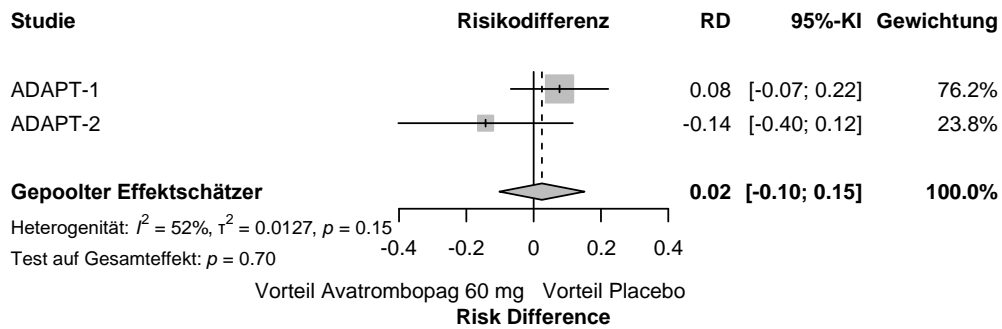
CTP-Stadium: B



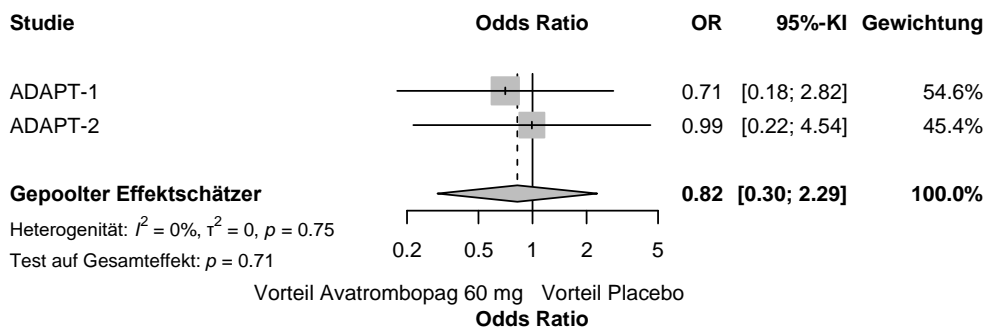
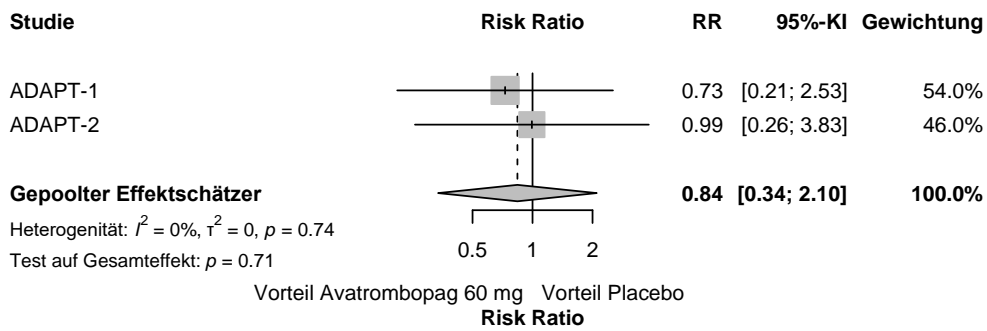
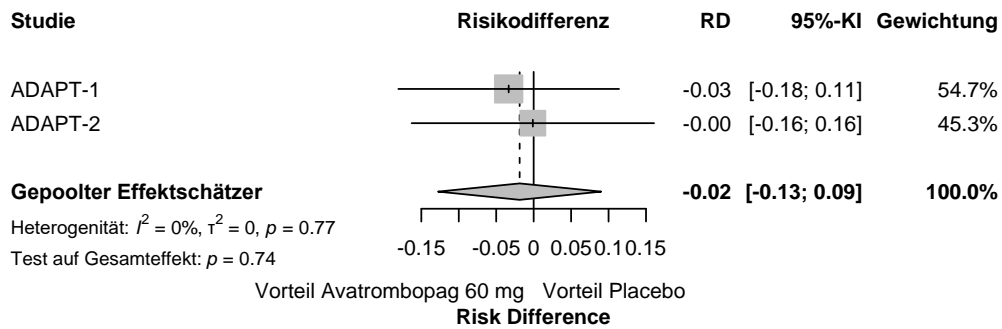
CTP-Stadium: C



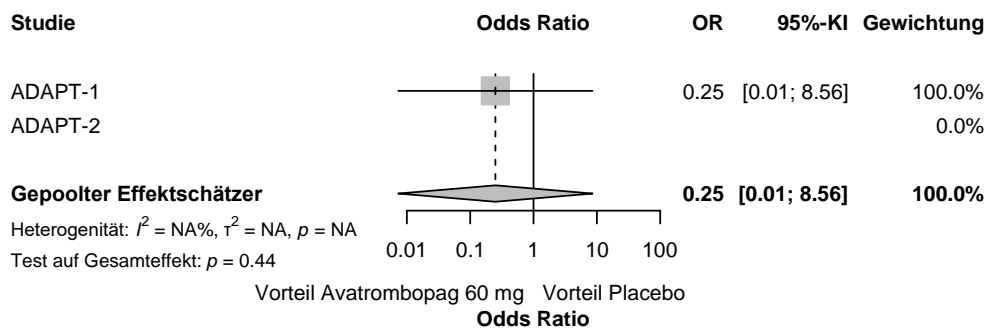
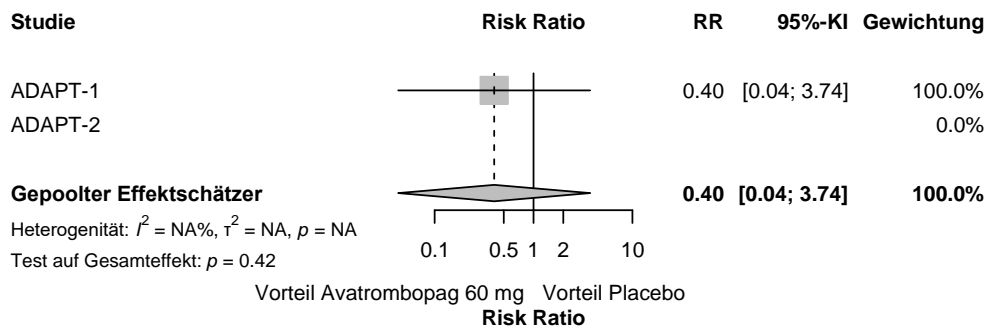
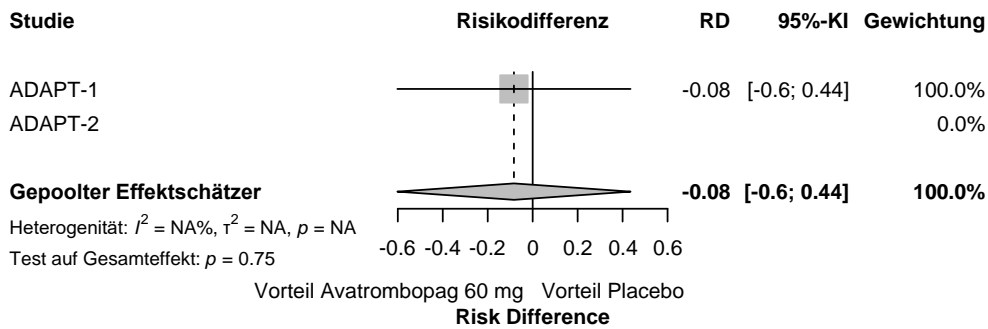
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



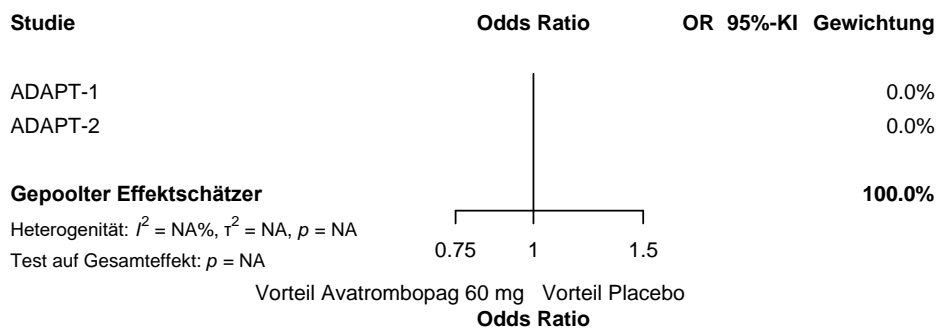
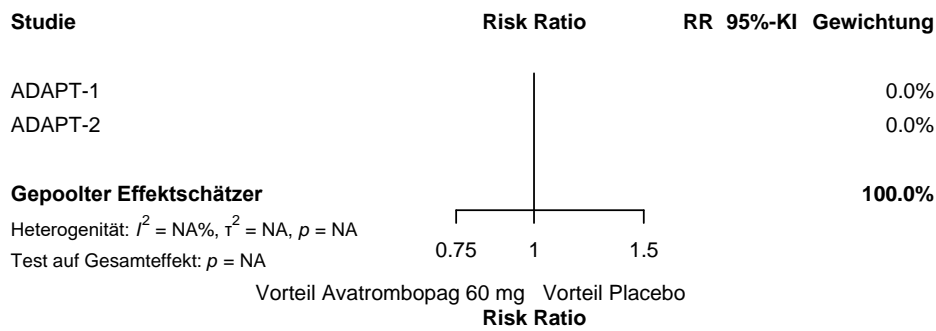
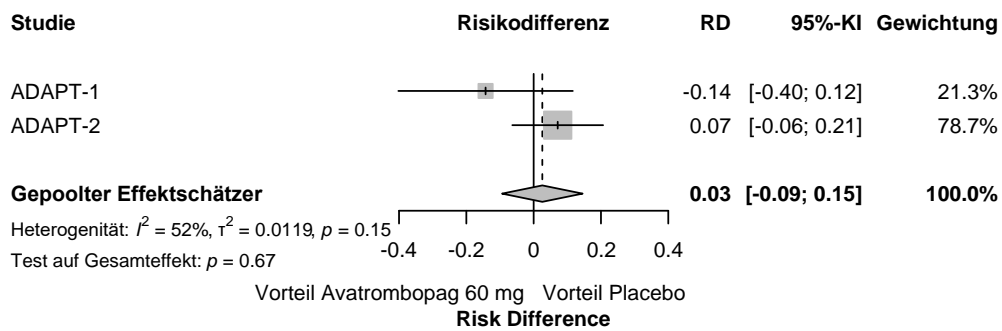
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



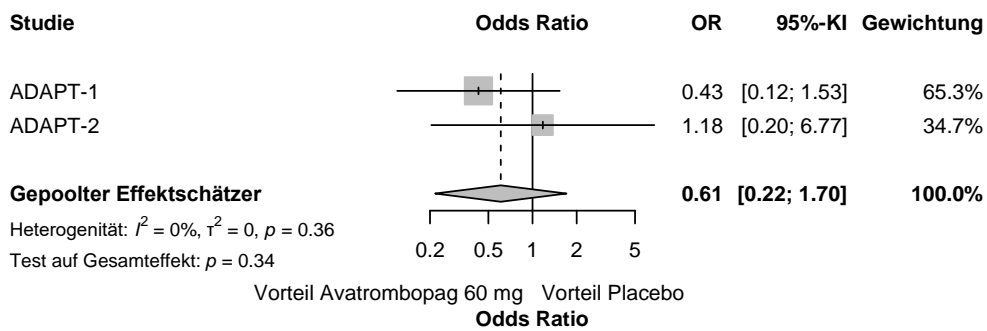
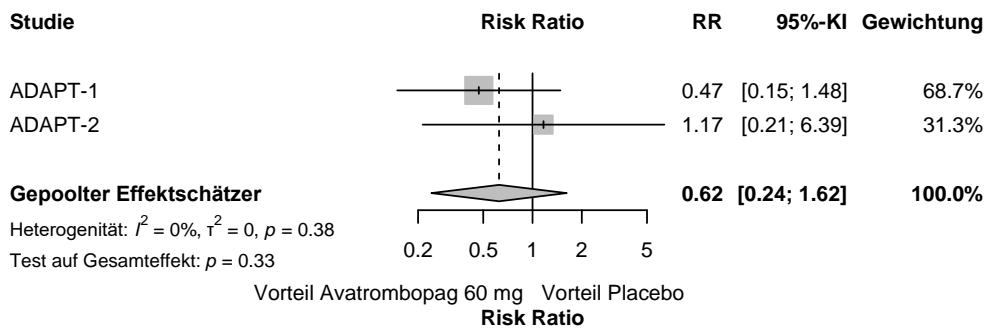
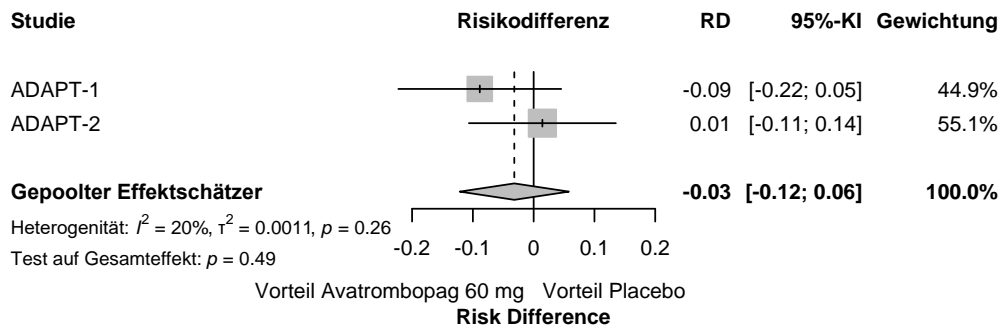
Krankheitsursache: NASH



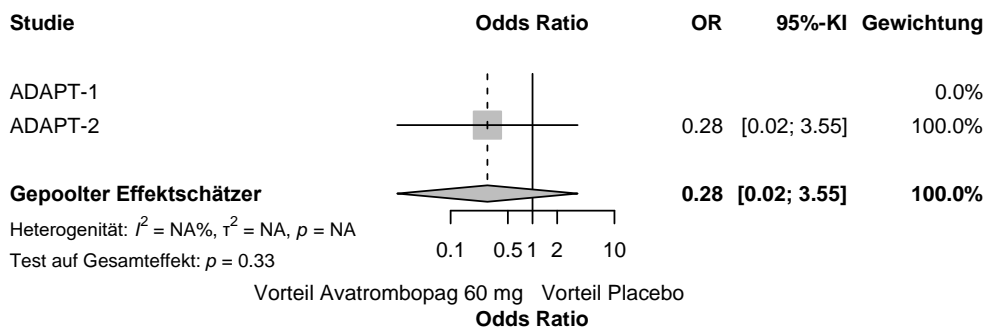
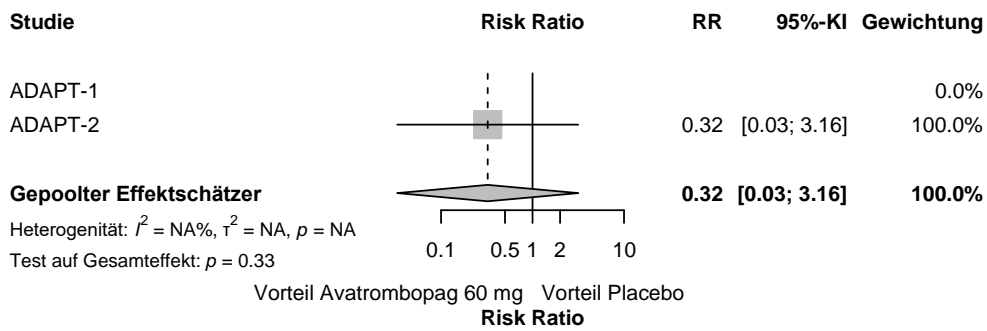
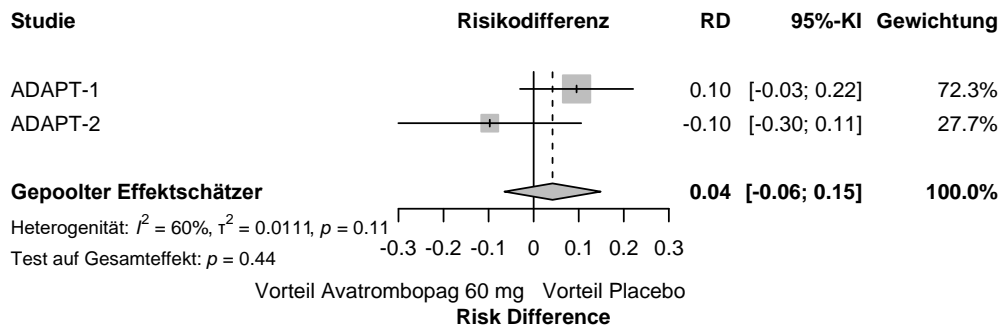
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein

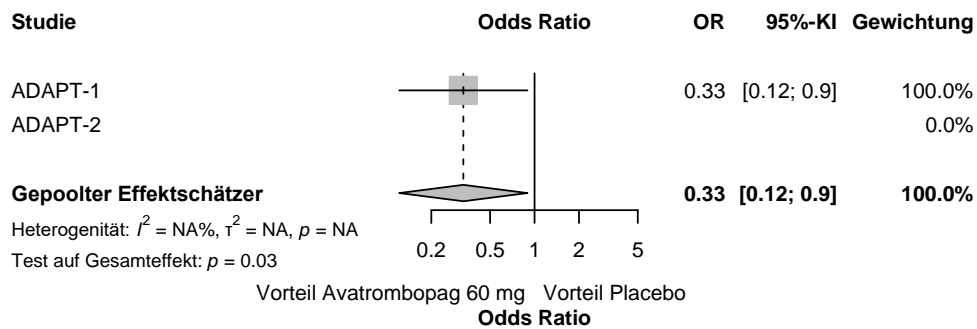
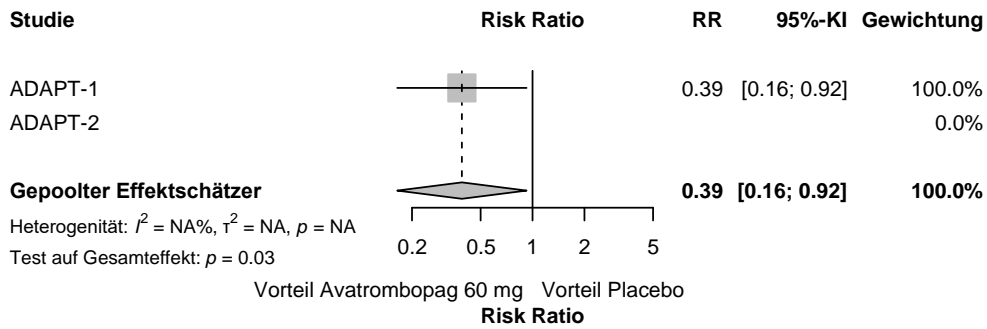
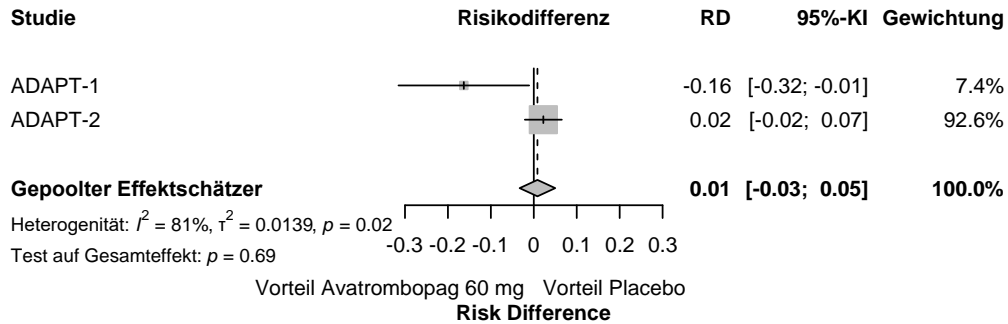


HCC-Status: ja

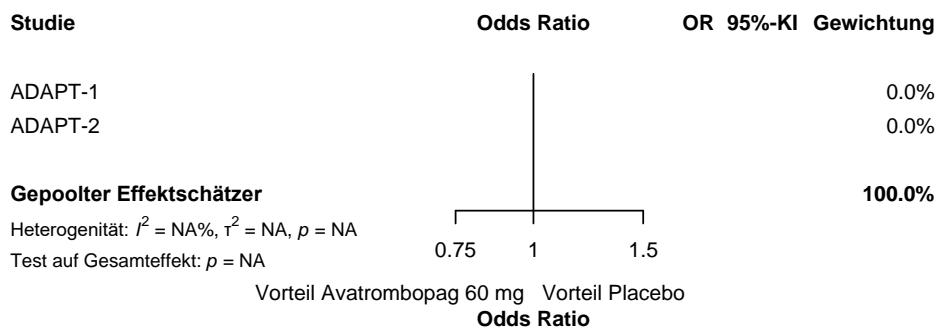
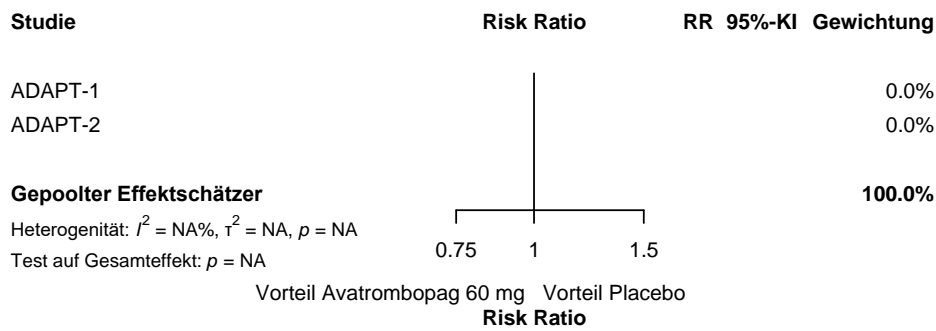
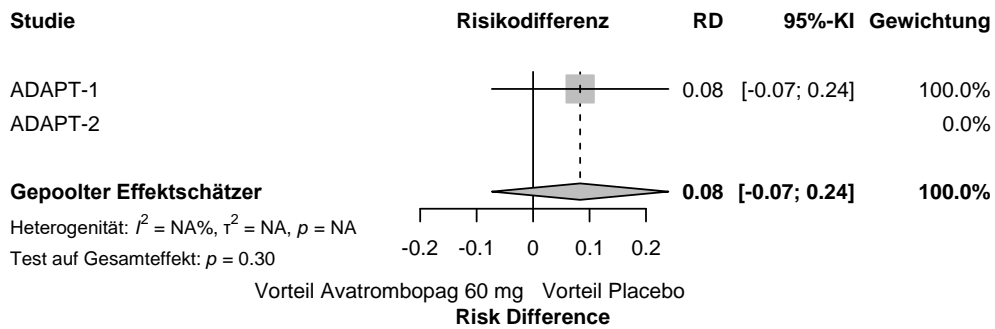


4.13.1.6 SUE – Gesamtraten

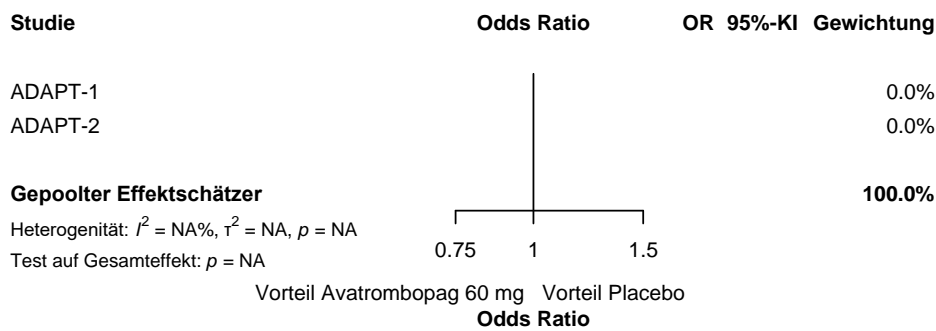
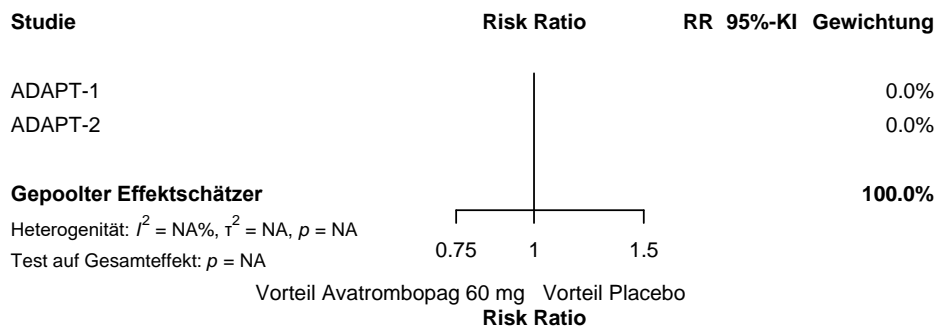
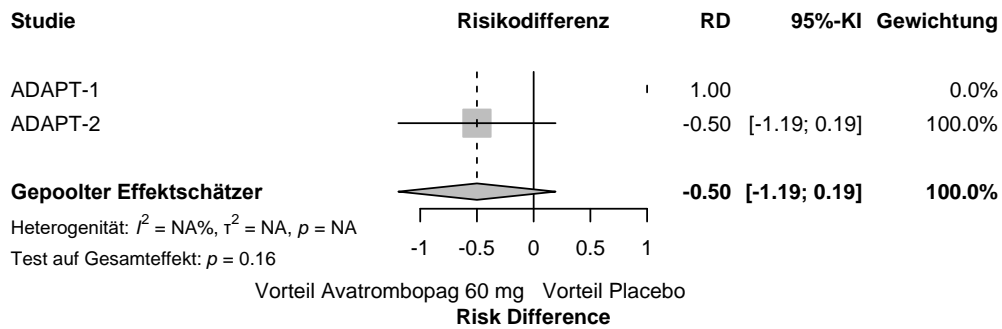
Alter: < 65 Jahre



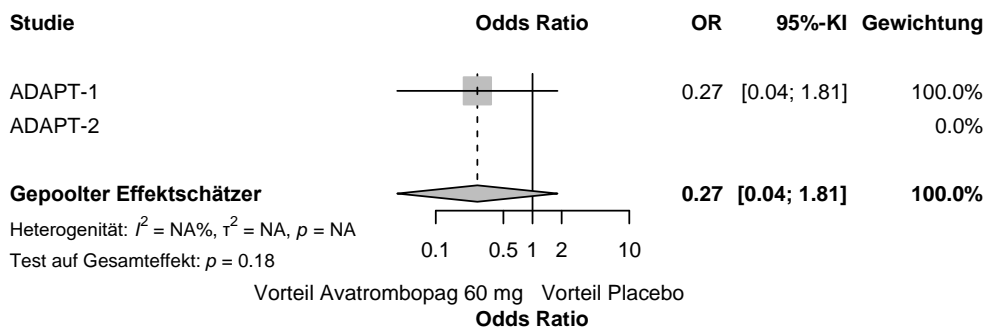
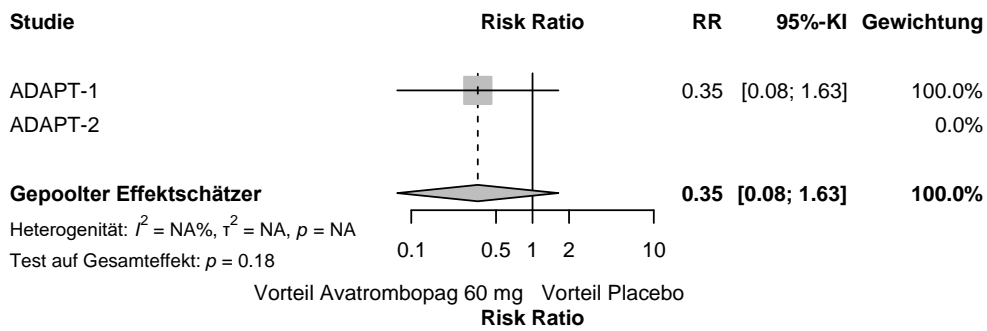
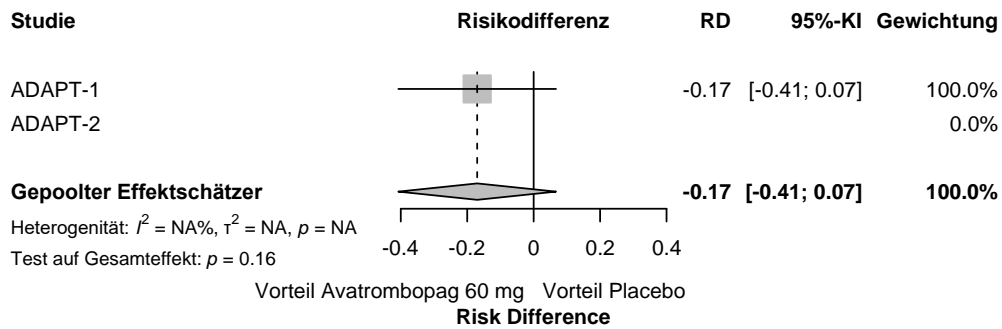
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



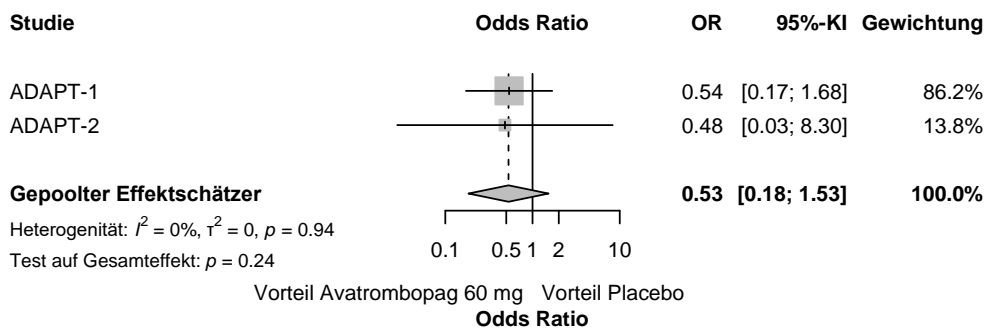
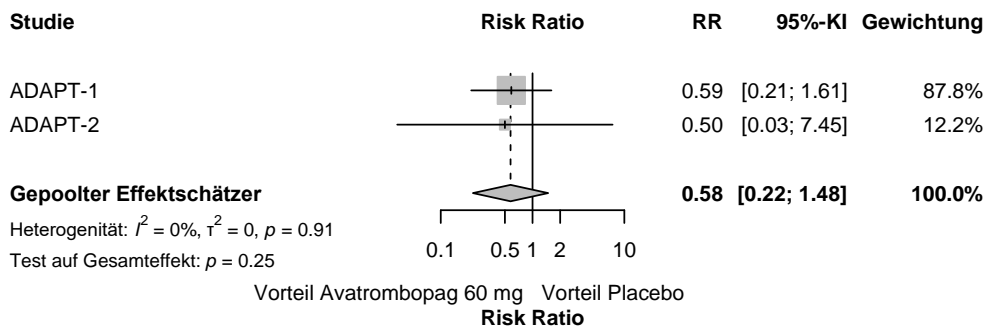
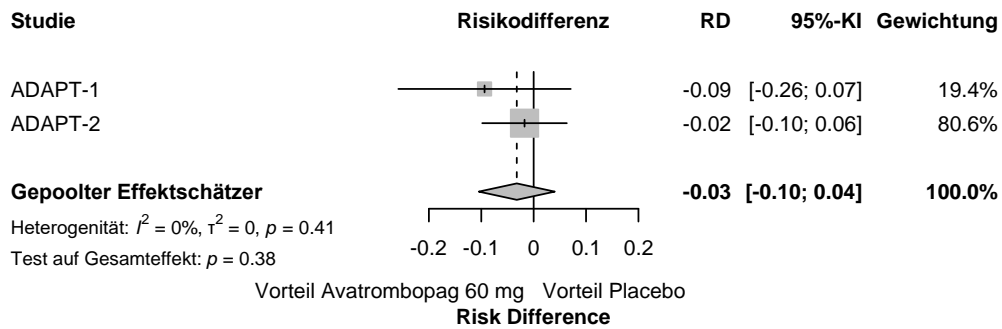
Alter: ≥ 75 Jahre



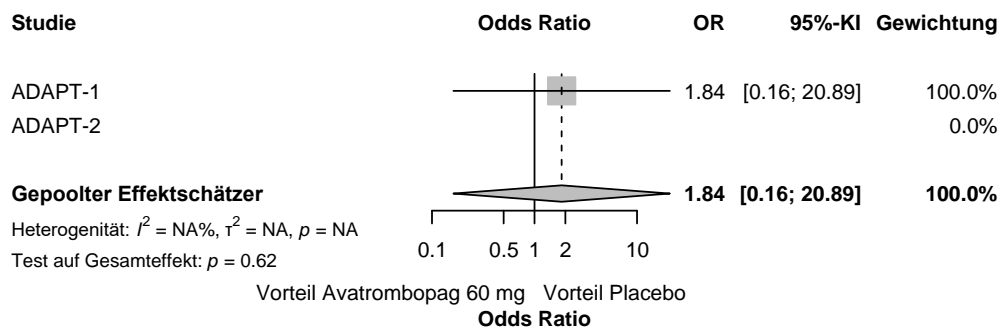
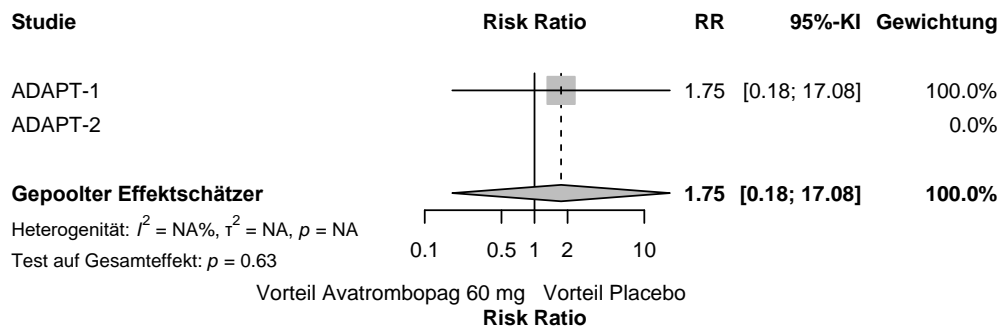
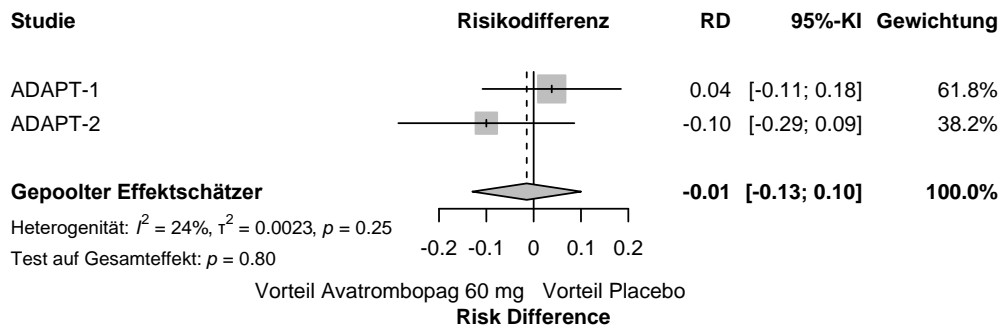
Geschlecht: weiblich



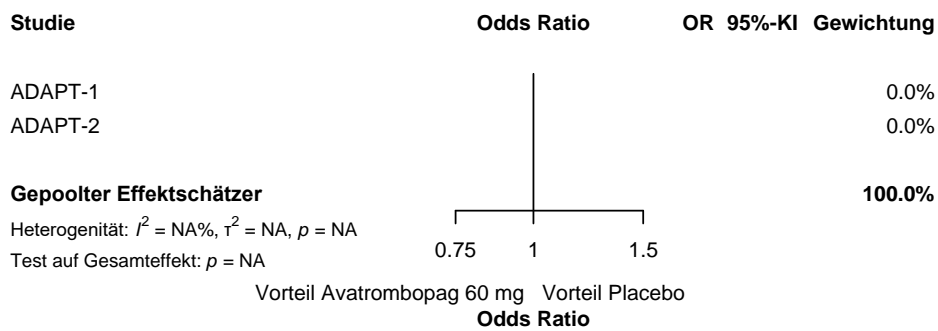
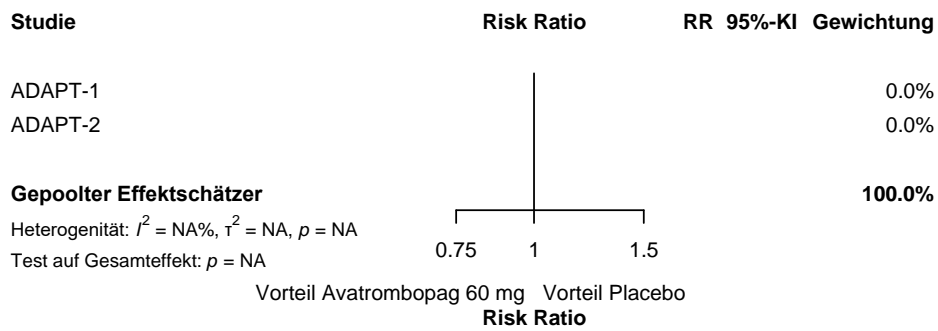
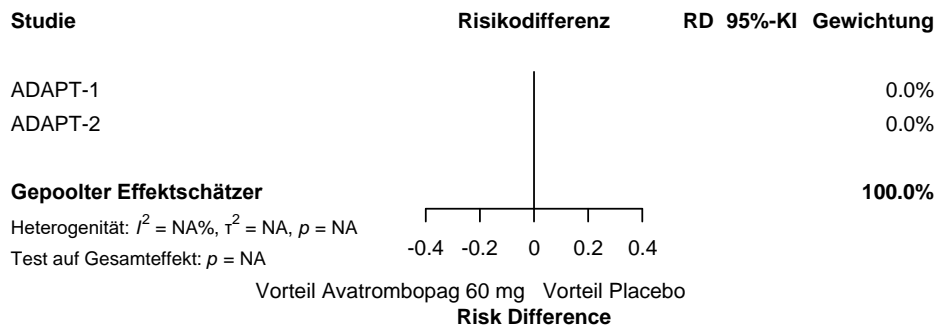
Geschlecht: männlich



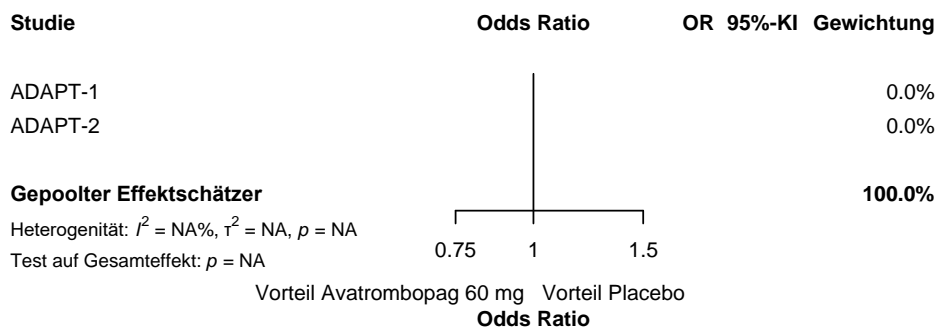
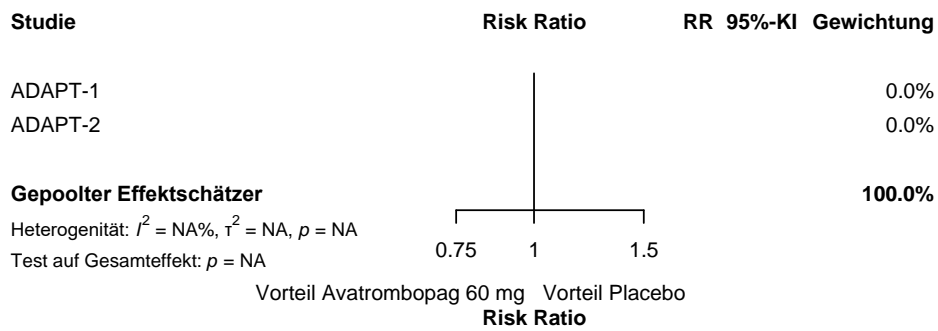
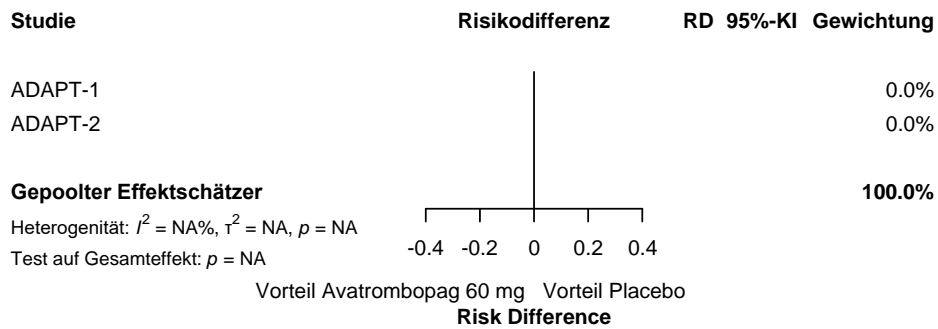
Ethnie: asiatisch



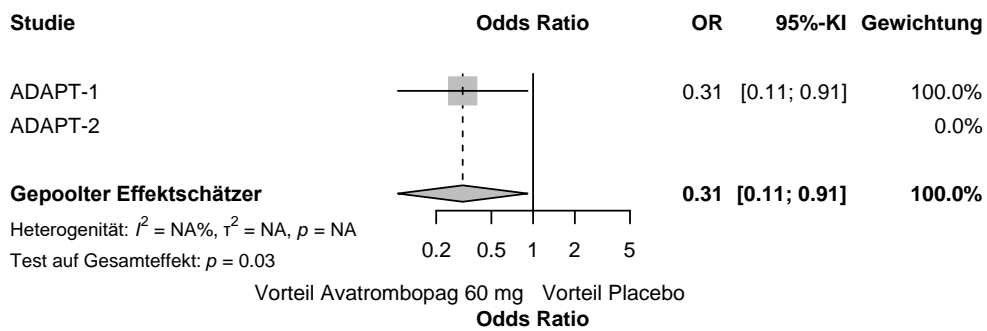
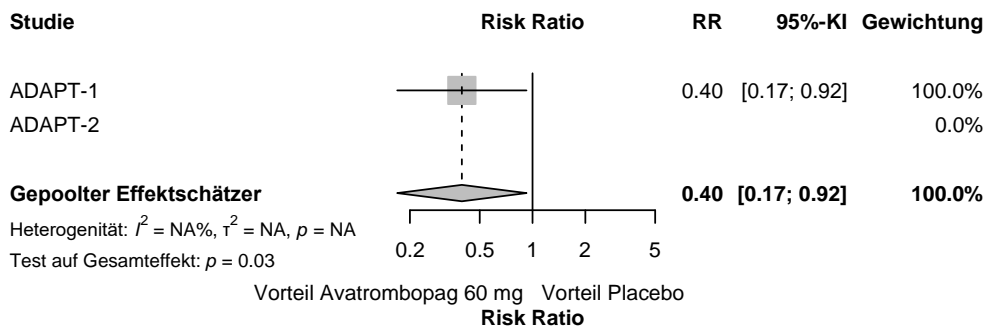
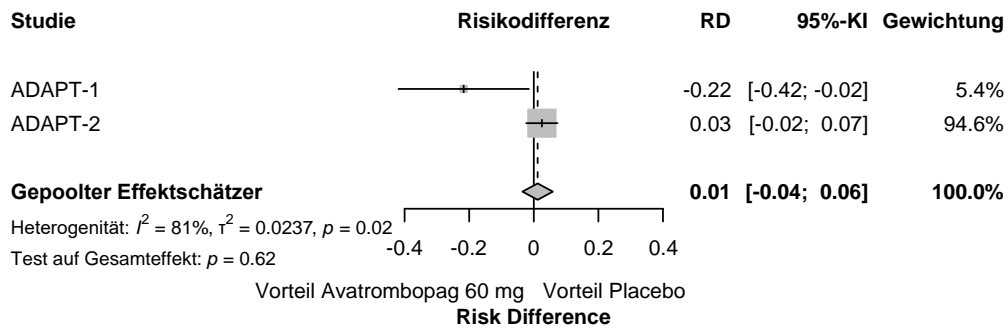
Ethnie: schwarz



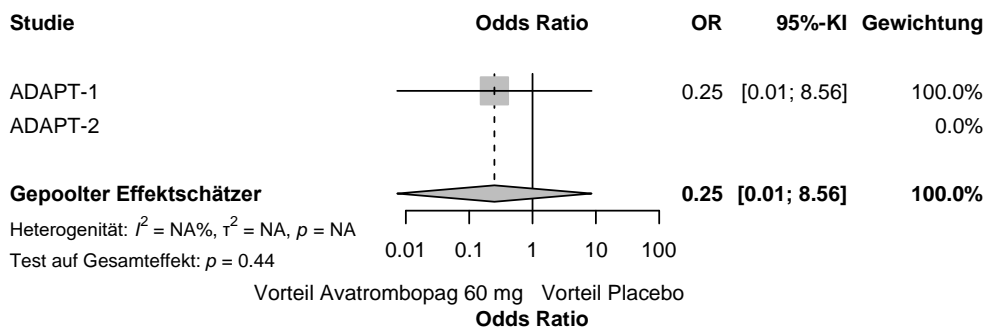
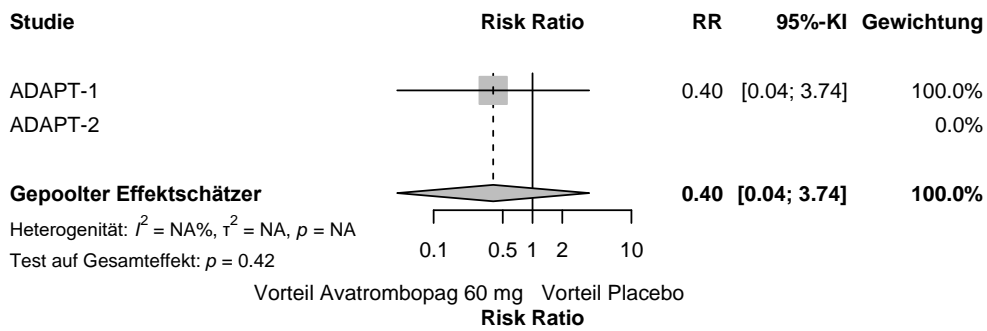
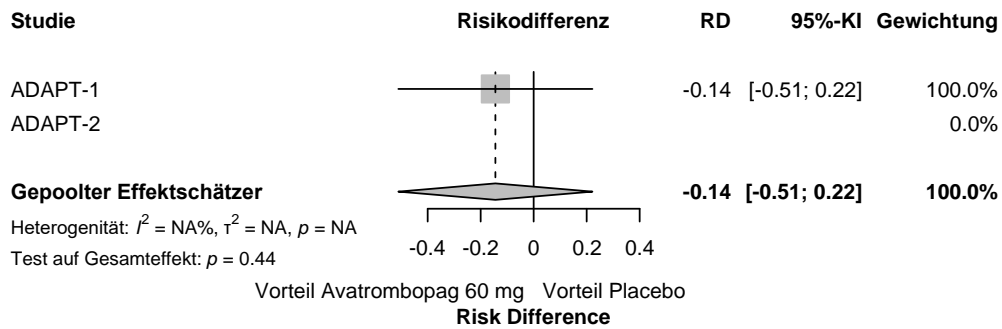
Ethnie: andere



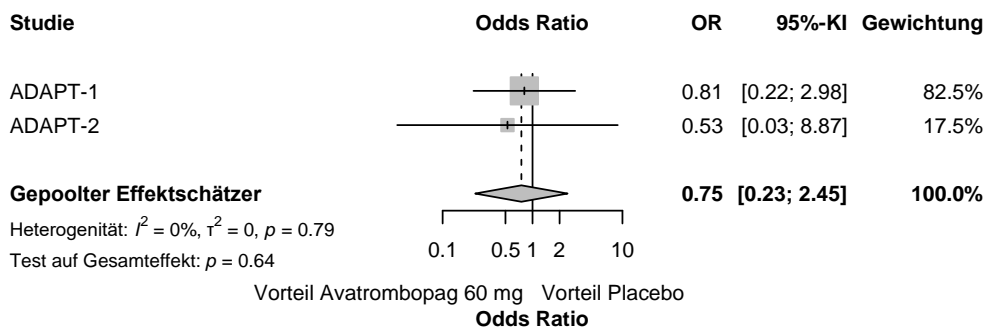
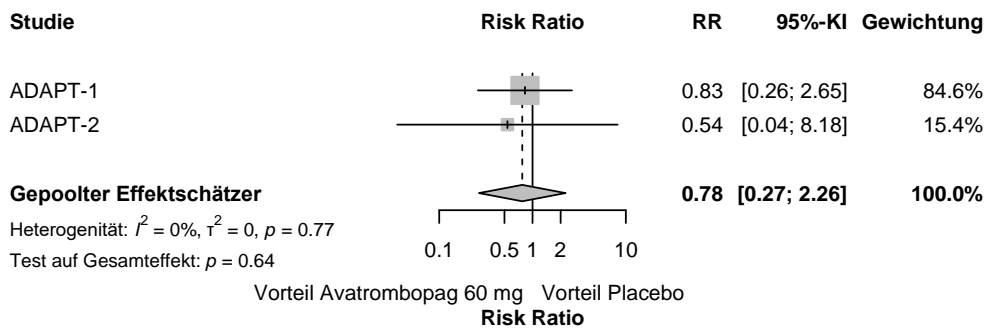
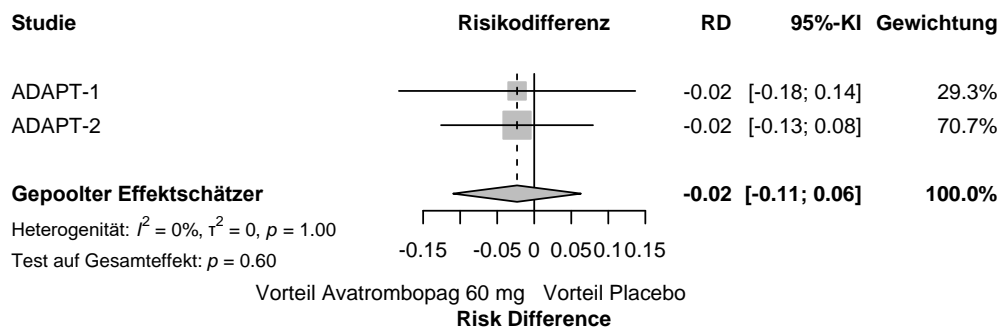
Ethnie: weiß



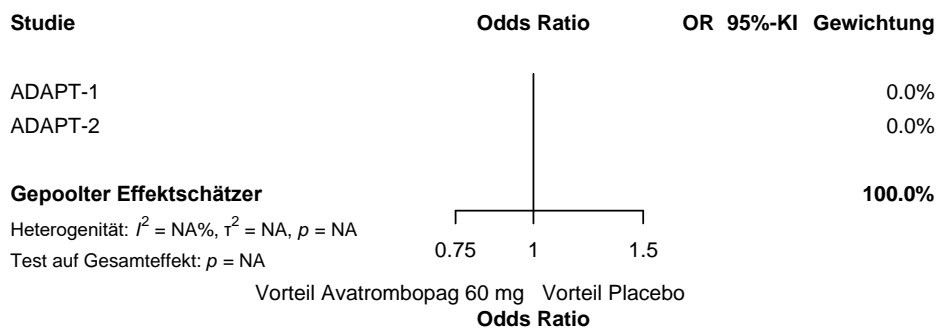
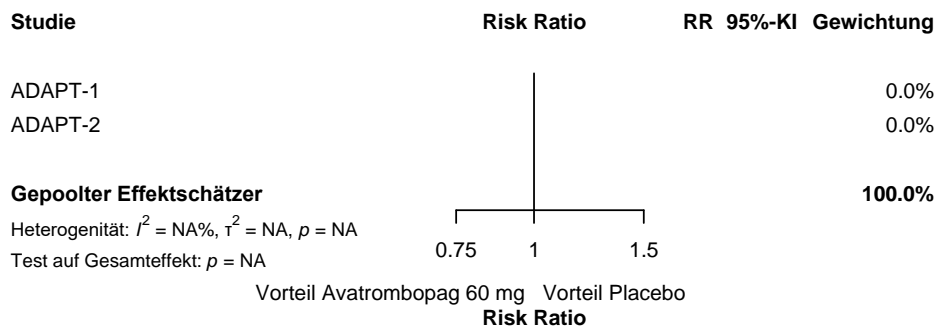
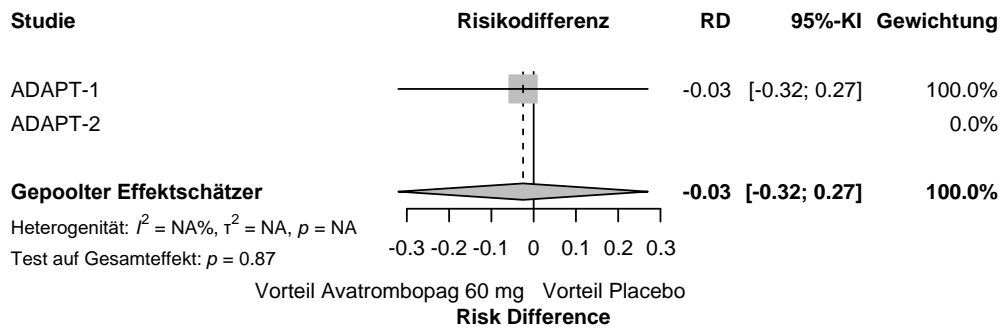
Blutungsrisiko: hoch



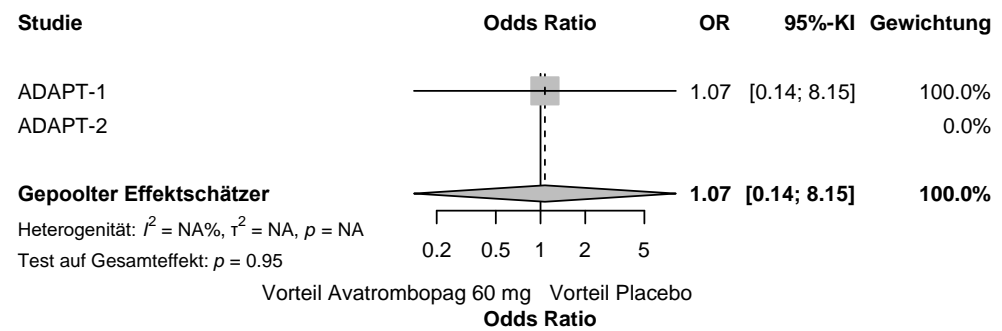
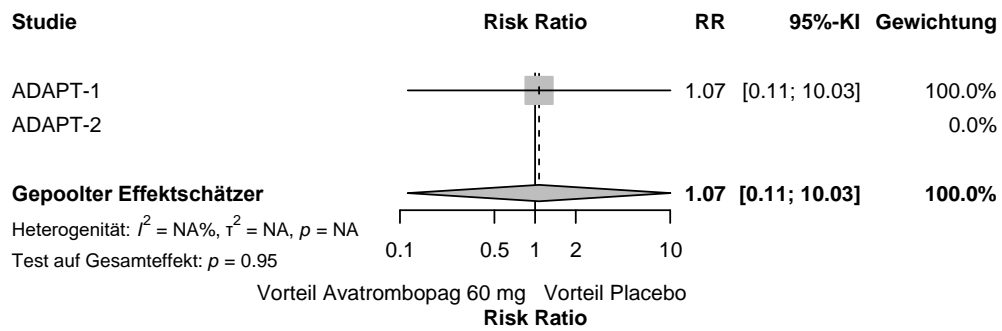
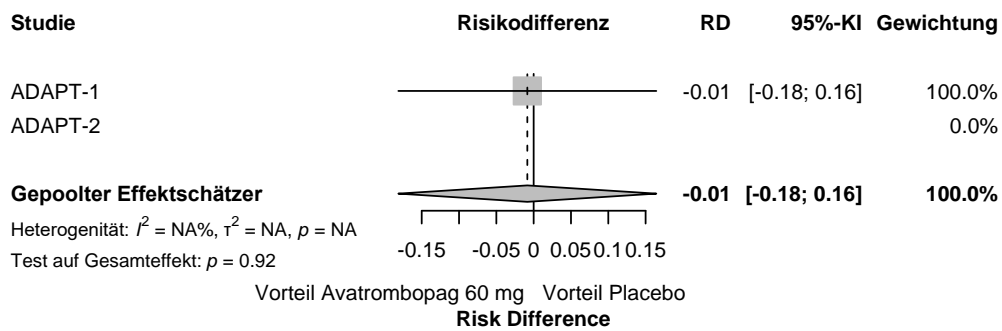
Blutungsrisiko: niedrig



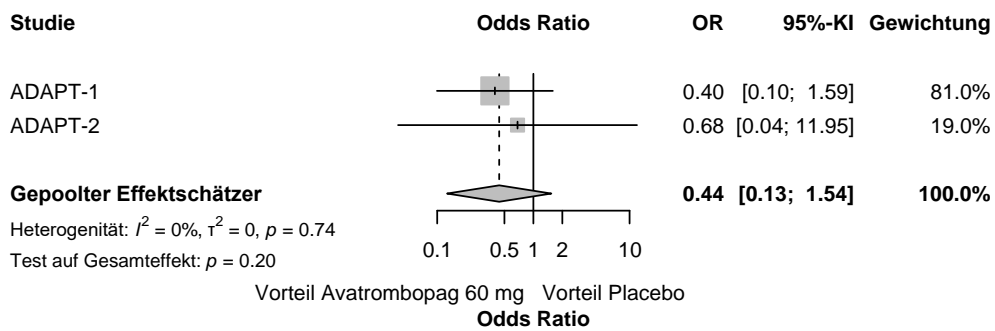
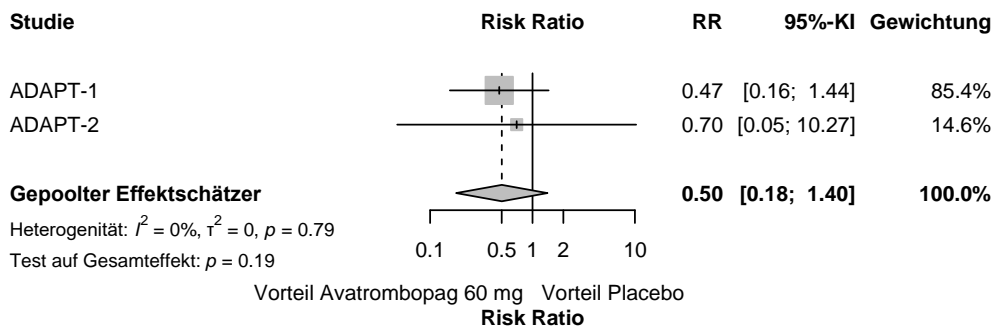
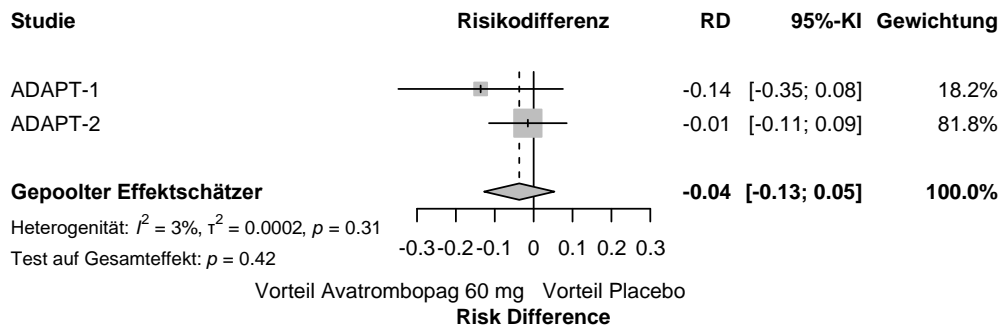
Blutungsrisiko: mittel



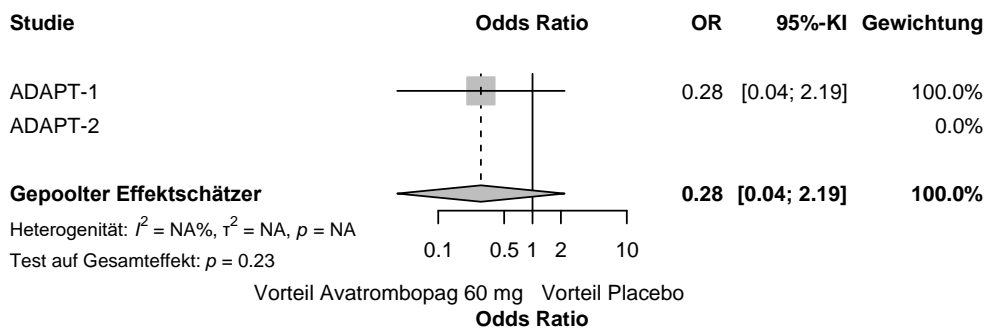
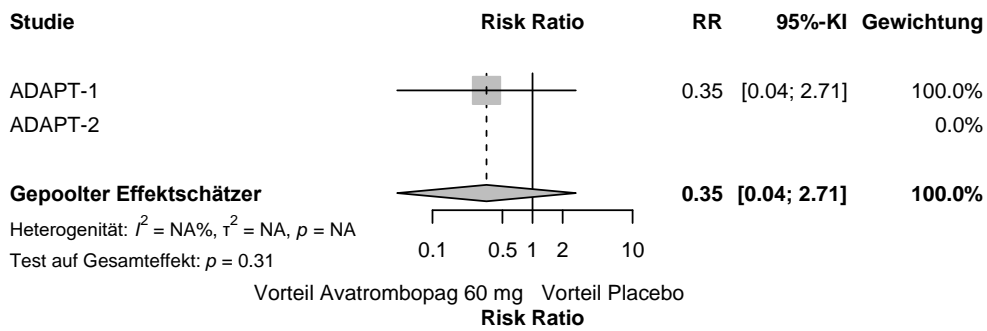
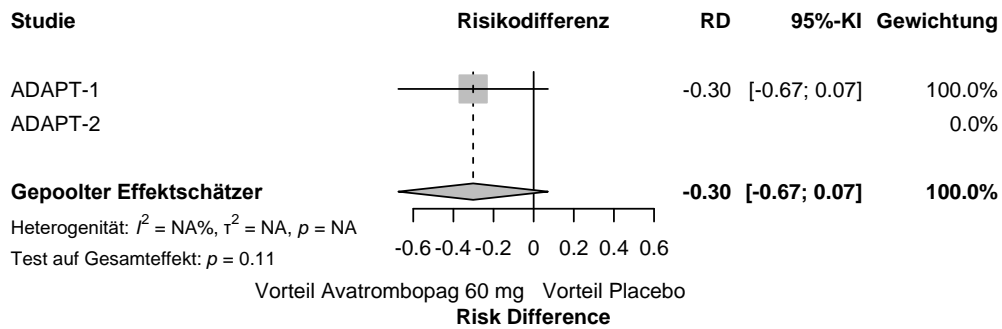
MELD-Score: < 10



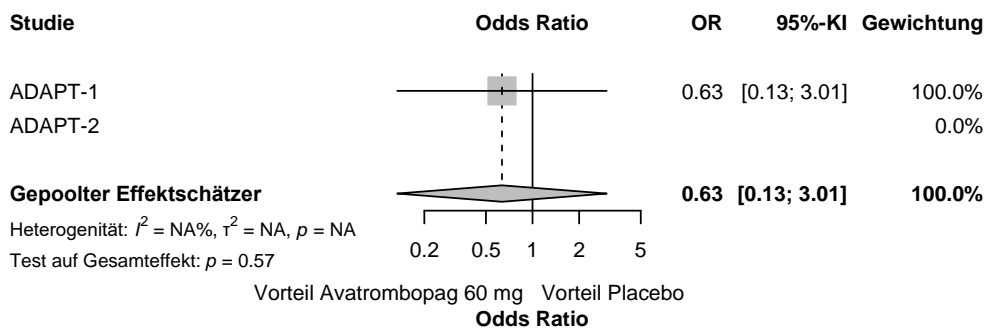
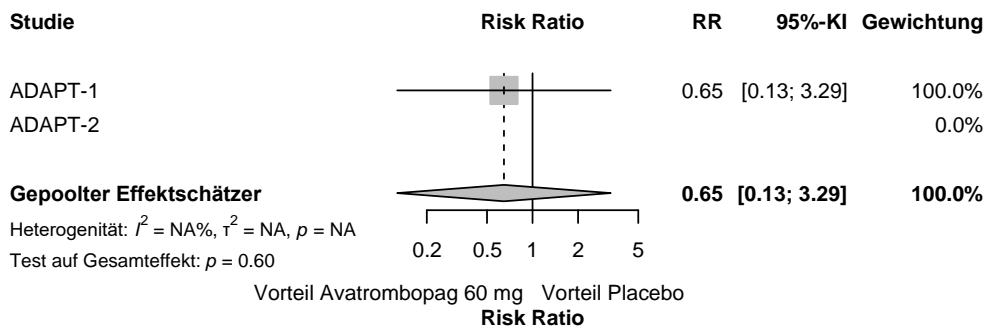
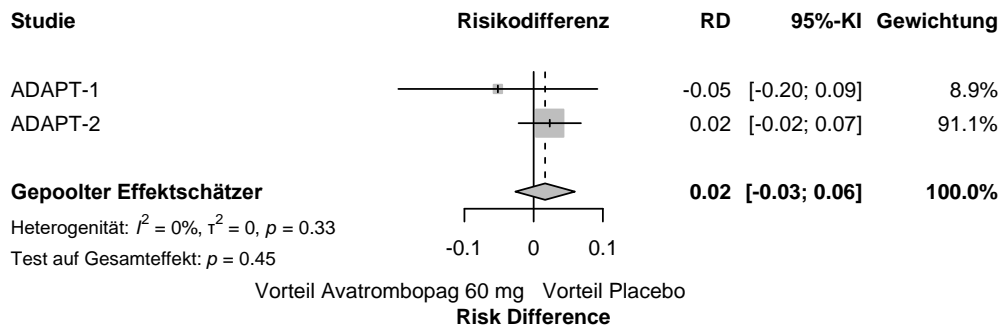
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



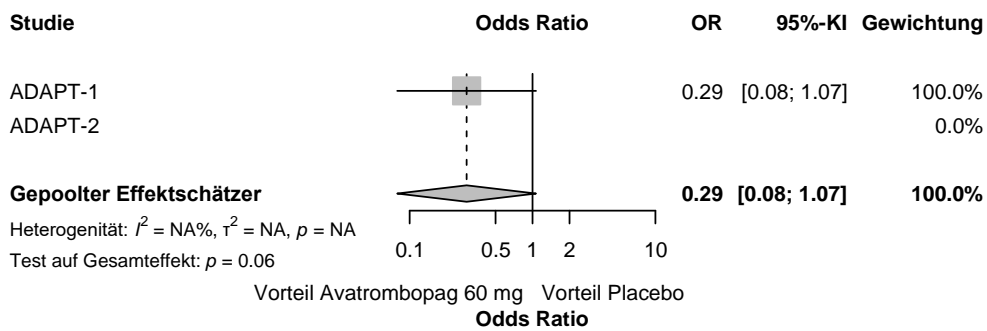
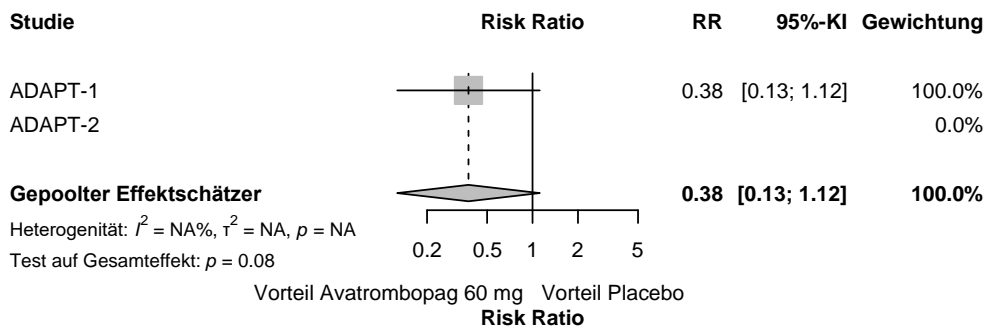
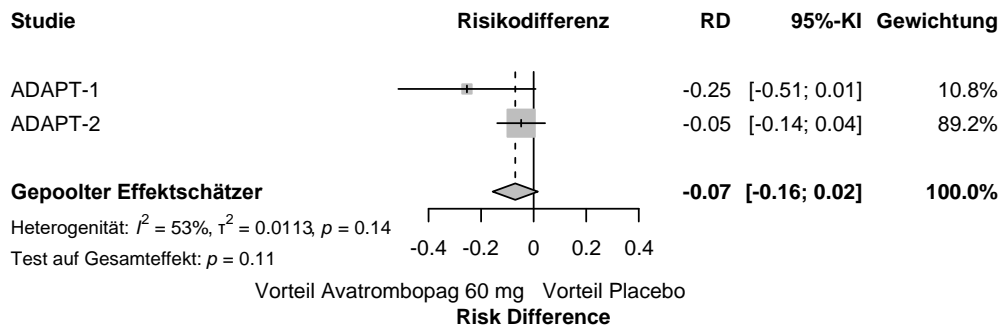
MELD-Score: > 14



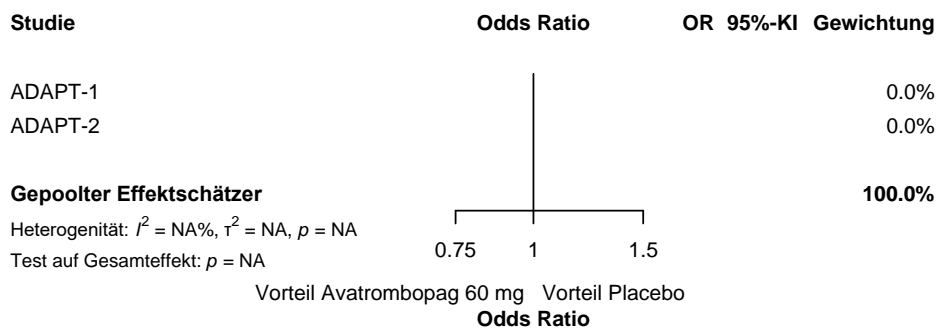
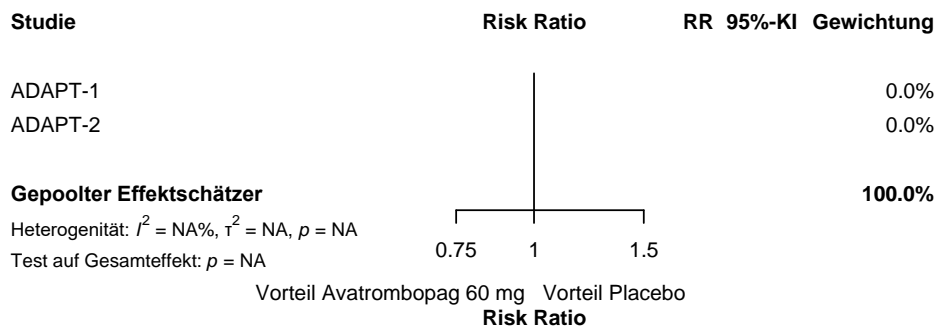
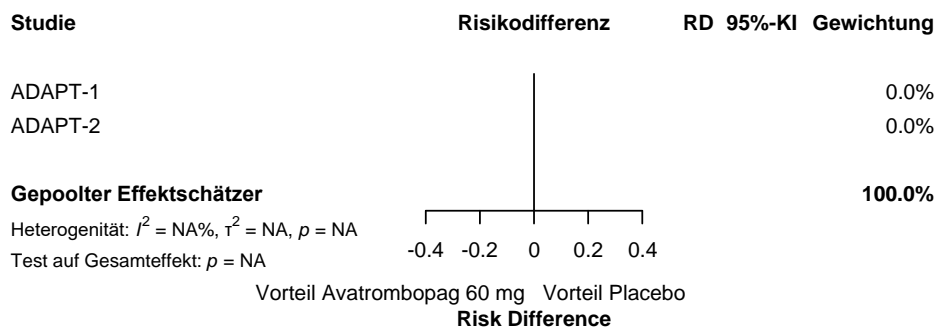
CTP-Stadium: A



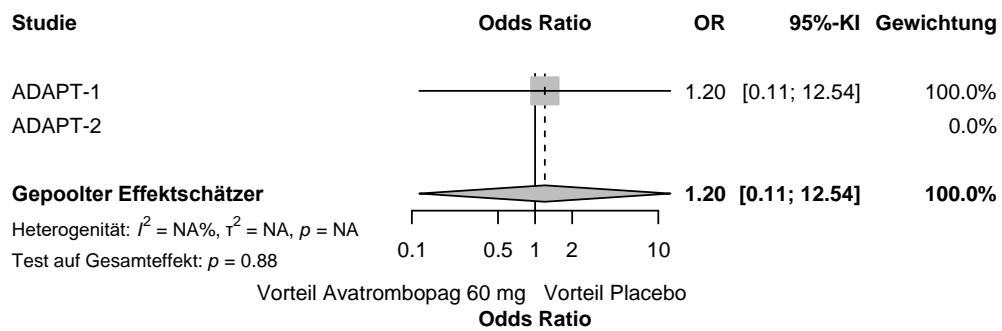
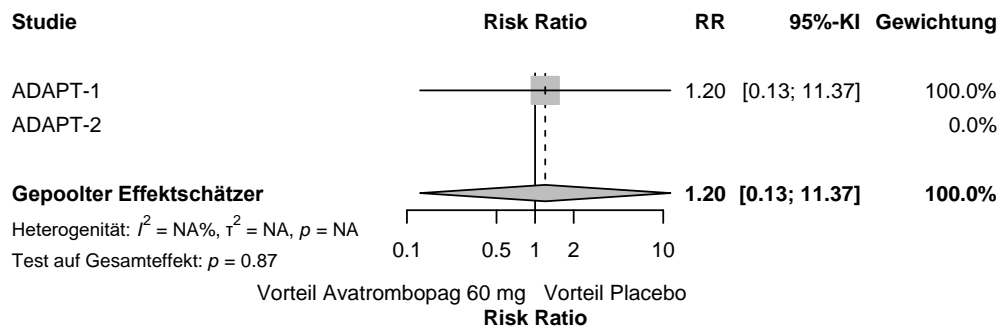
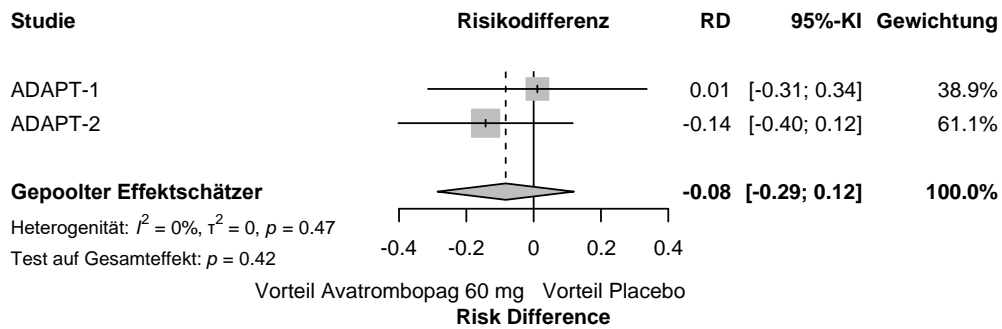
CTP-Stadium: B



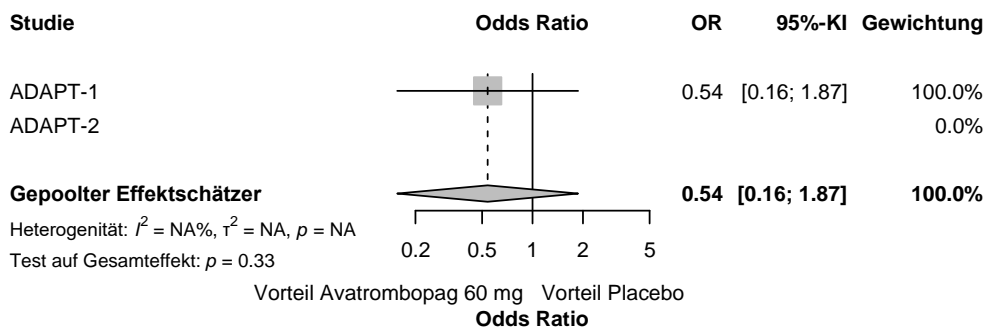
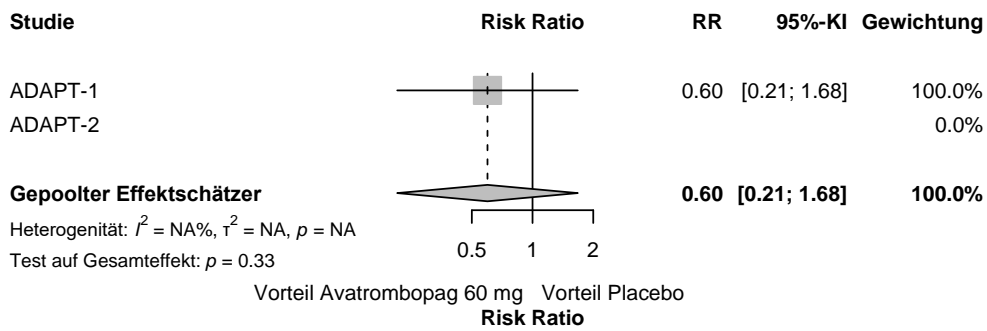
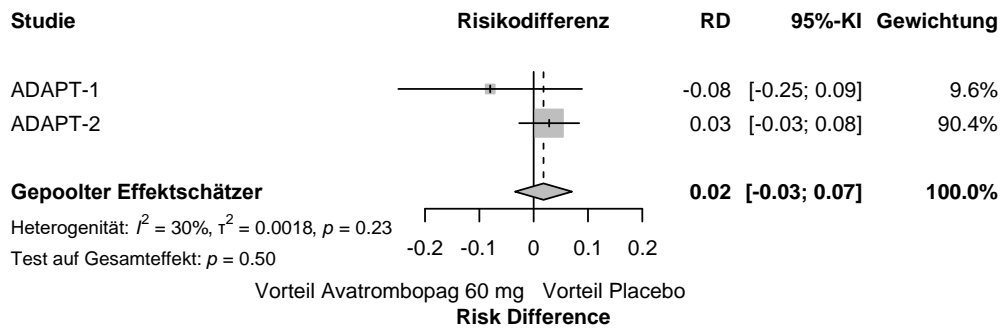
CTP-Stadium: C



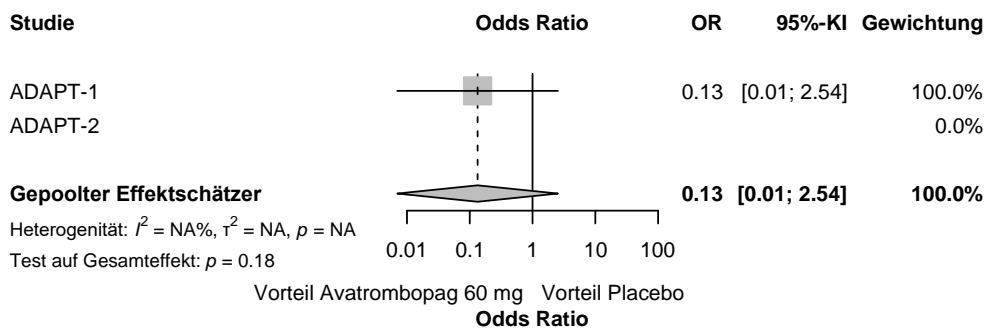
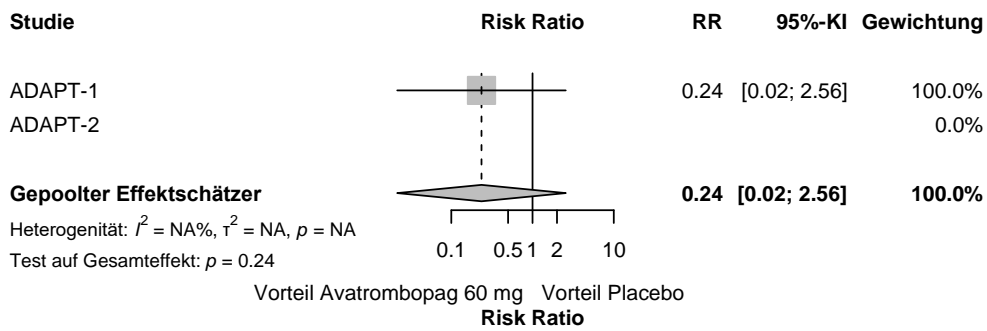
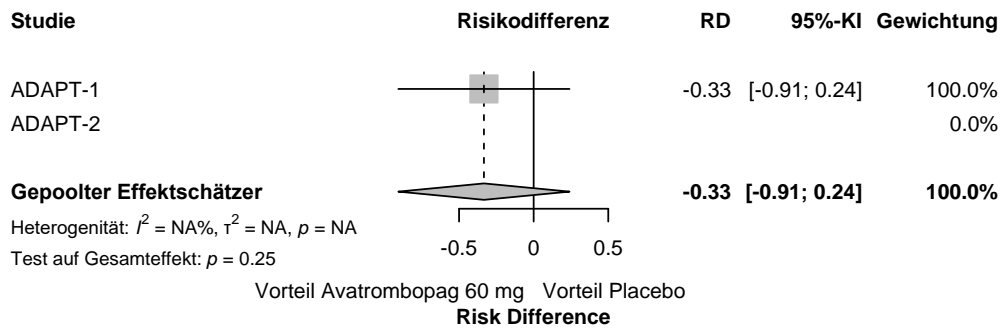
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



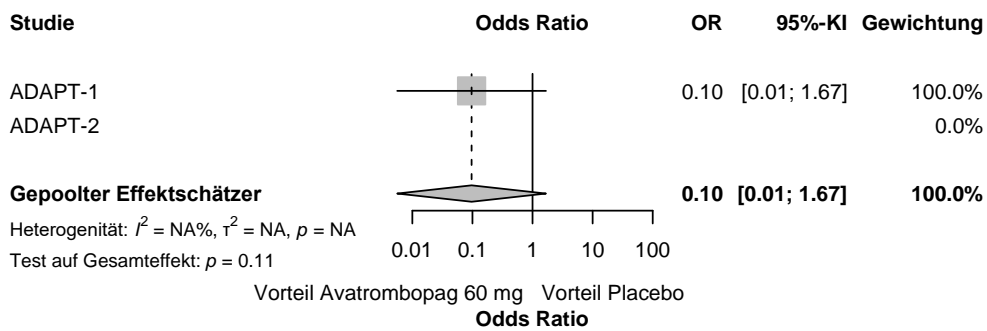
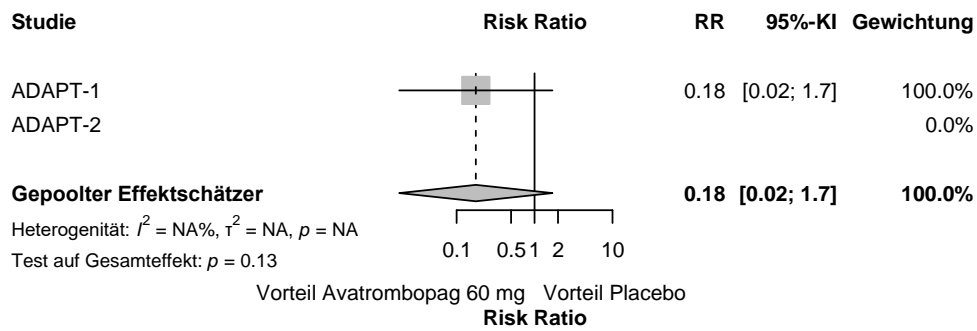
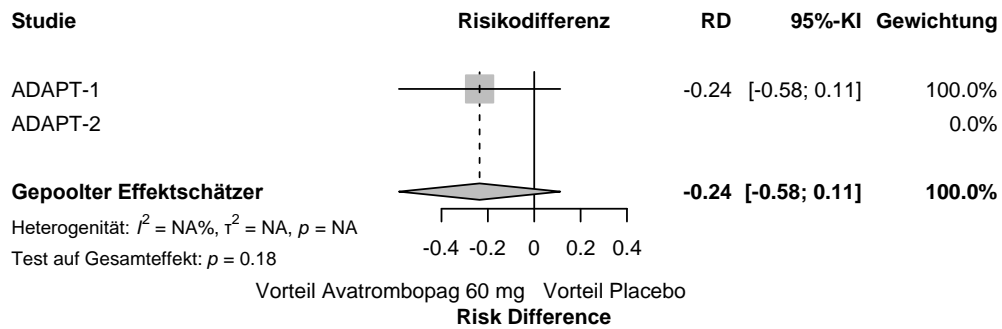
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



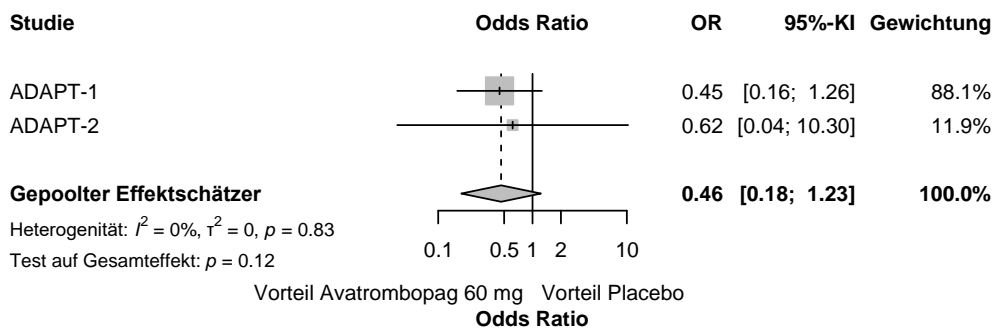
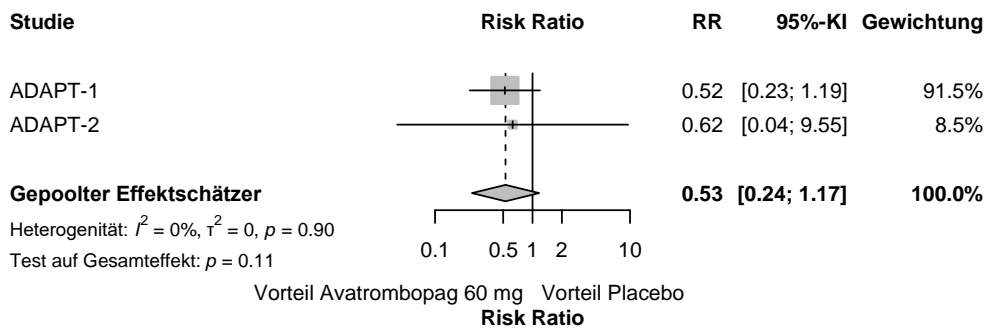
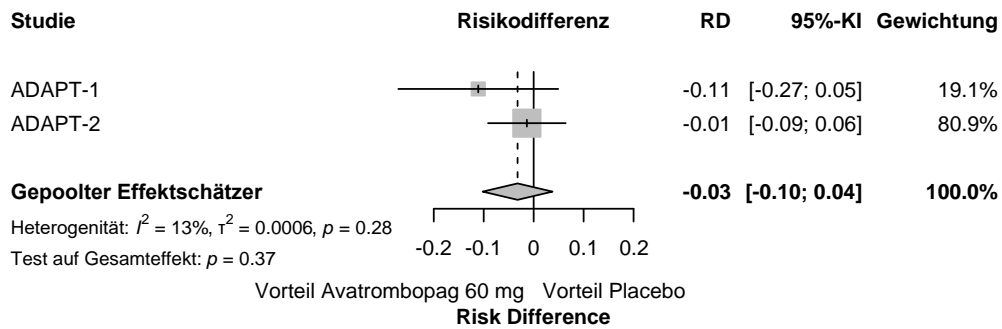
Krankheitsursache: NASH



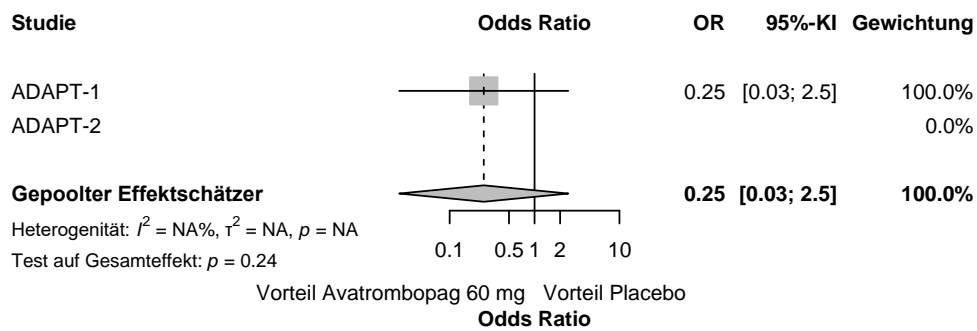
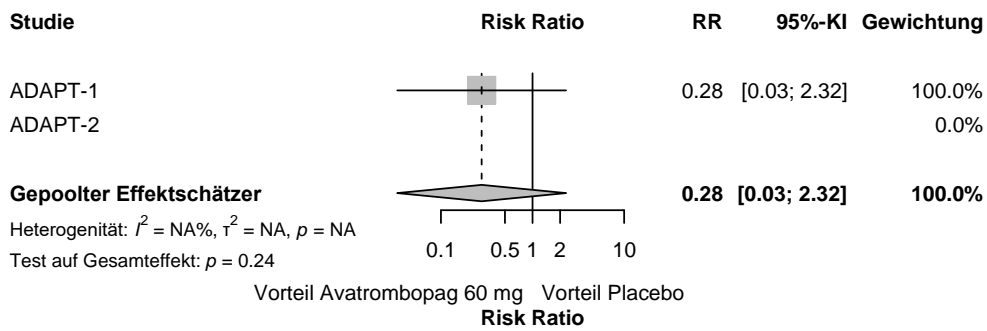
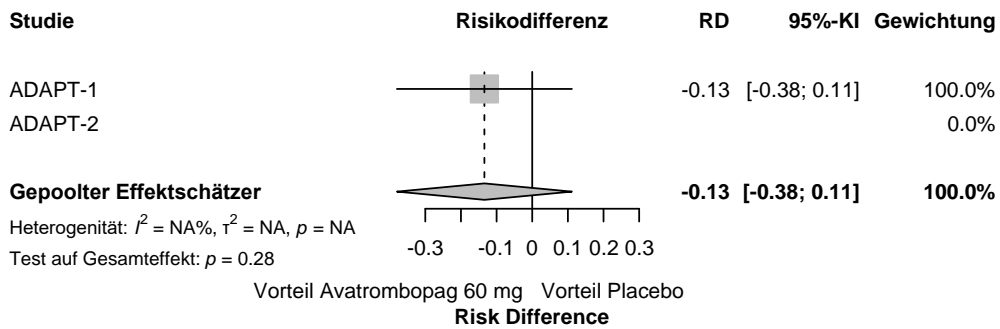
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein

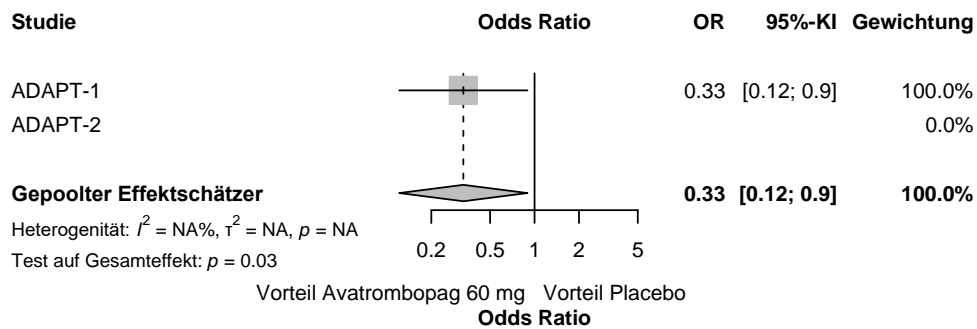
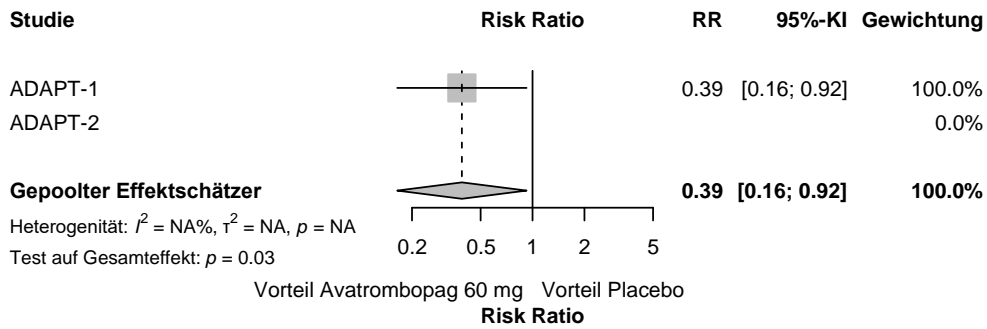
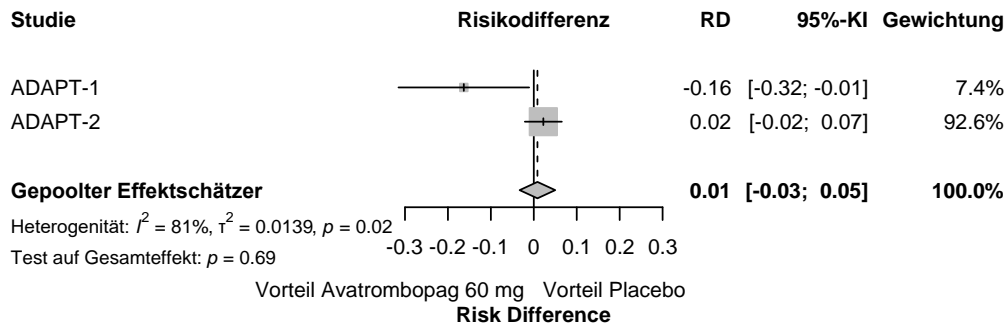


HCC-Status: ja

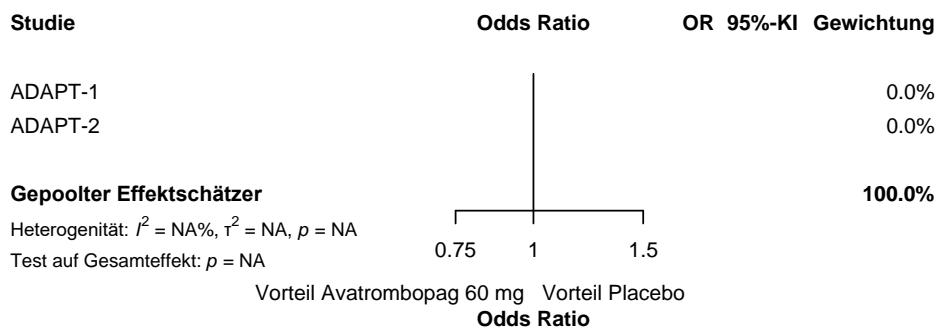
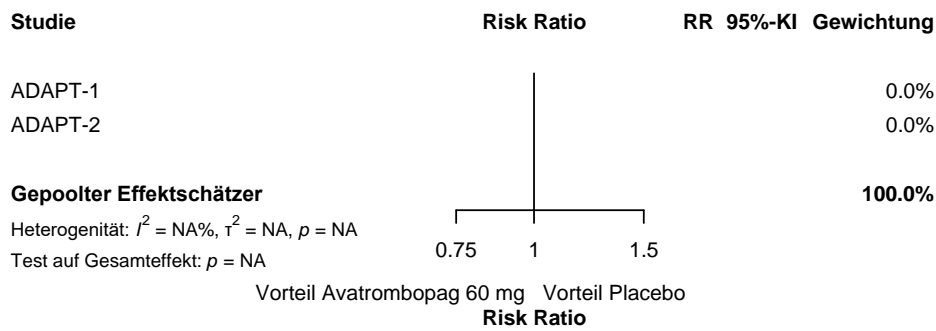
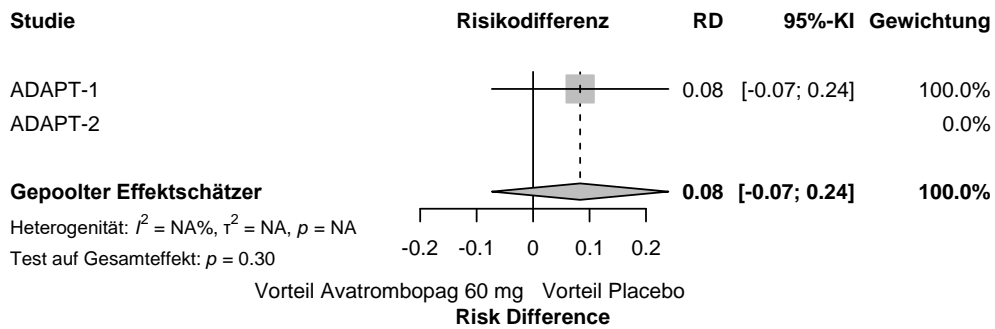


4.13.1.7 SUE – ohne Todesfälle

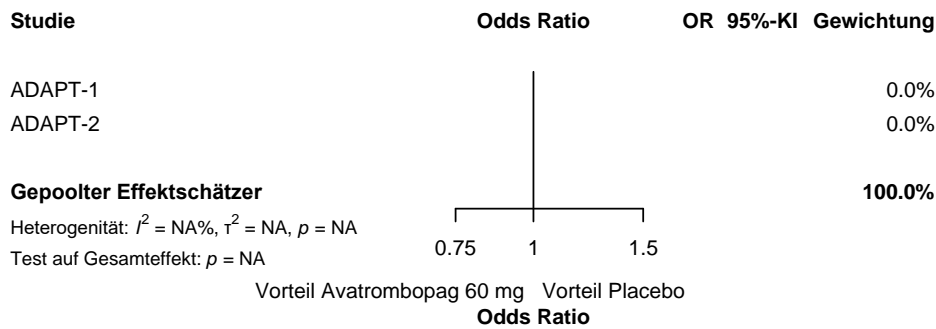
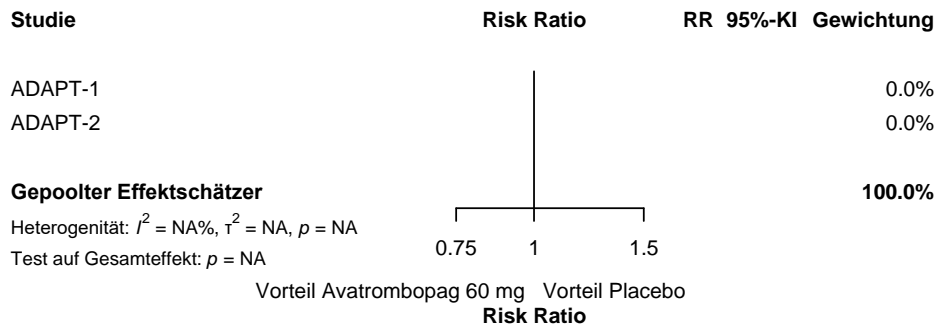
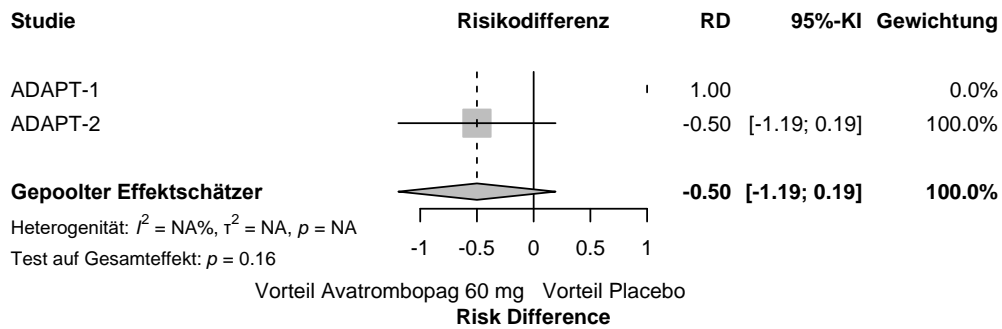
Alter: < 65 Jahre



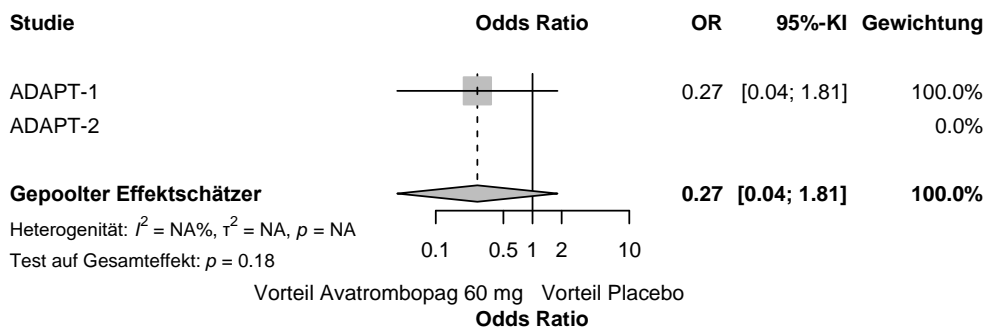
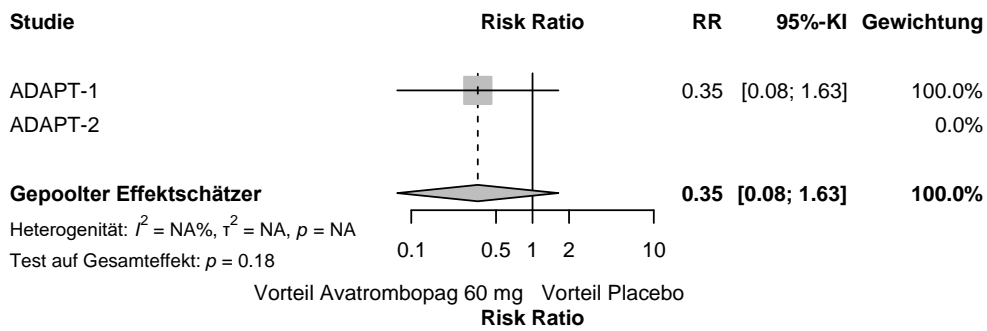
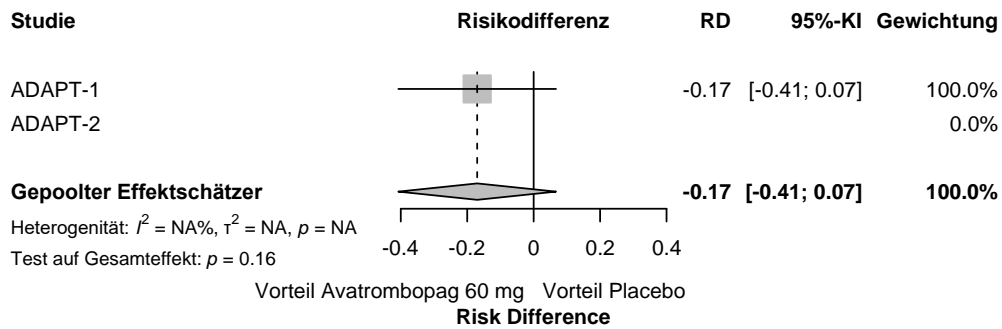
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



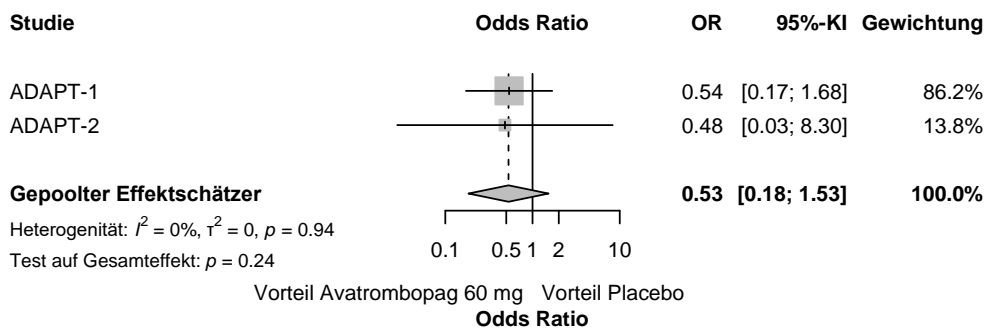
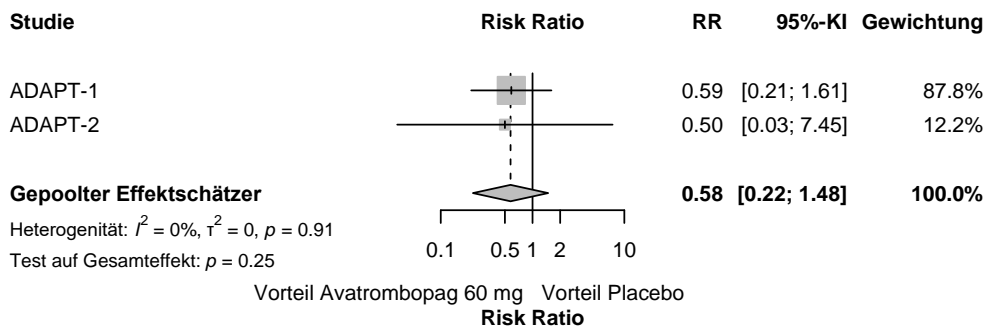
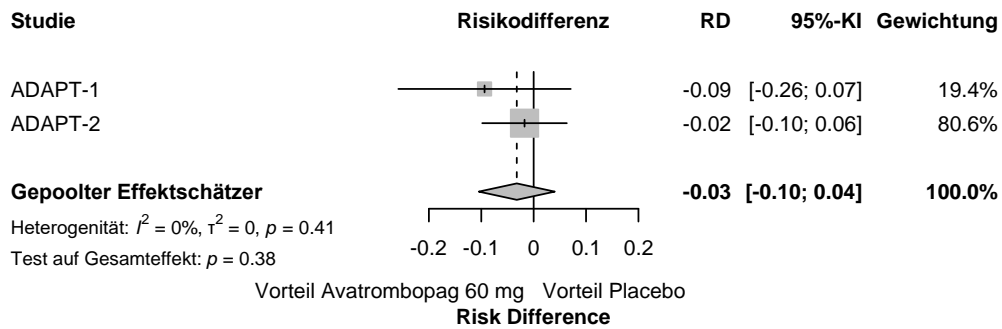
Alter: ≥ 75 Jahre



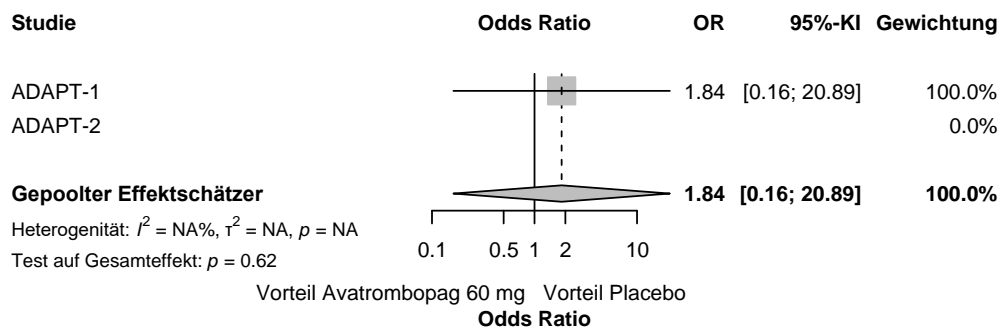
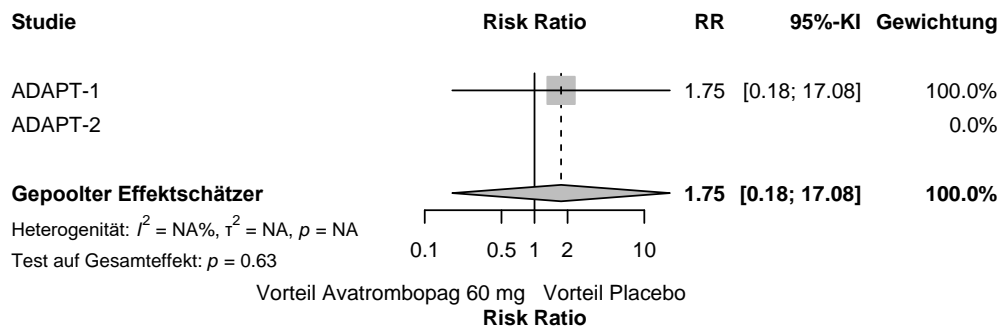
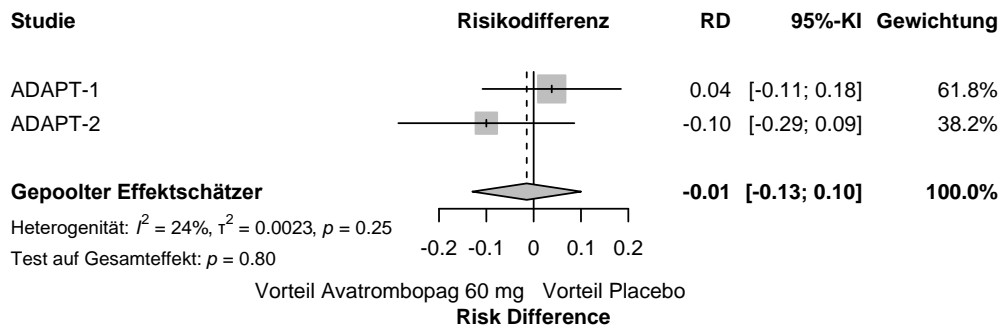
Geschlecht: weiblich



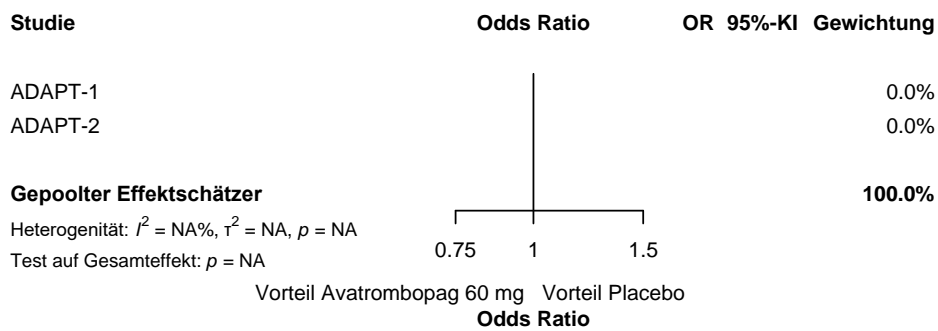
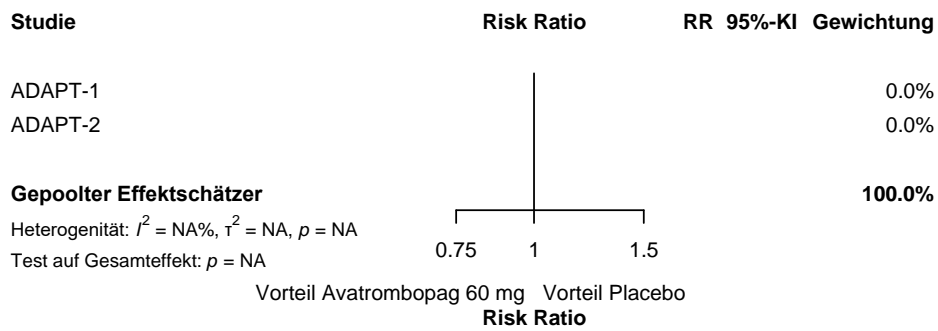
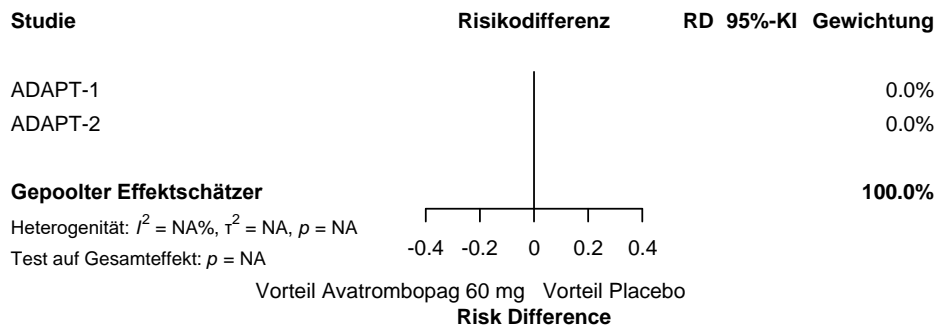
Geschlecht: männlich



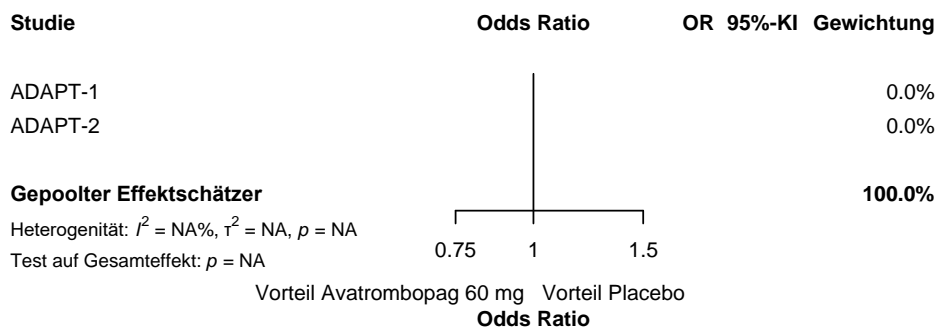
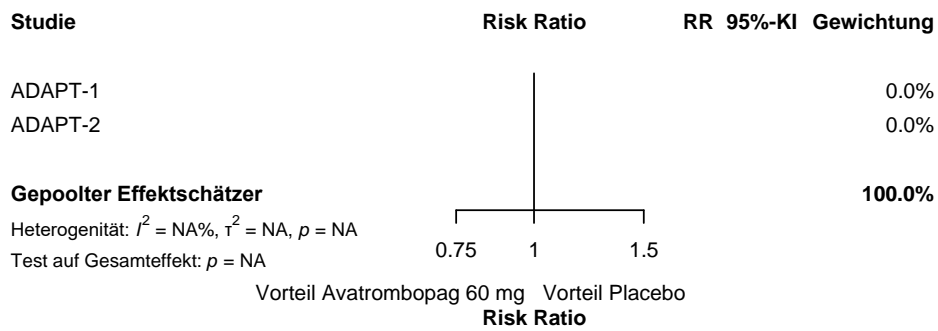
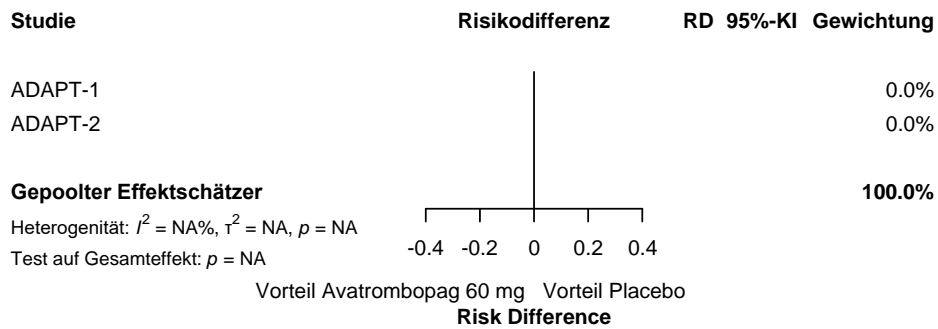
Ethnie: asiatisch



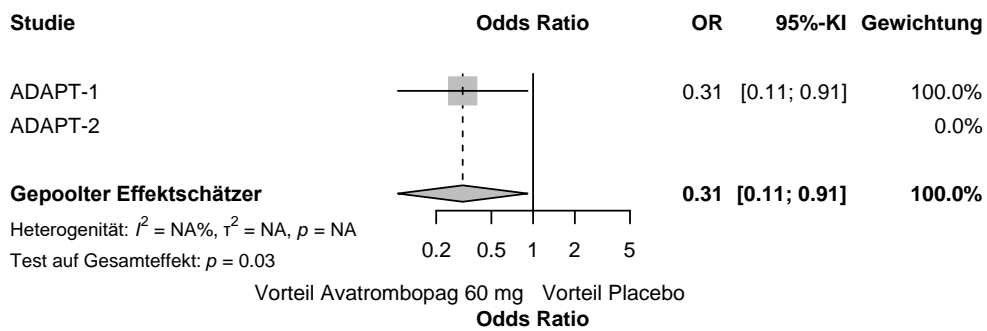
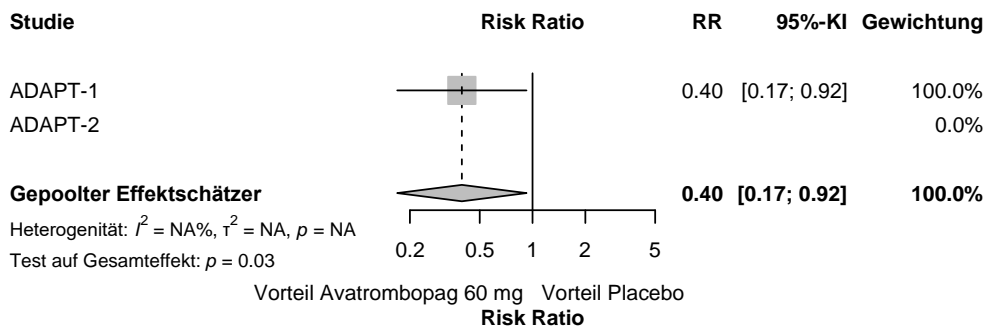
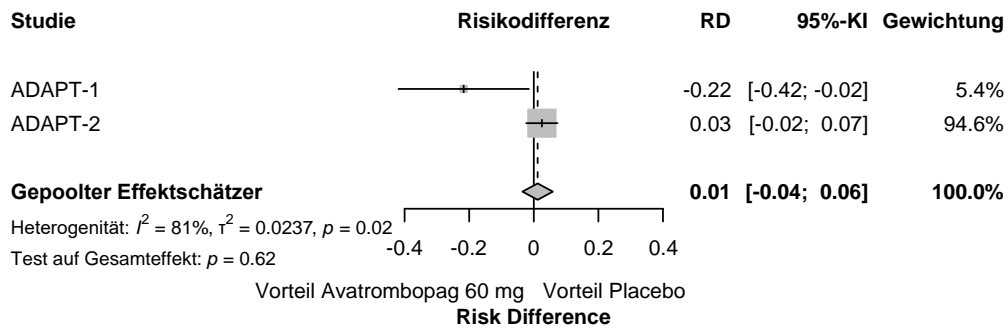
Ethnie: schwarz



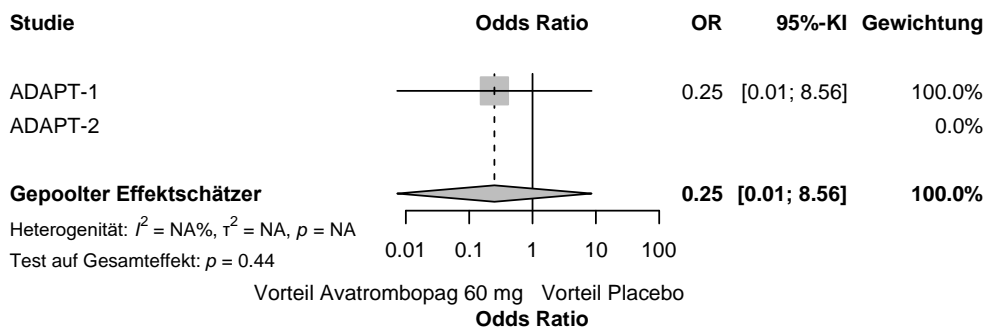
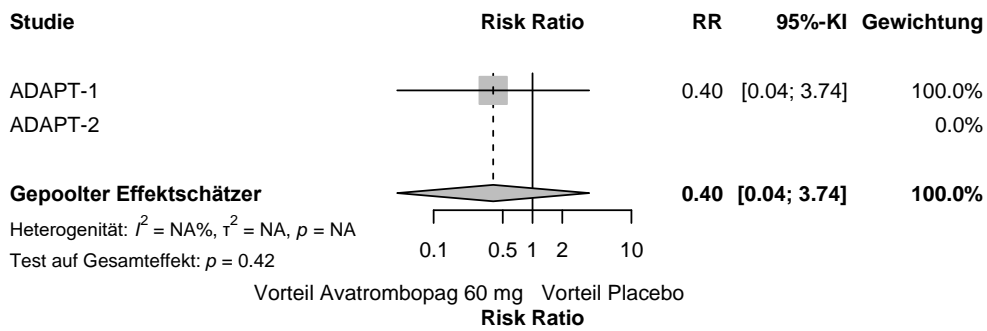
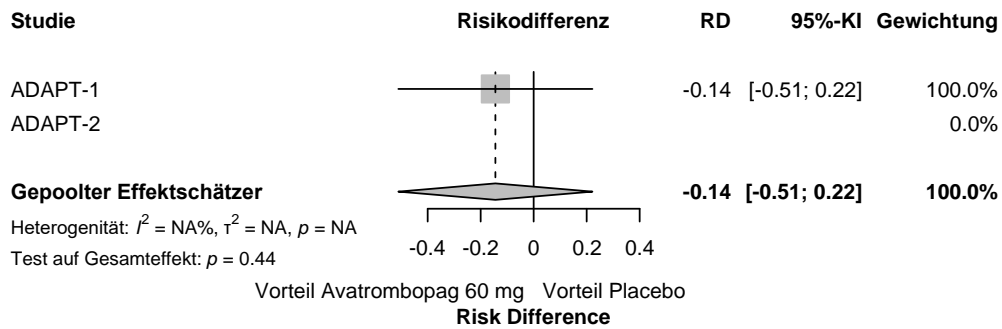
Ethnie: andere



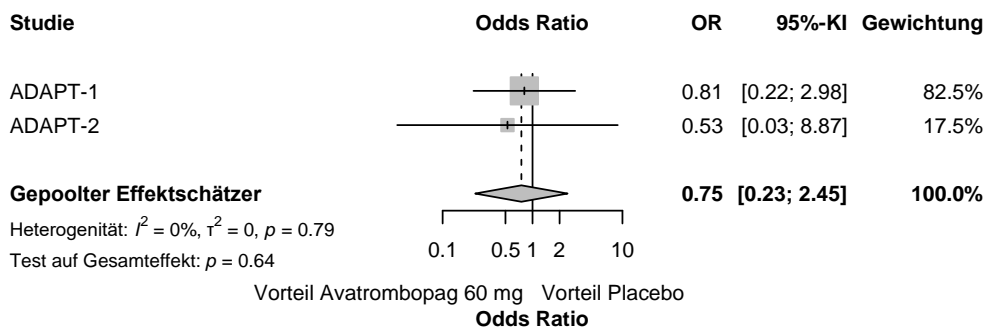
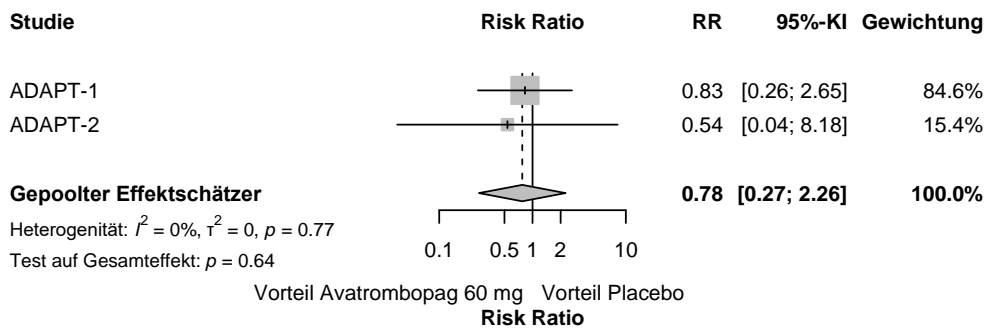
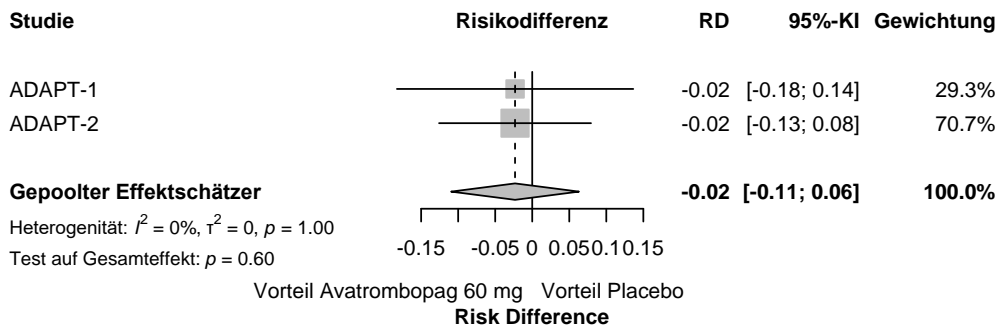
Ethnie: weiß



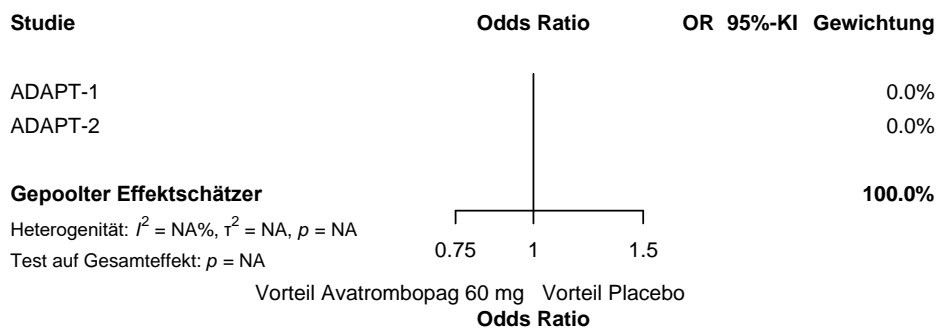
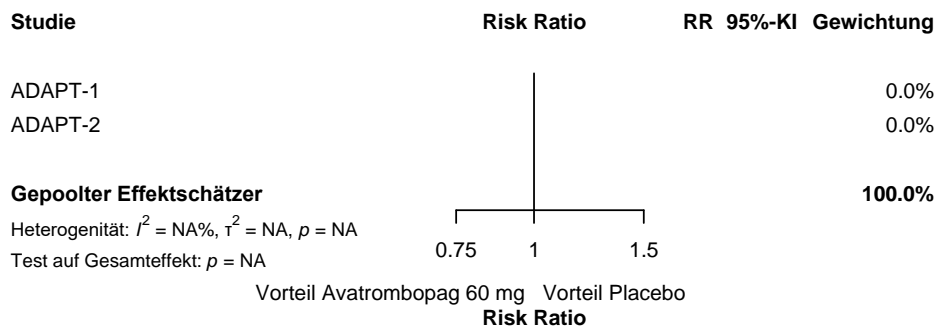
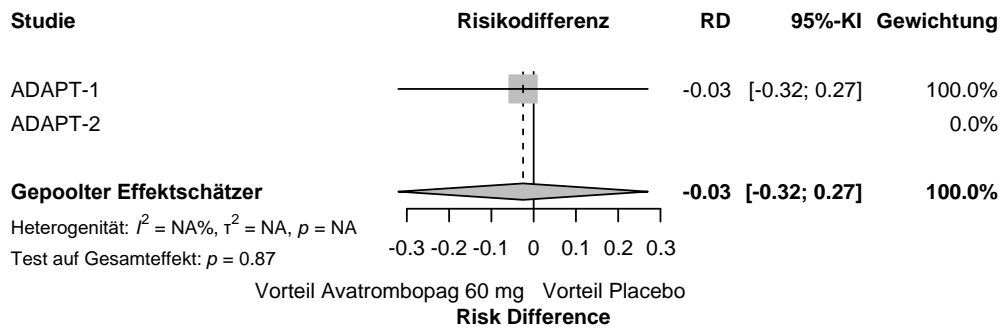
Blutungsrisiko: hoch



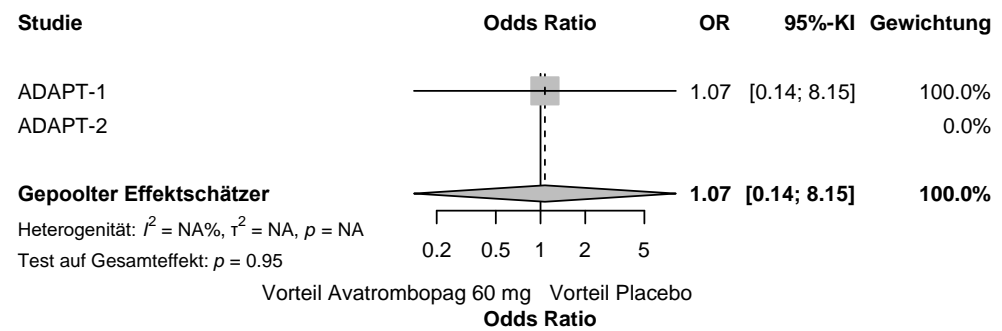
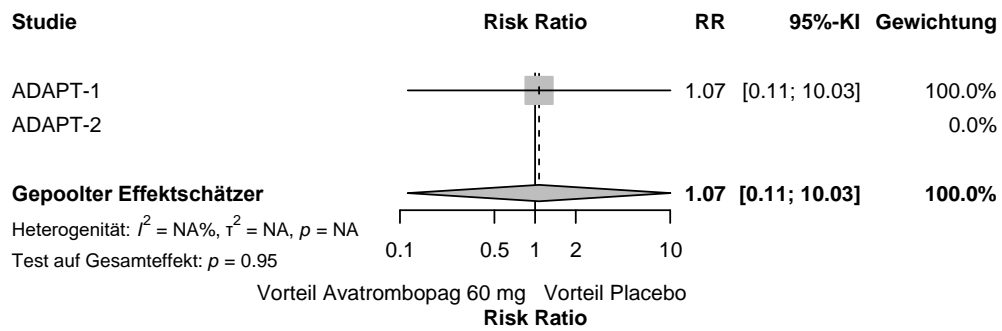
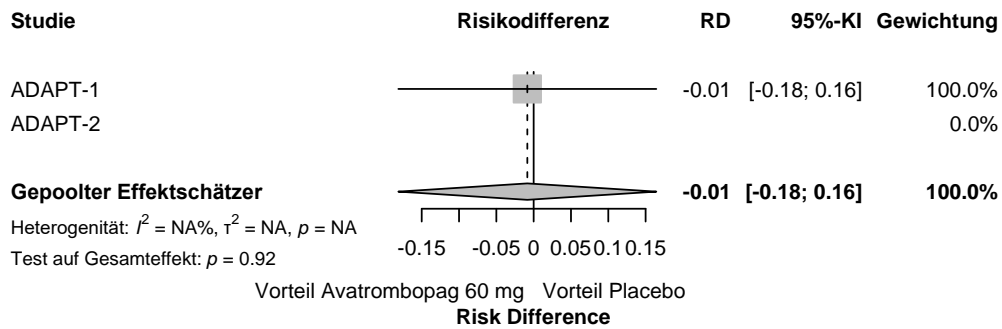
Blutungsrisiko: niedrig



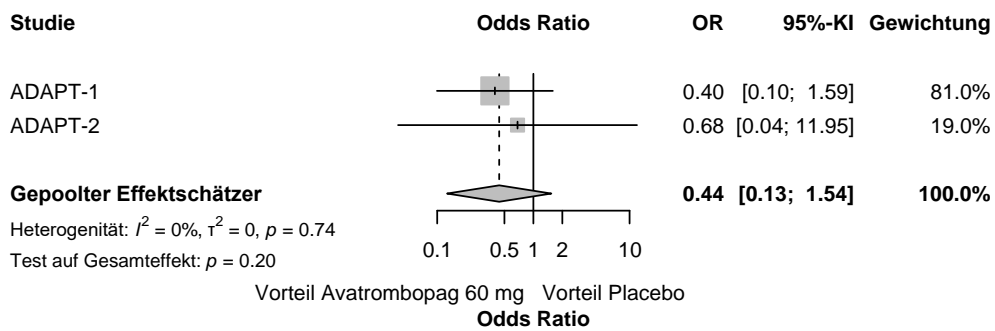
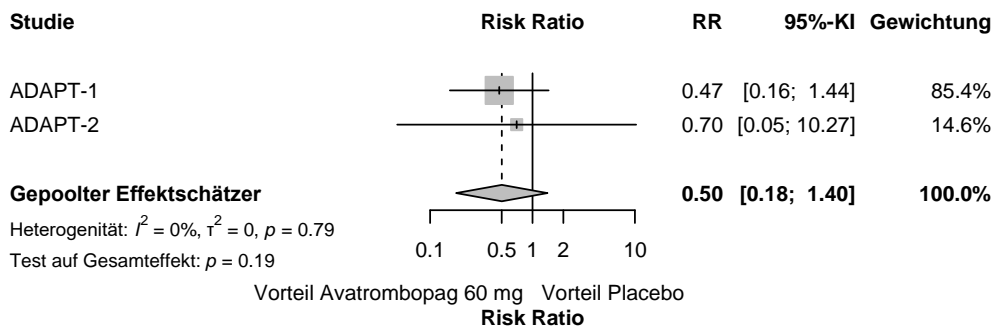
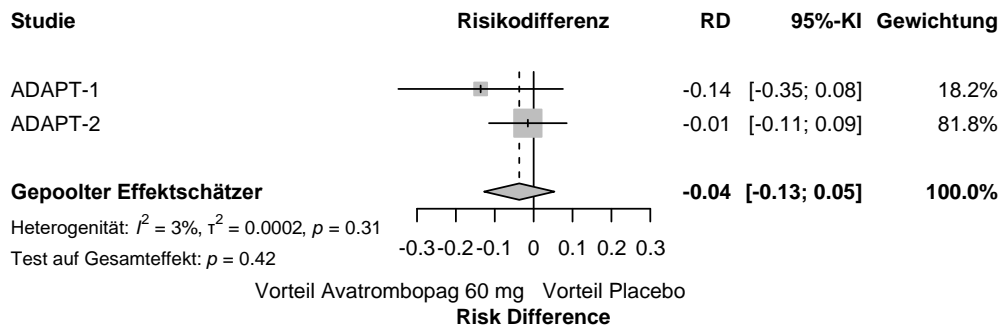
Blutungsrisiko: mittel



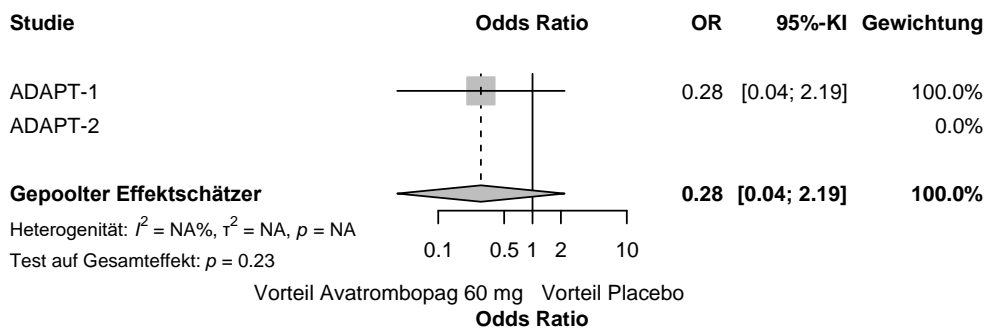
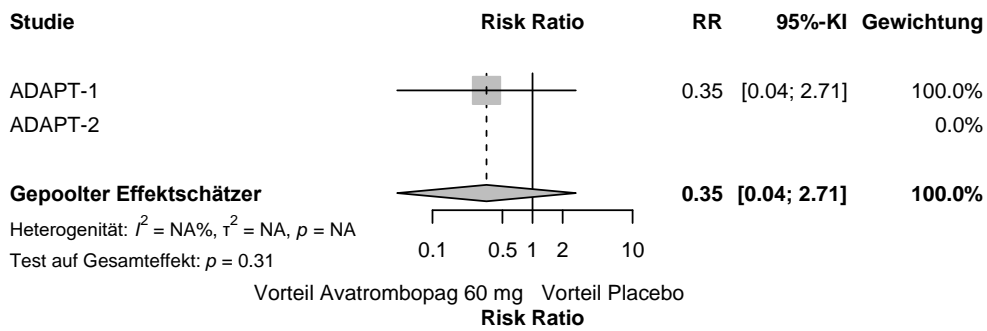
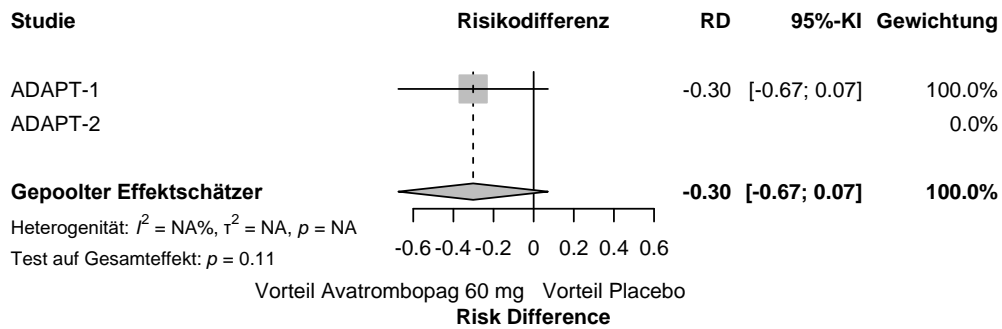
MELD-Score: < 10



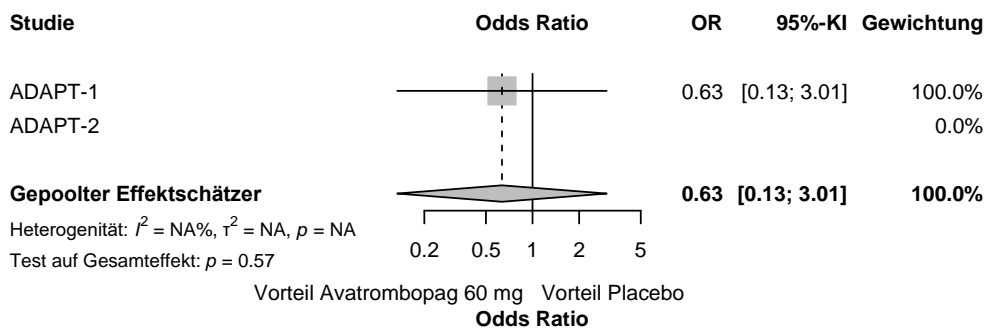
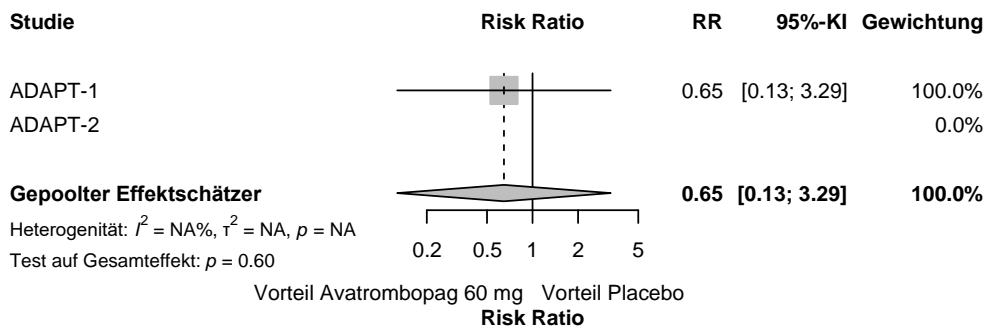
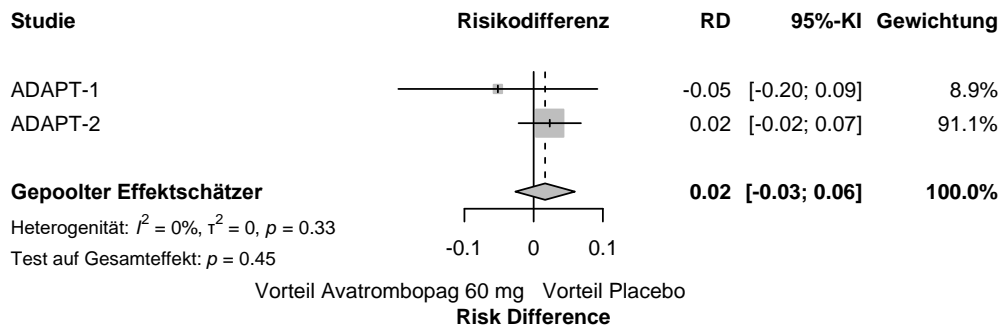
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



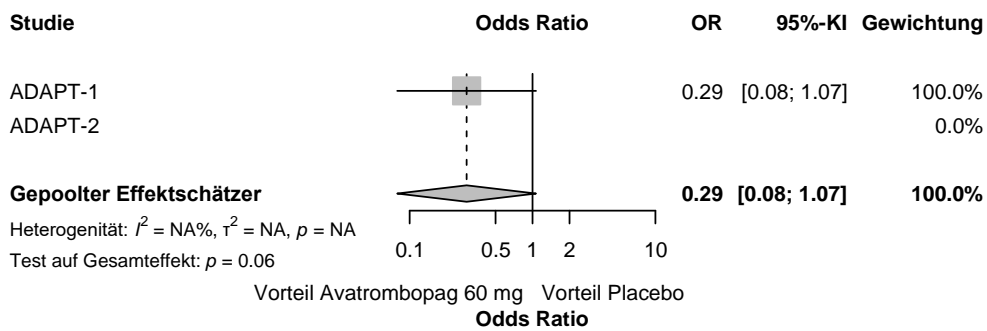
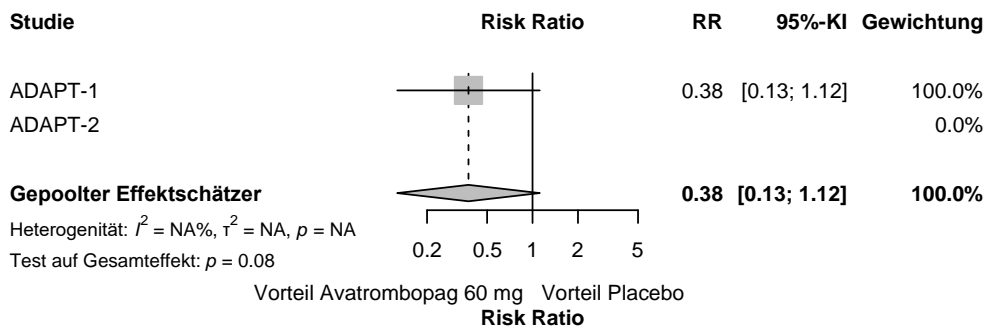
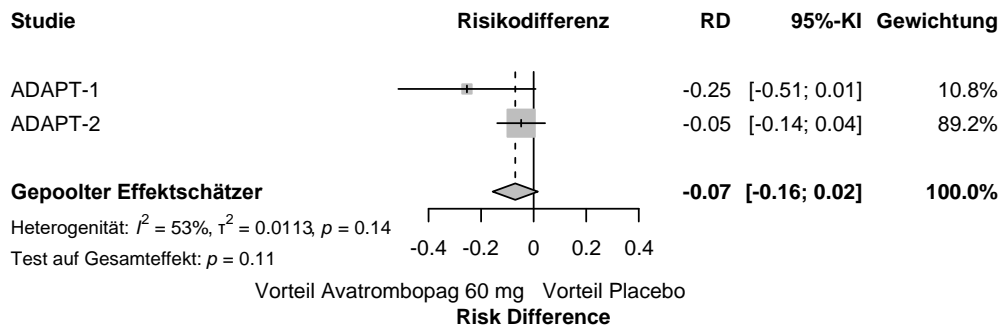
MELD-Score: > 14



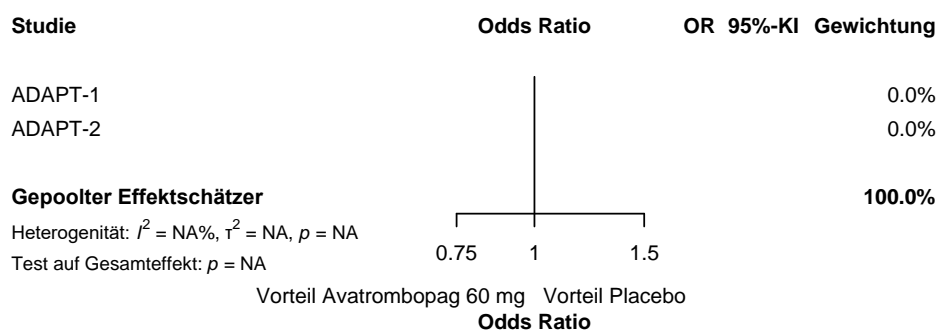
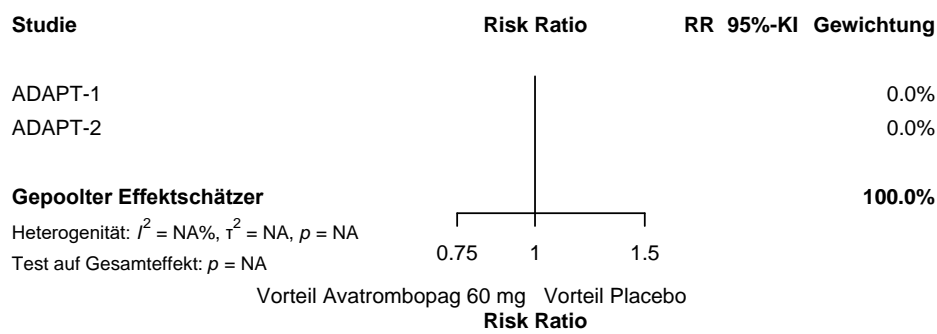
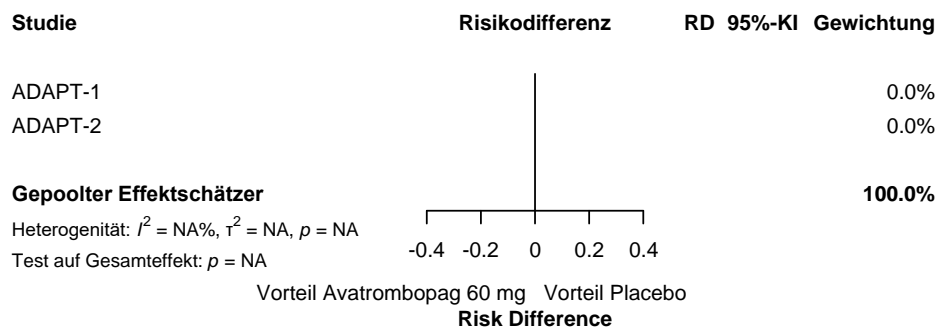
CTP-Stadium: A



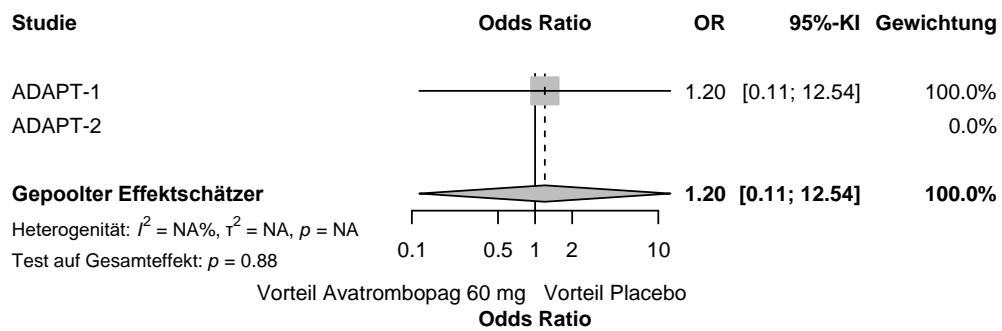
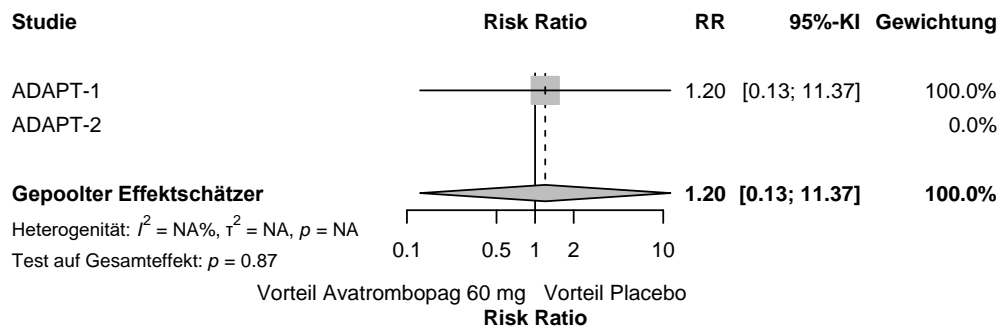
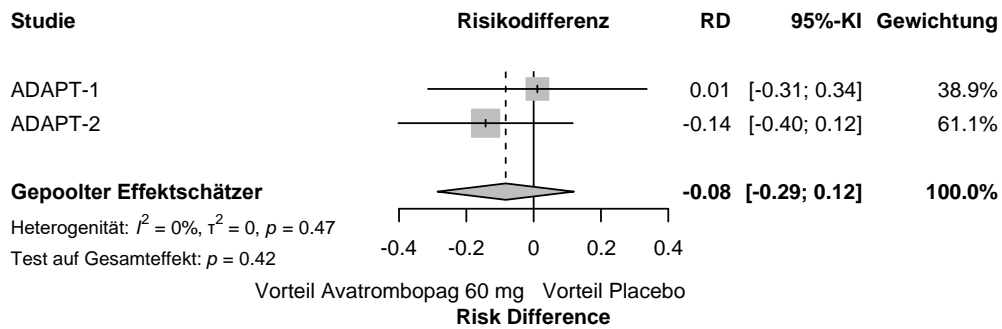
CTP-Stadium: B



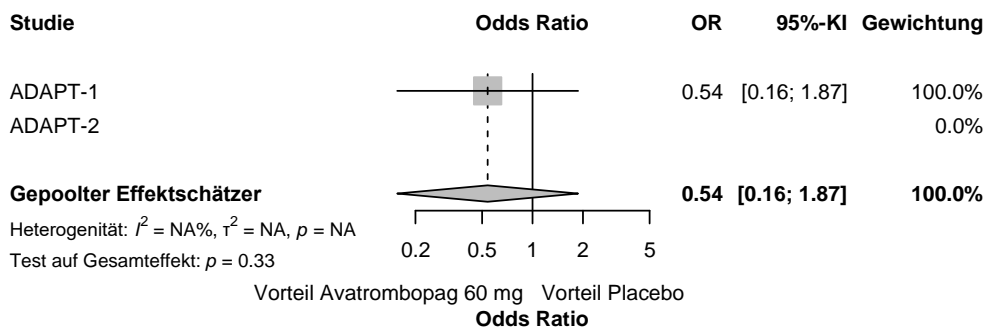
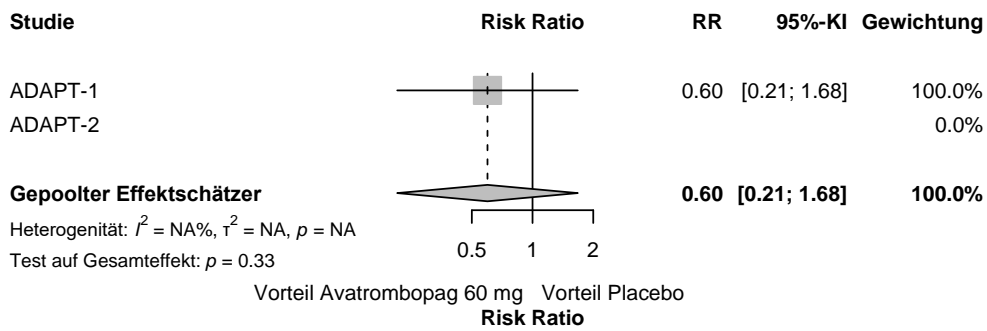
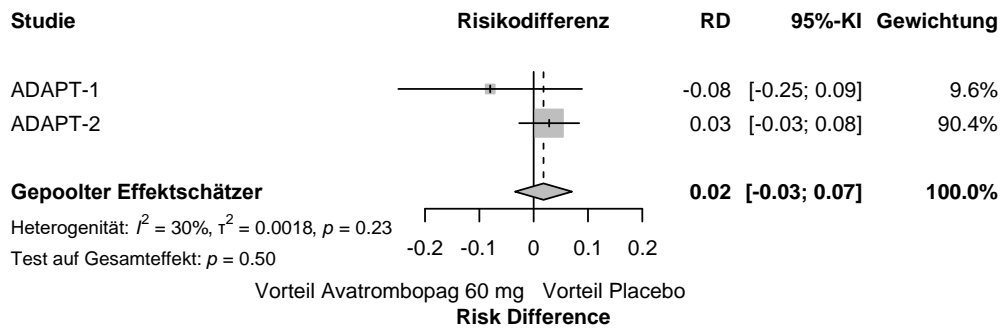
CTP-Stadium: C



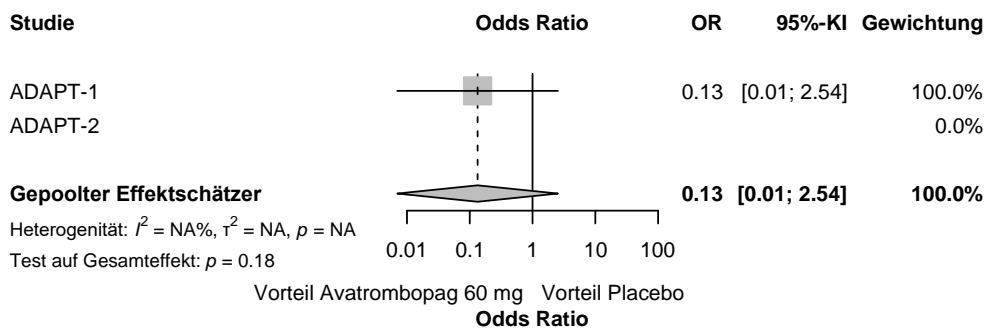
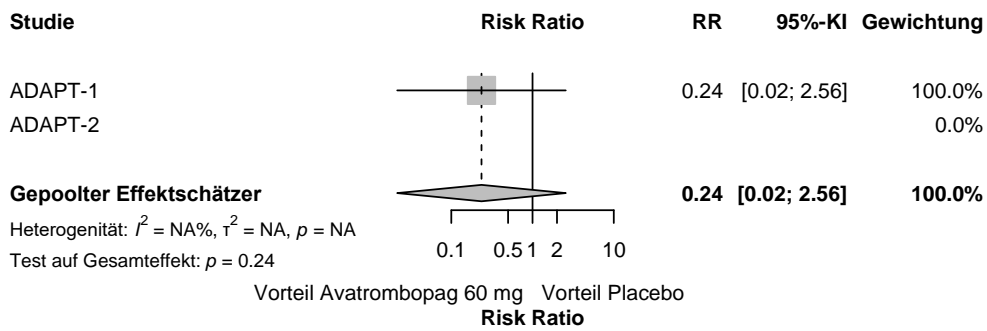
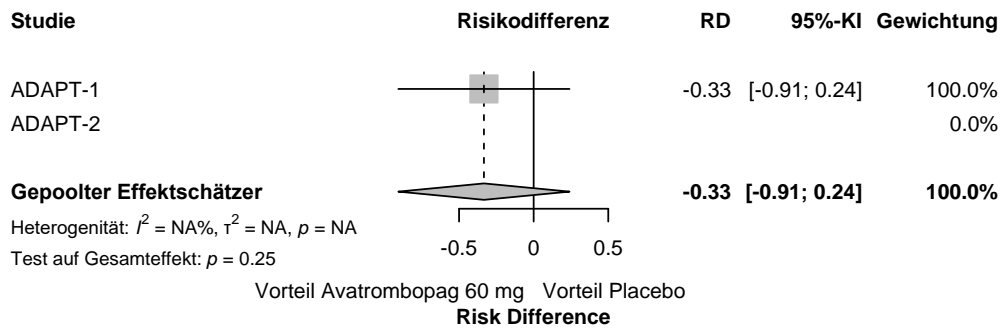
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



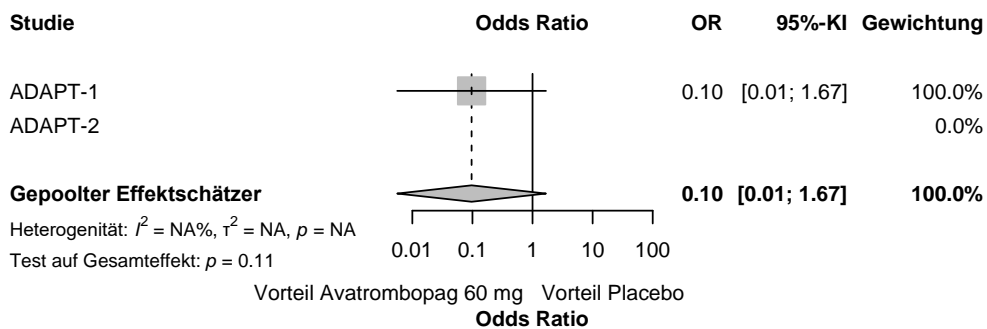
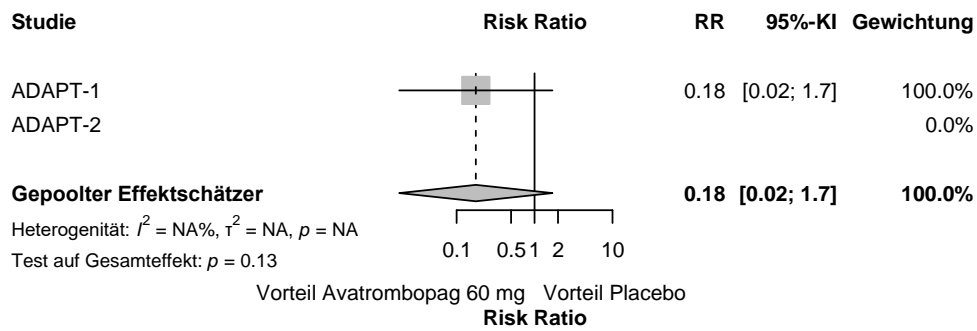
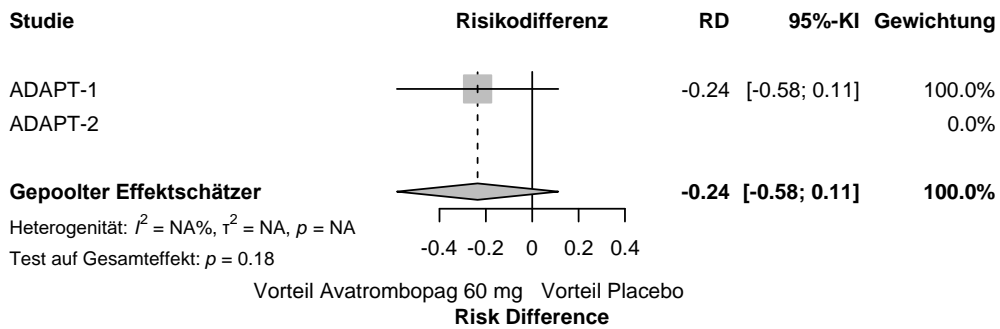
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



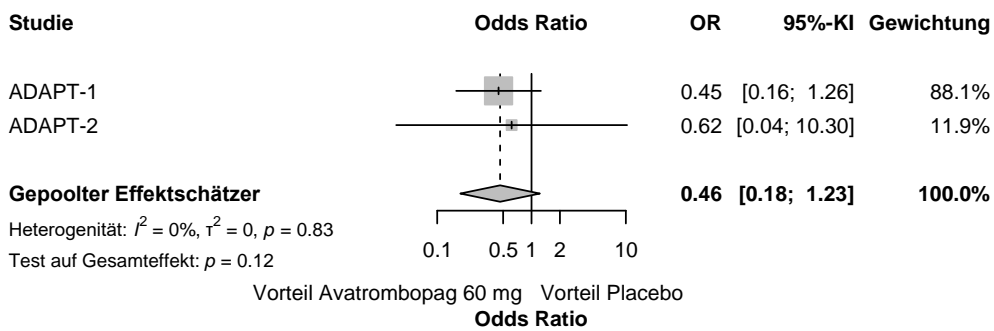
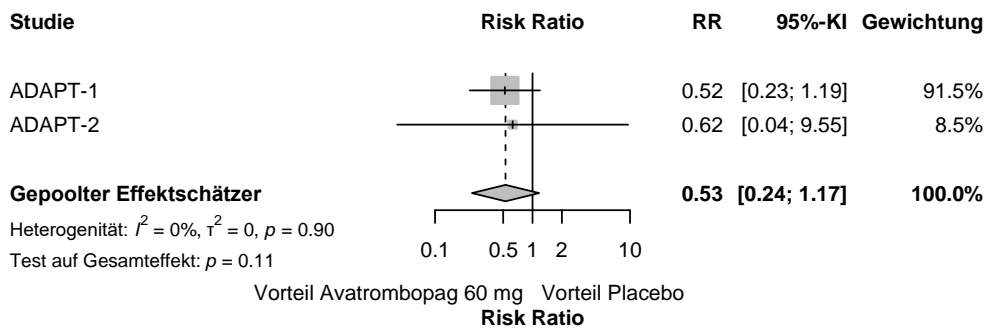
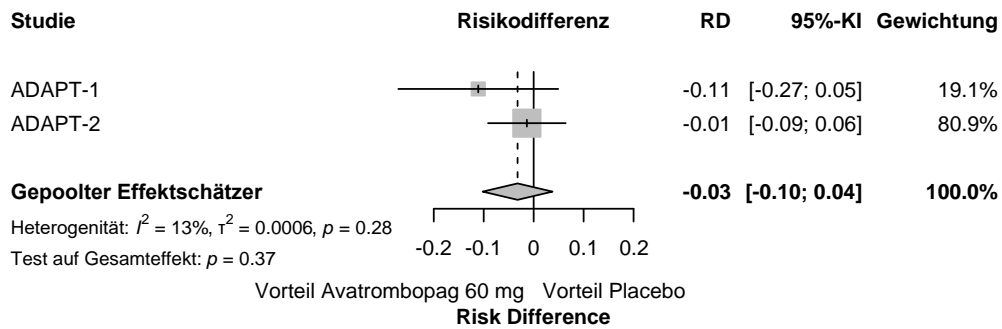
Krankheitsursache: NASH



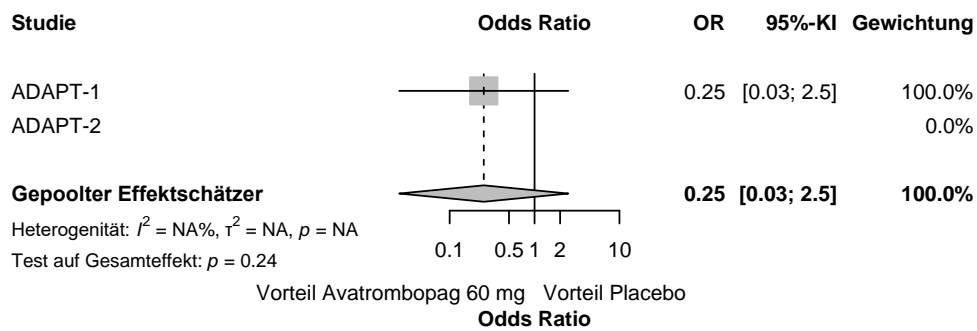
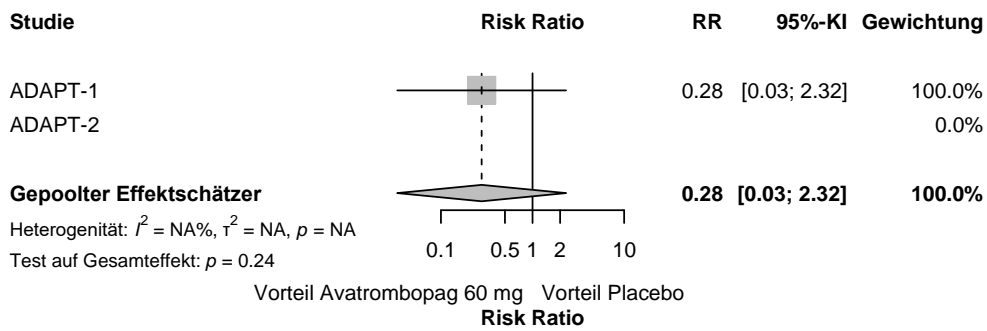
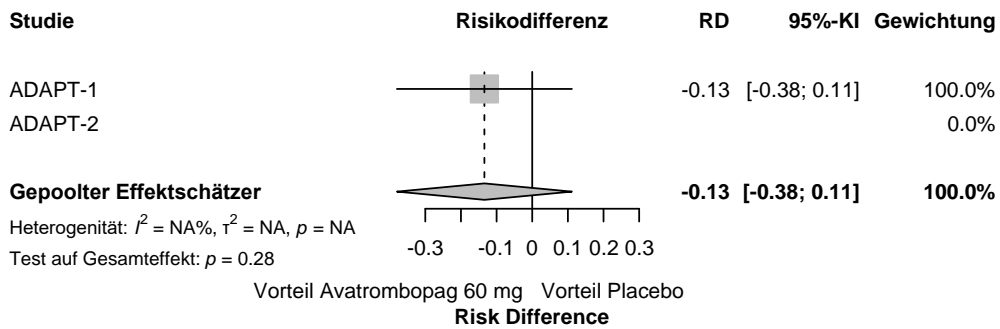
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein

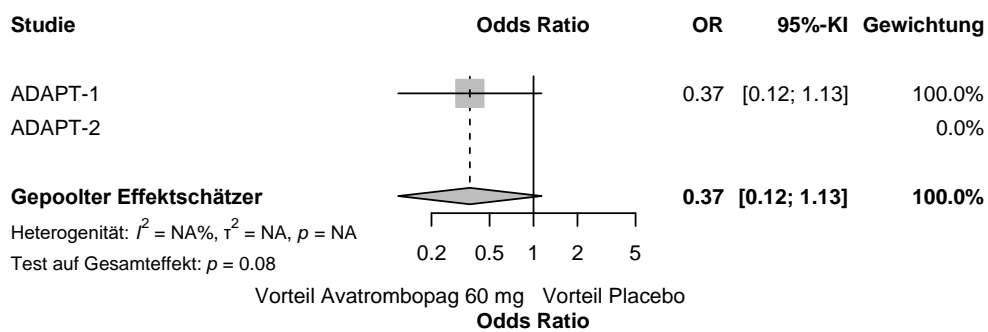
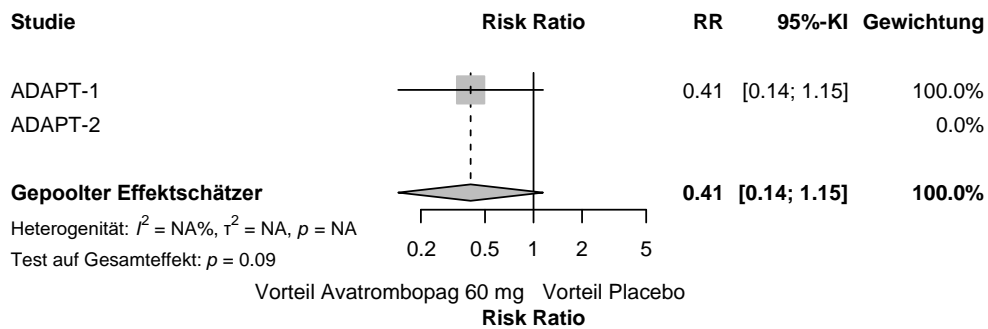
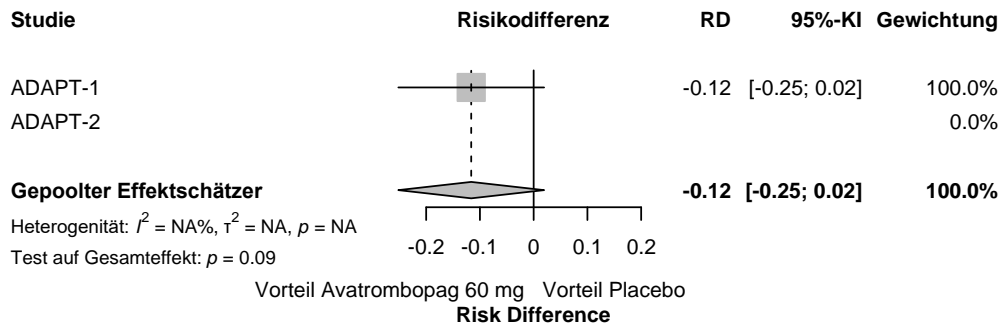


HCC-Status: ja

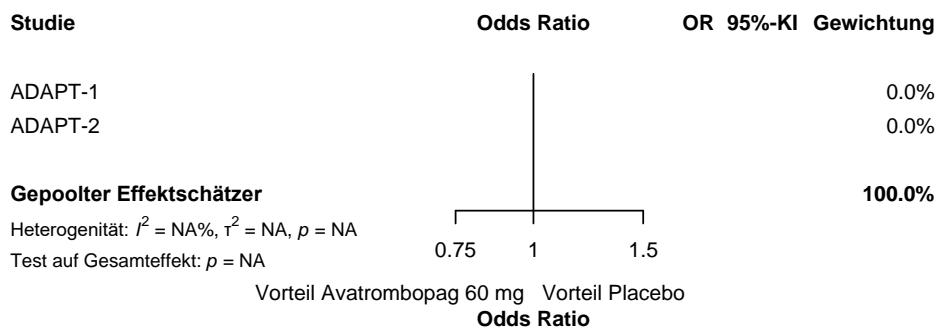
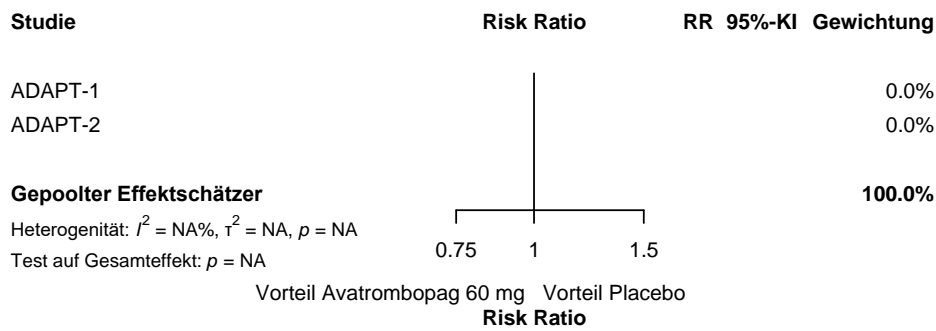
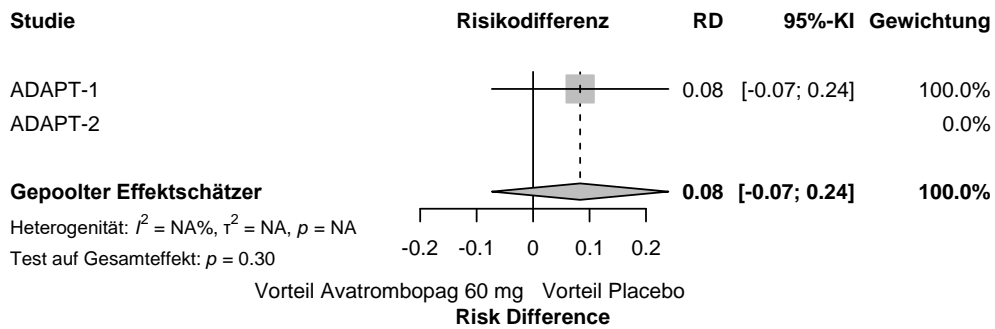


4.13.1.8 Sensitivitätsanalysen: SUE – Gesamtraten

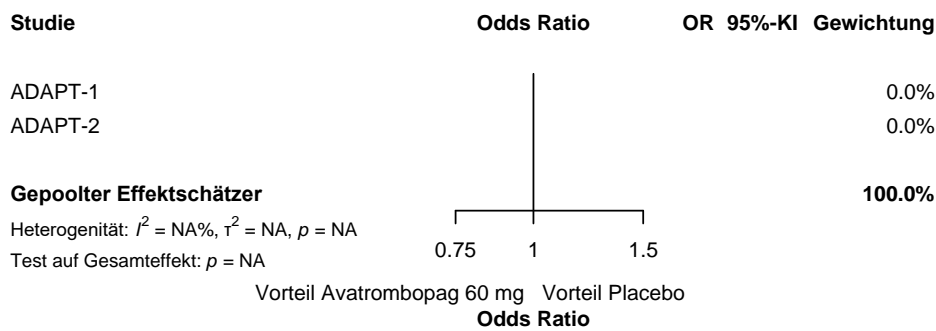
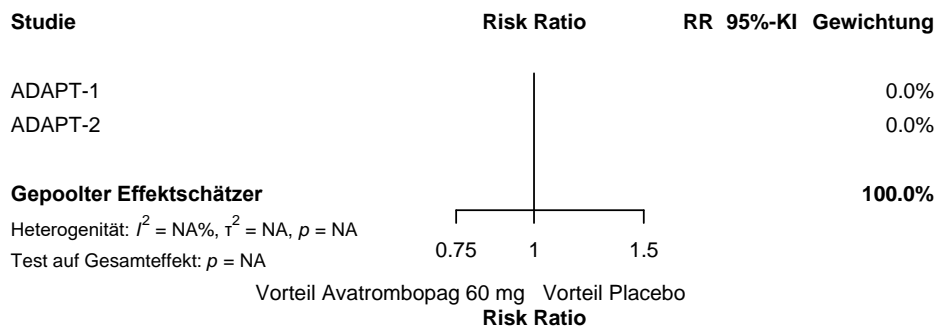
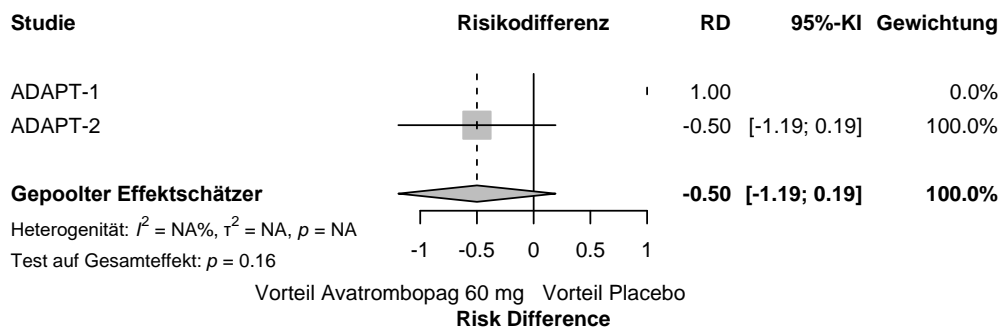
Alter: < 65 Jahre



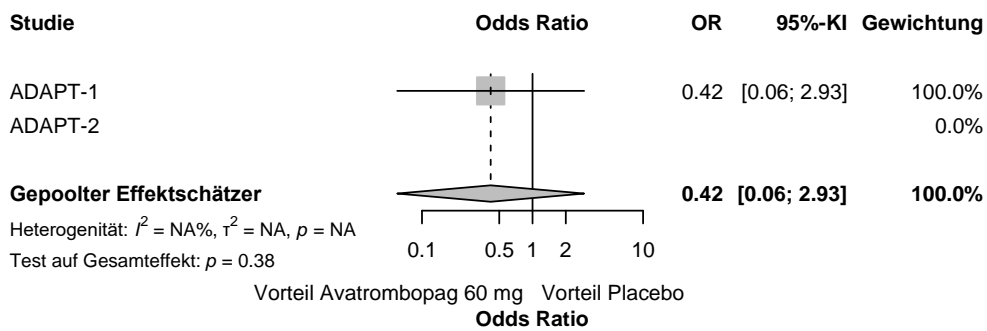
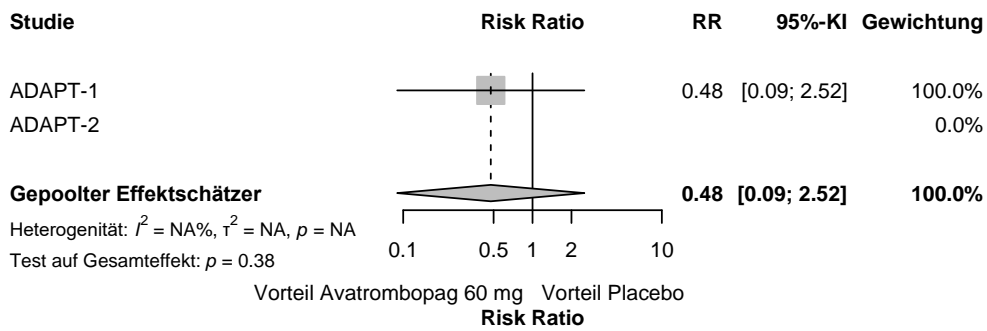
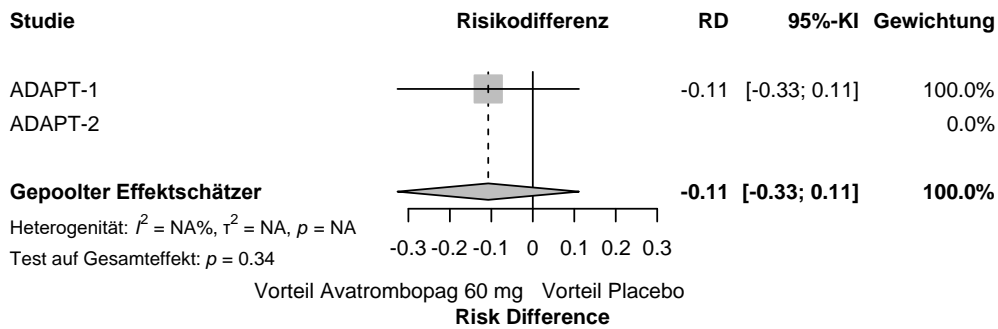
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



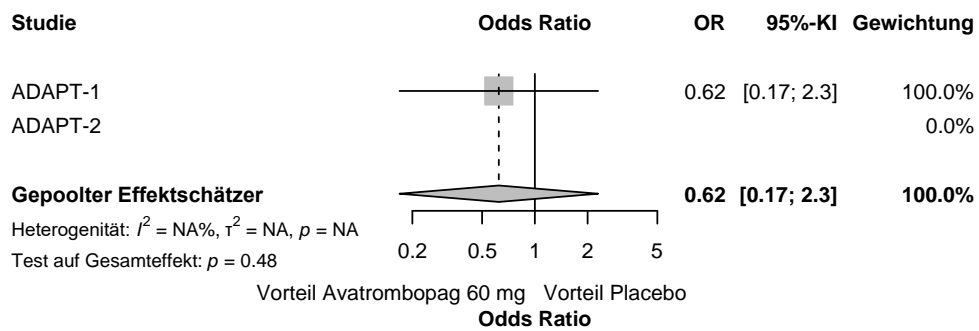
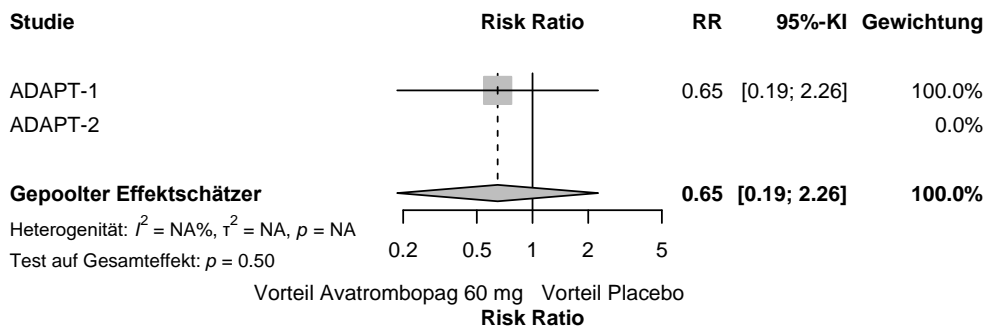
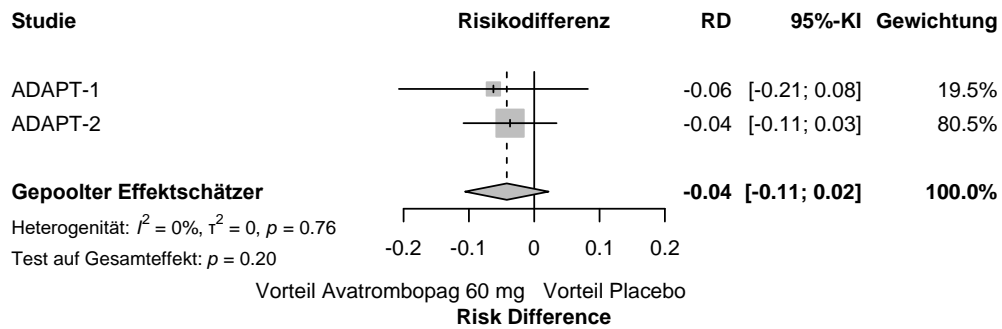
Alter: ≥ 75 Jahre



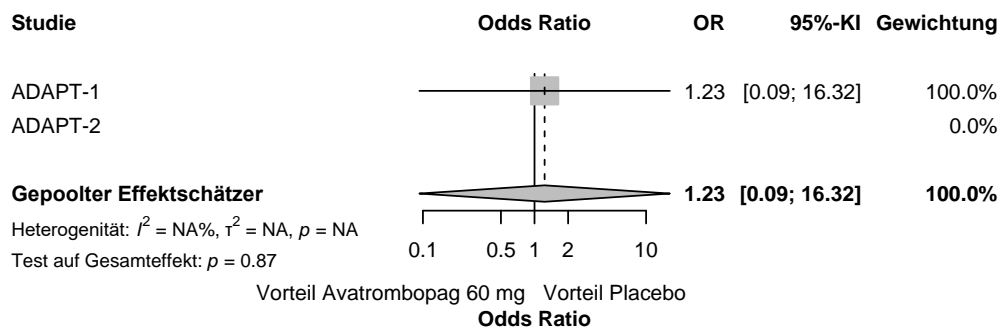
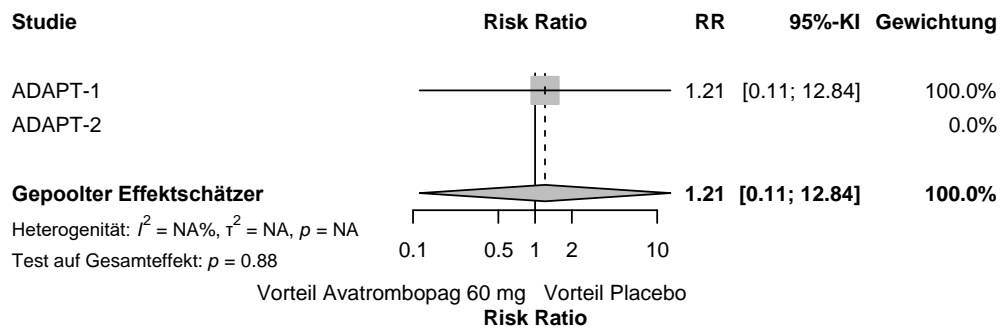
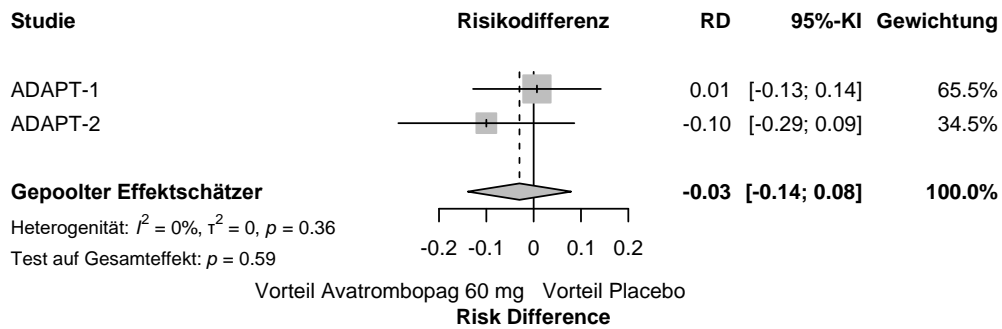
Geschlecht: weiblich



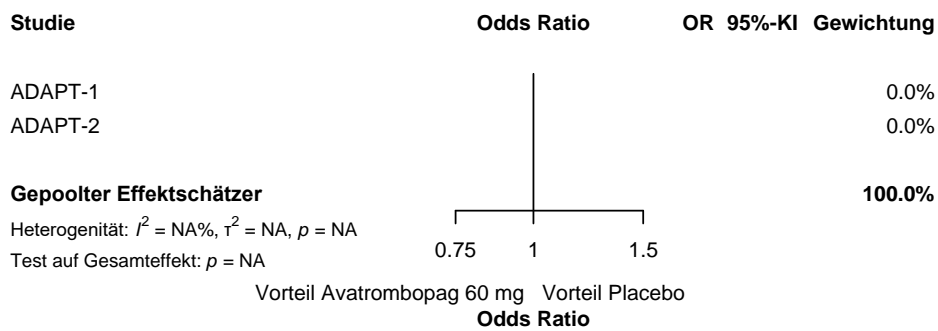
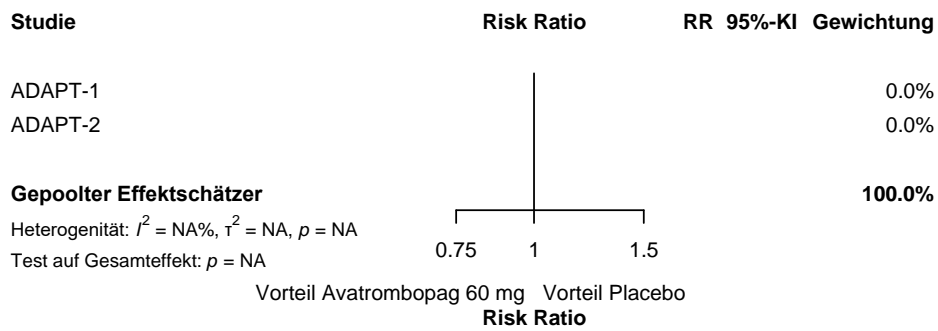
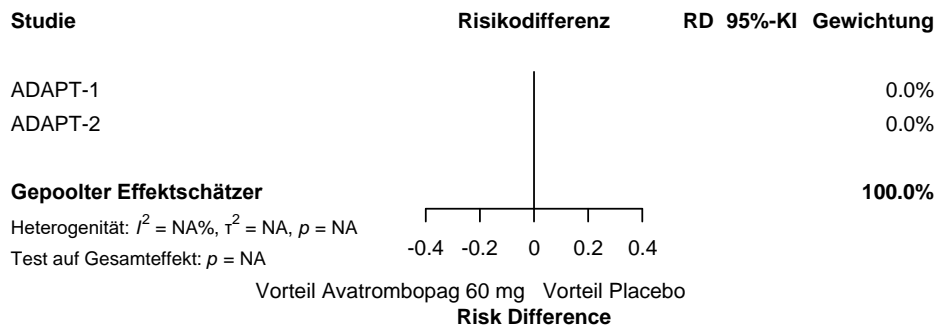
Geschlecht: männlich



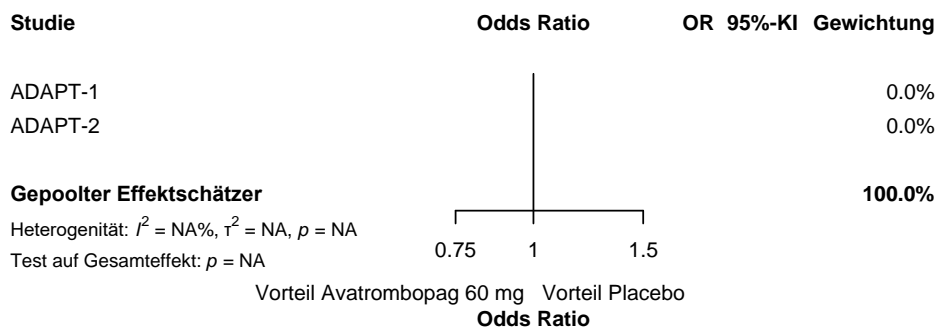
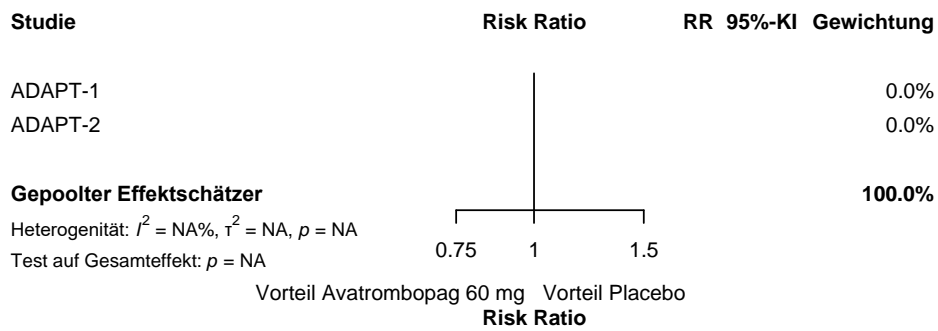
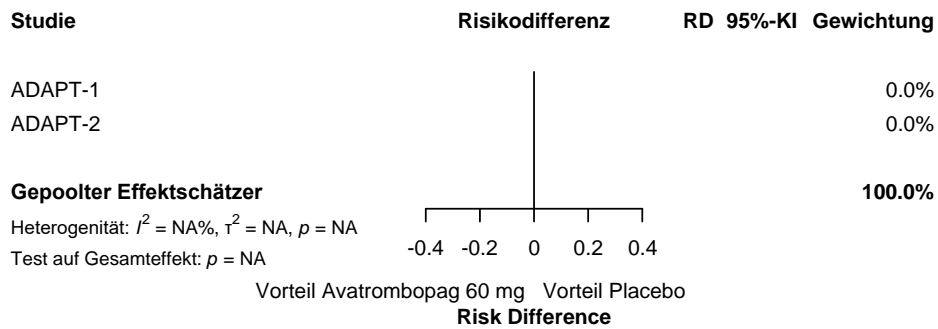
Ethnie: asiatisch



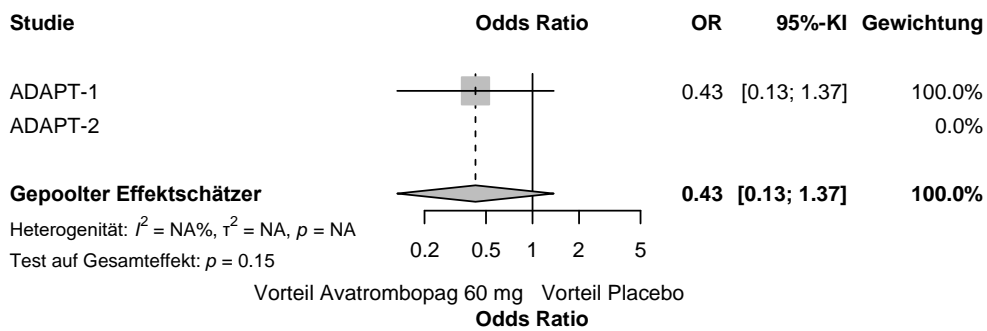
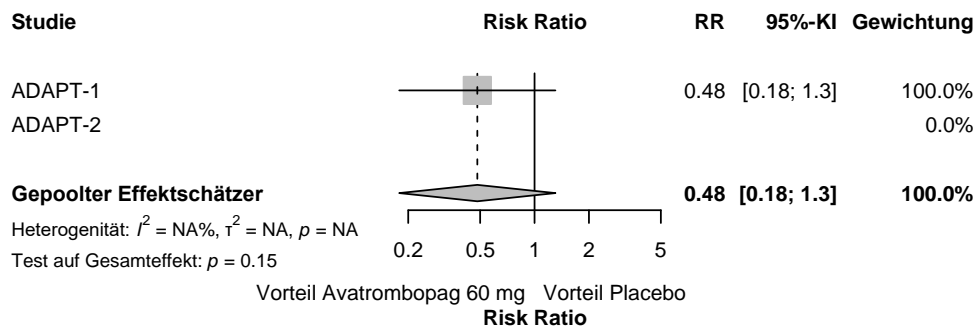
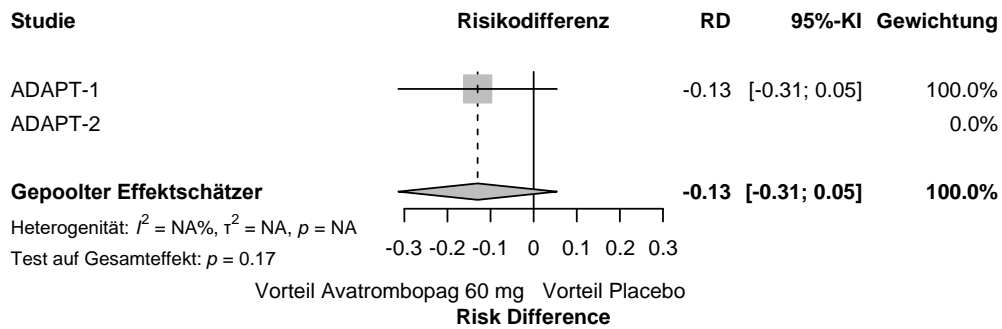
Ethnie: schwarz



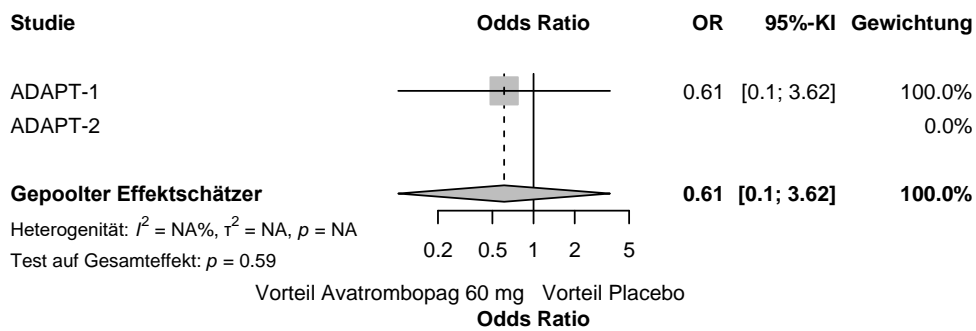
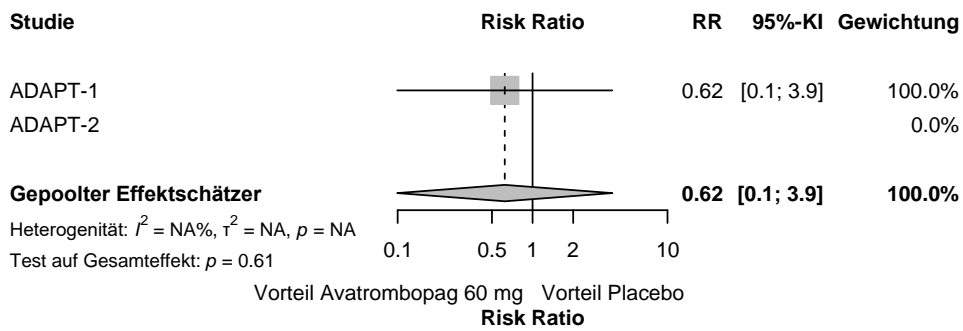
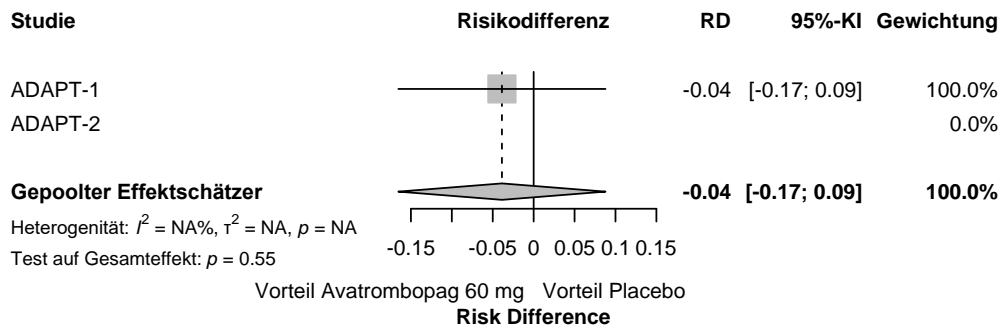
Ethnie: andere



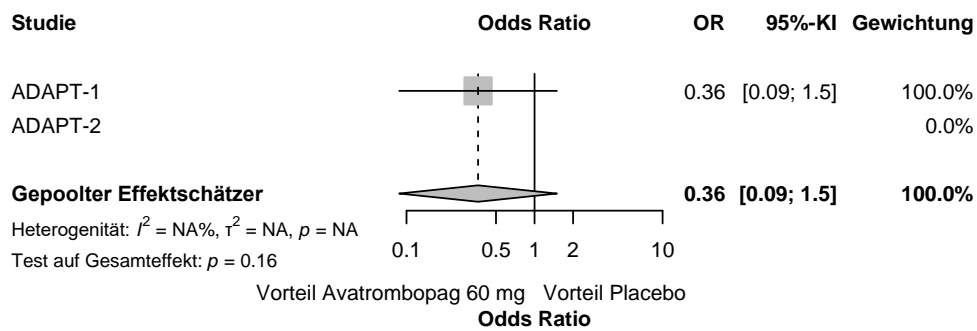
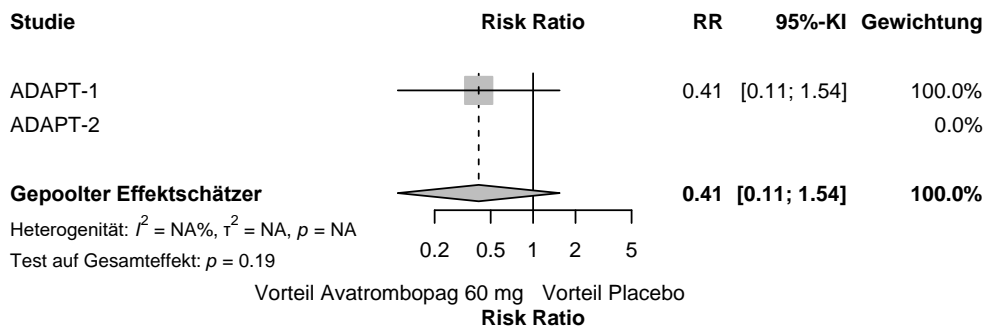
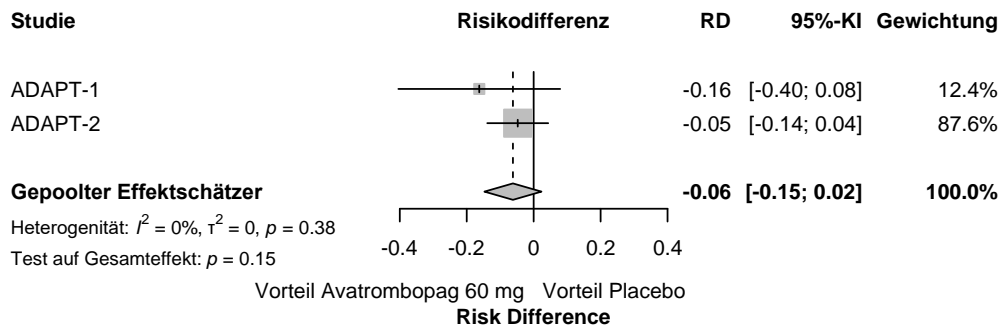
Ethnie: weiß



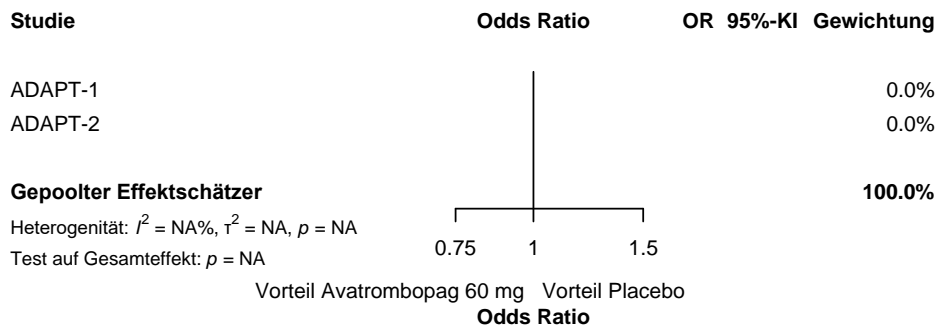
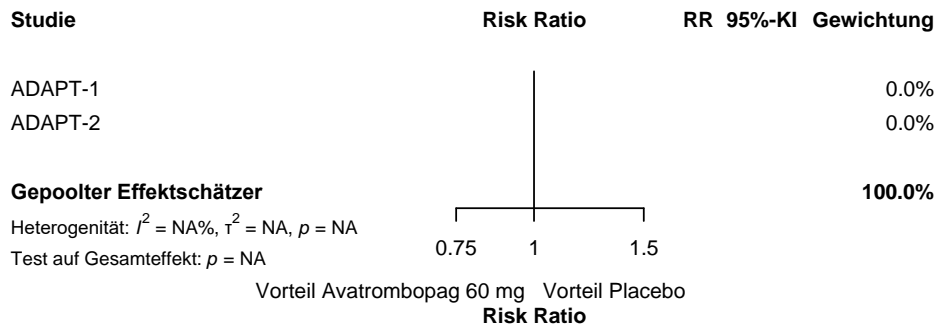
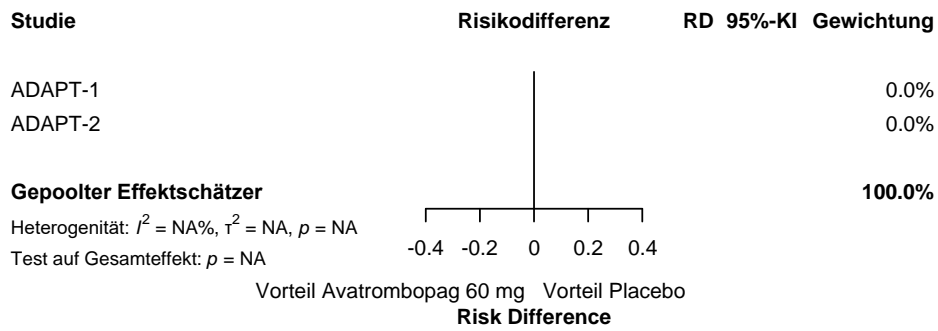
CTP-Stadium: A



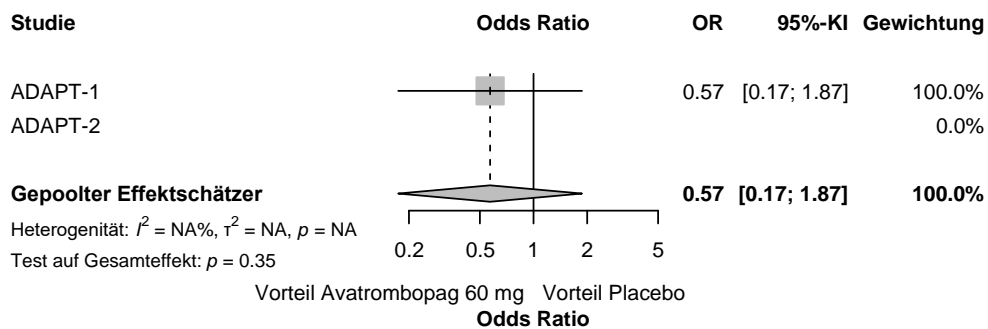
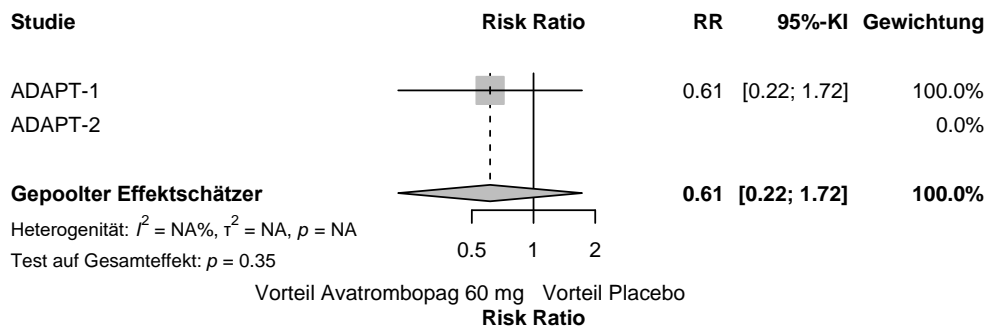
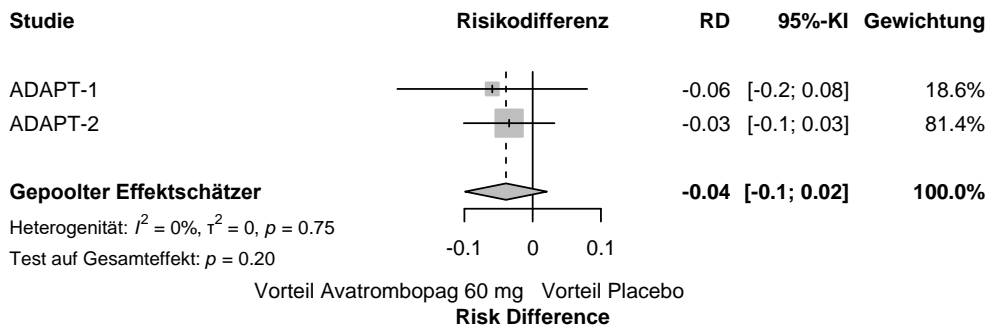
CTP-Stadium: B



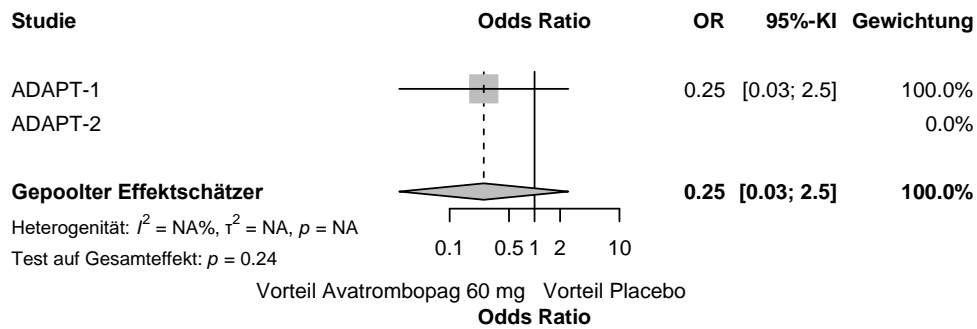
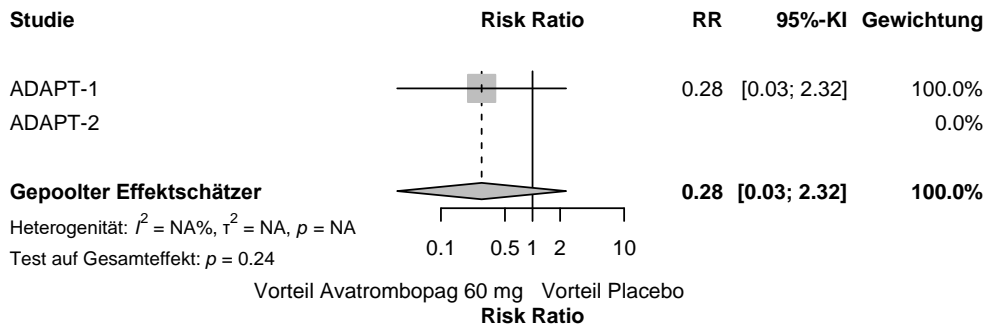
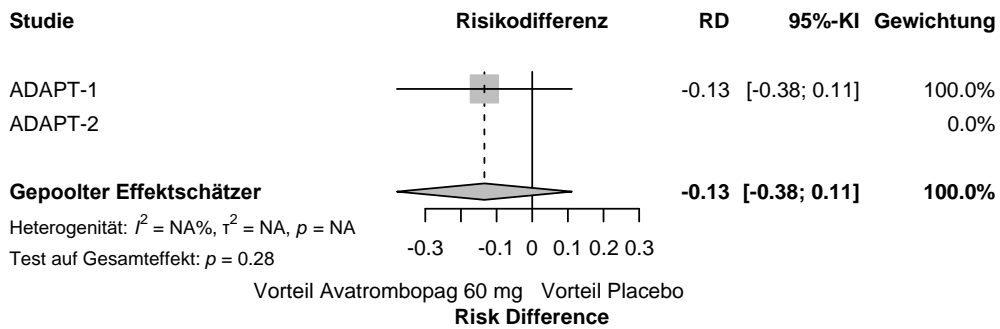
CTP-Stadium: C



HCC-Status: nein



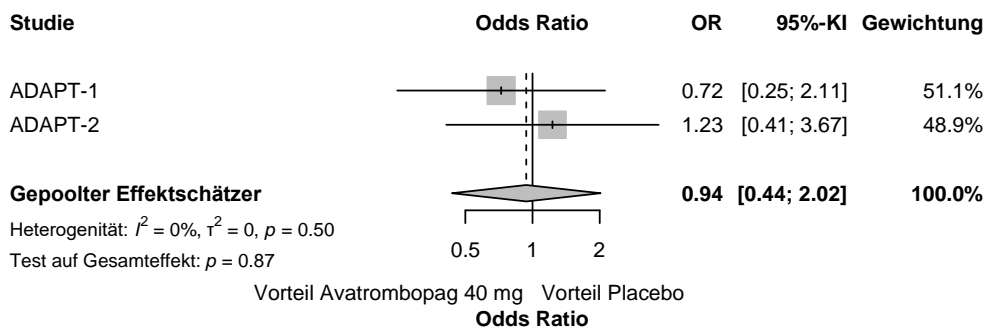
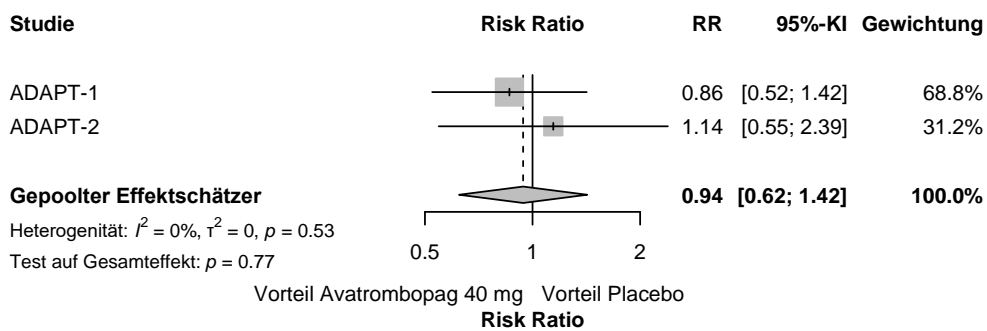
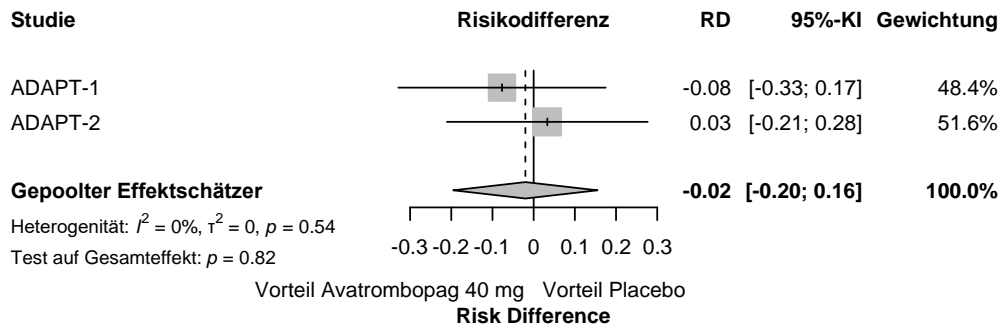
HCC-Status: ja



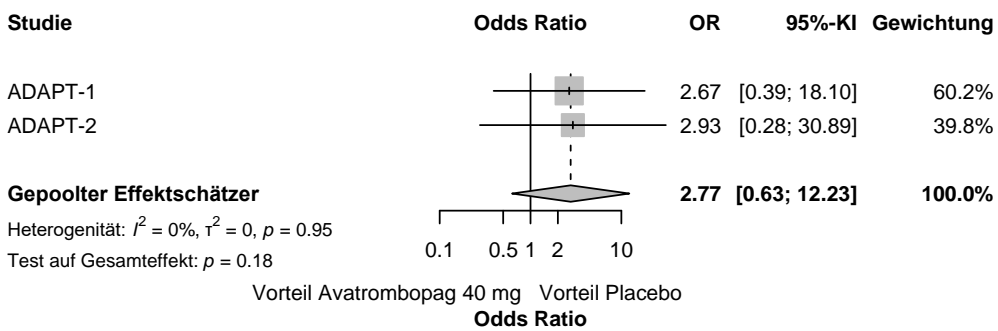
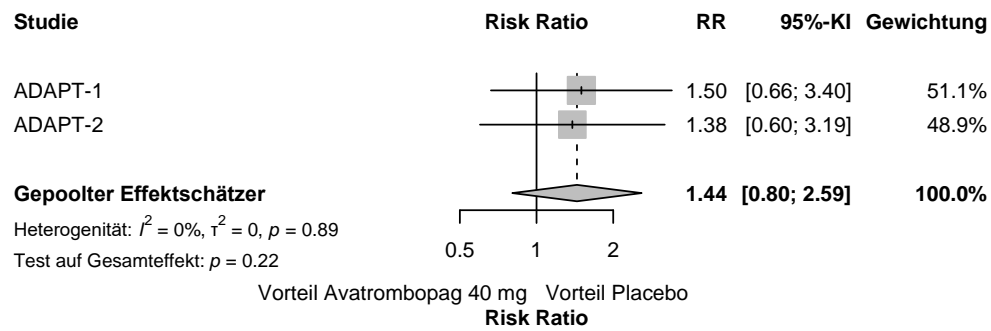
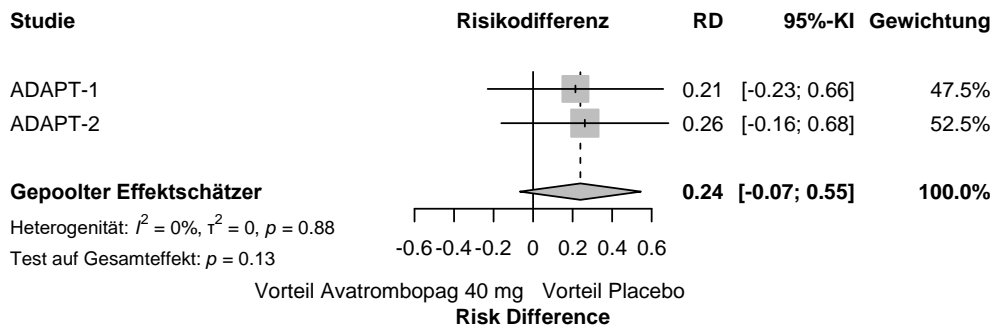
4.13.2 Höherer Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$)

4.13.2.1 UE, unabhängig vom Schweregrad

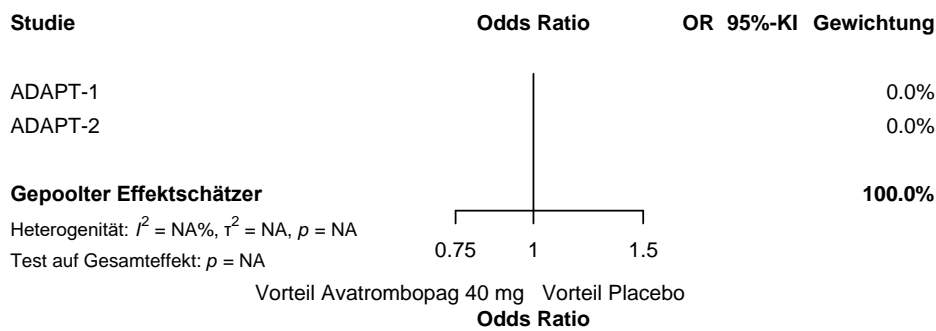
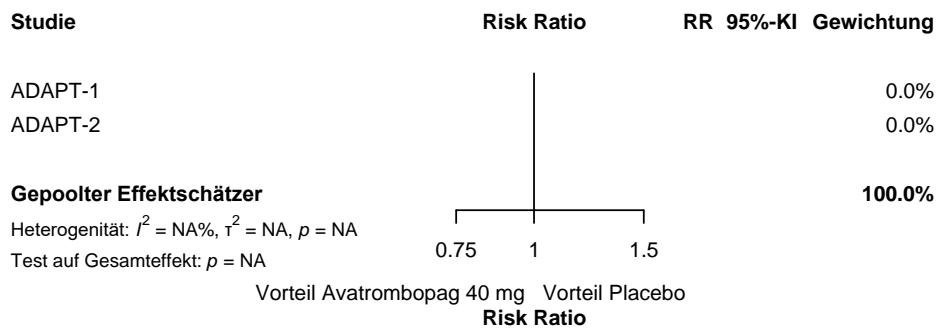
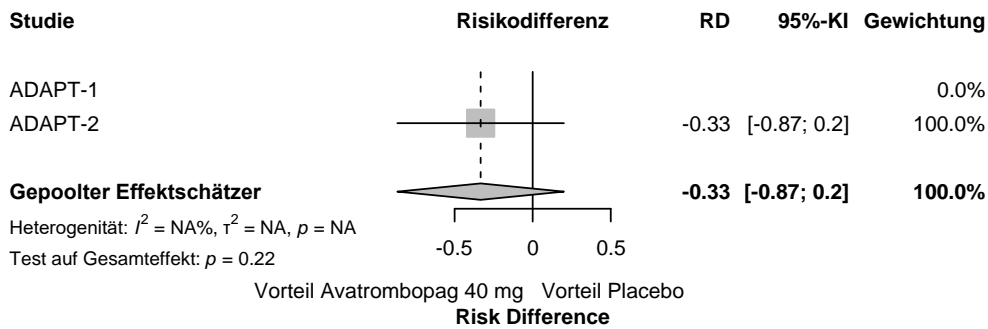
Alter: < 65 Jahre



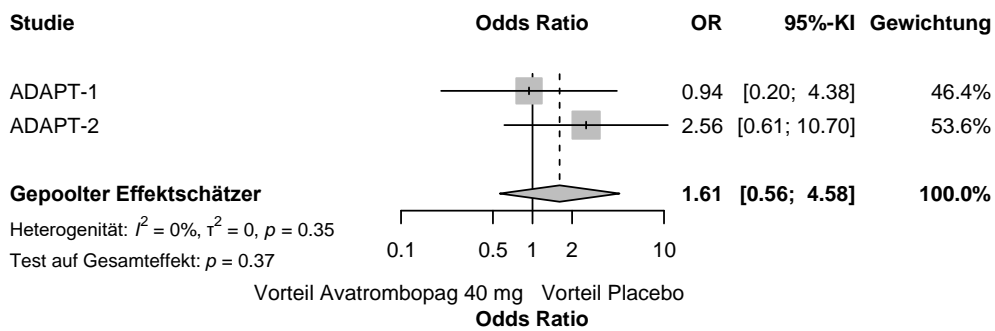
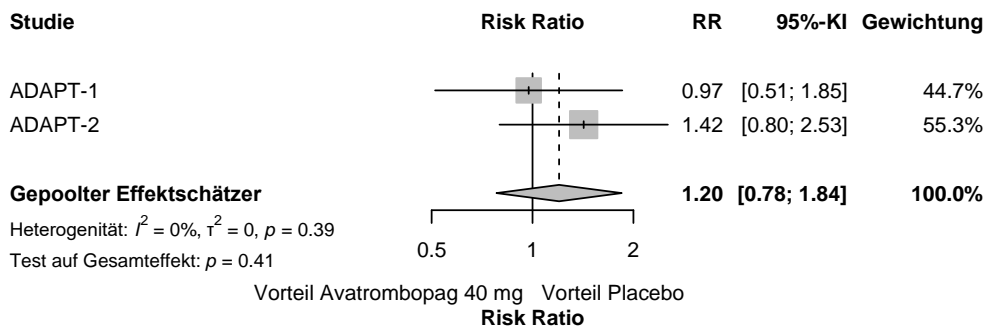
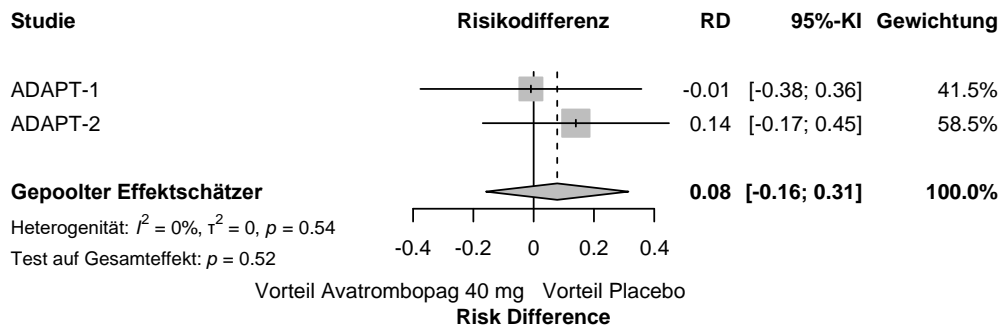
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



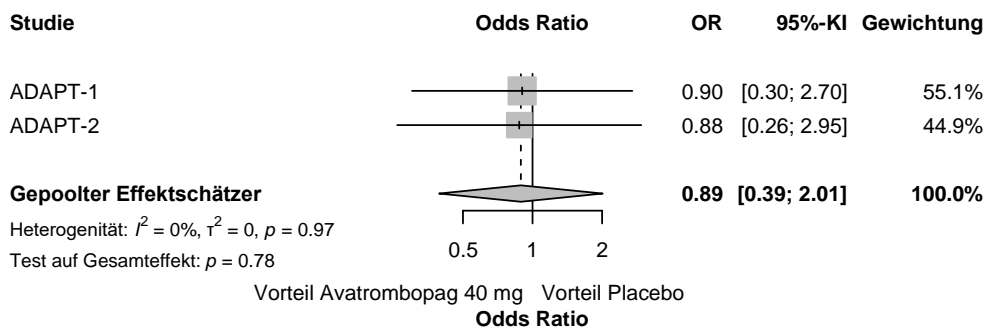
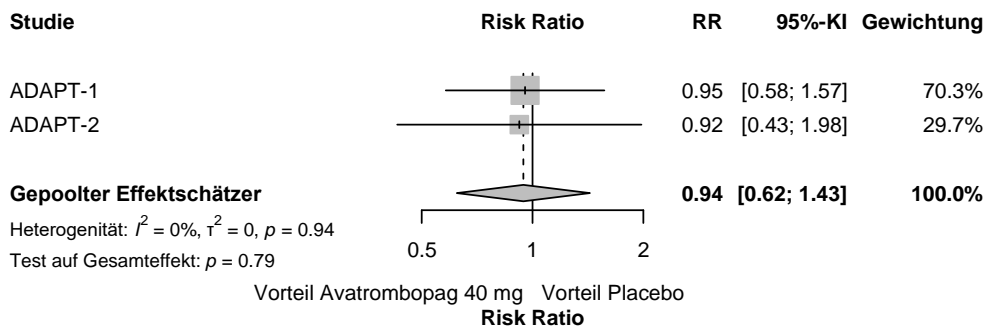
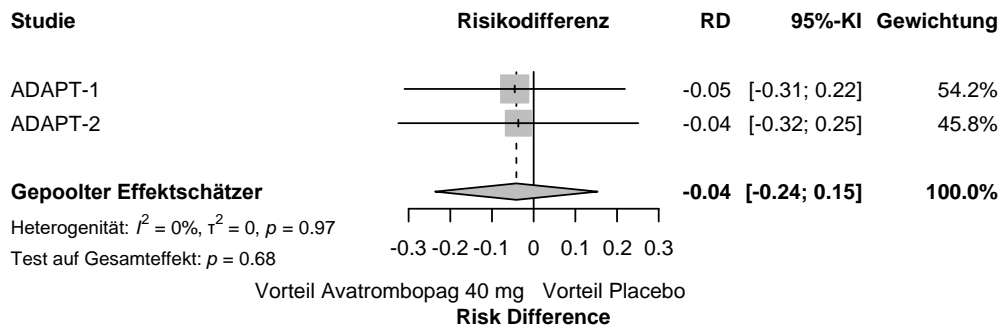
Alter: ≥ 75 Jahre



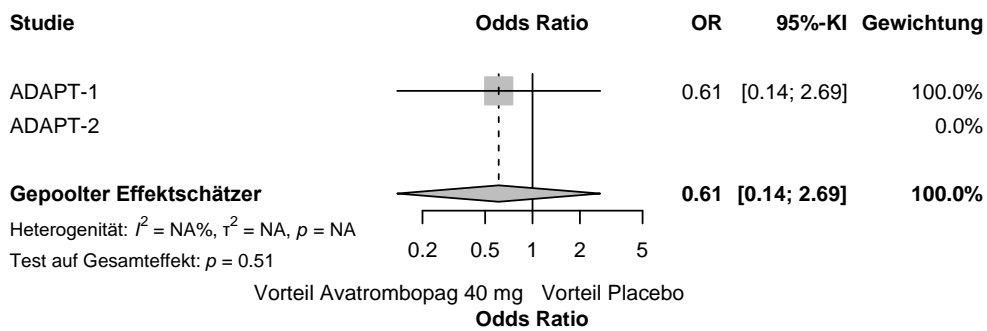
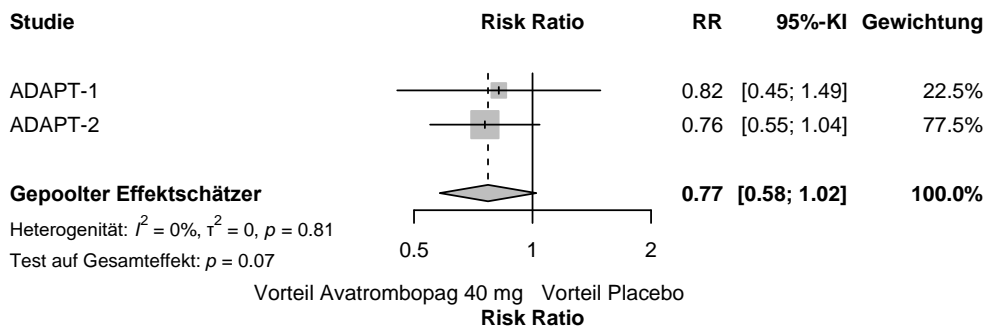
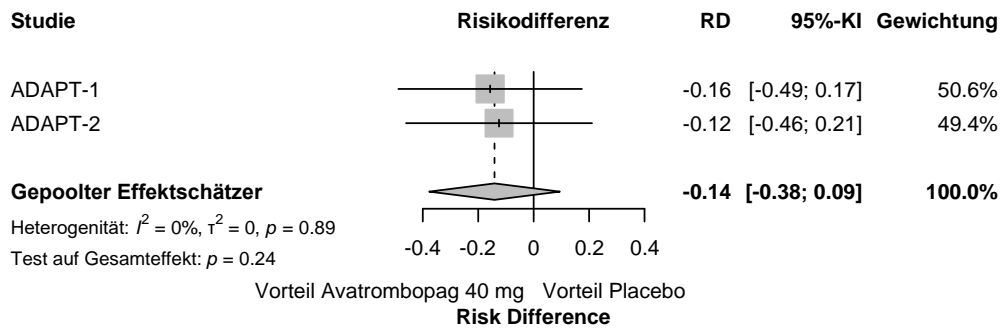
Geschlecht: weiblich



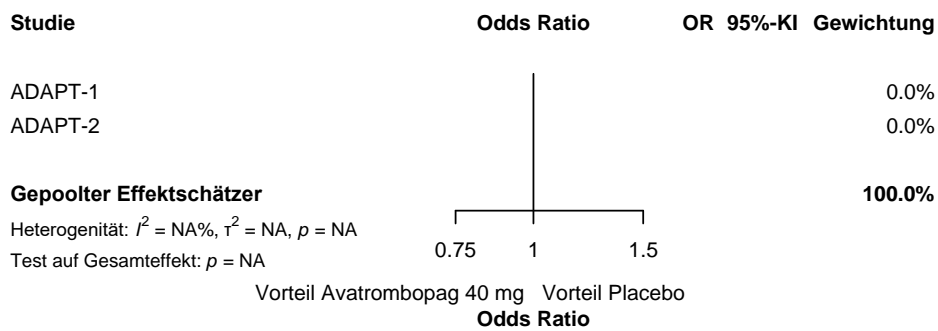
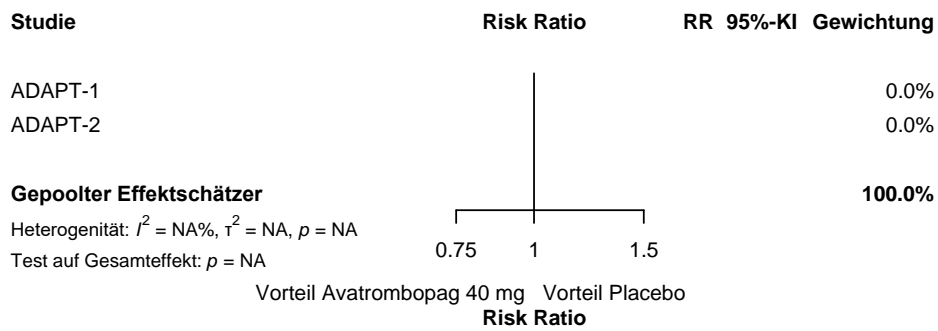
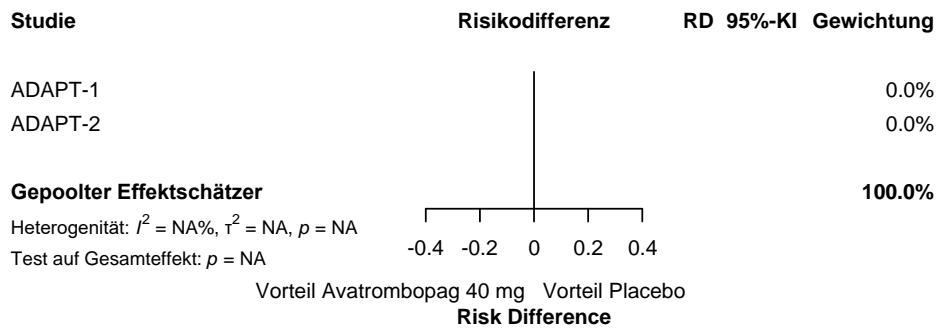
Geschlecht: männlich



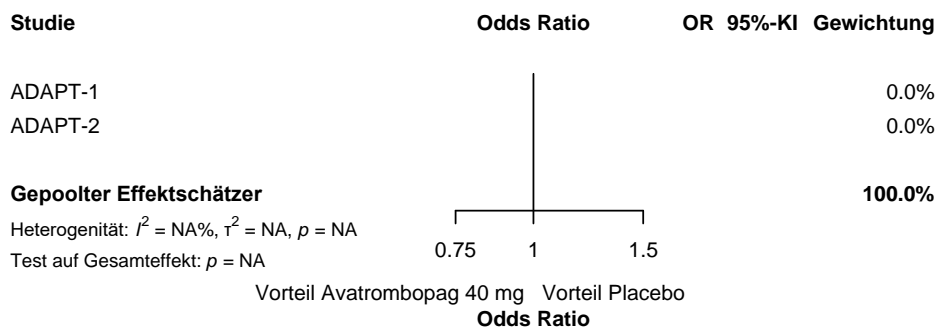
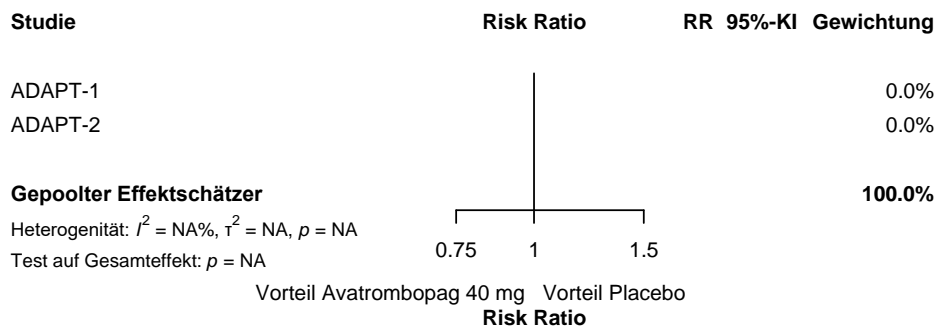
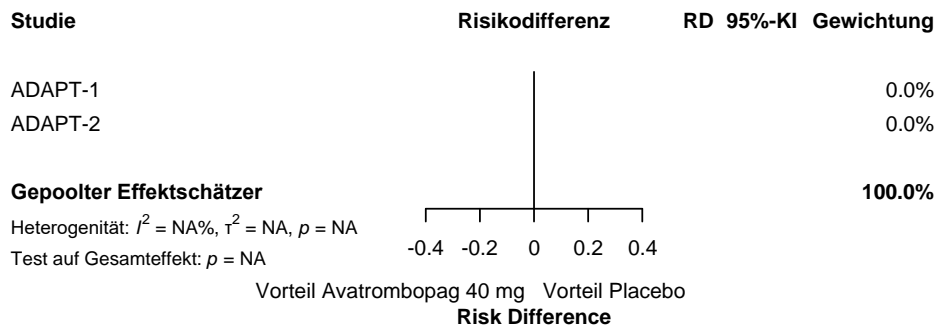
Ethnie: asiatisch



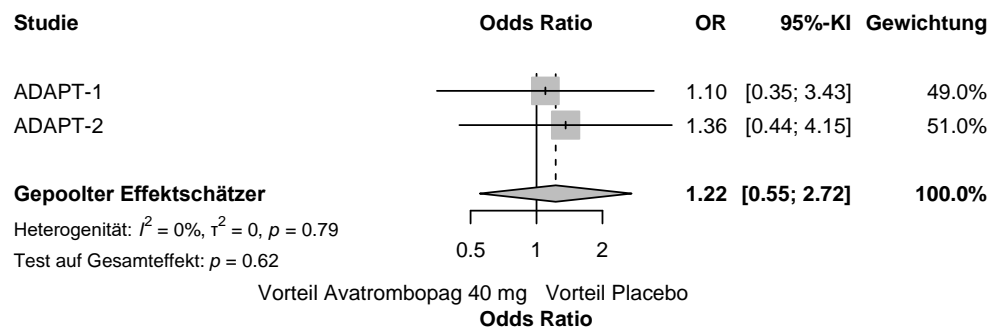
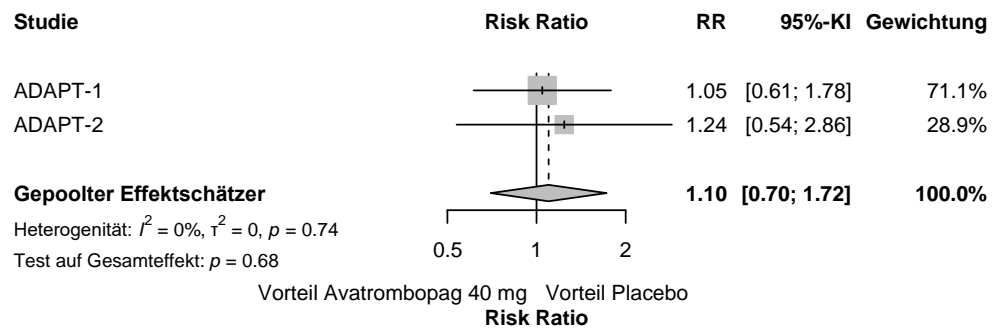
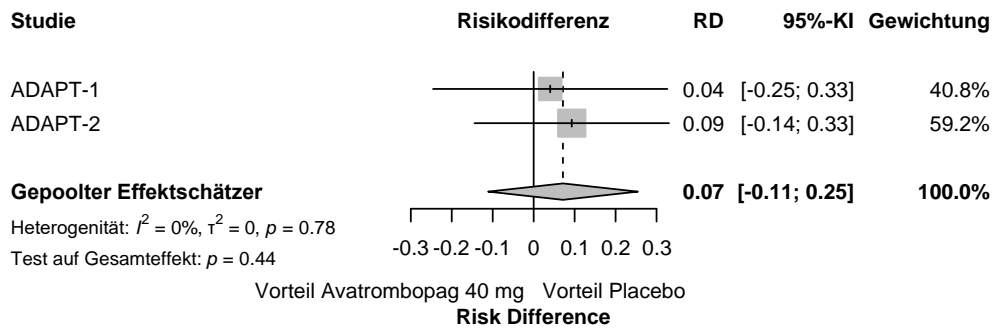
Ethnie: schwarz



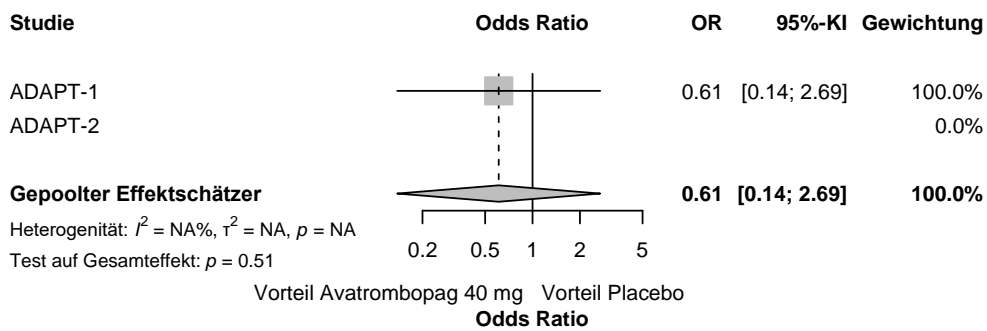
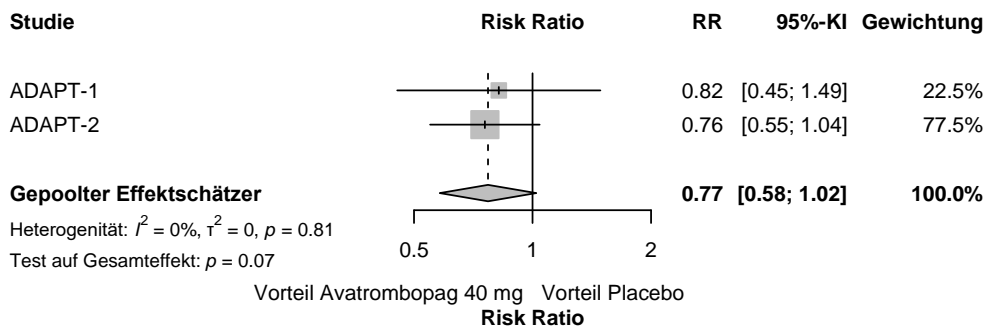
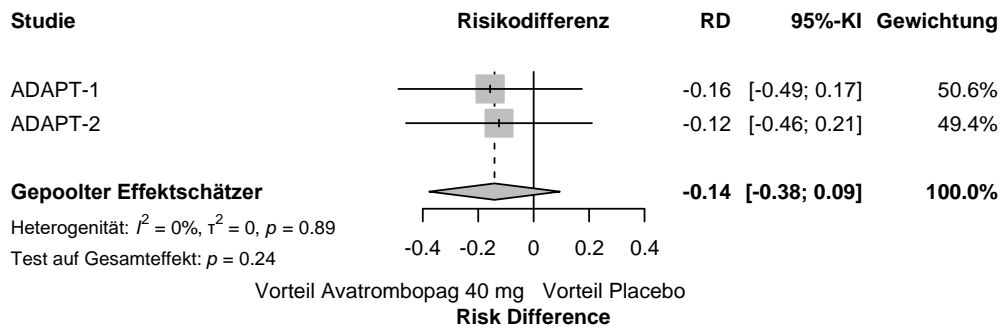
Ethnie: andere



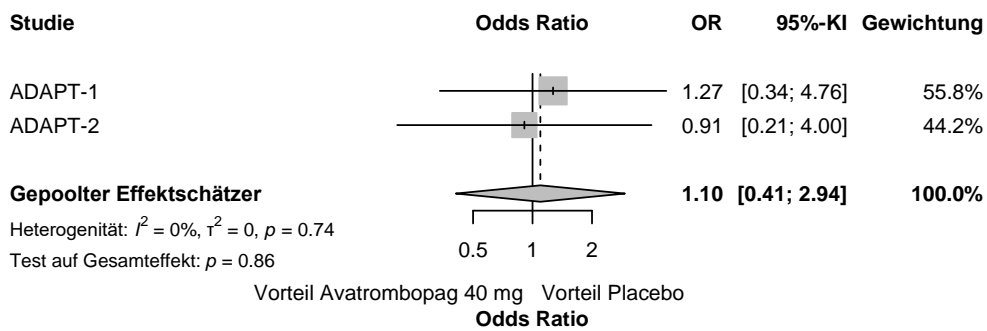
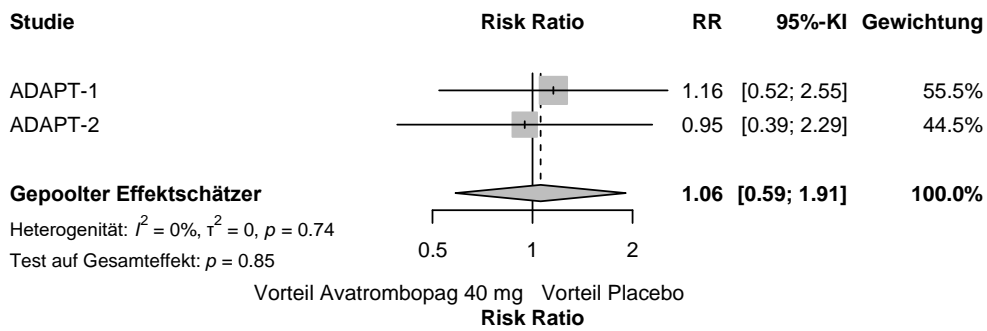
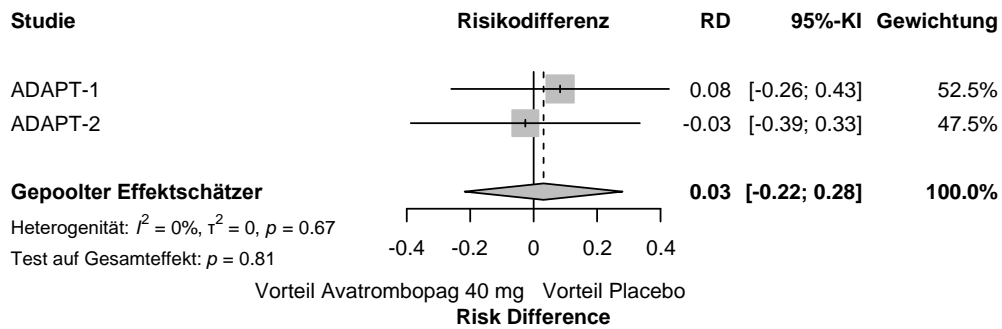
Ethnie: weiß



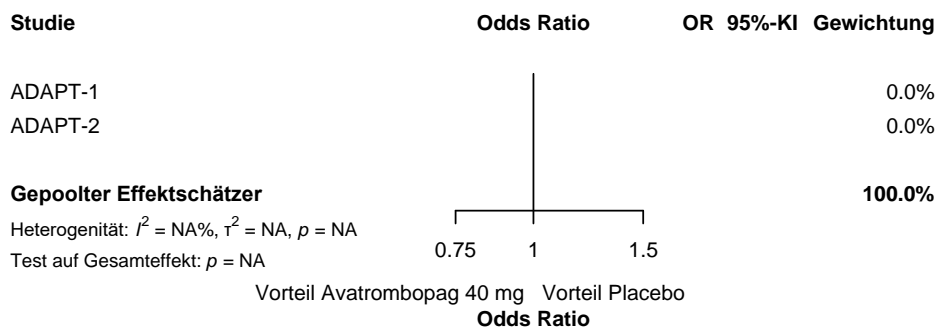
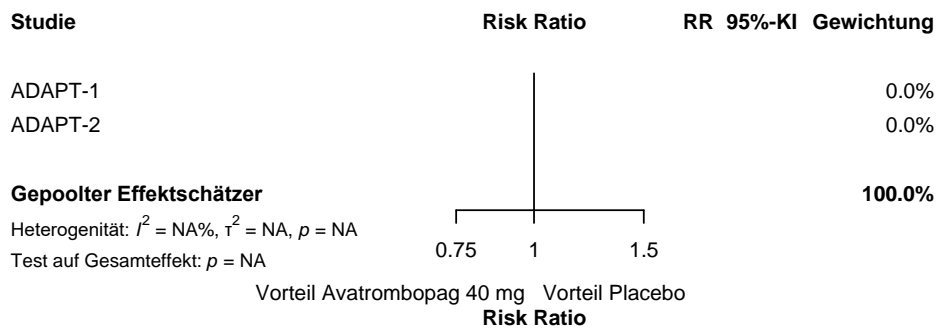
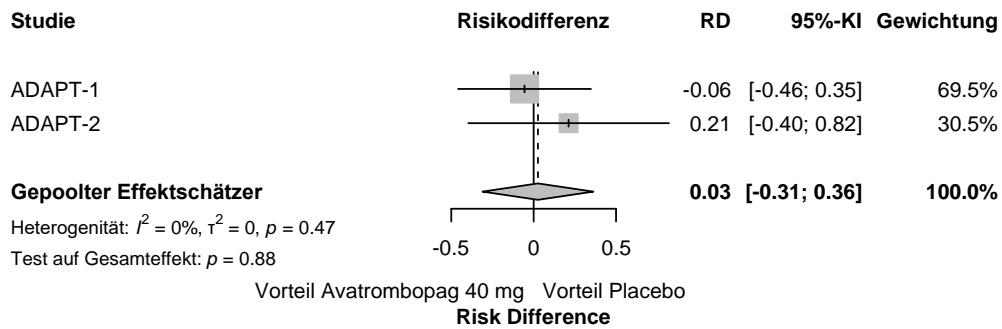
Region: Ostasien



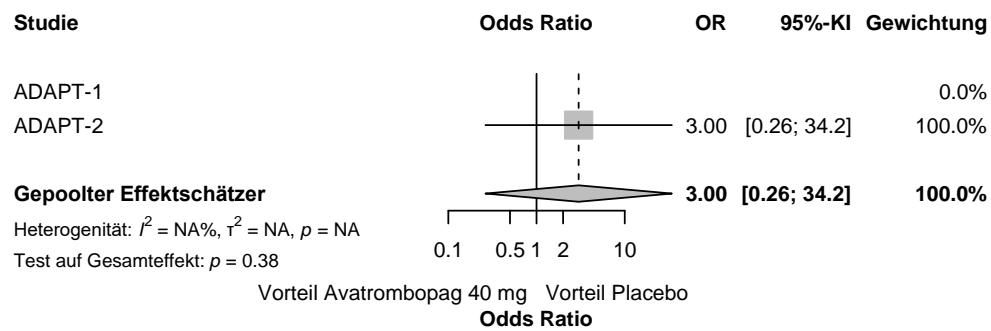
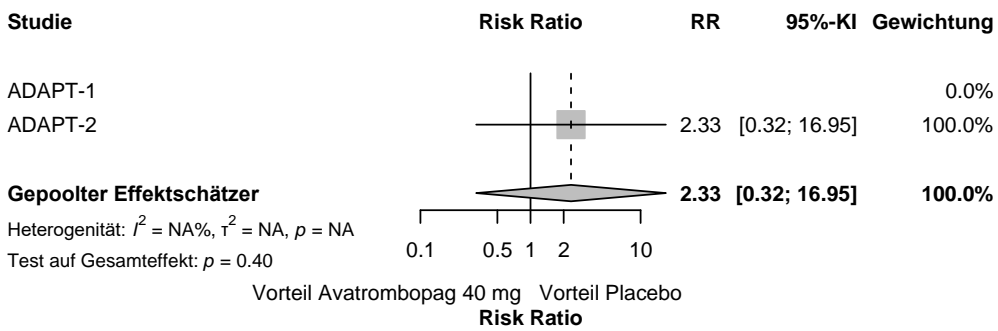
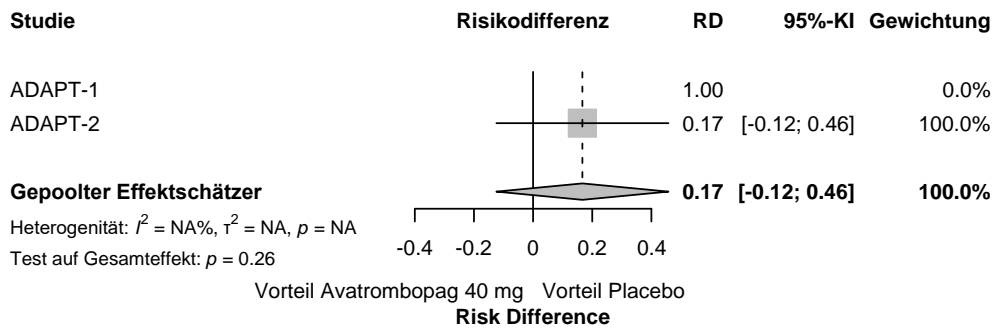
Region: Europa



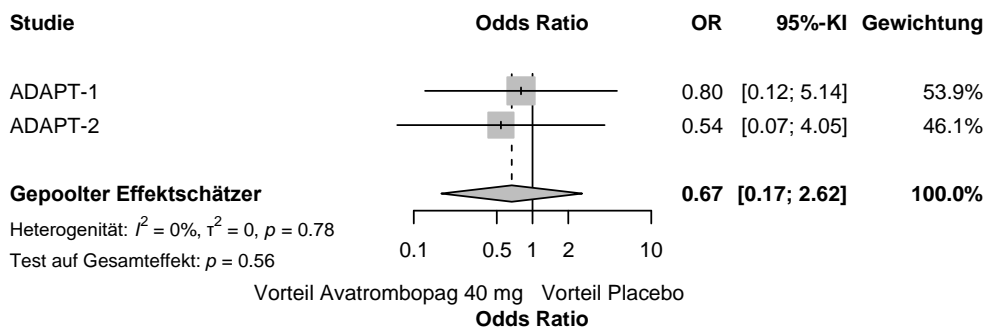
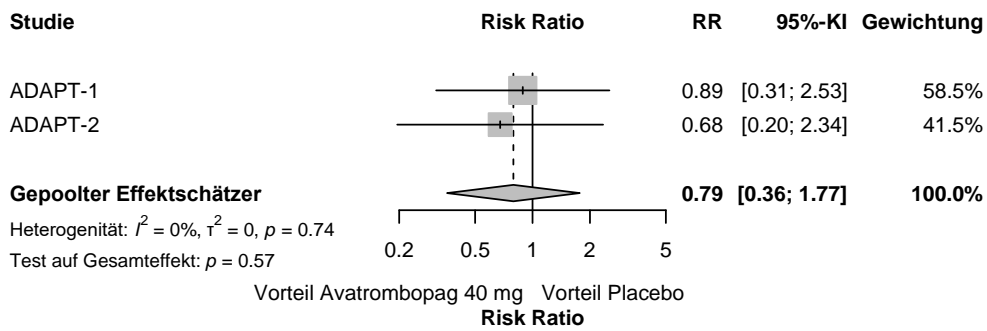
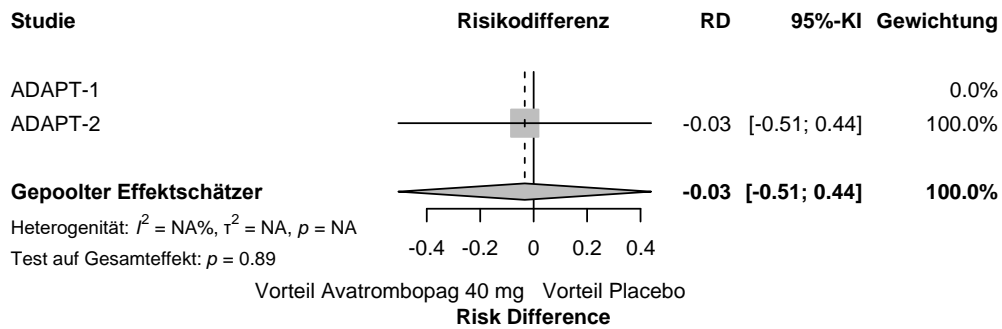
Region: Nordamerika



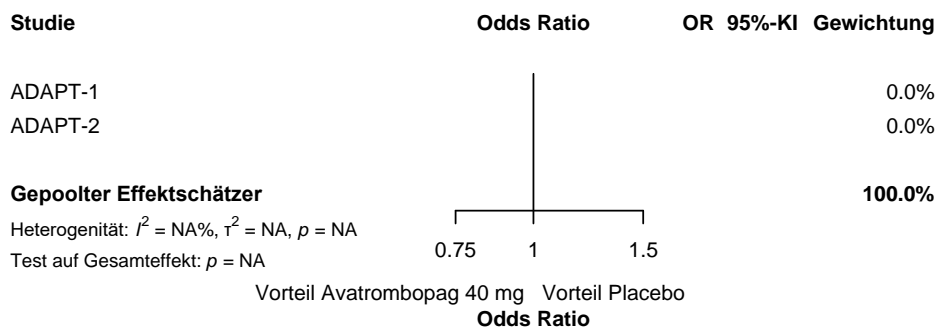
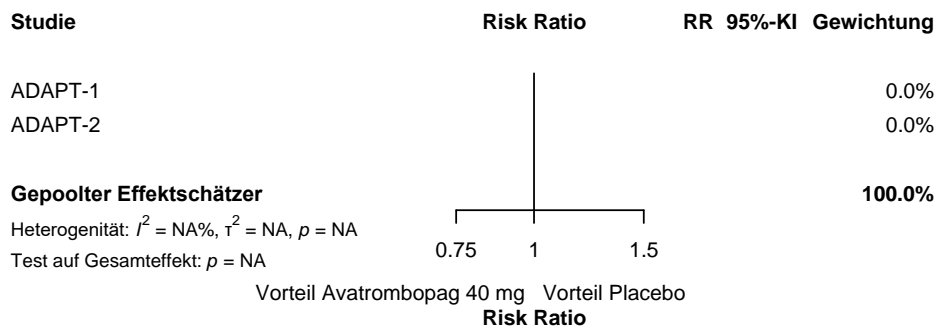
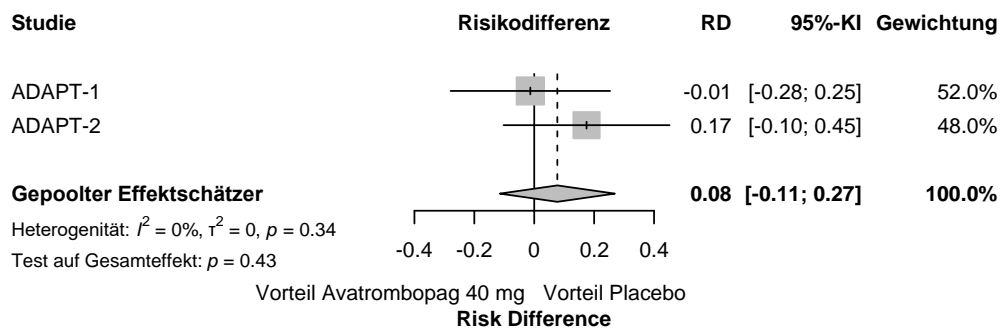
Region: Rest der Welt



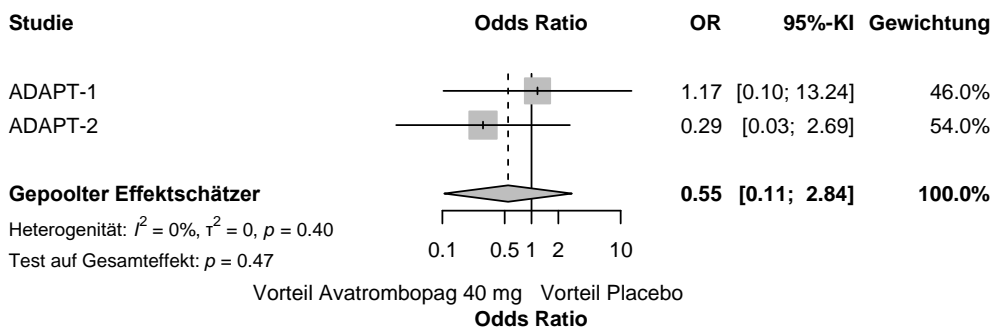
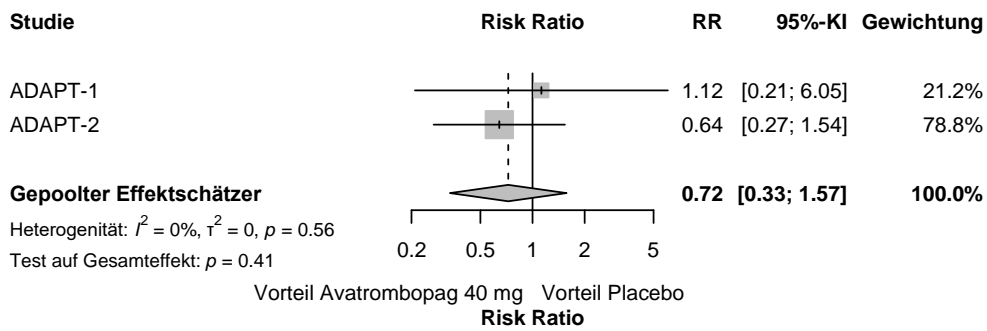
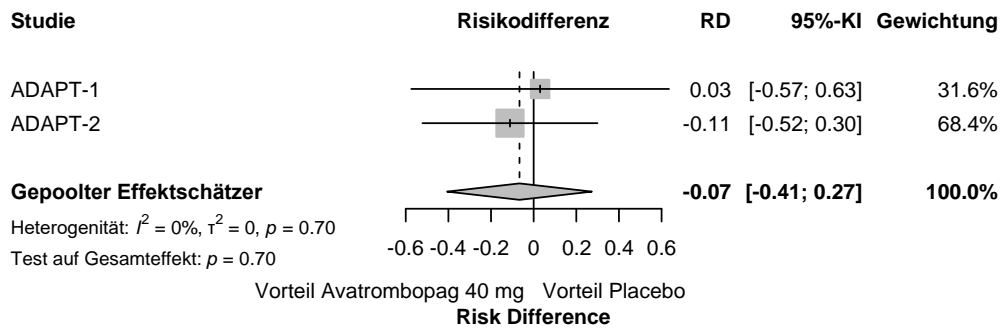
Blutungsrisiko: hoch



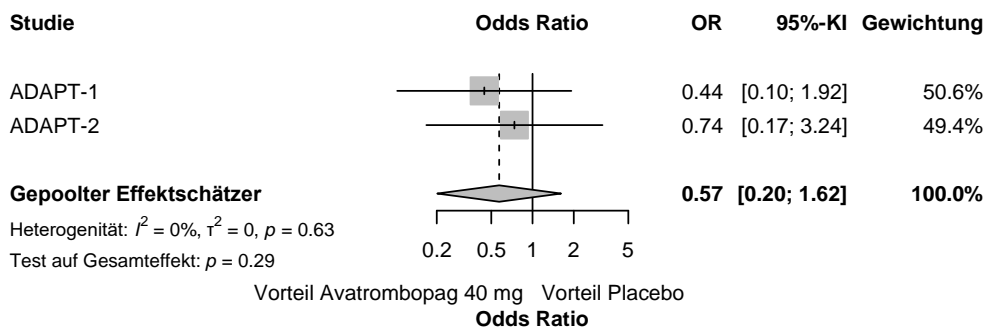
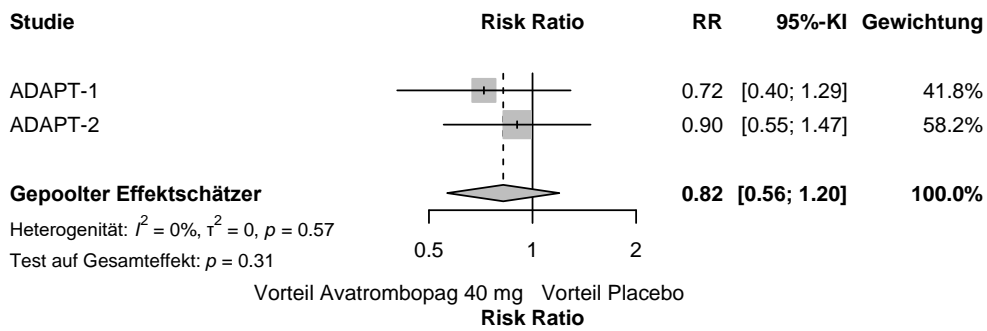
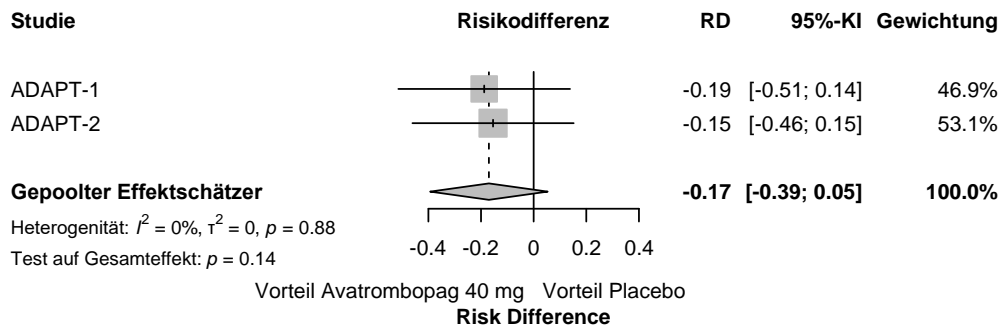
Blutungsrisiko: niedrig



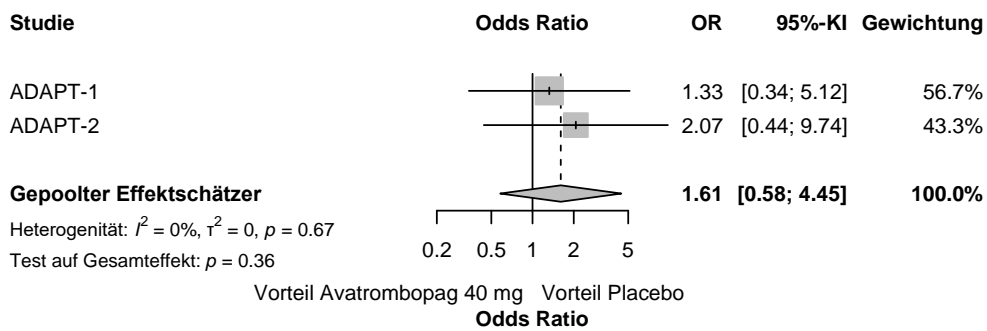
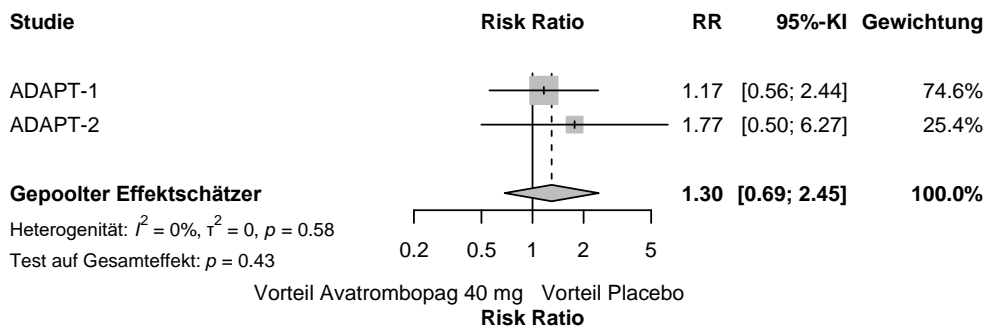
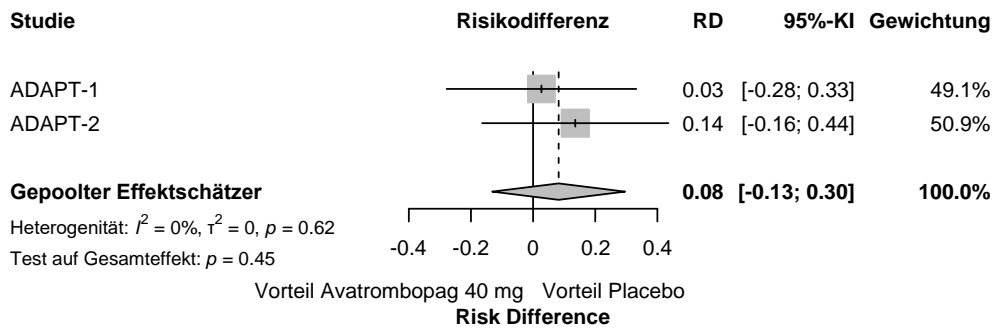
Blutungsrisiko: mittel



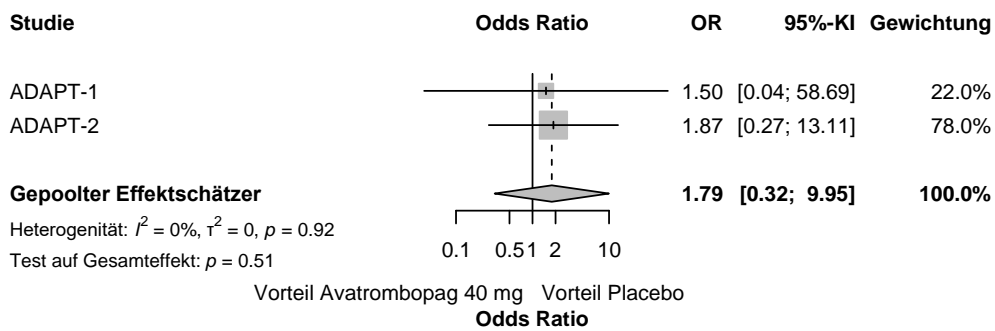
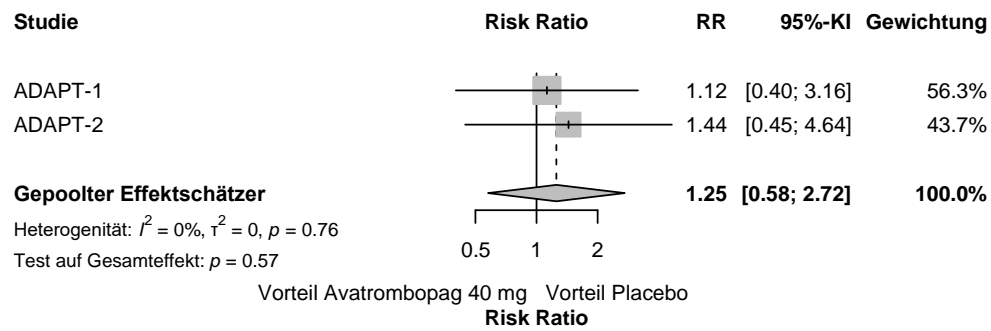
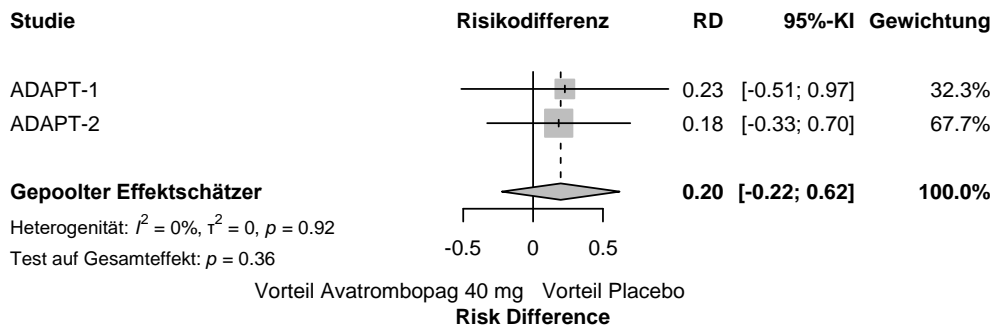
MELD-Score: < 10



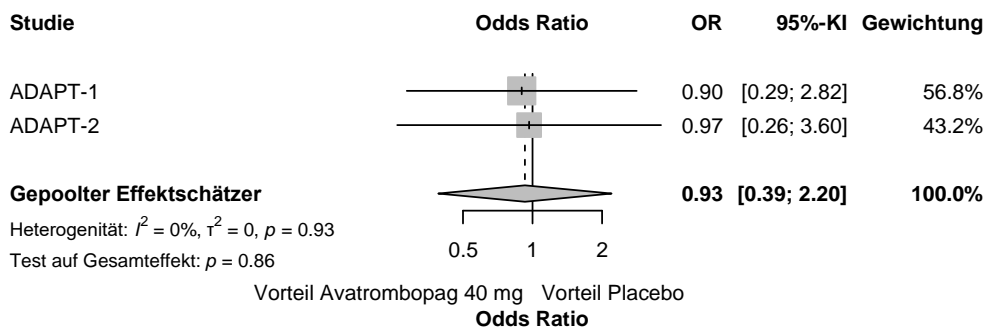
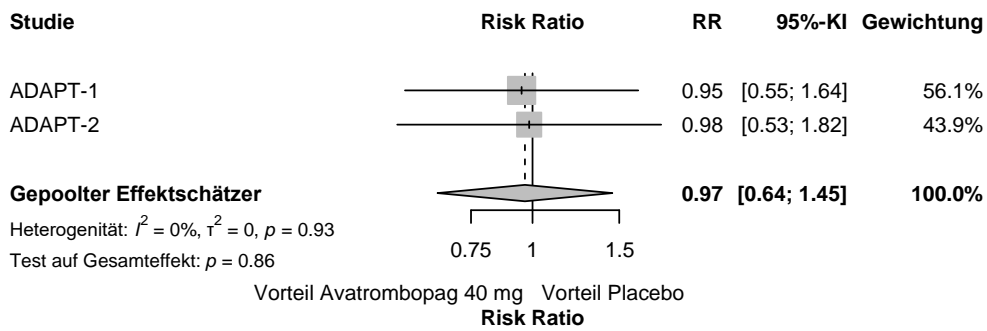
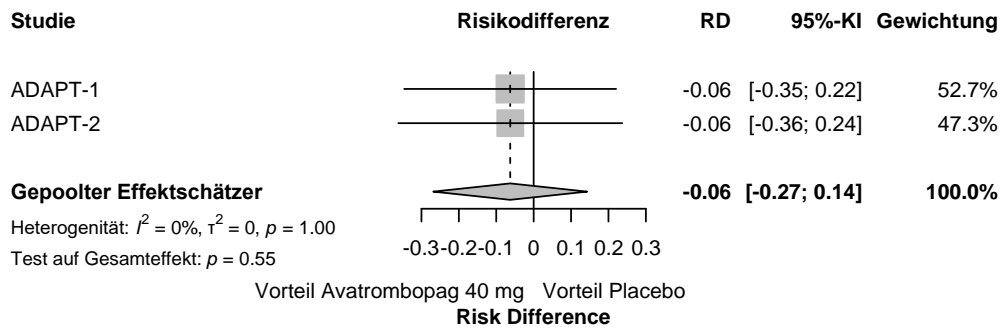
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



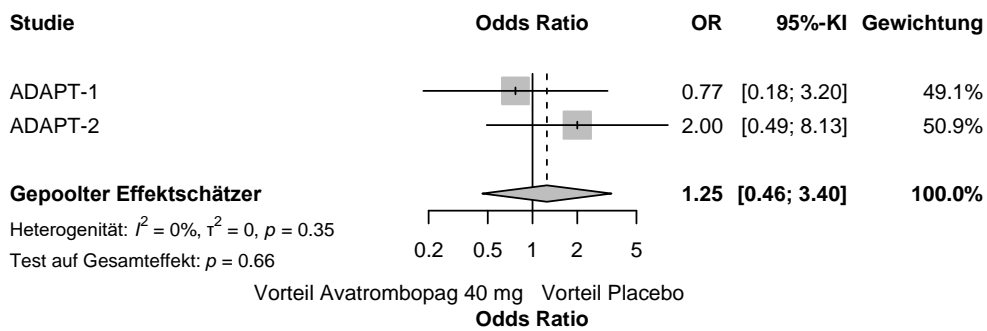
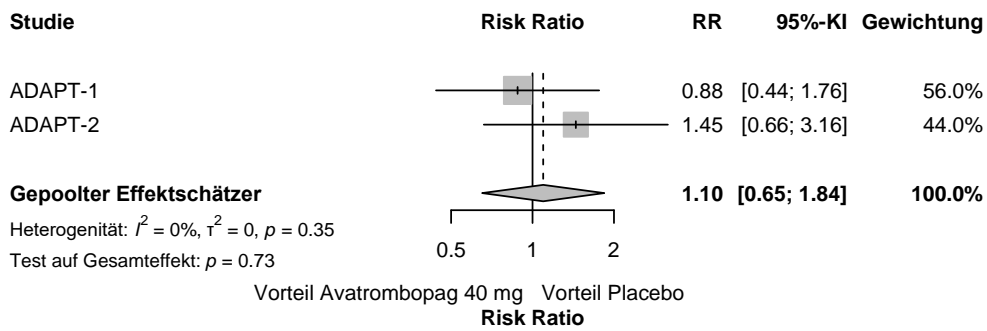
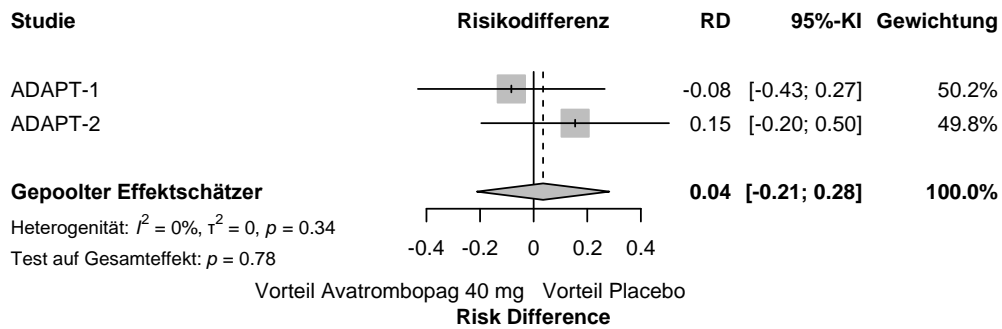
MELD-Score: > 14



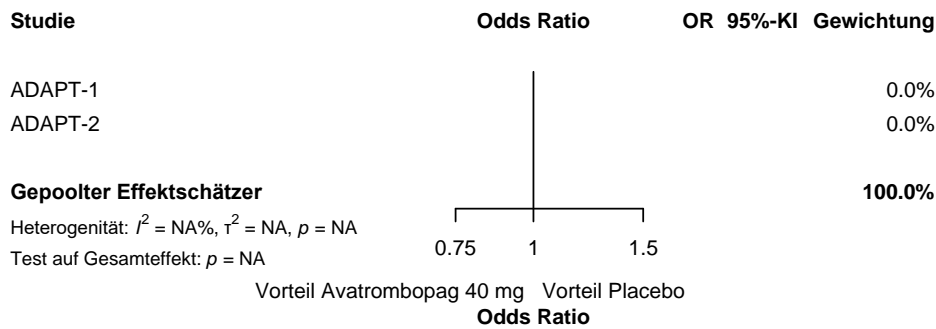
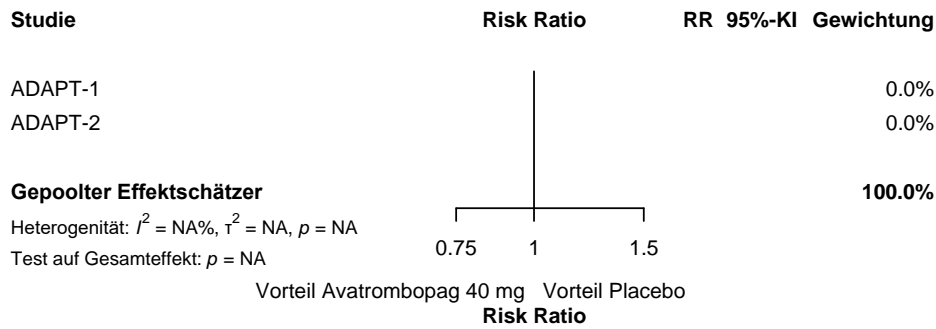
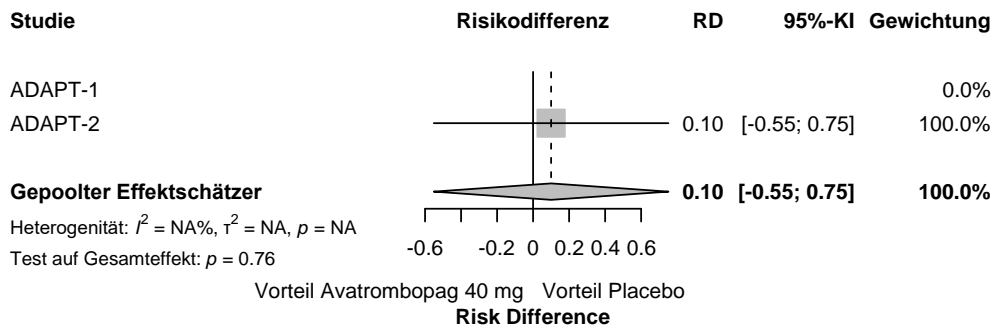
CTP-Stadium: A



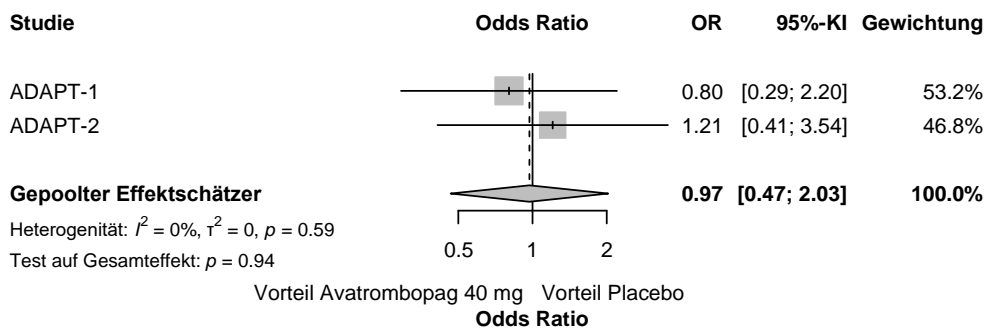
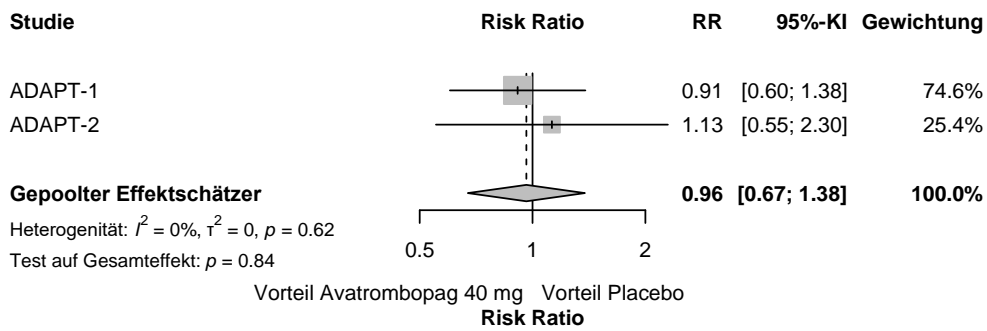
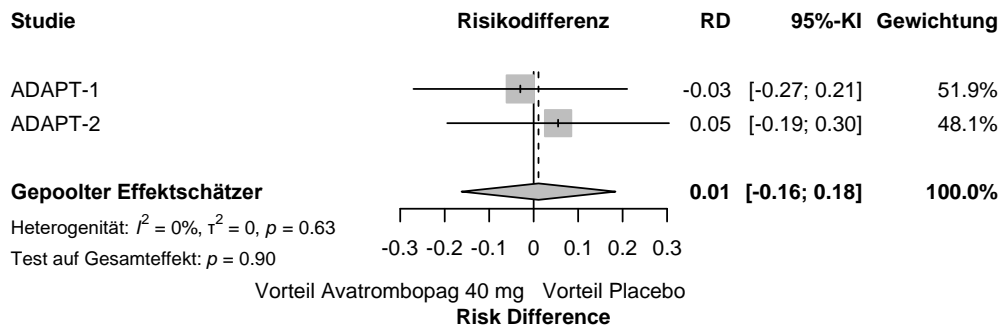
CTP-Stadium: B



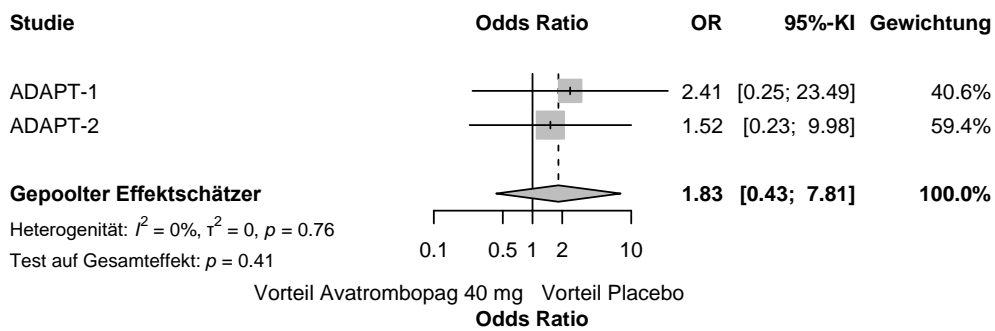
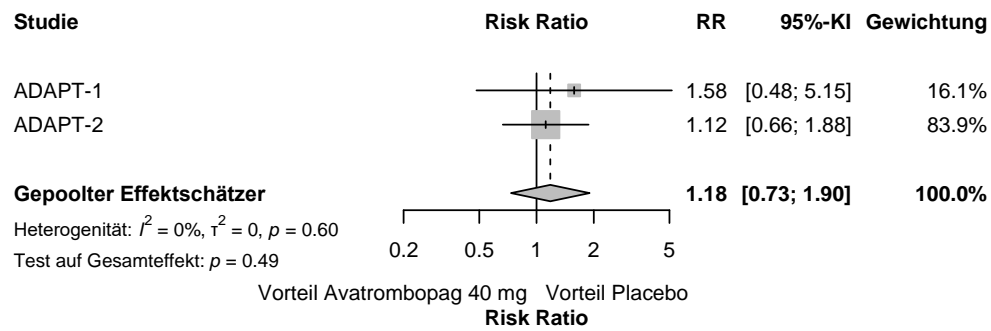
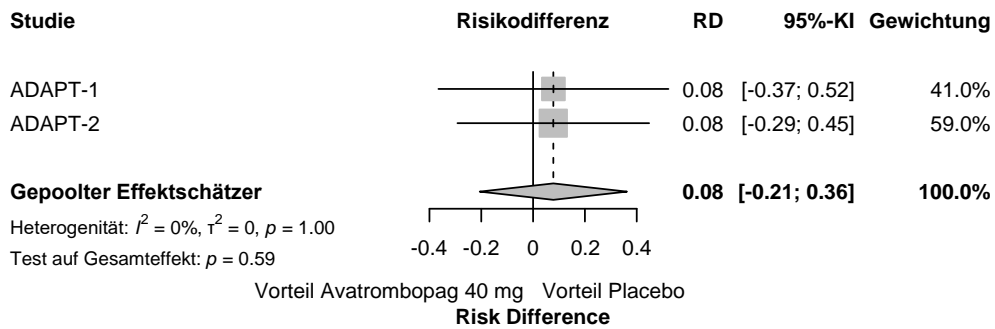
CTP-Stadium: C



HCC-Status: nein

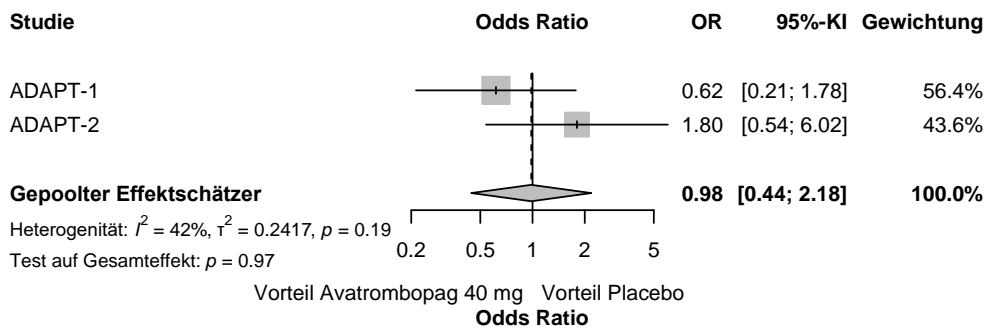
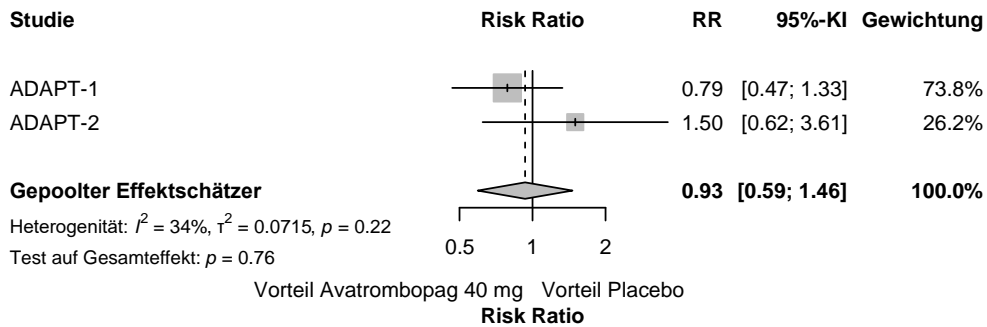
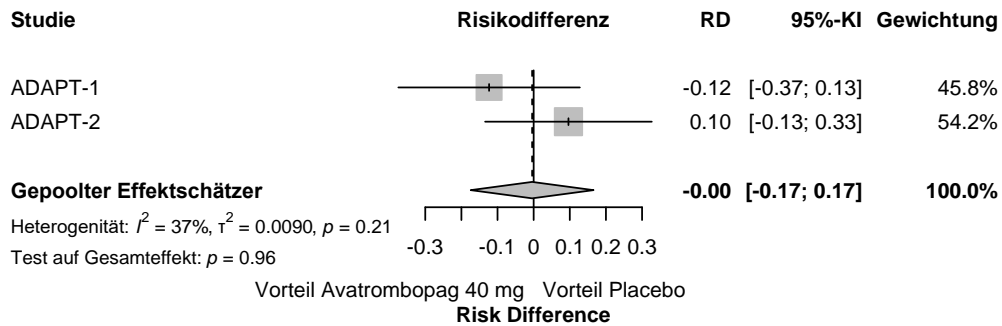


HCC-Status: ja

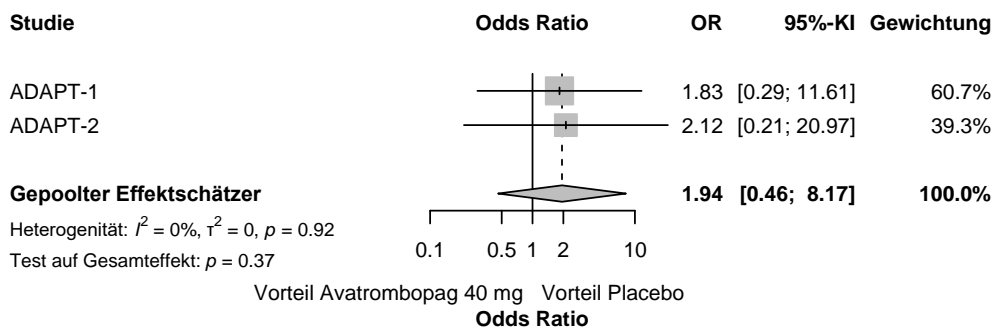
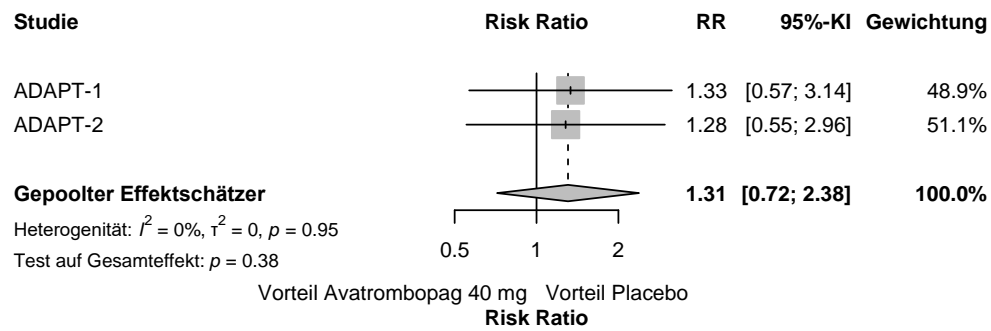
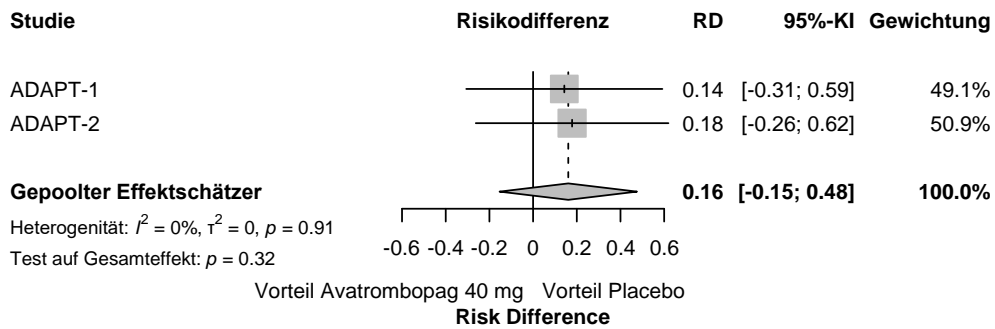


4.13.2.2 Nicht schwere UE

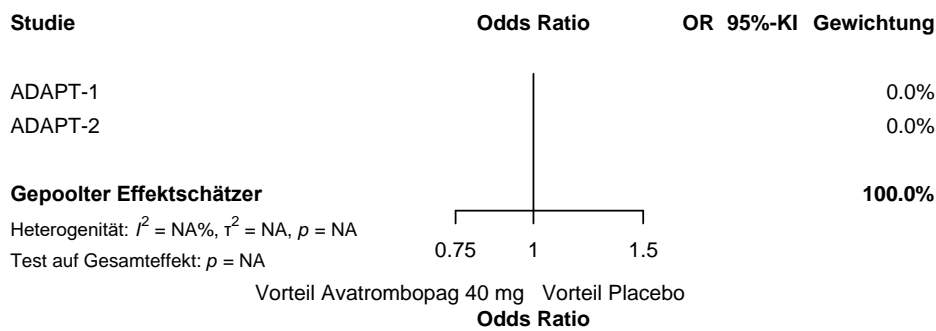
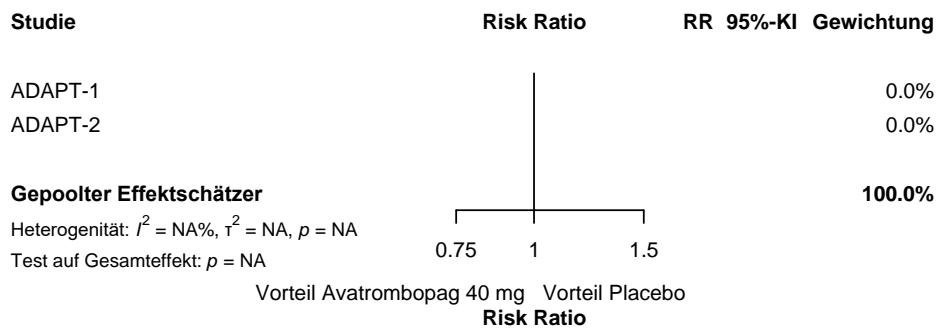
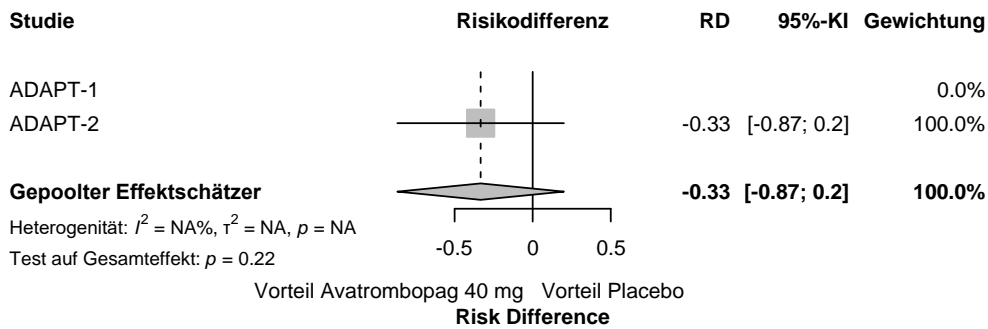
Alter: < 65 Jahre



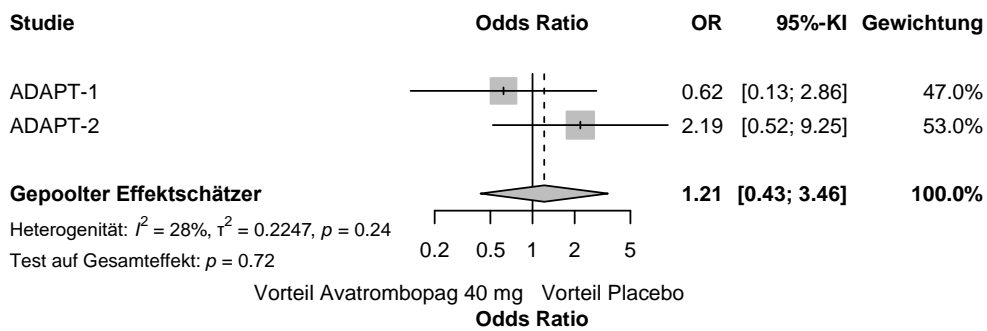
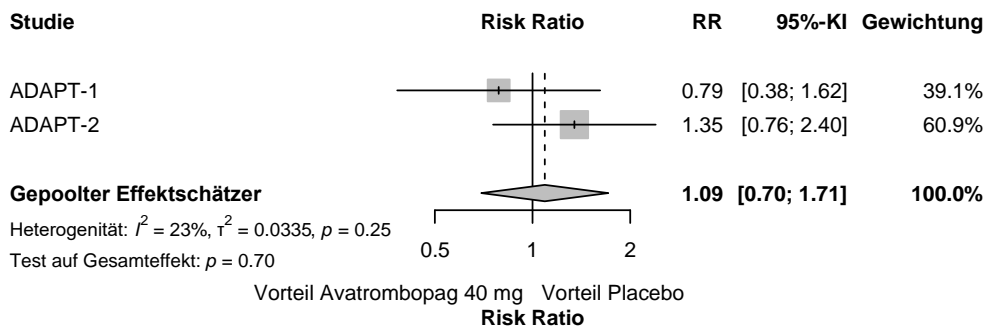
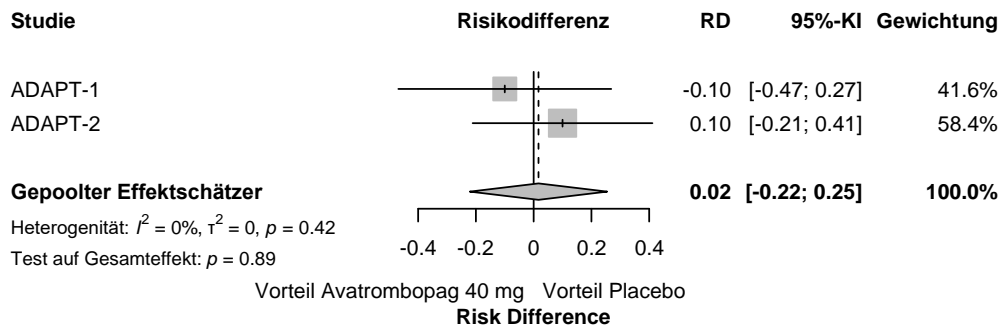
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



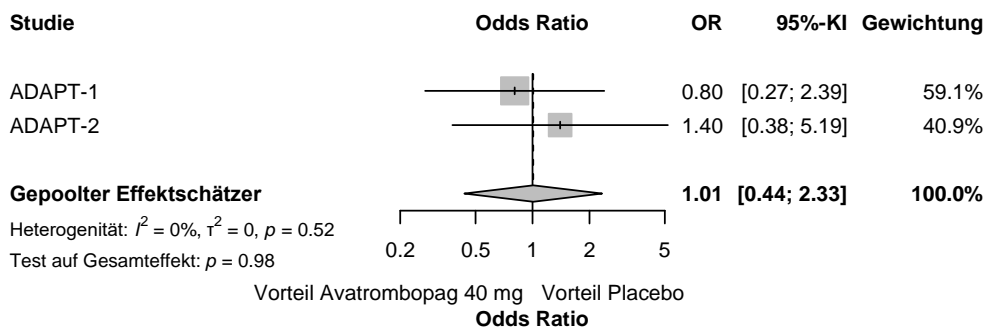
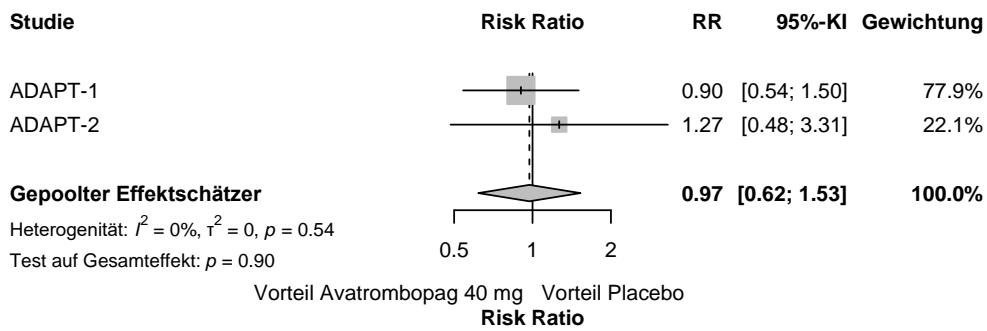
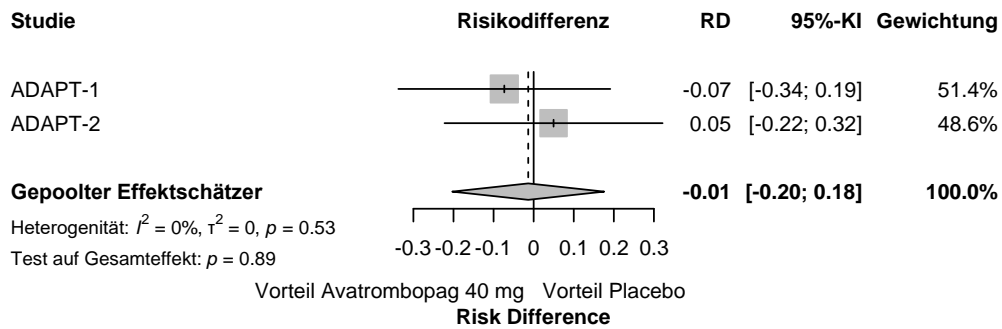
Alter: ≥ 75 Jahre



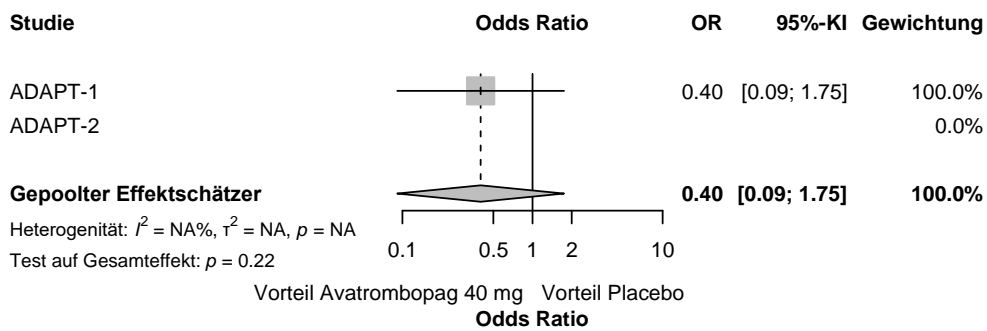
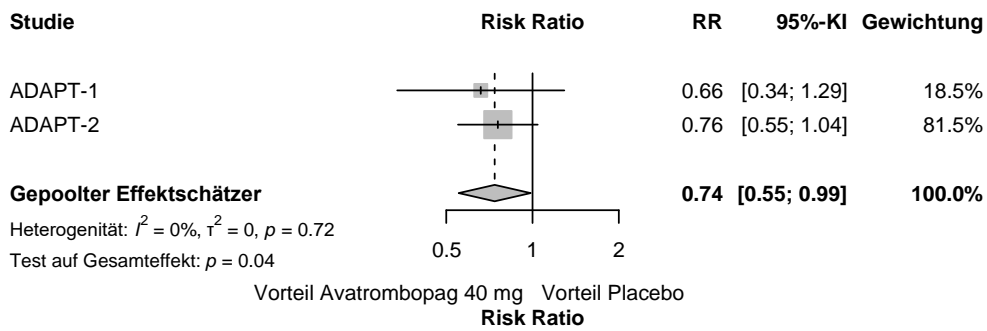
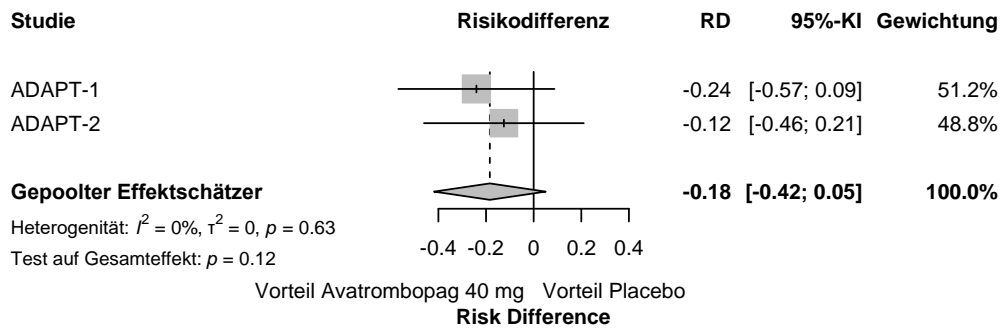
Geschlecht: weiblich



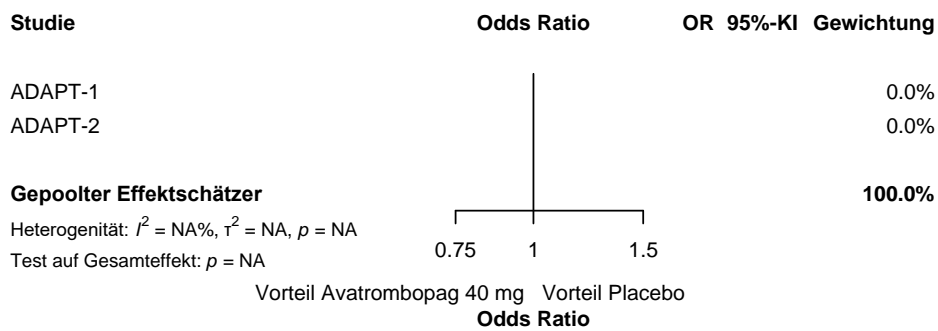
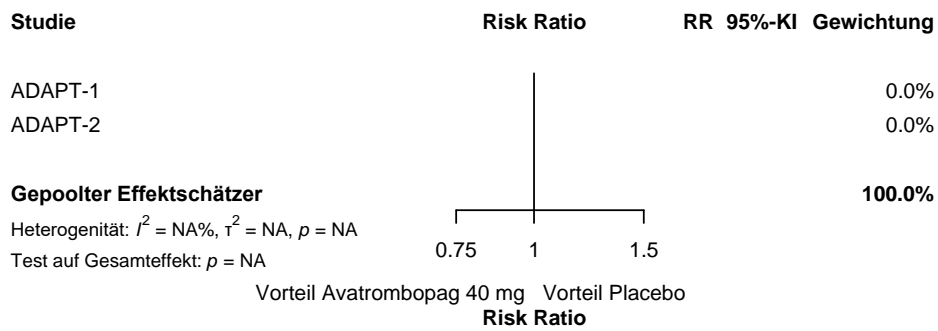
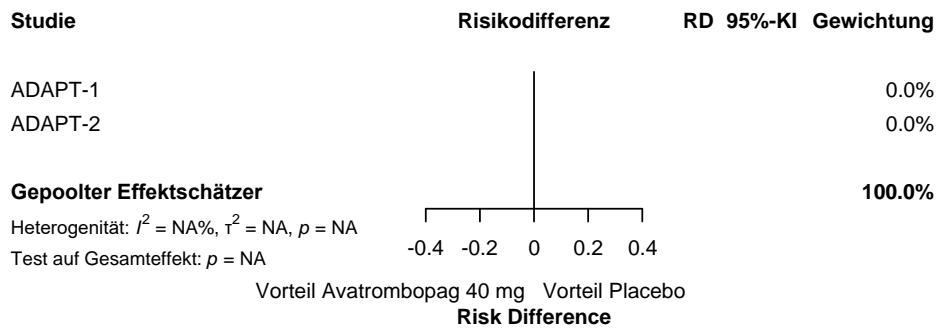
Geschlecht: männlich



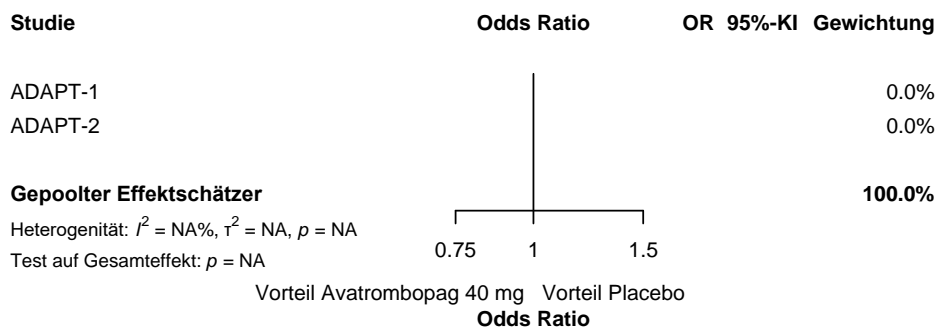
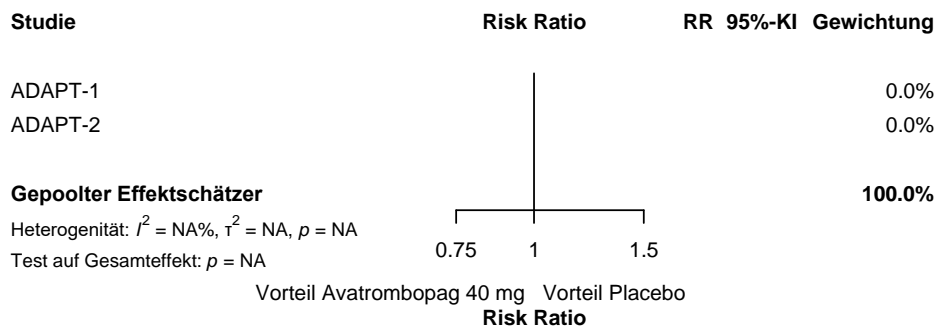
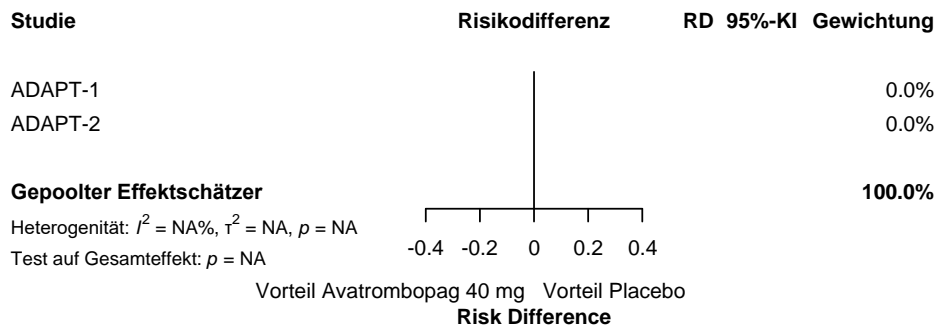
Ethnie: asiatisch



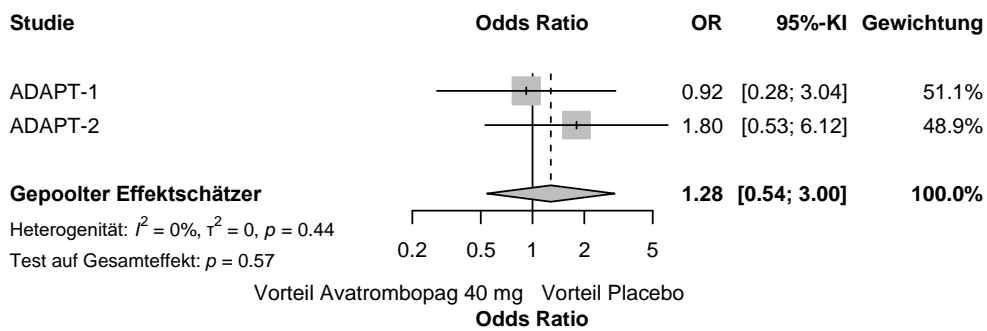
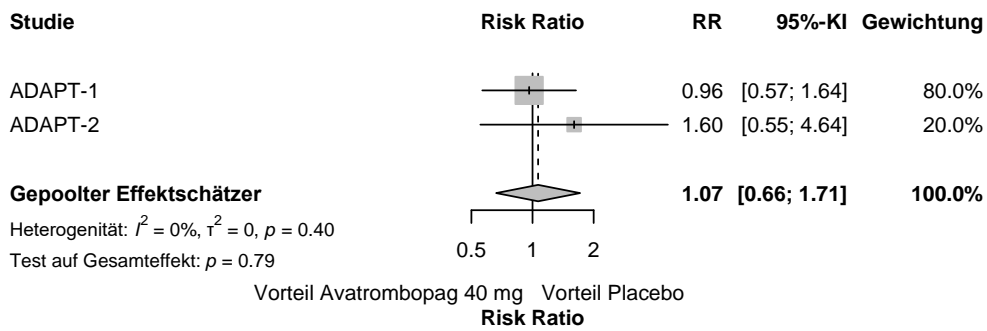
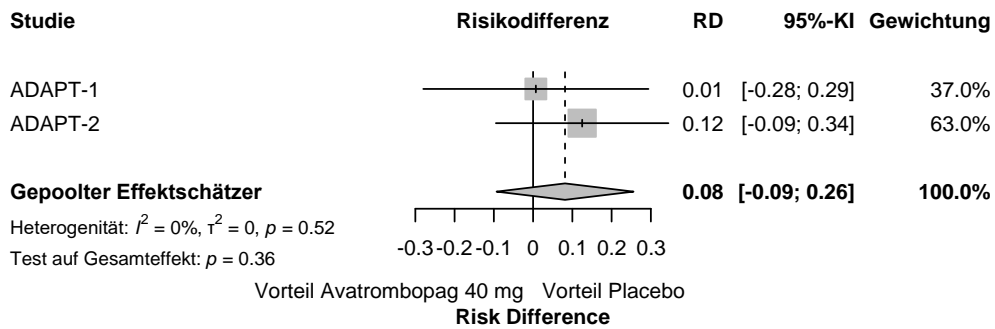
Ethnie: schwarz



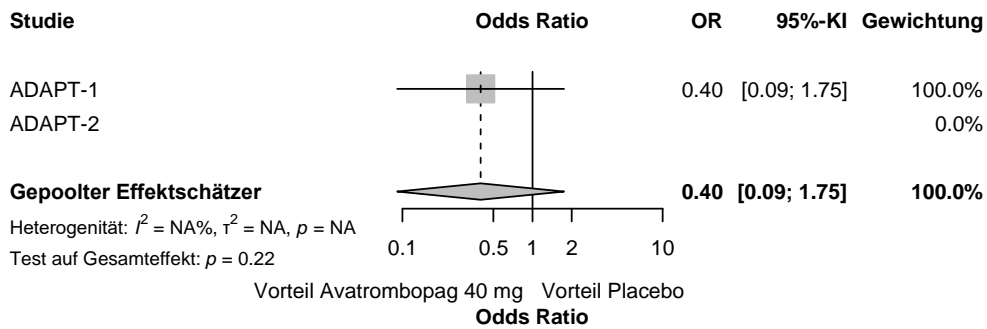
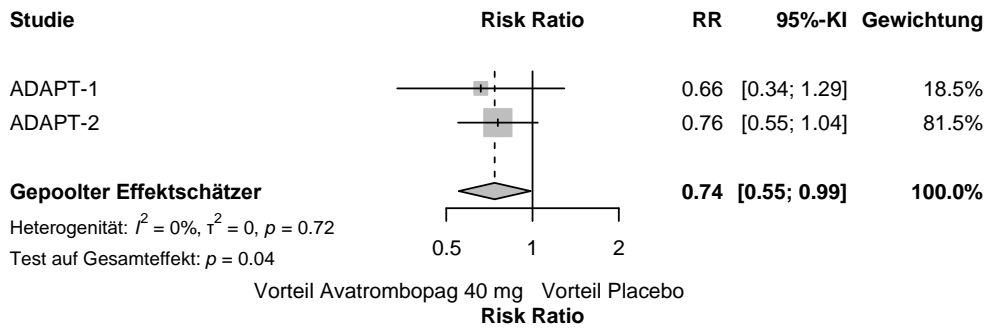
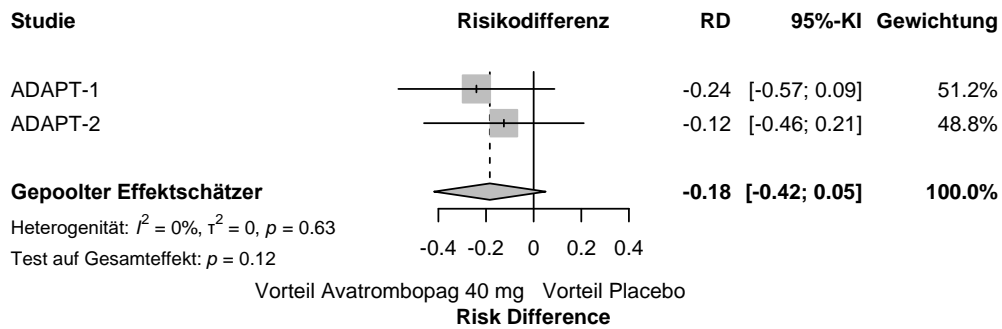
Ethnie: andere



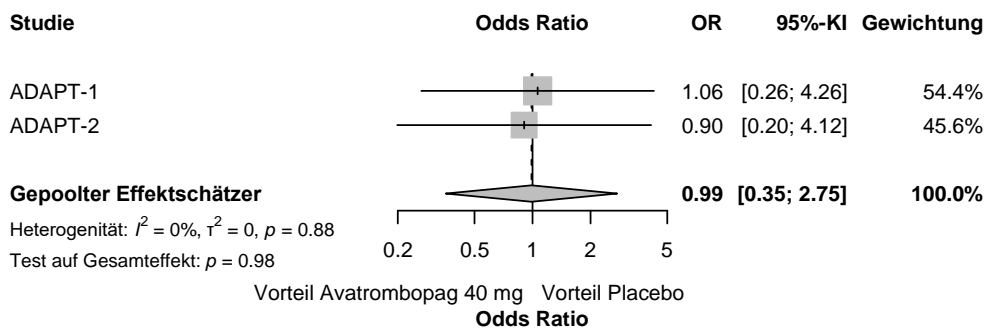
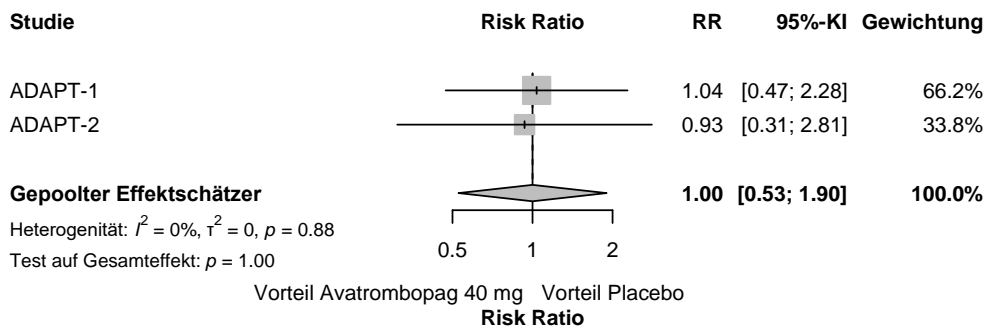
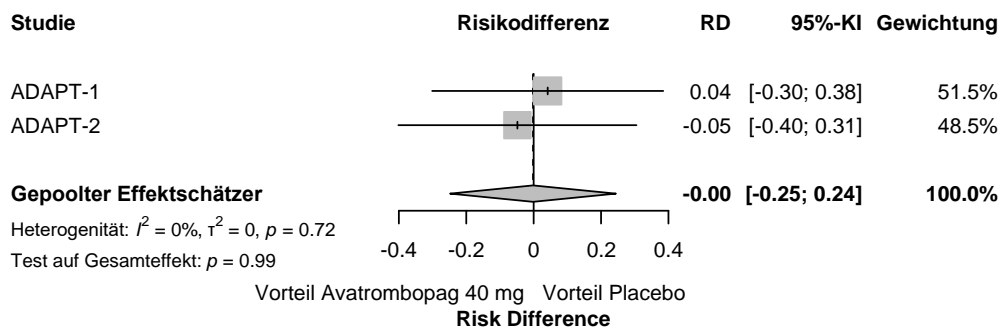
Ethnie: weiß



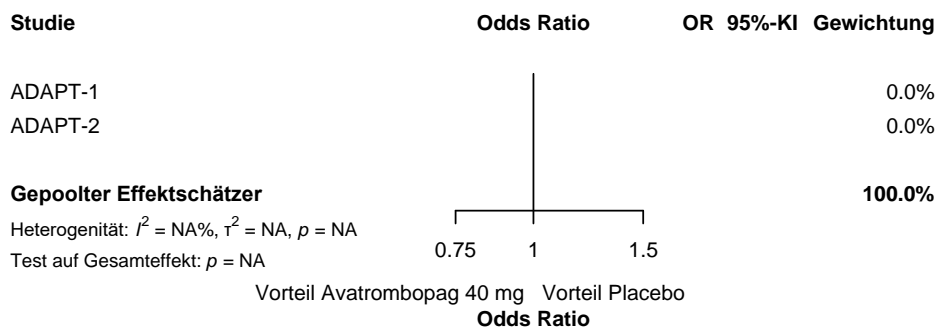
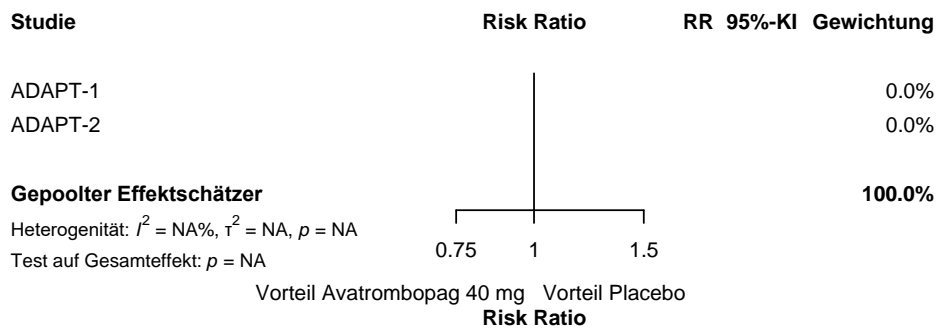
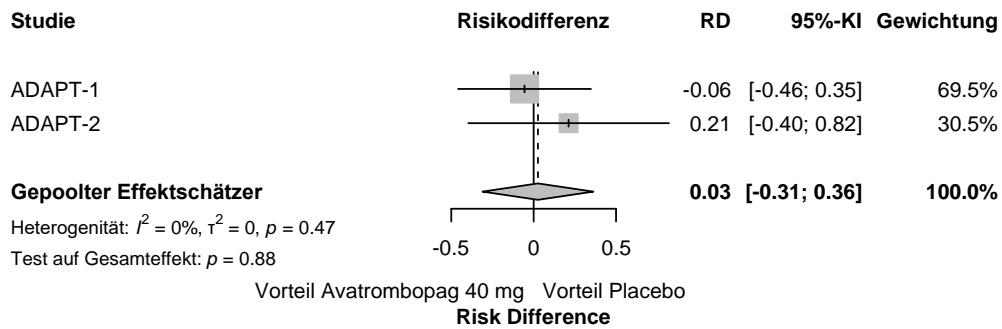
Region: Ostasien



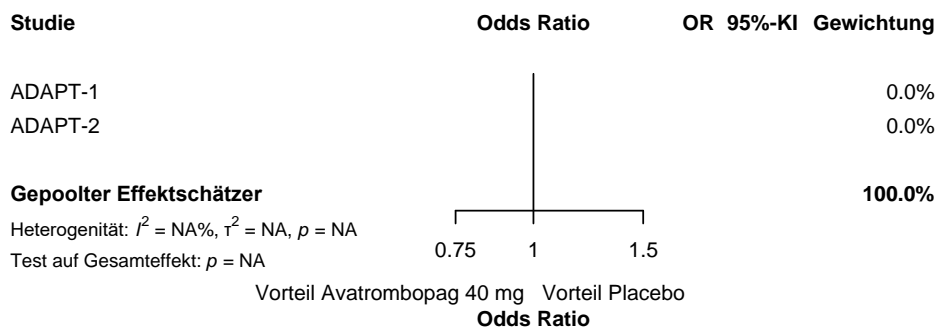
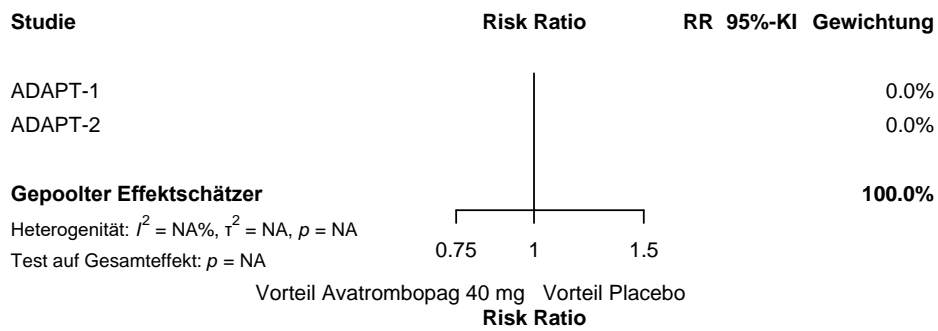
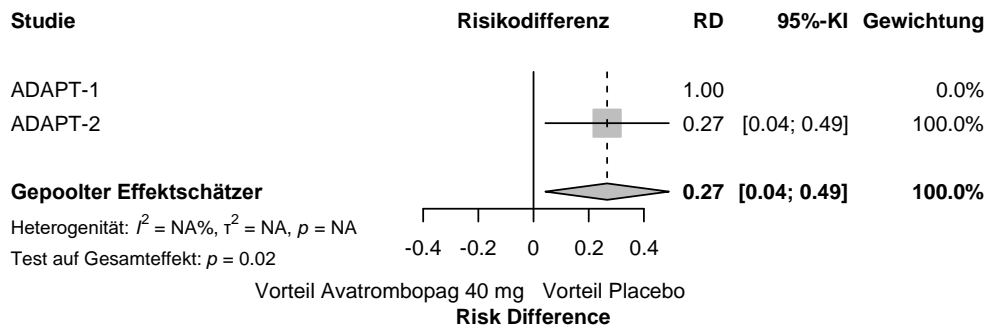
Region: Europa



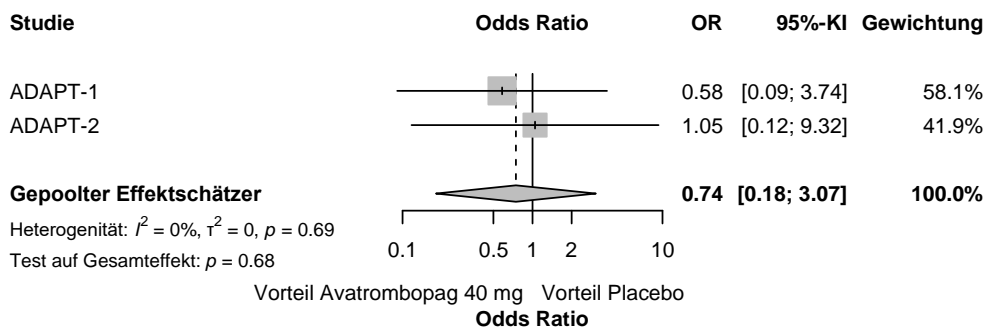
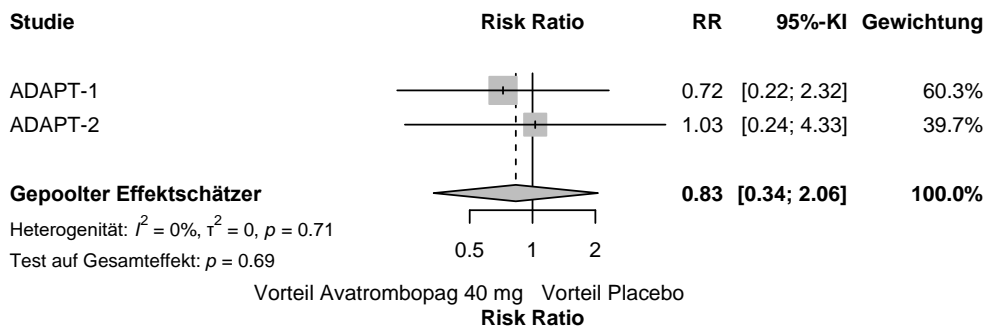
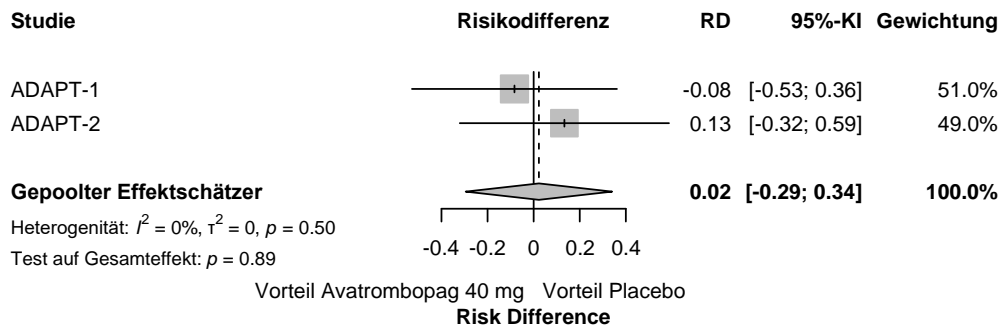
Region: Nordamerika



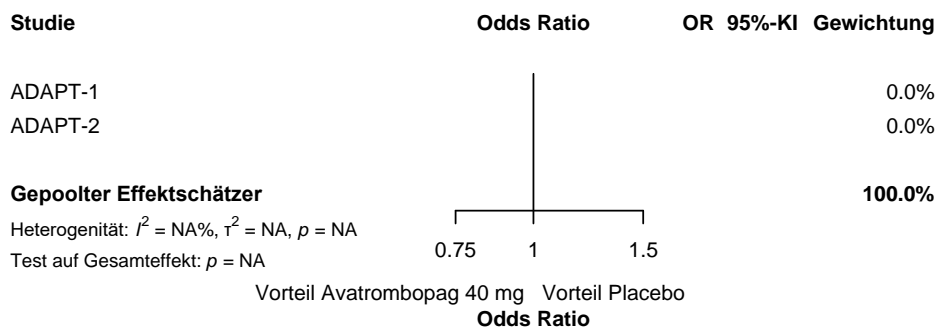
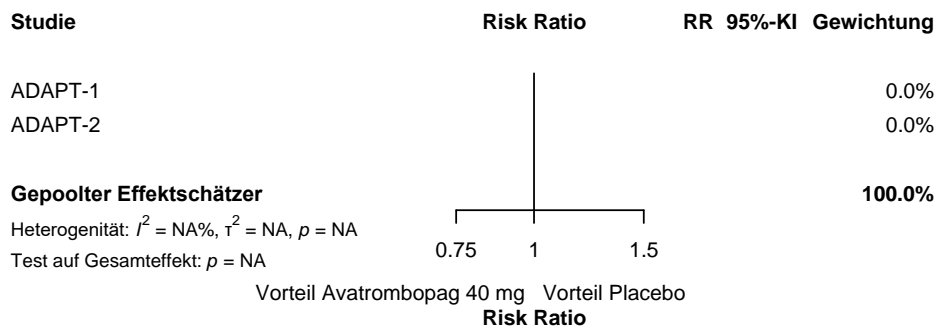
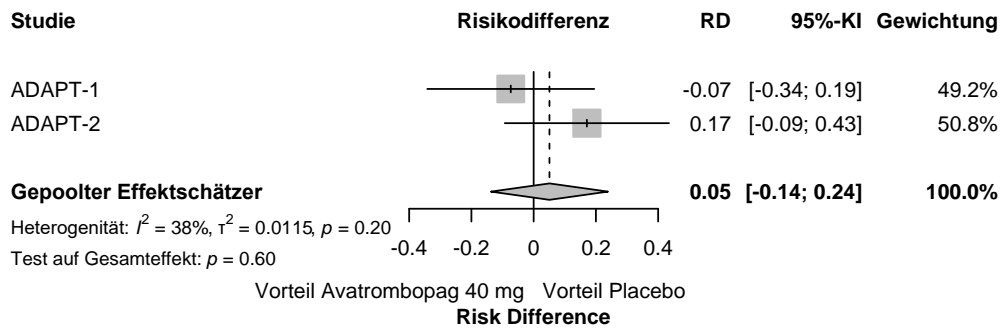
Region: Rest der Welt



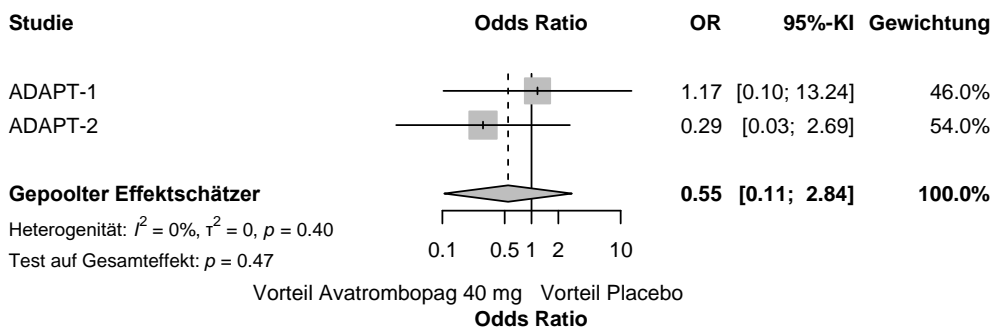
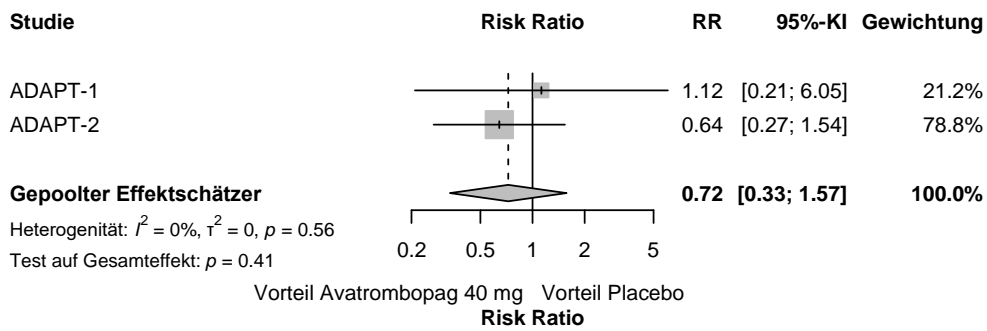
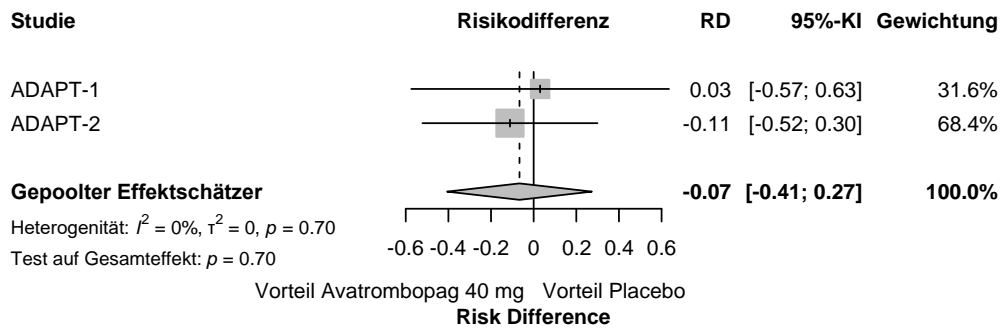
Blutungsrisiko: hoch



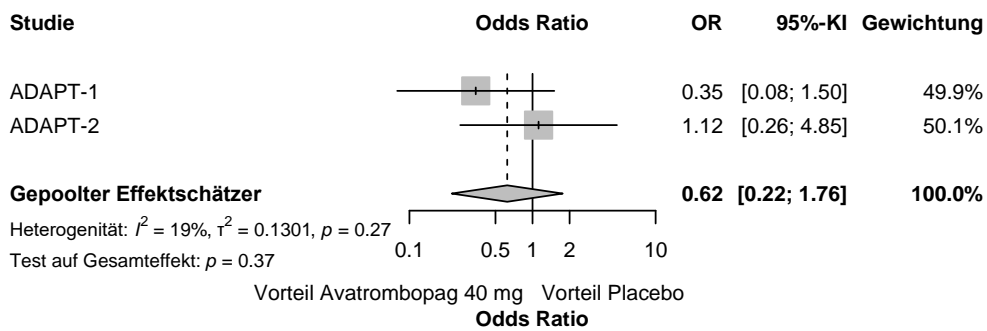
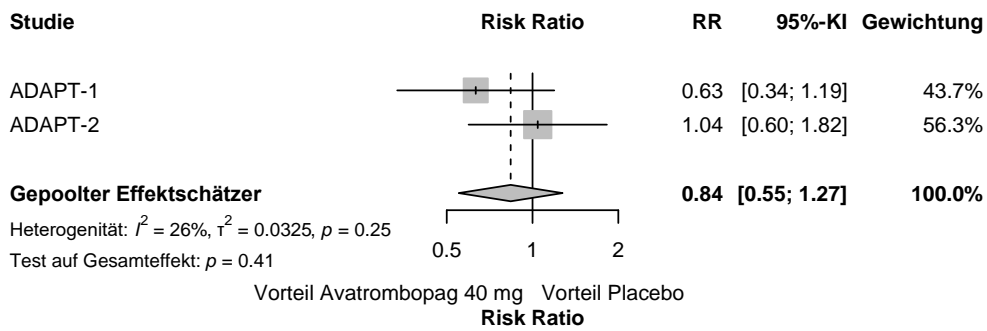
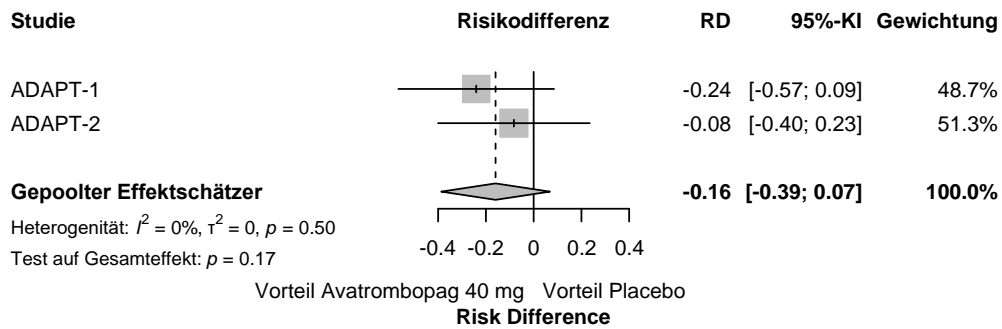
Blutungsrisiko: niedrig



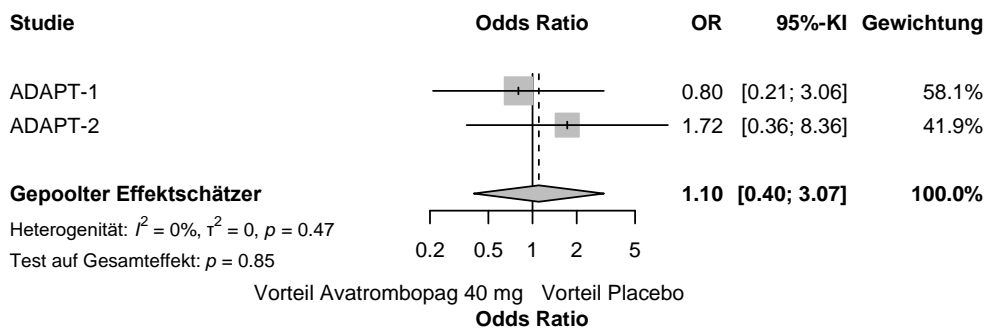
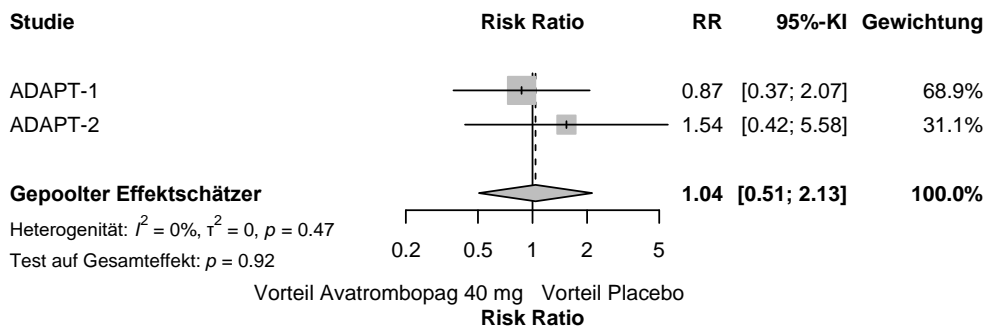
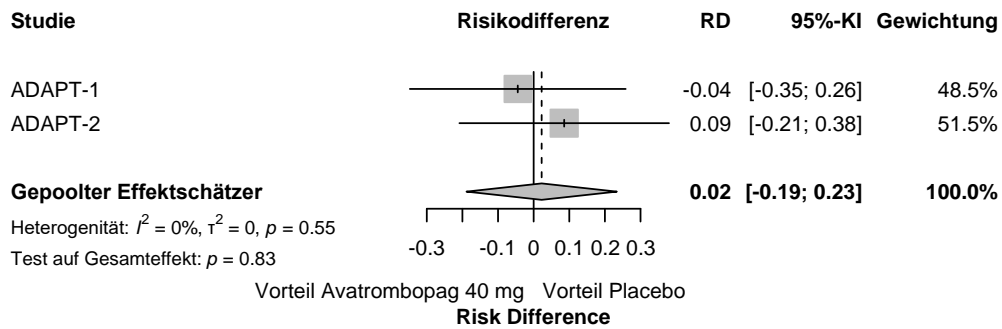
Blutungsrisiko: mittel



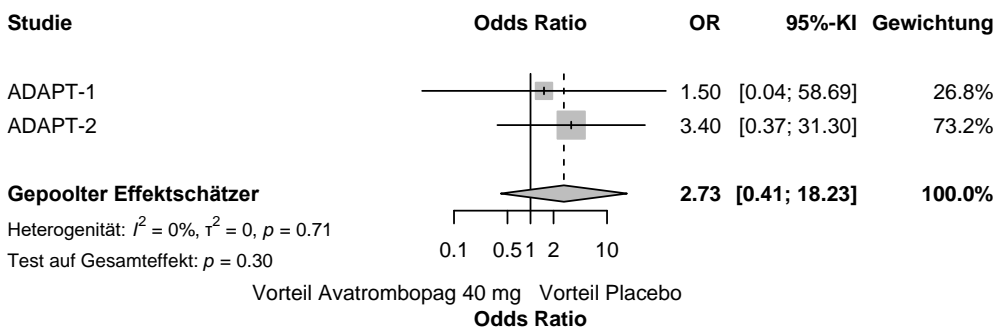
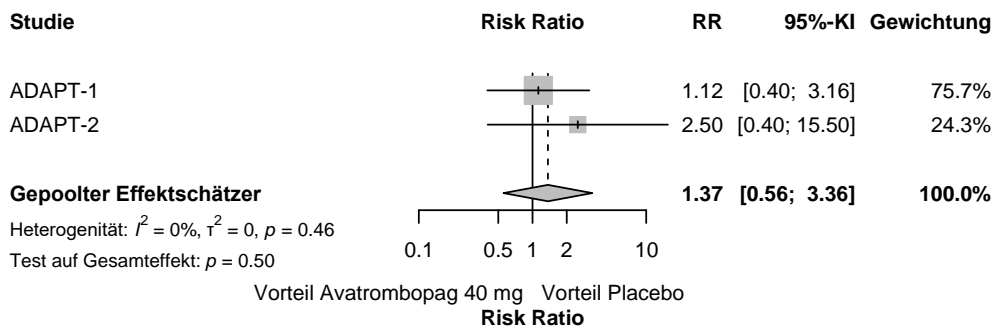
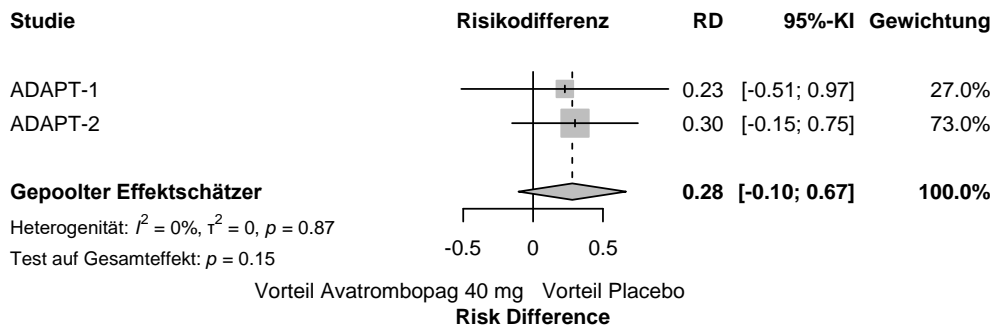
MELD-Score: < 10



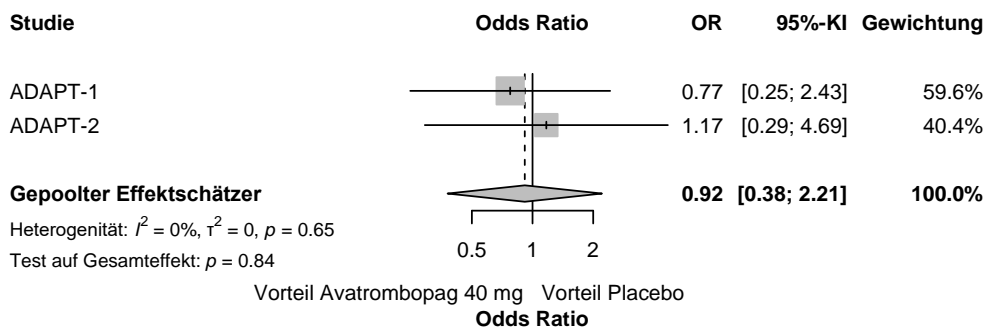
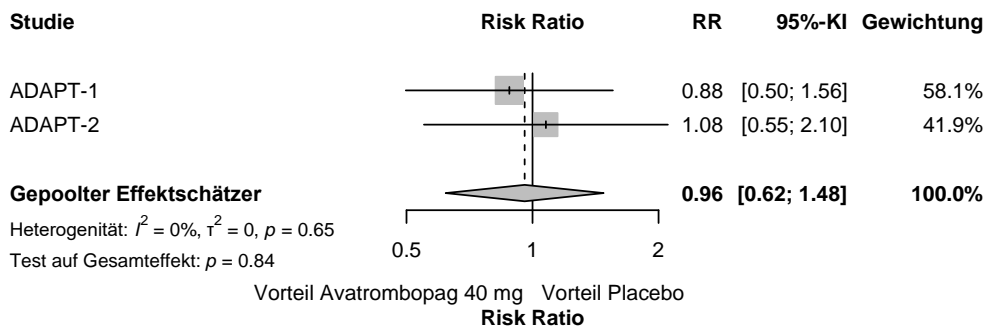
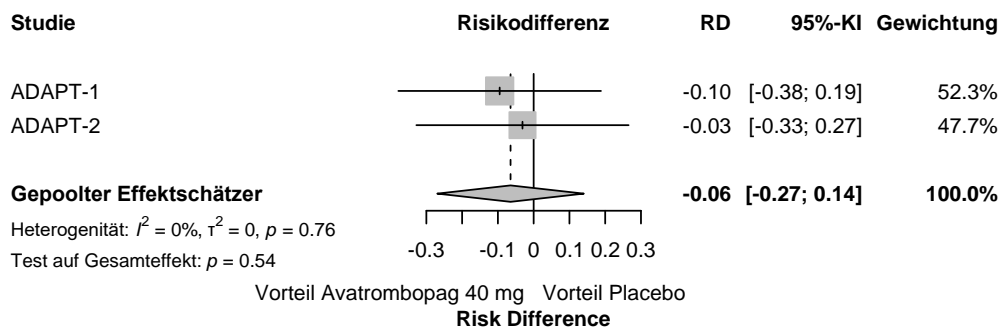
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



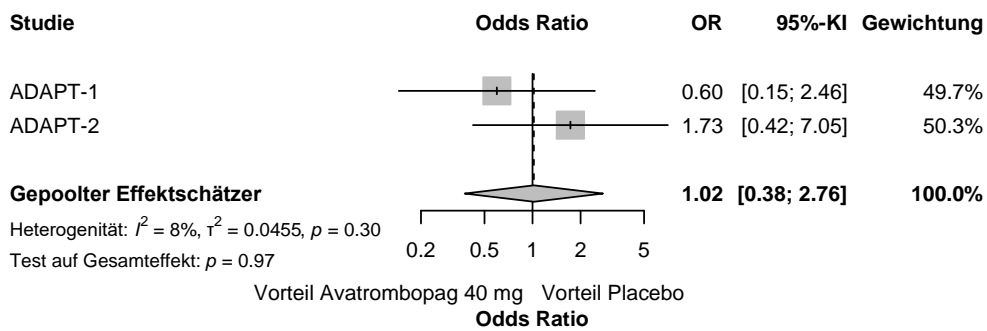
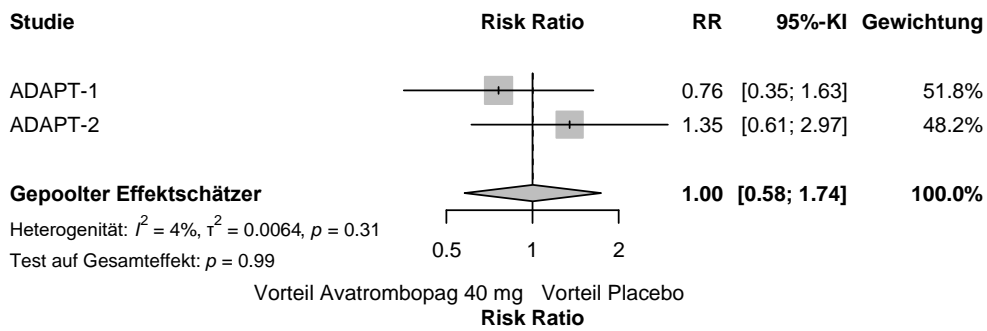
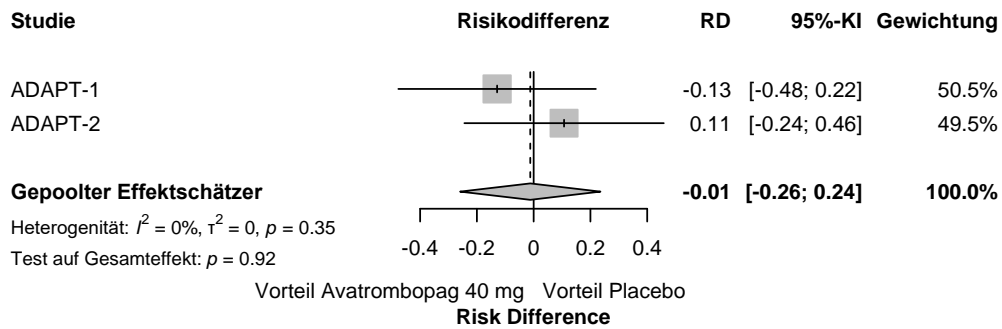
MELD-Score: > 14



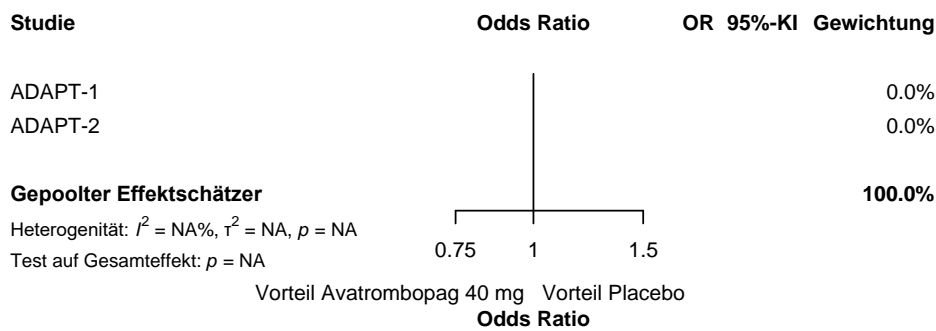
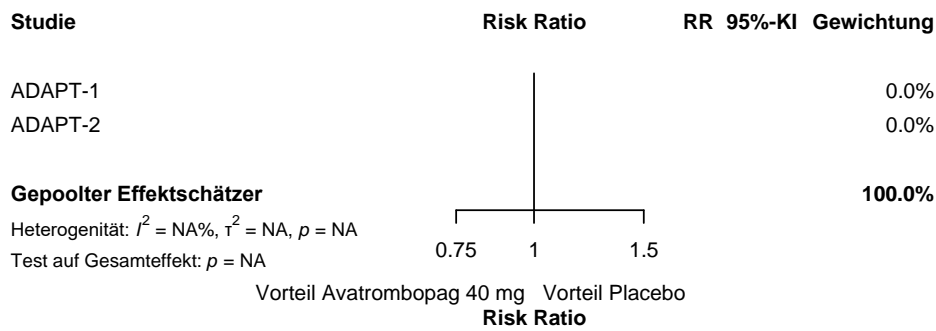
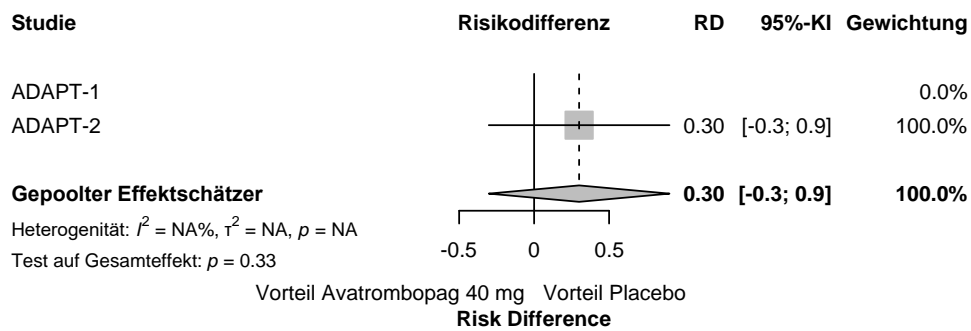
CTP-Stadium: A



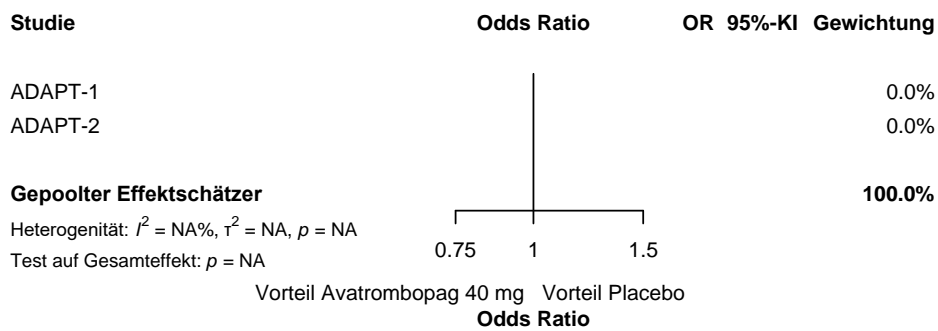
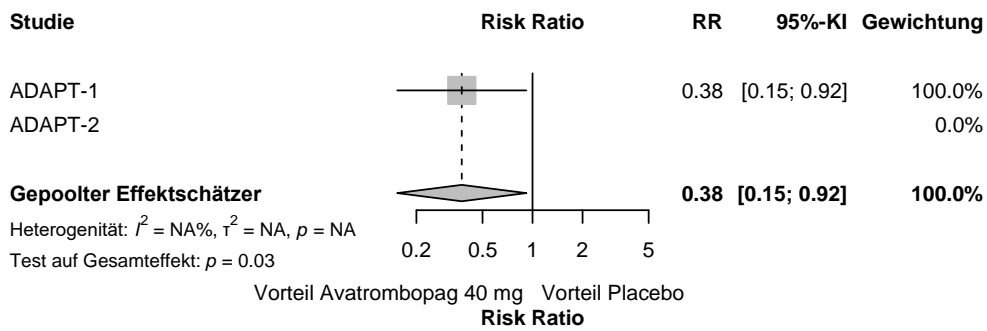
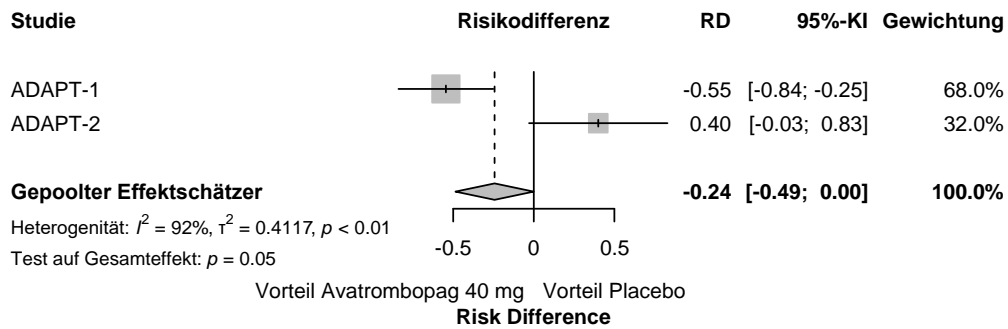
CTP-Stadium: B



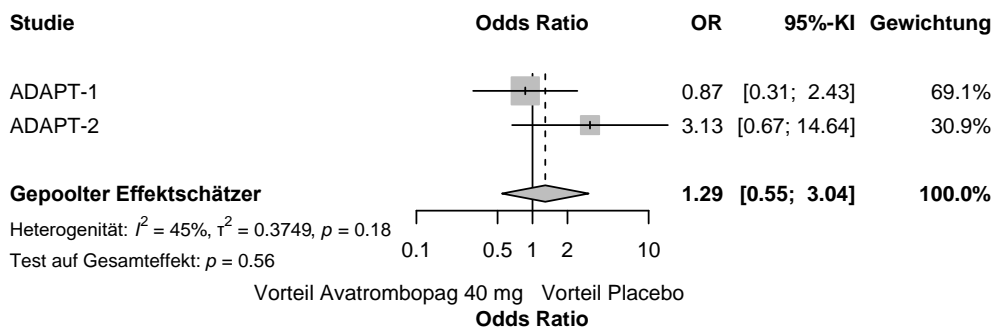
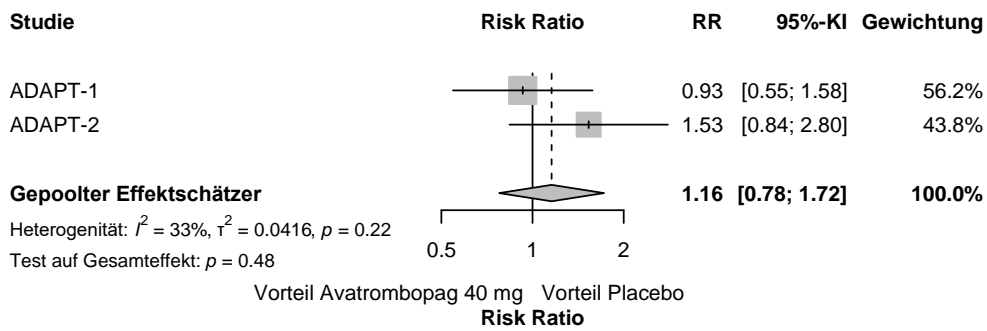
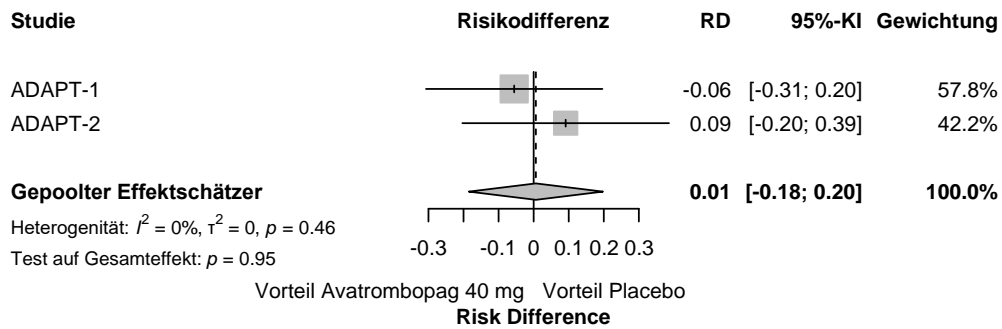
CTP-Stadium: C



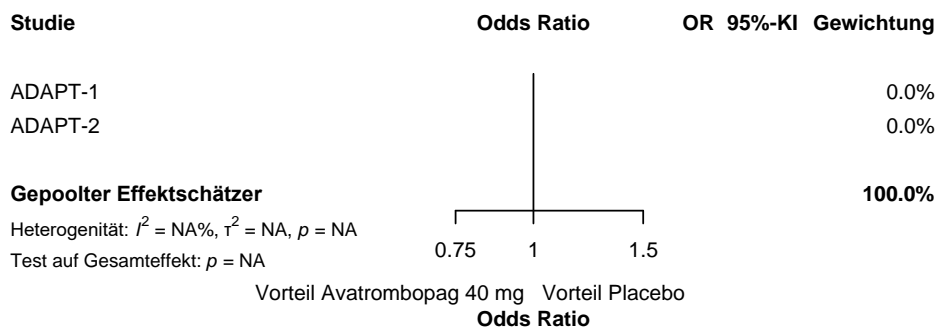
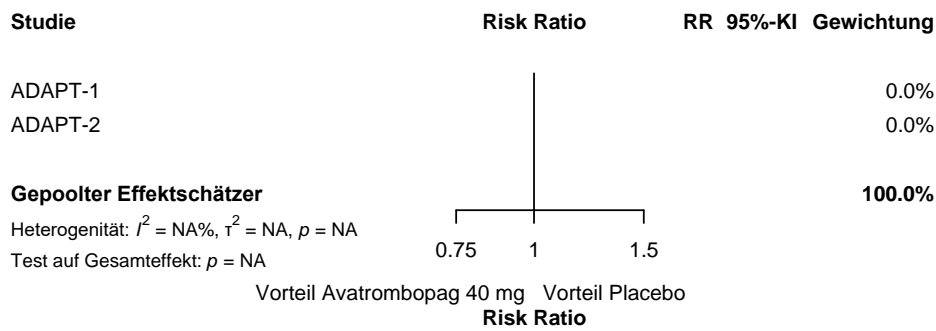
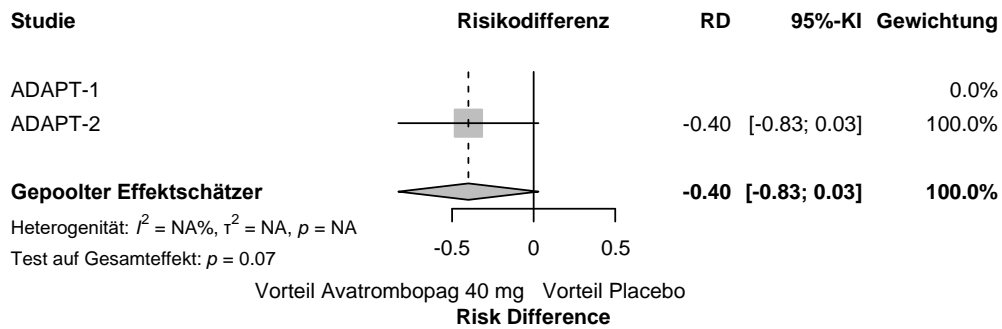
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



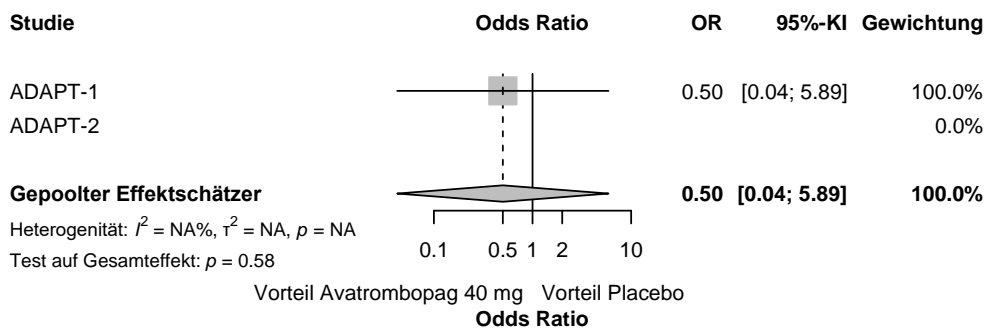
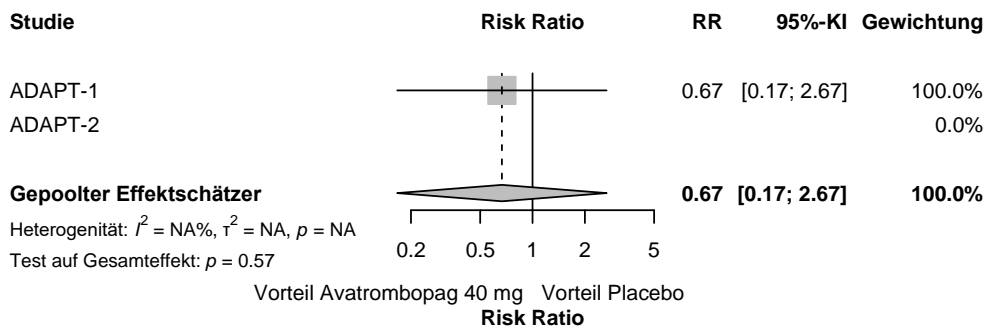
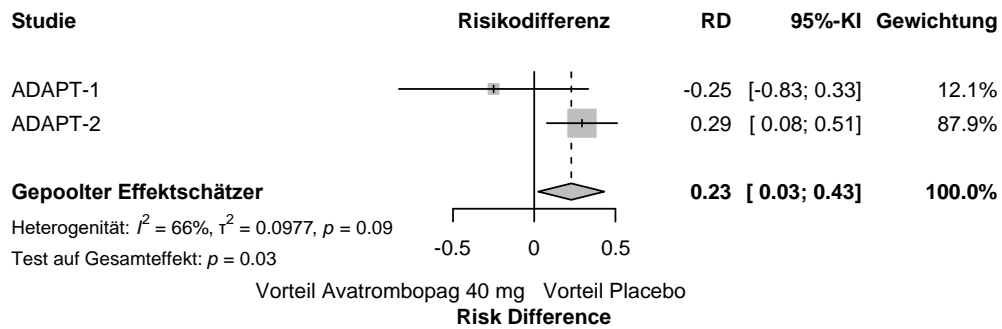
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



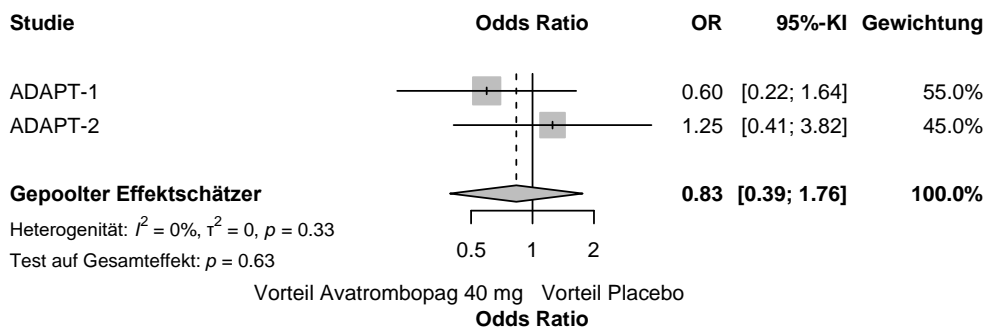
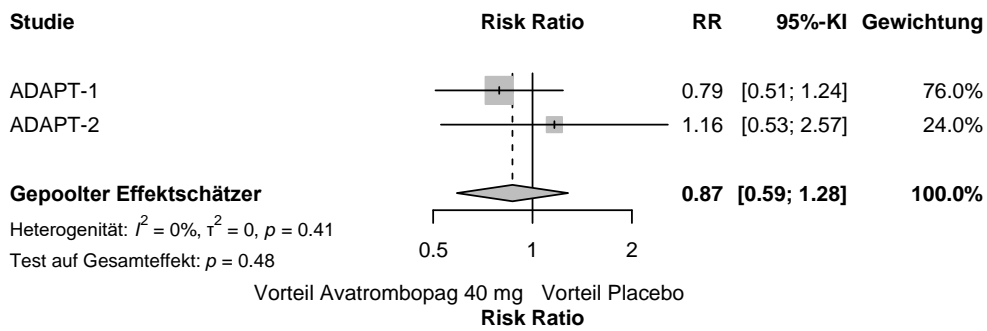
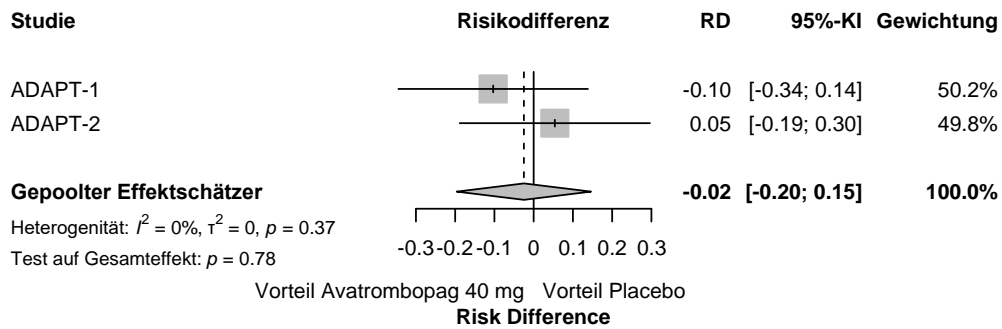
Krankheitsursache: NASH



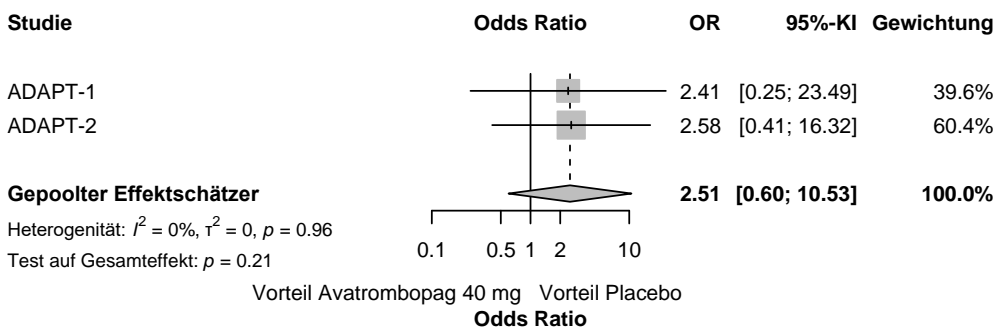
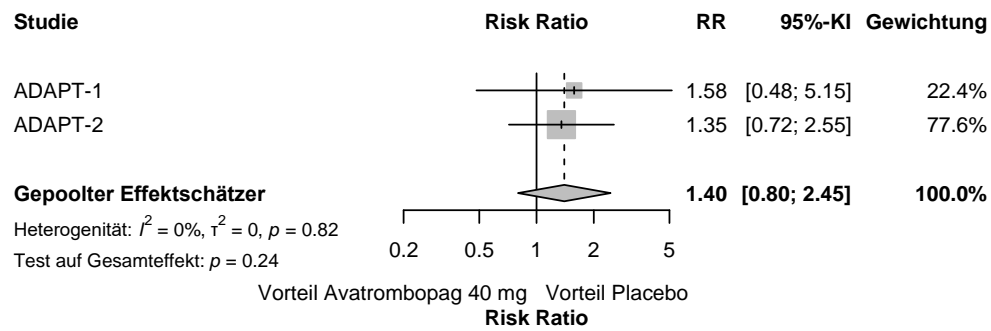
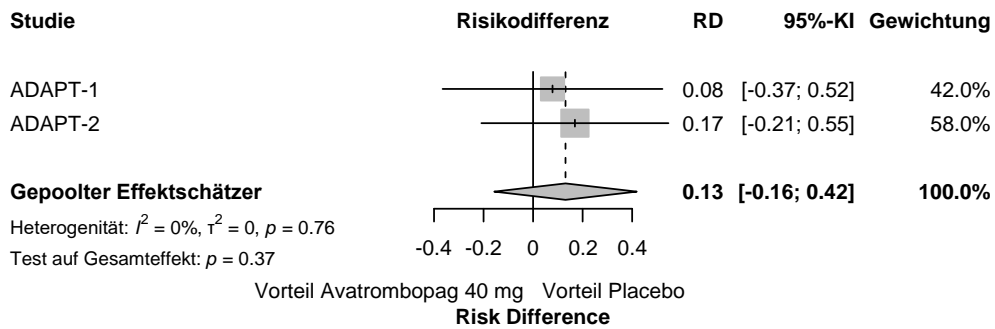
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein

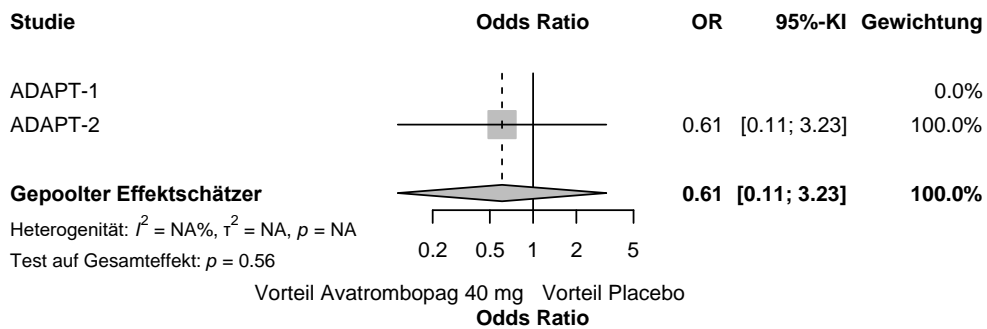
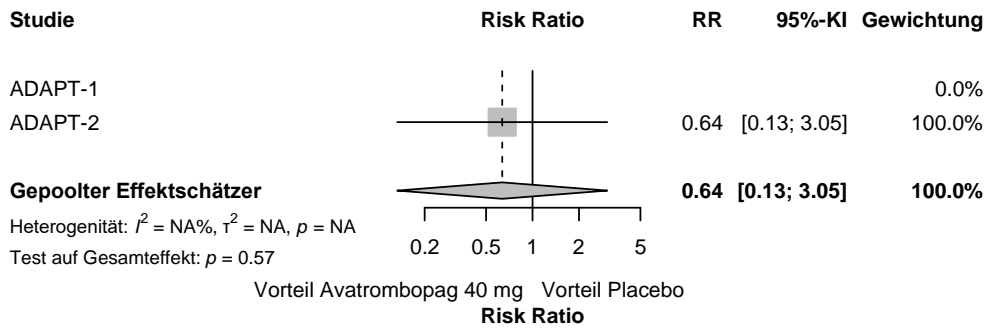
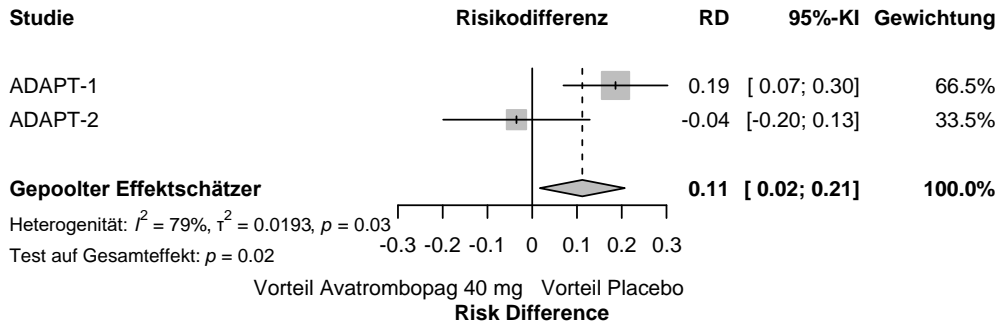


HCC-Status: ja

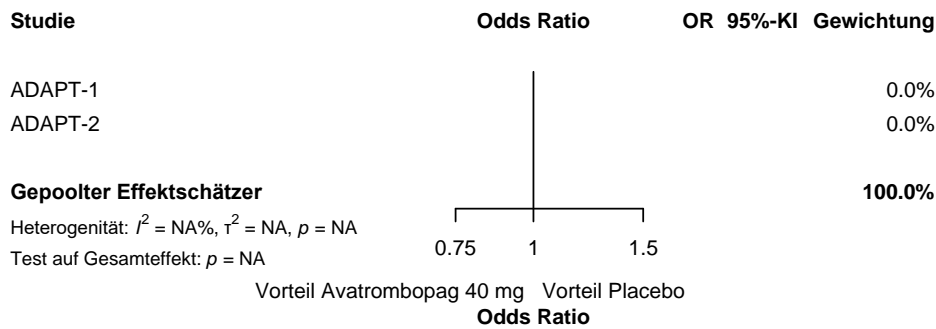
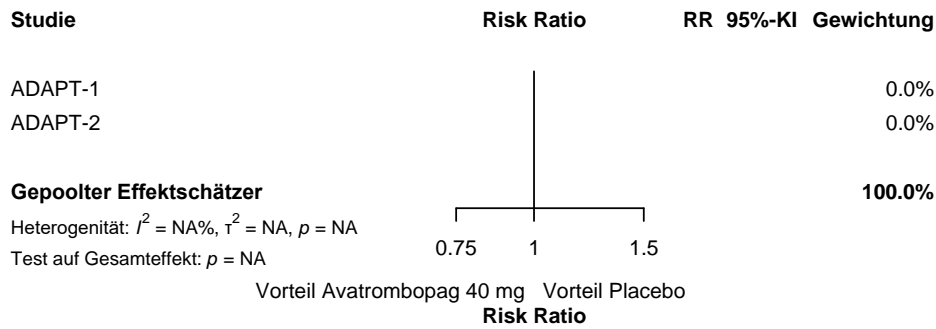
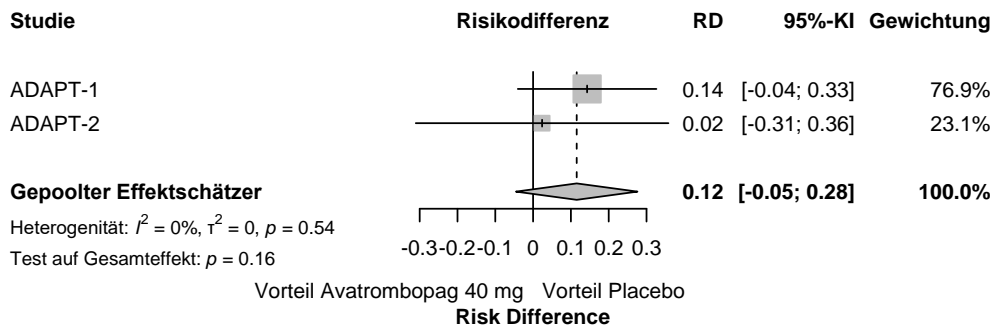


4.13.2.3 Schwere UE

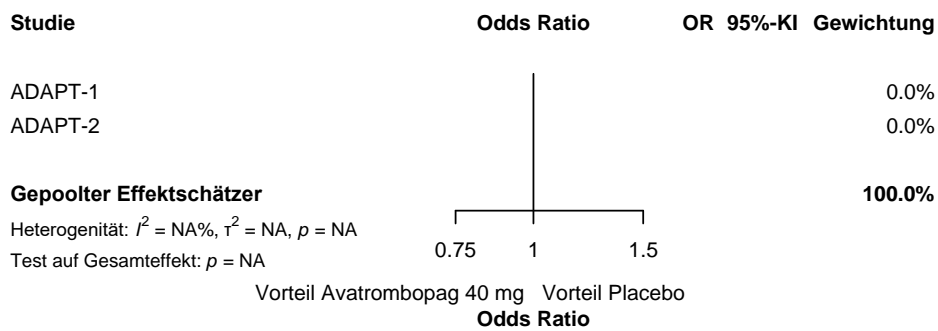
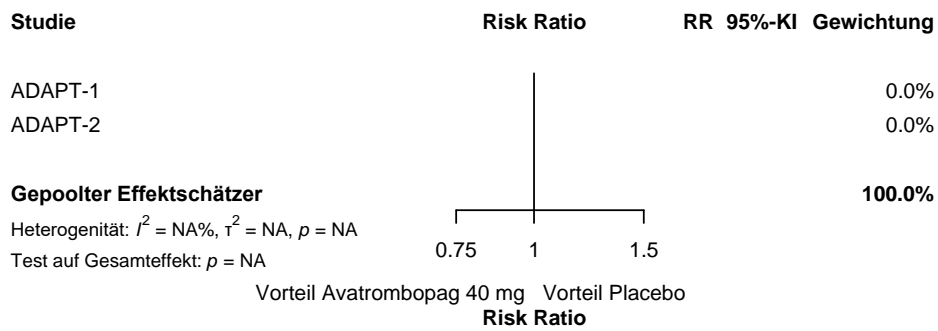
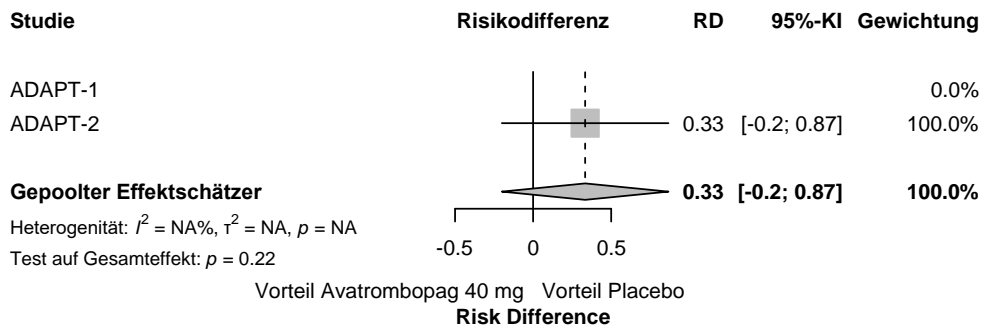
Alter: < 65 Jahre



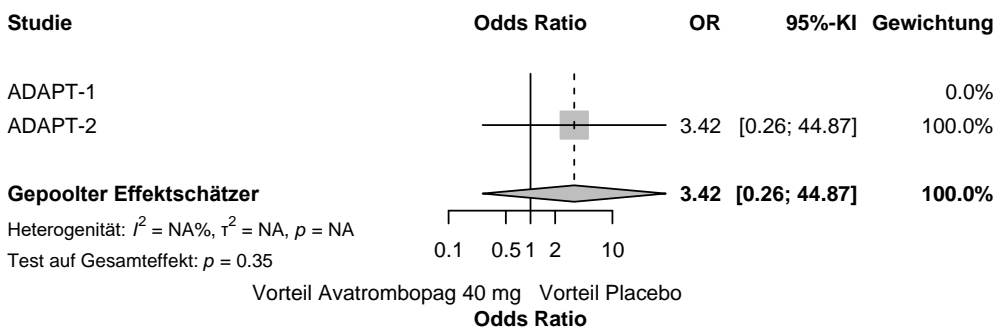
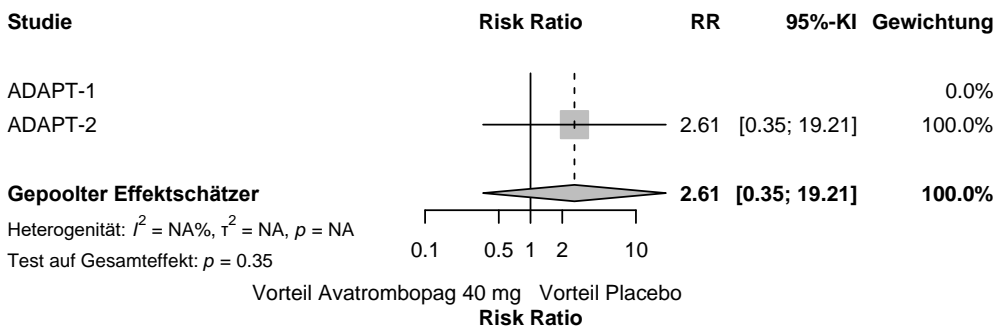
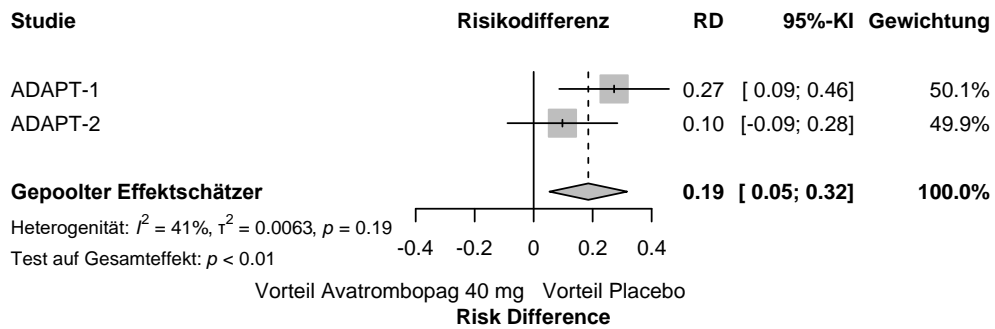
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



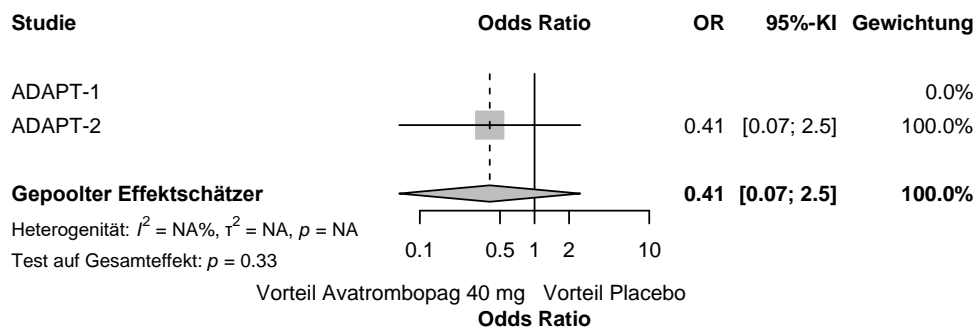
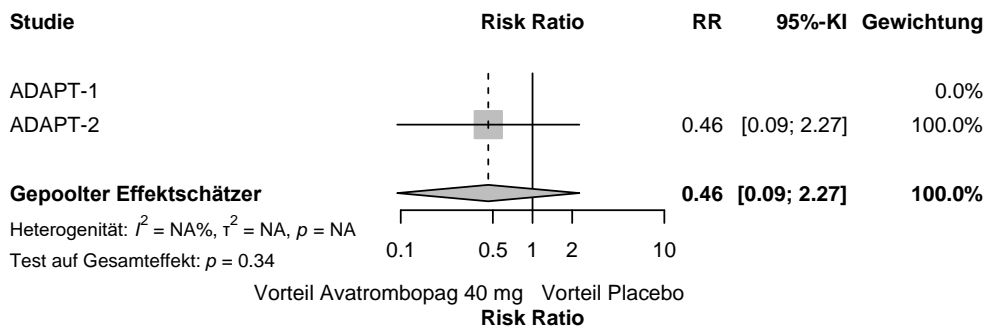
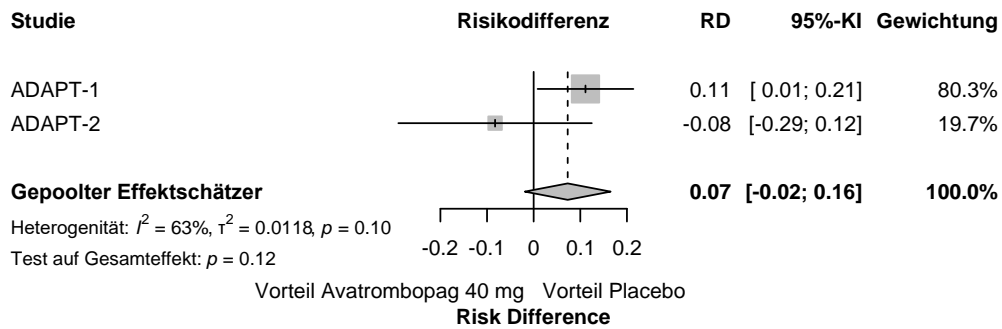
Alter: ≥ 75 Jahre



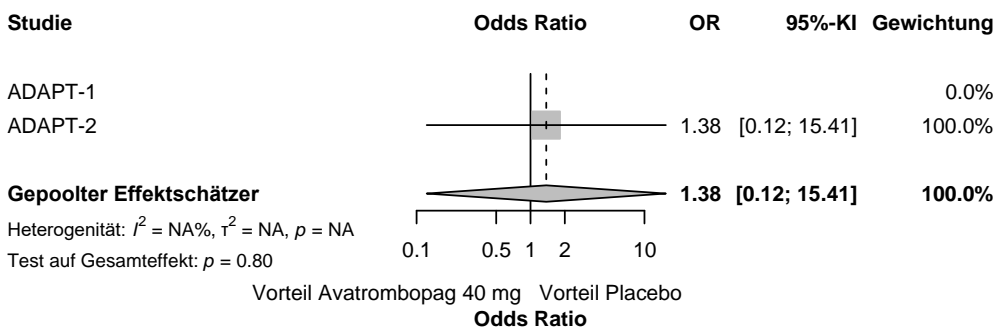
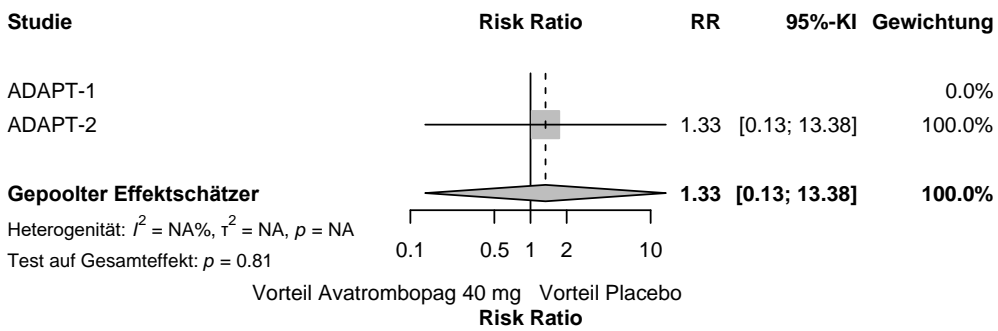
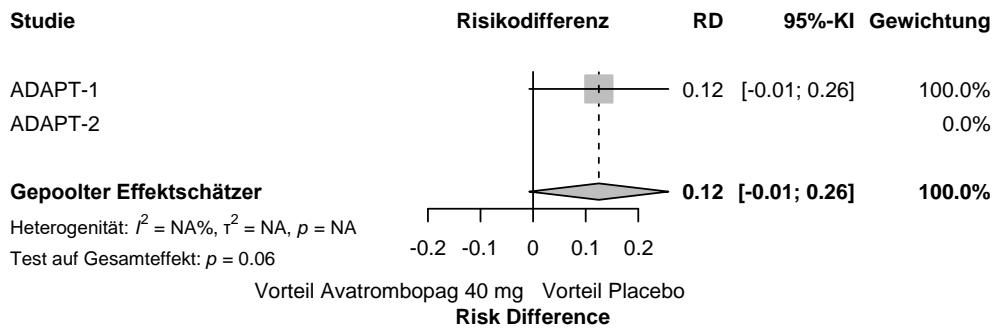
Geschlecht: weiblich



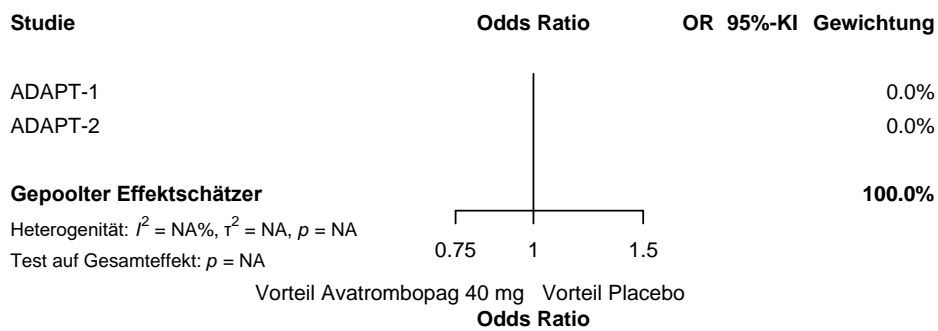
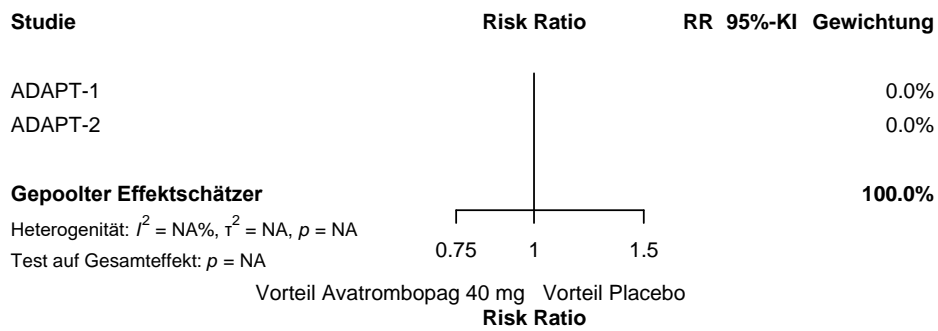
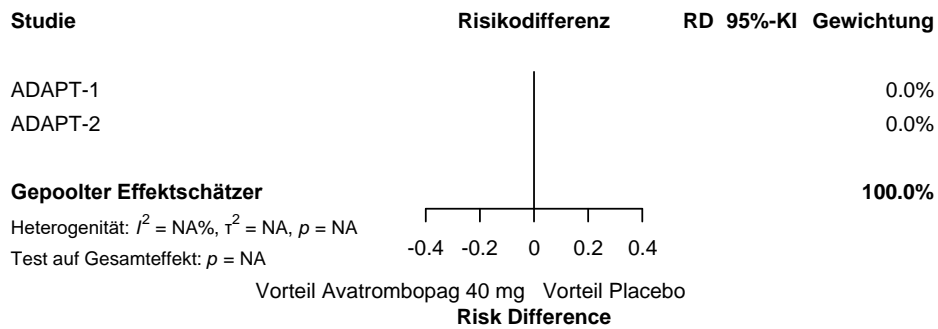
Geschlecht: männlich



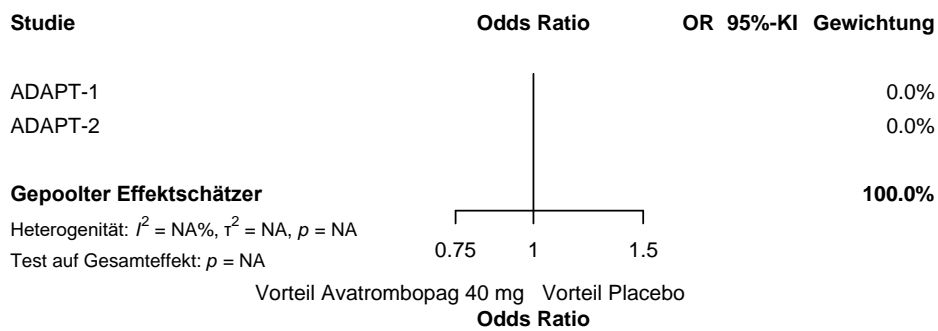
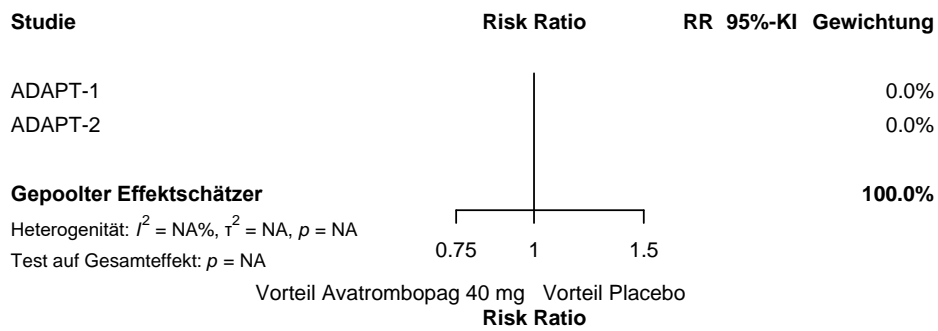
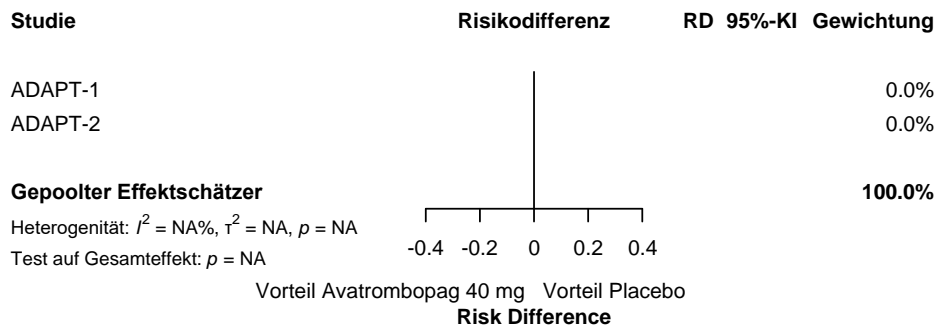
Ethnie: asiatisch



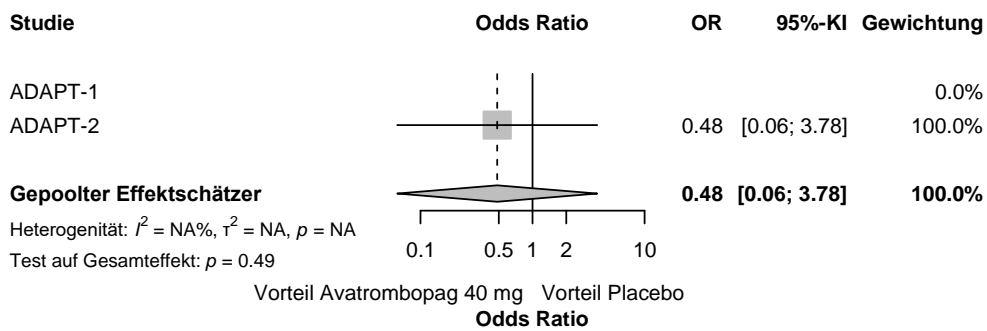
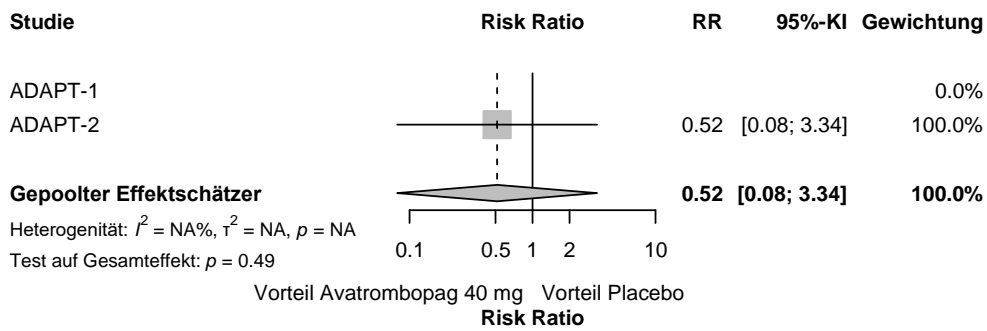
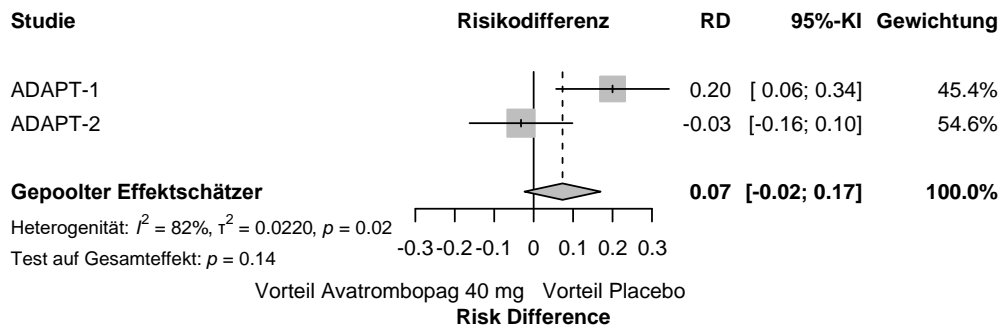
Ethnie: schwarz



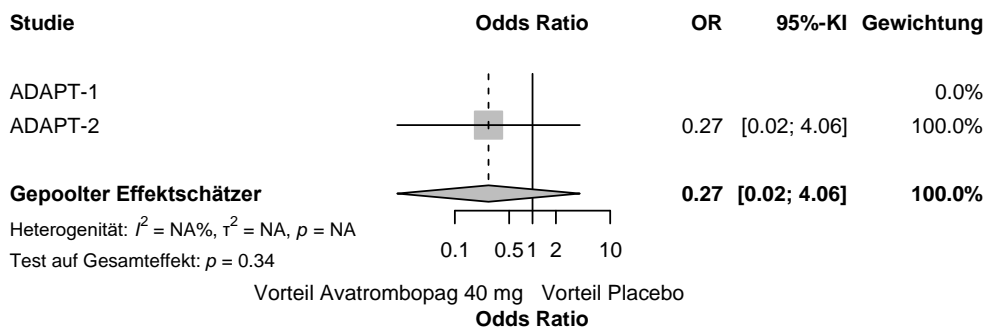
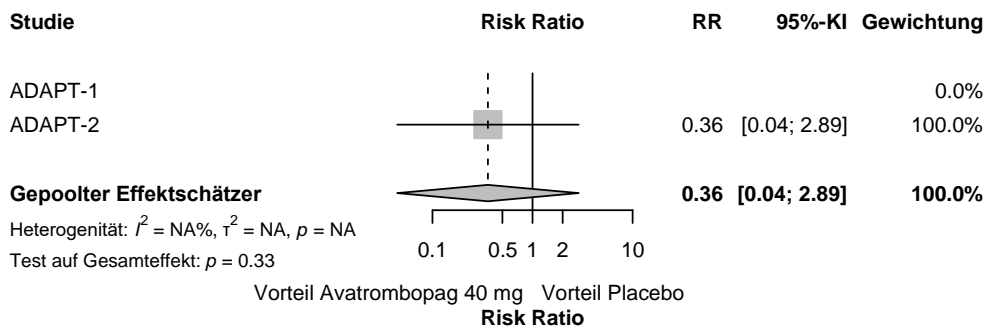
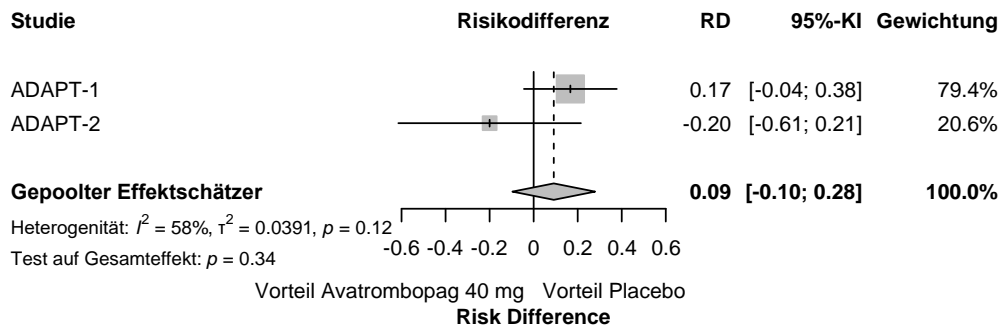
Ethnie: andere



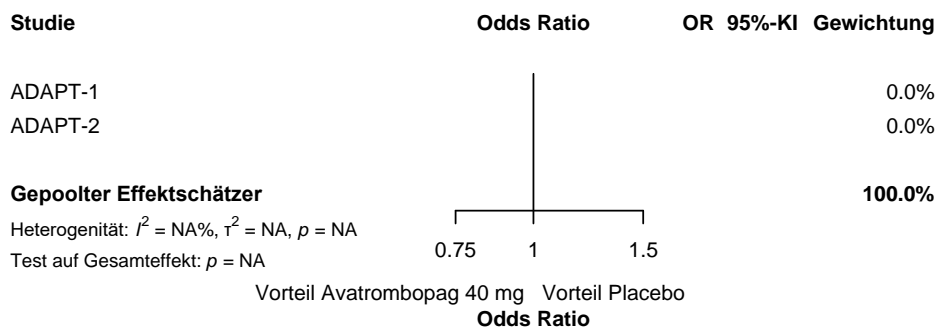
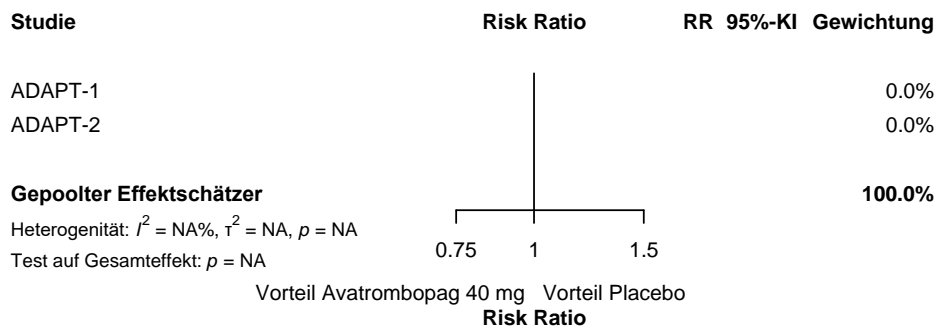
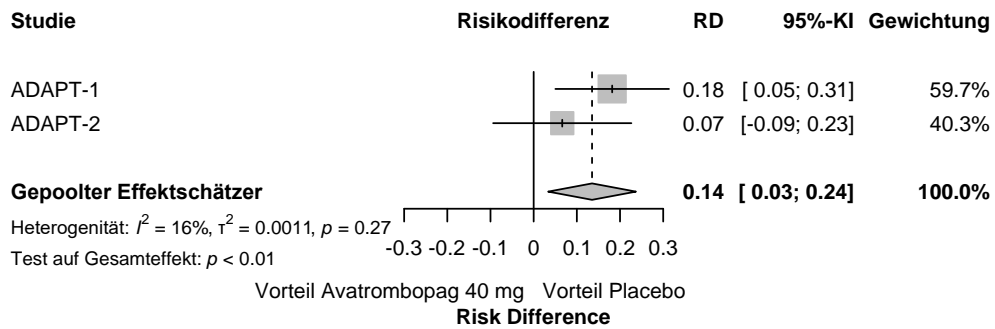
Ethnie: weiß



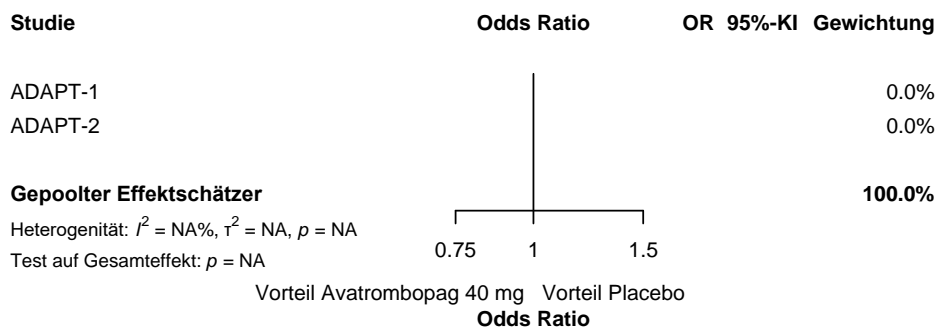
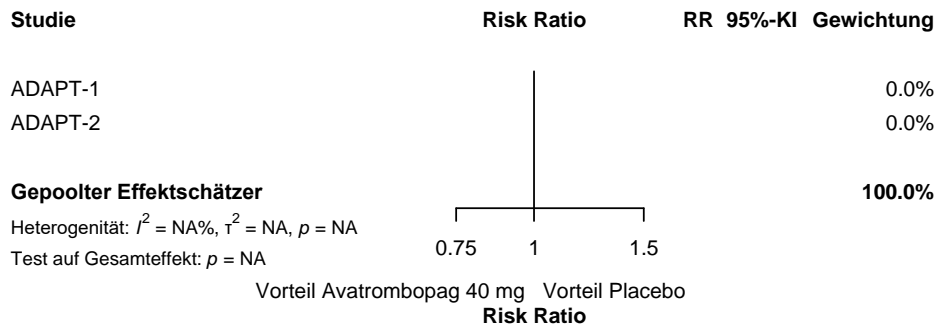
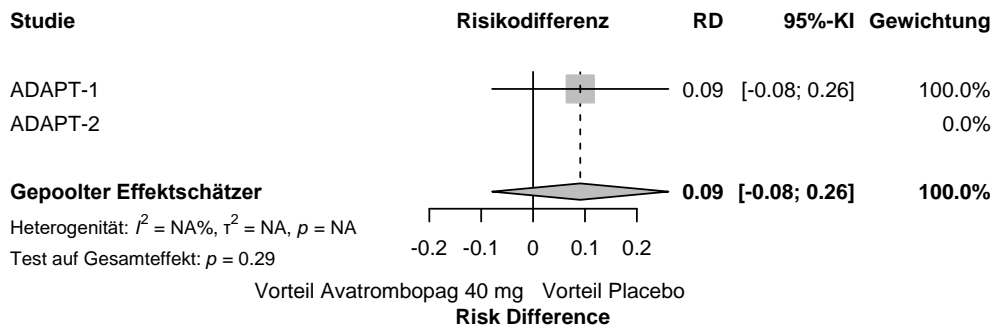
Blutungsrisiko: hoch



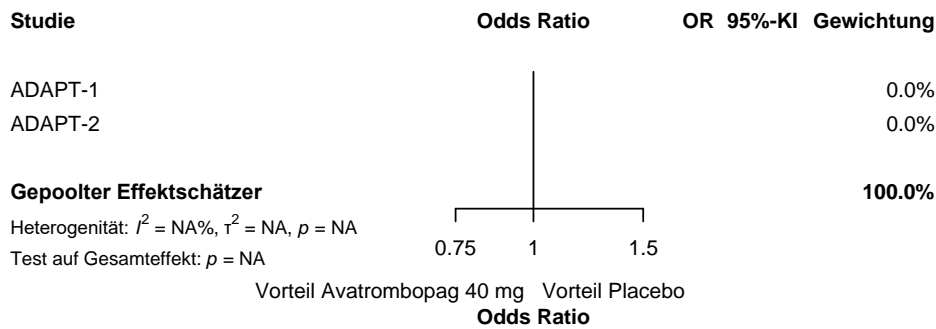
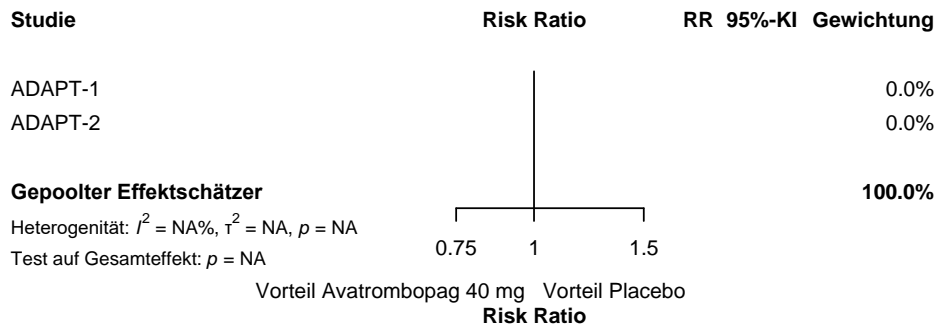
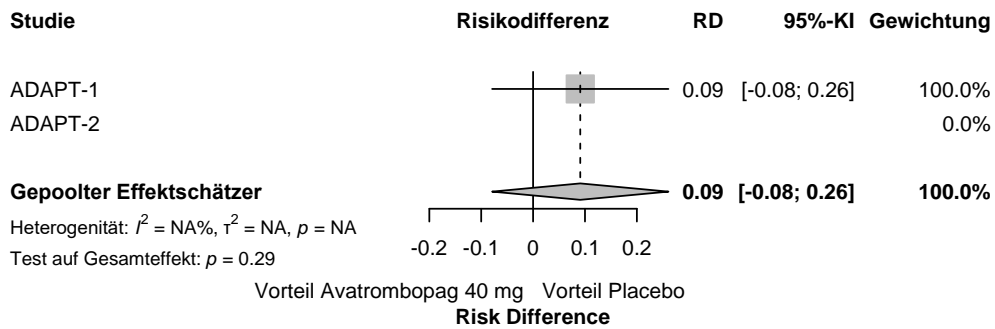
Blutungsrisiko: niedrig



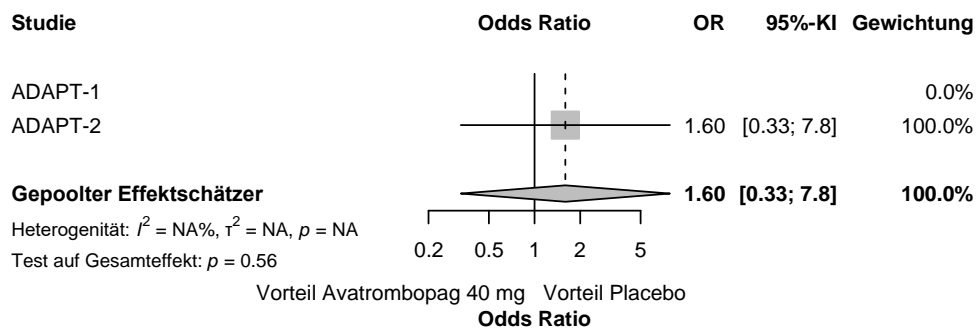
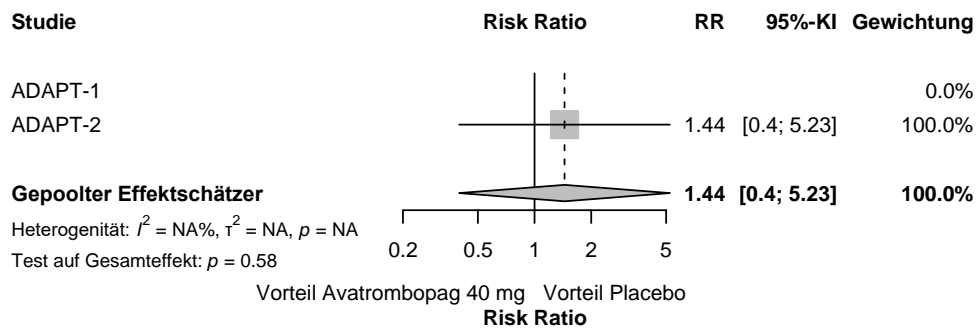
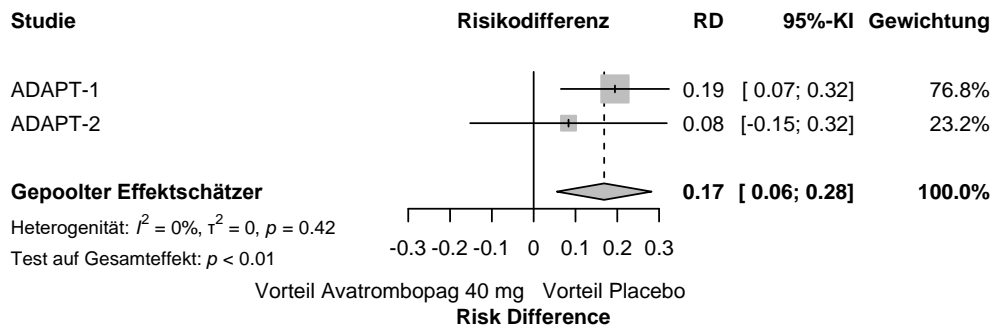
Blutungsrisiko: mittel



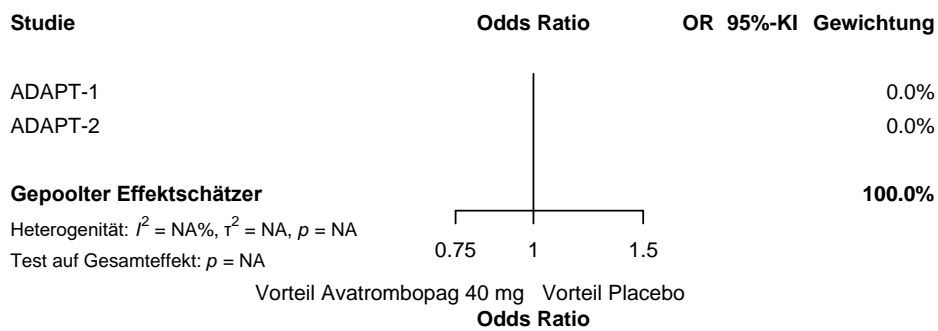
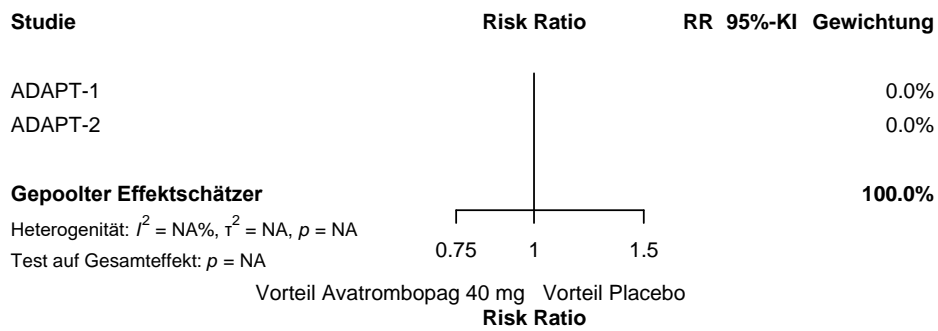
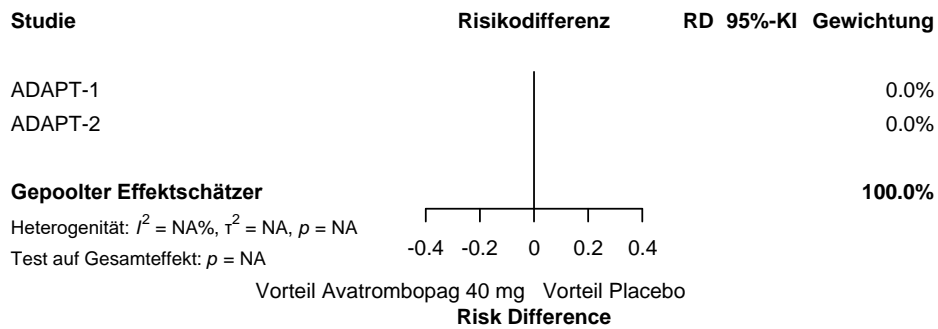
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



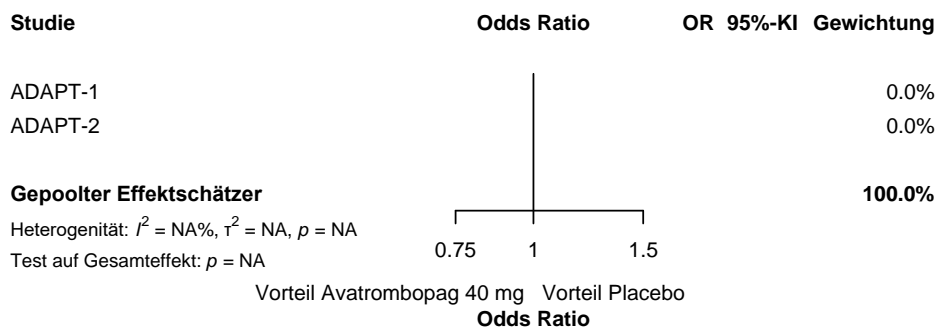
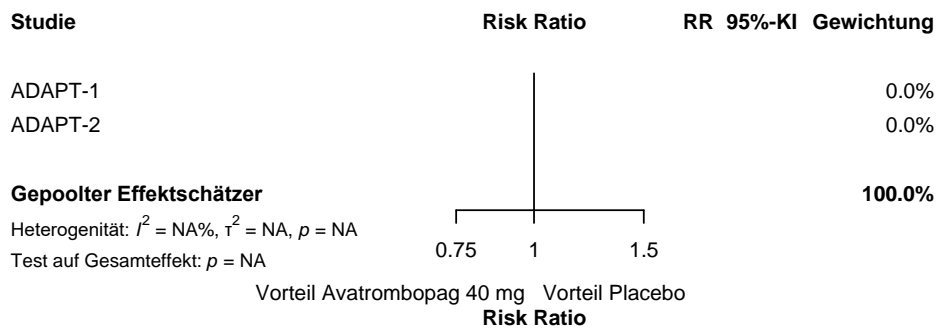
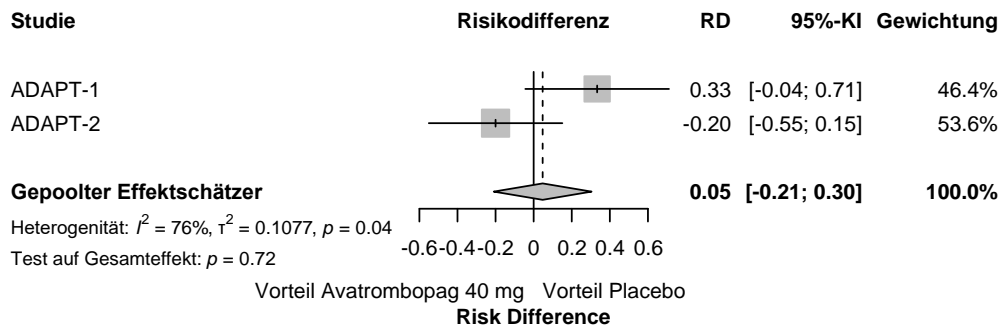
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



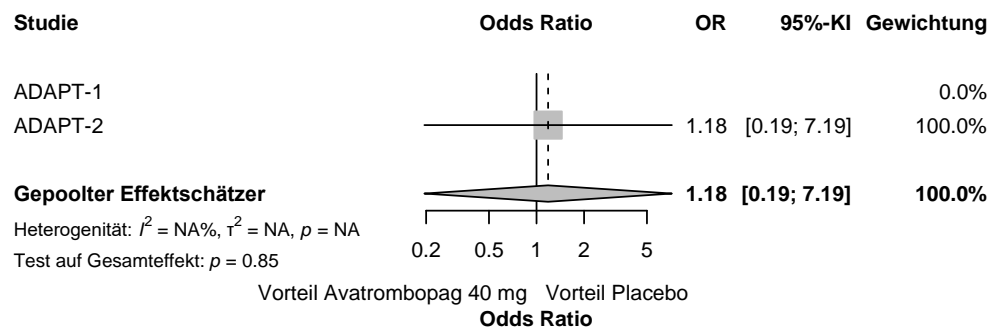
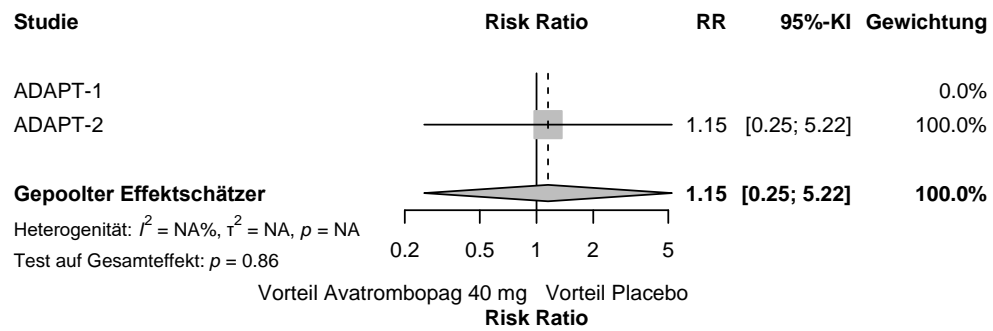
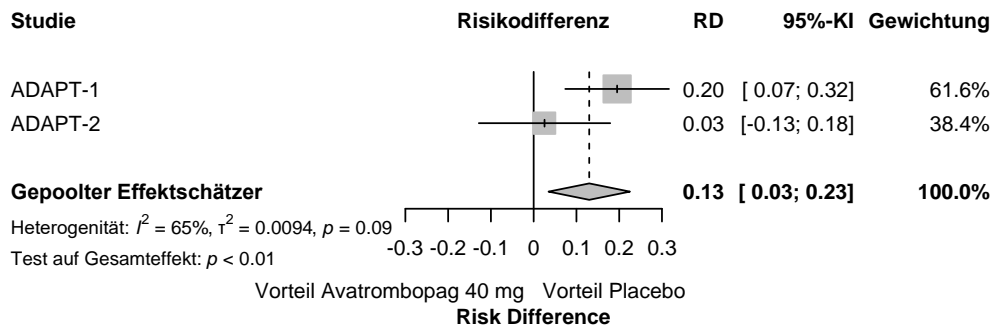
Krankheitsursache: NASH



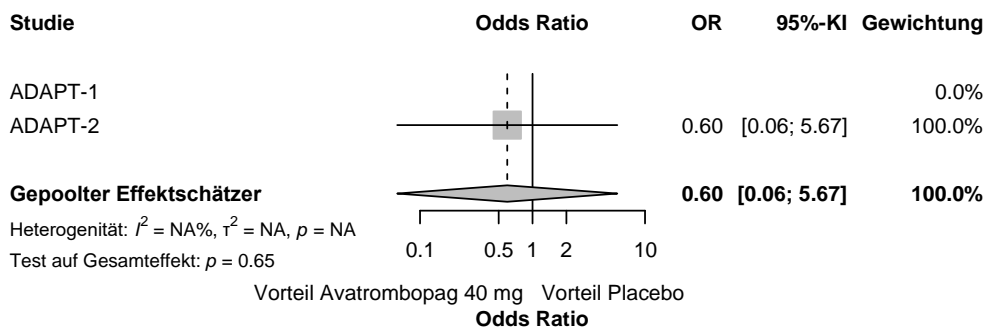
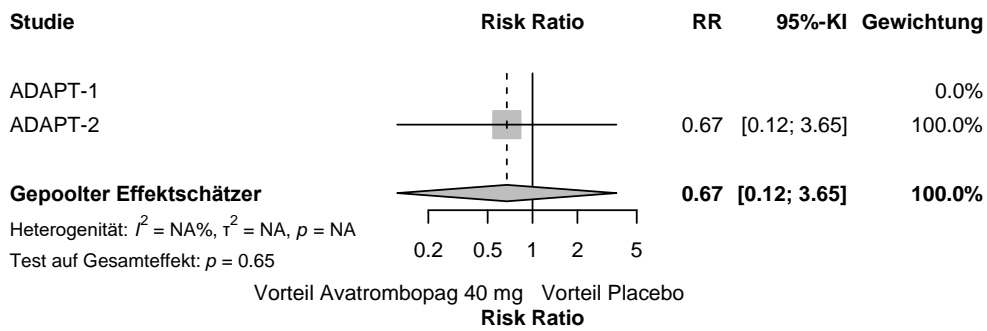
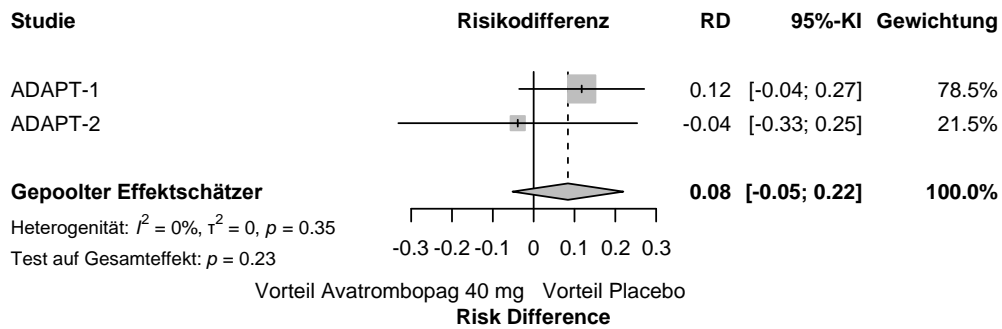
Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein

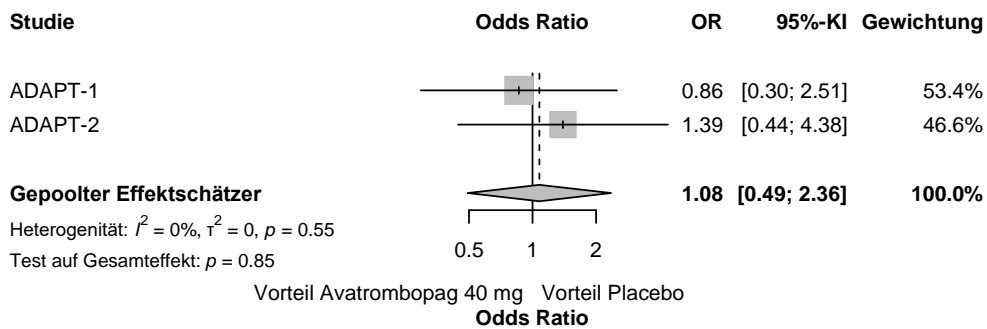
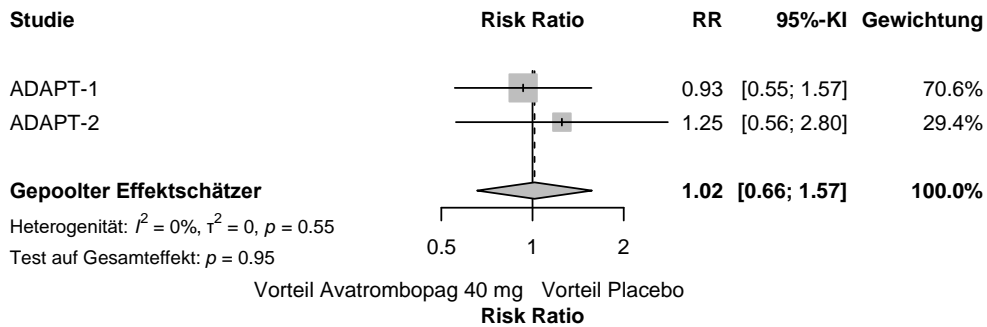
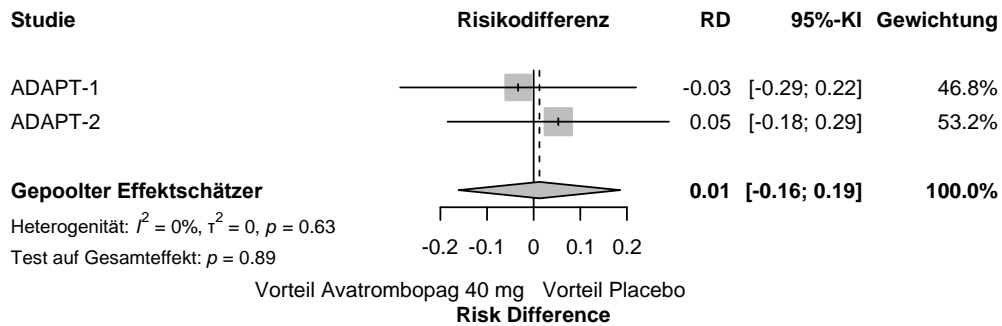


HCC-Status: ja

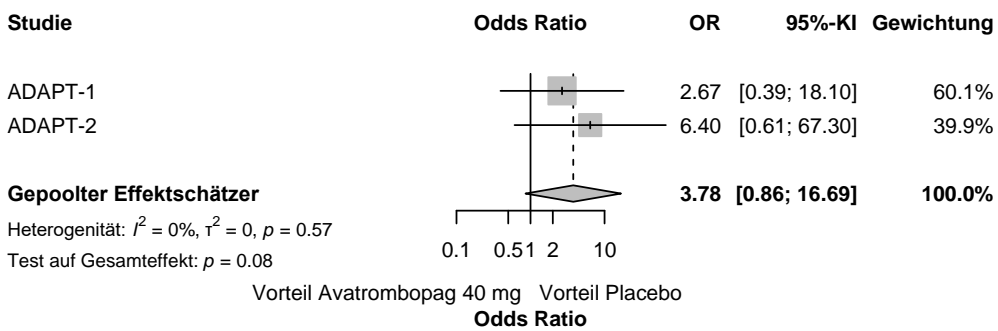
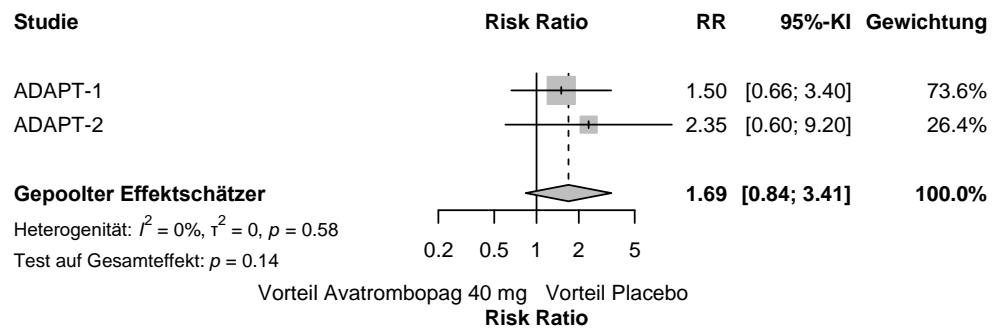
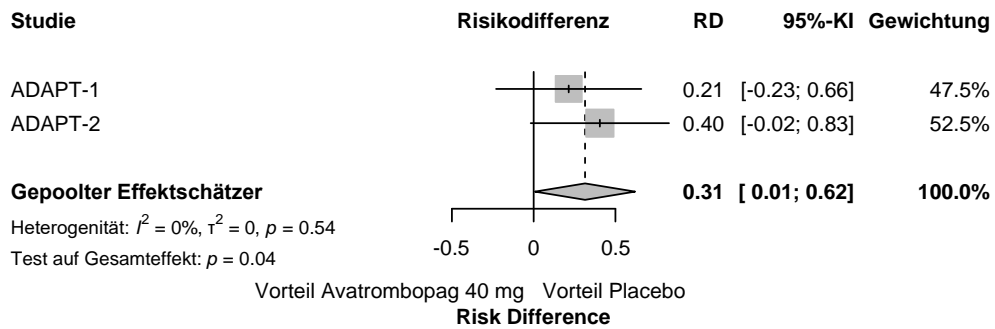


4.13.2.4 Sensitivitätsanalyse: UE, unabhängig vom Schweregrad

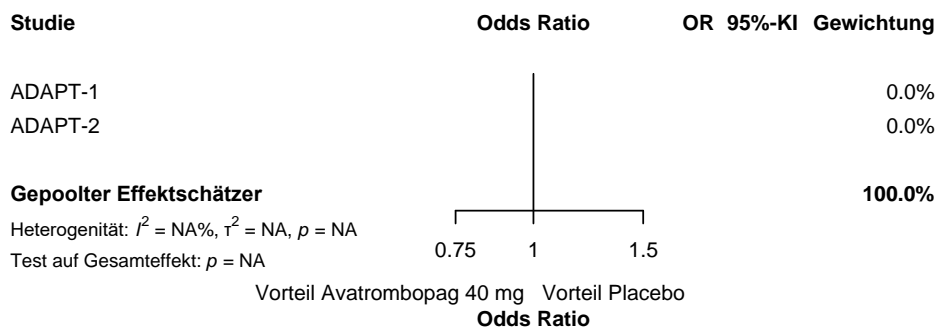
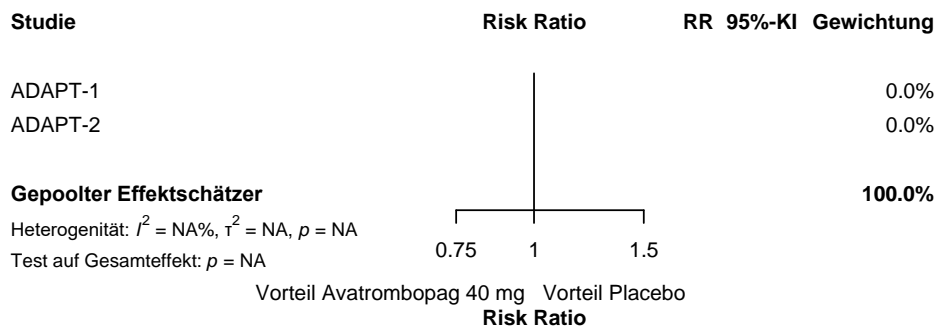
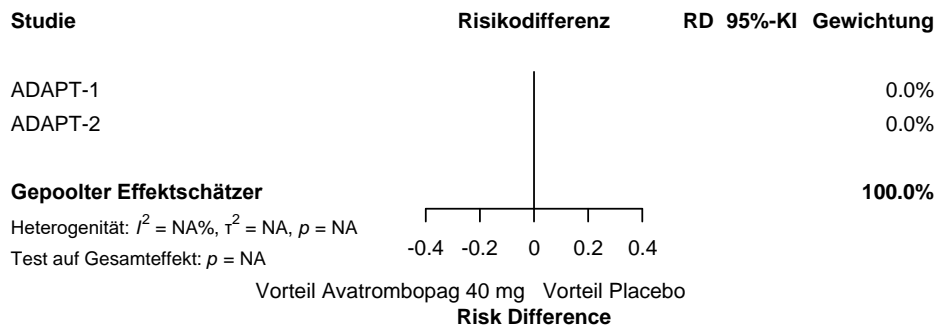
Alter: < 65 Jahre



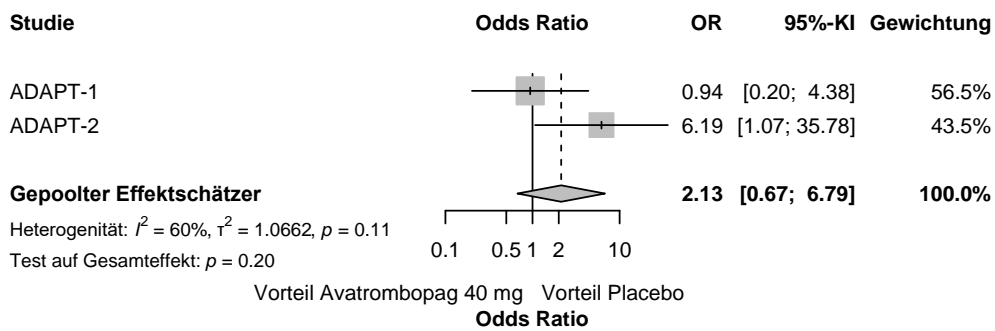
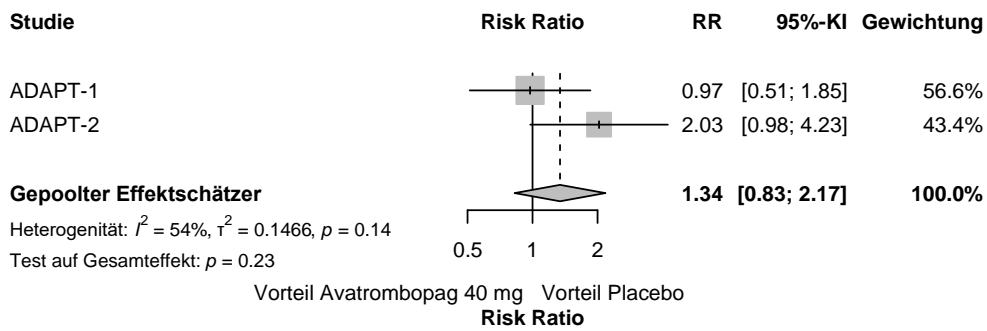
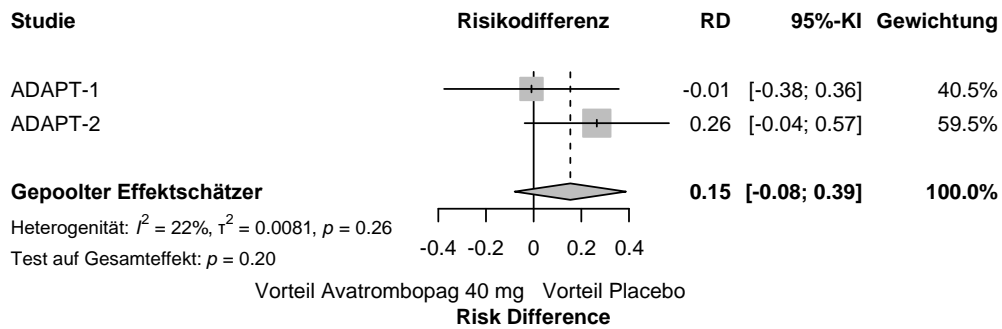
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



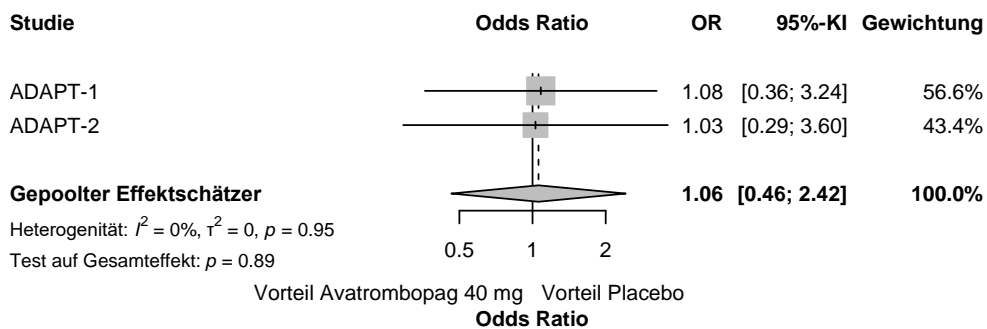
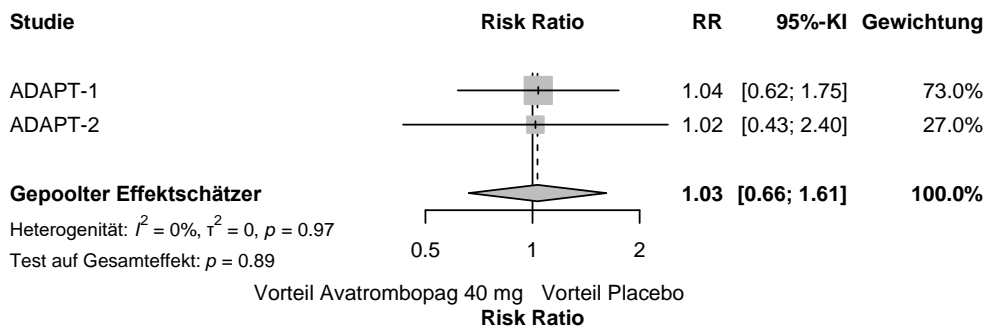
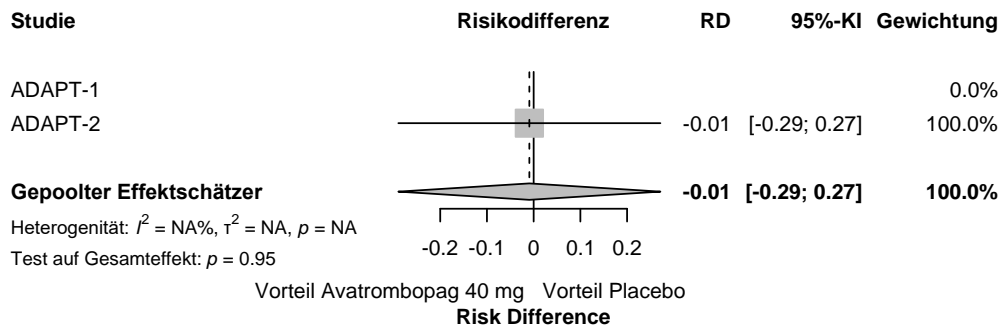
Alter: ≥ 75 Jahre



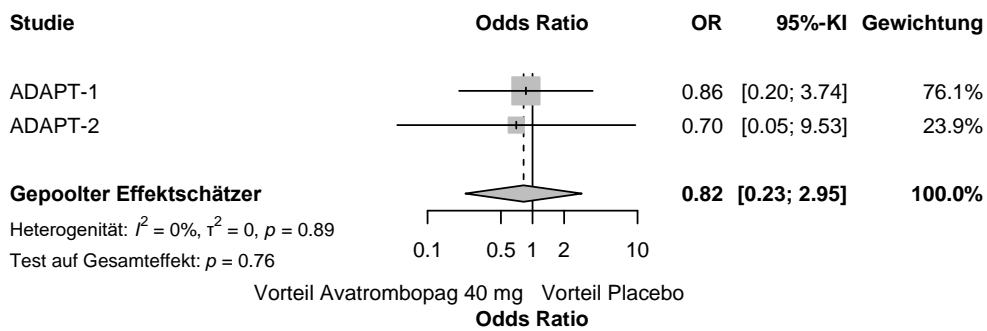
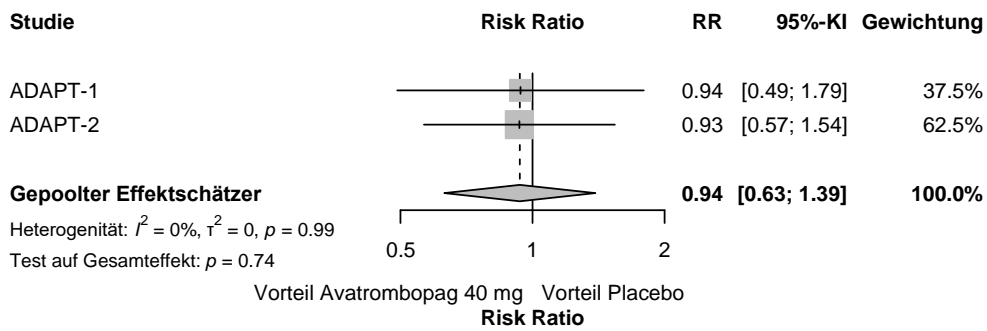
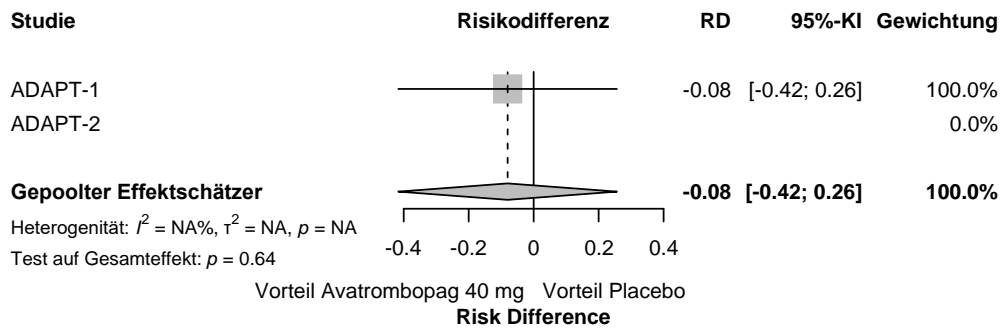
Geschlecht: weiblich



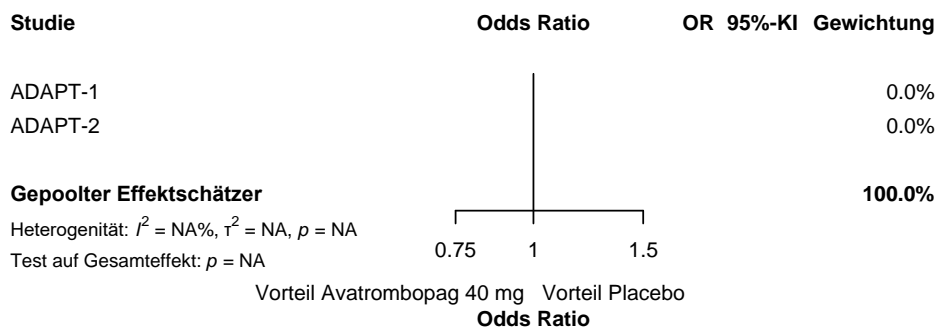
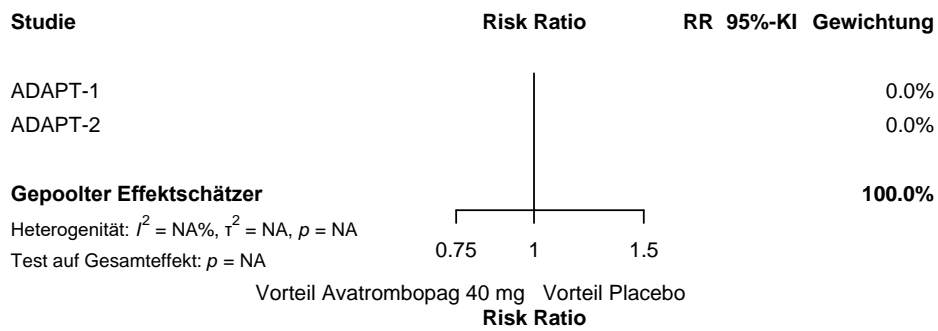
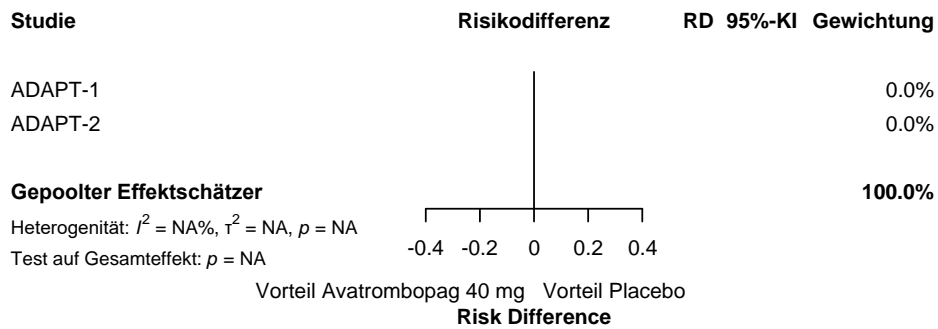
Geschlecht: männlich



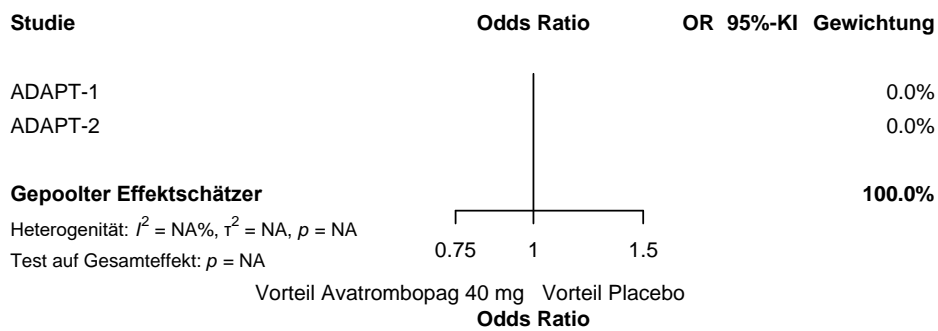
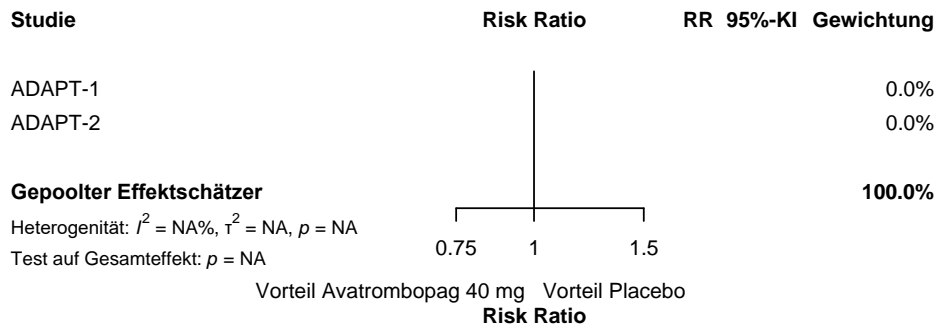
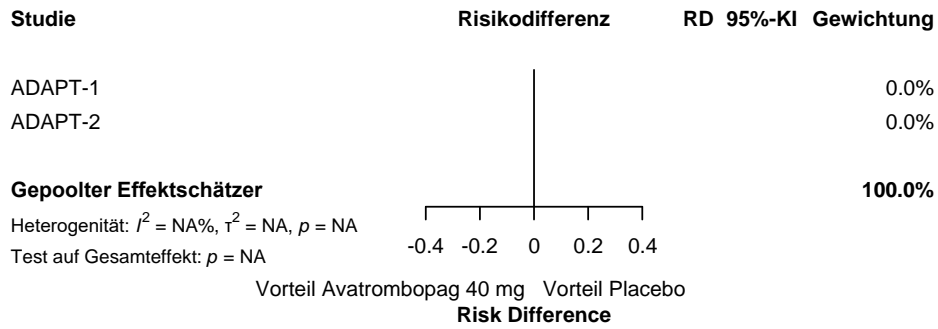
Ethnie: asiatisch



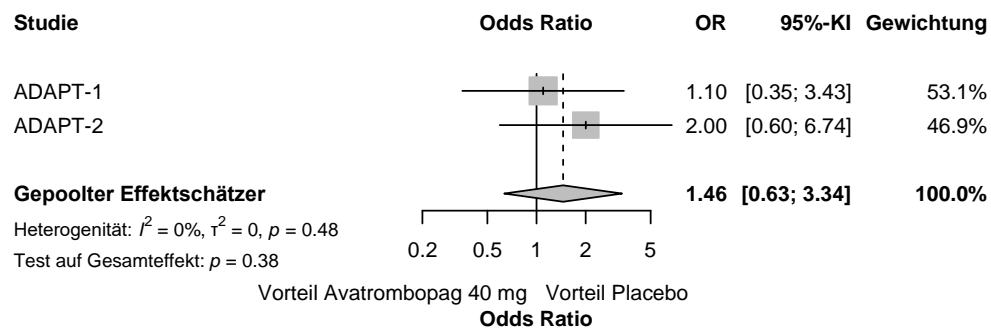
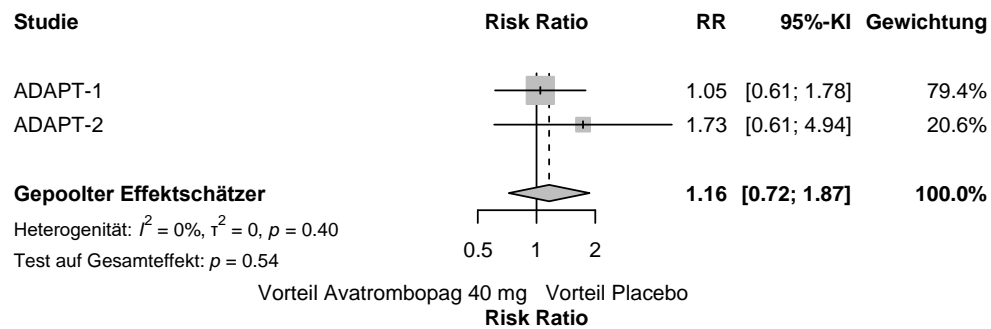
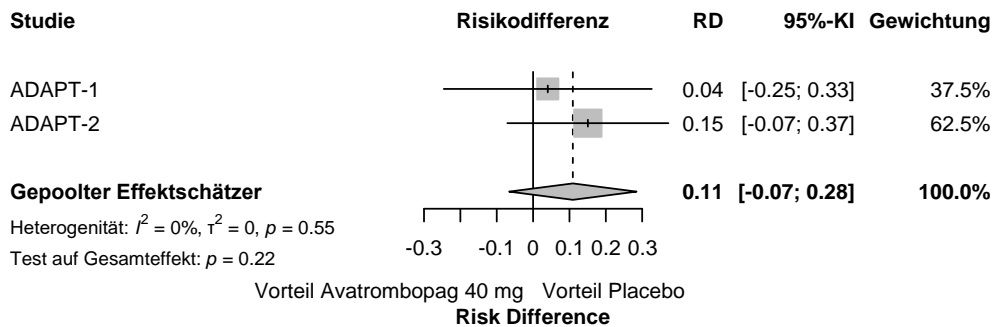
Ethnie: schwarz



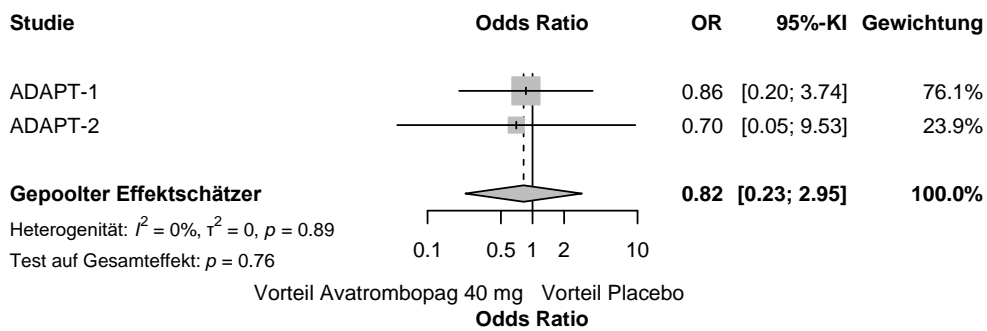
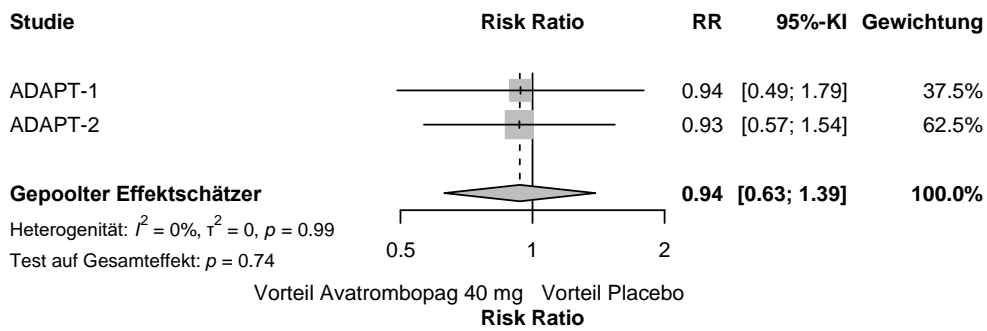
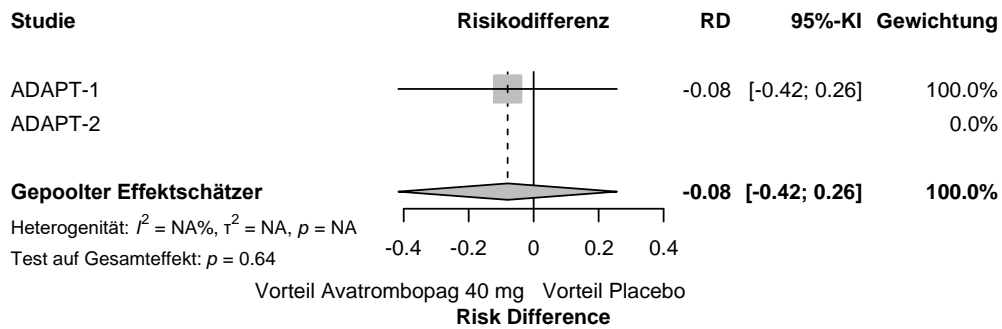
Ethnie: andere



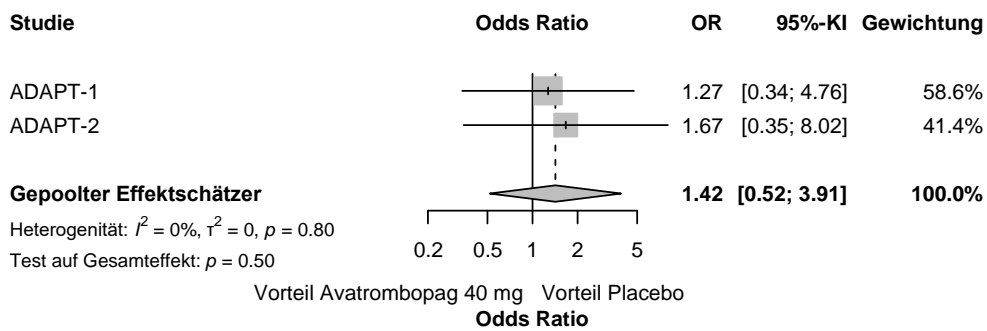
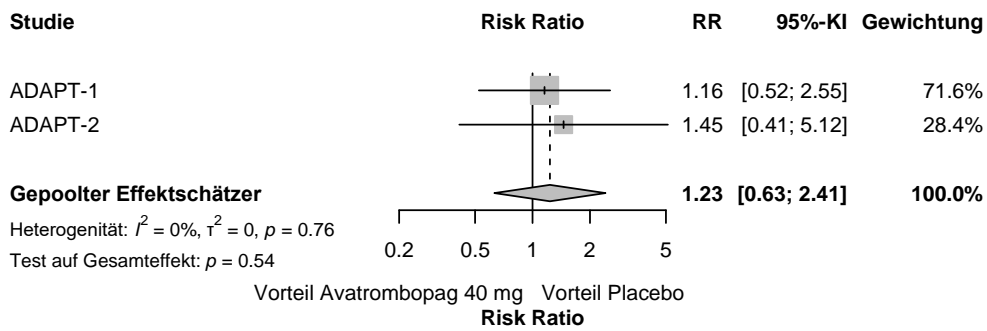
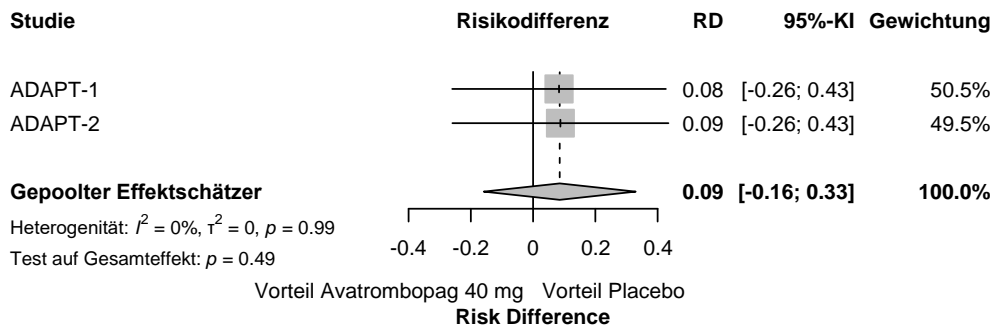
Ethnie: weiß



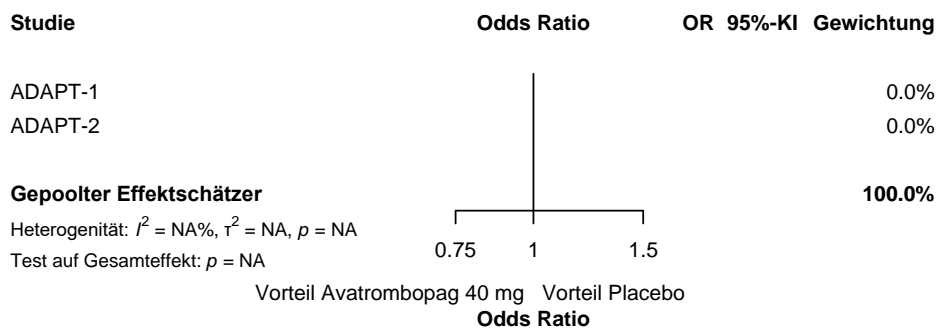
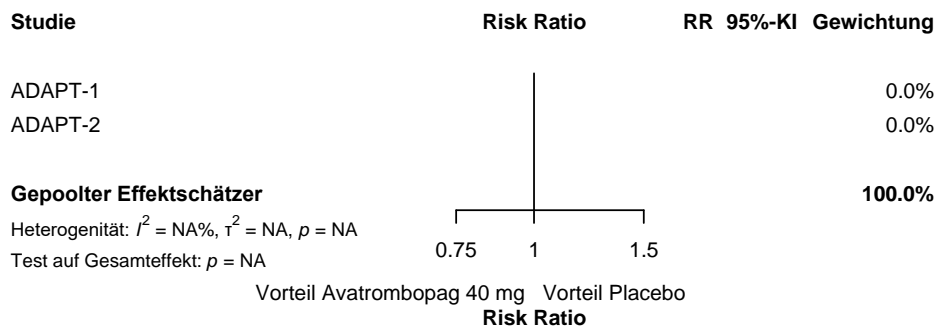
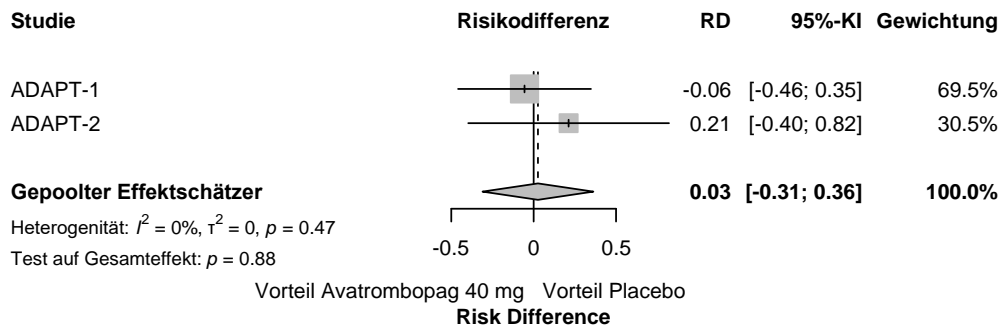
Region: Ostasien



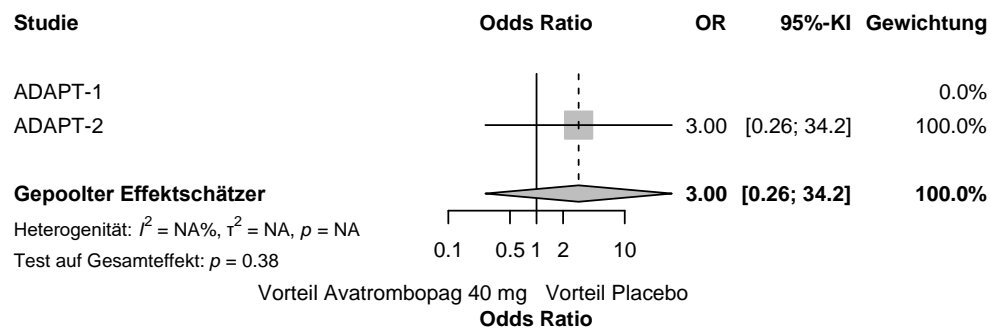
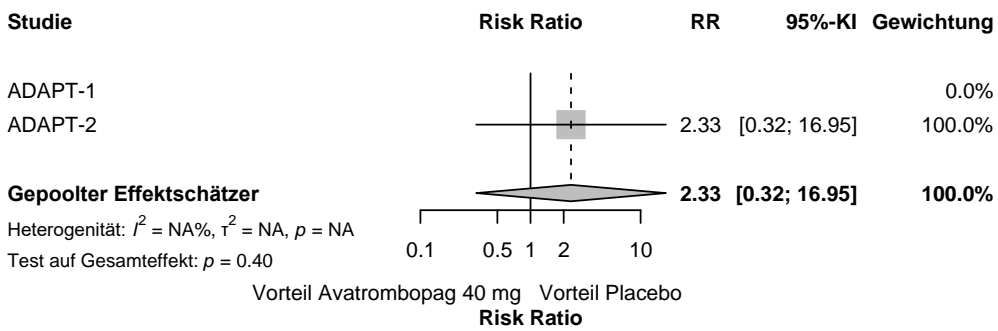
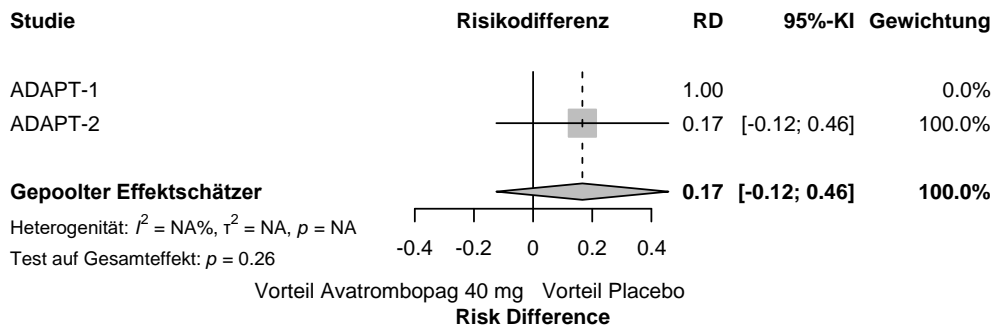
Region: Europa



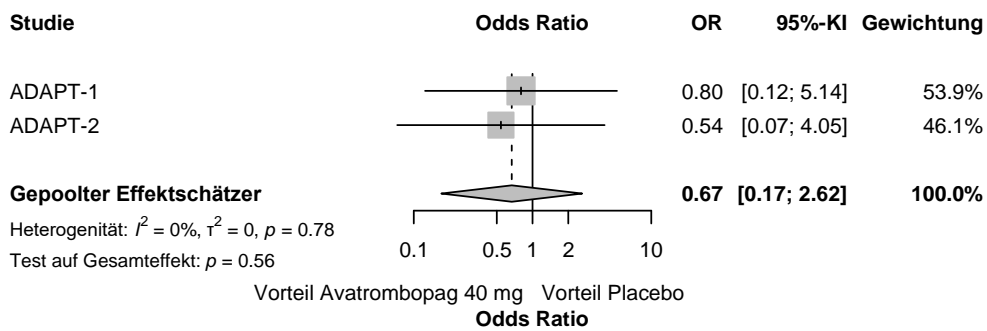
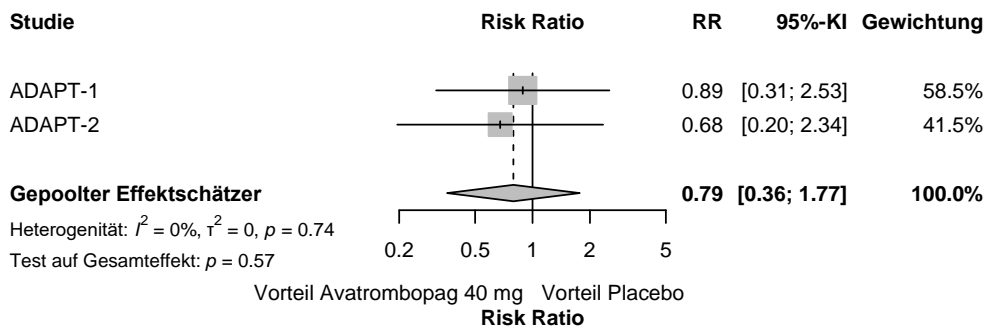
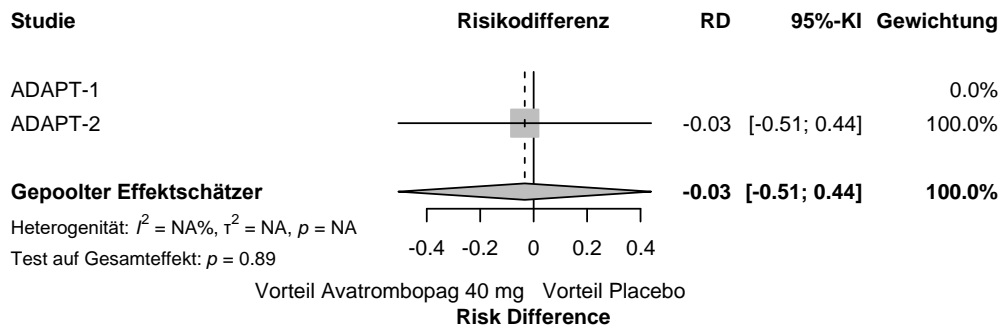
Region: Nordamerika



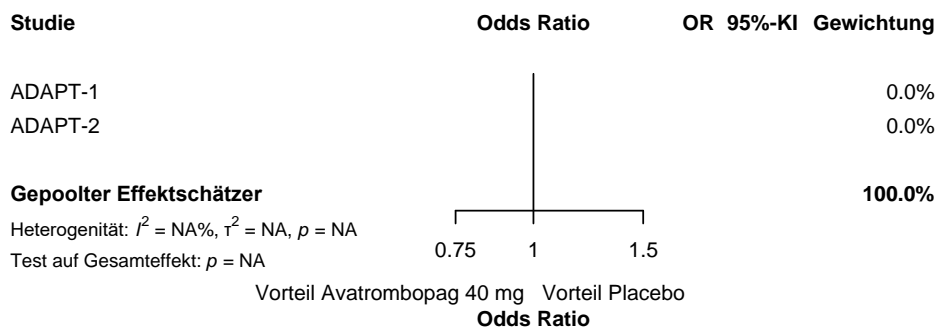
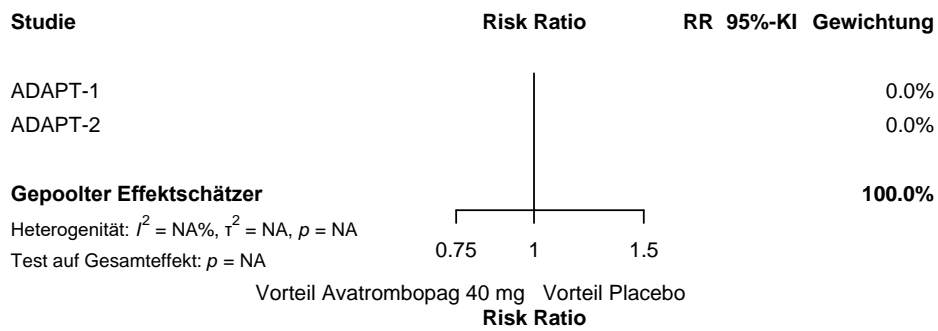
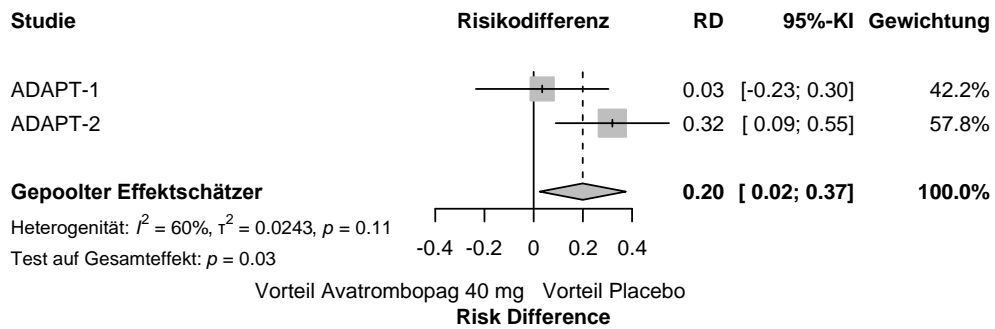
Region: Rest der Welt



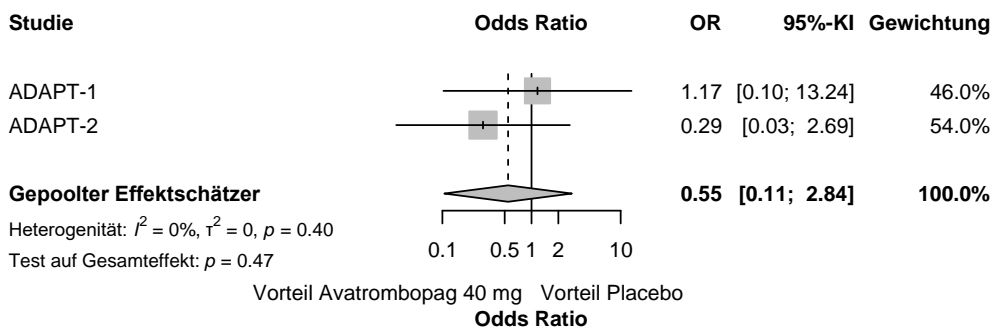
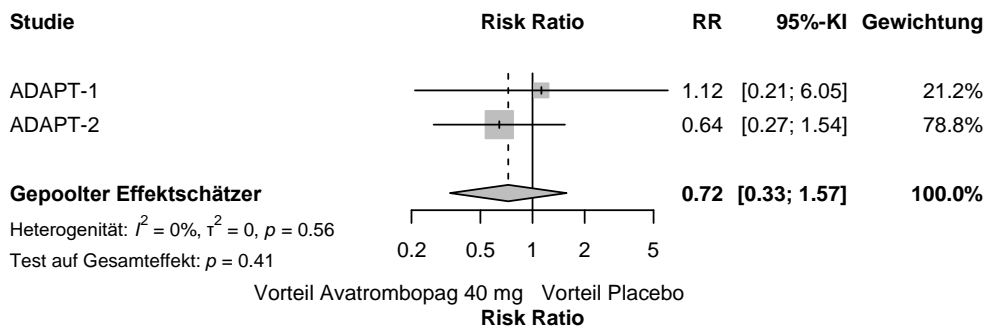
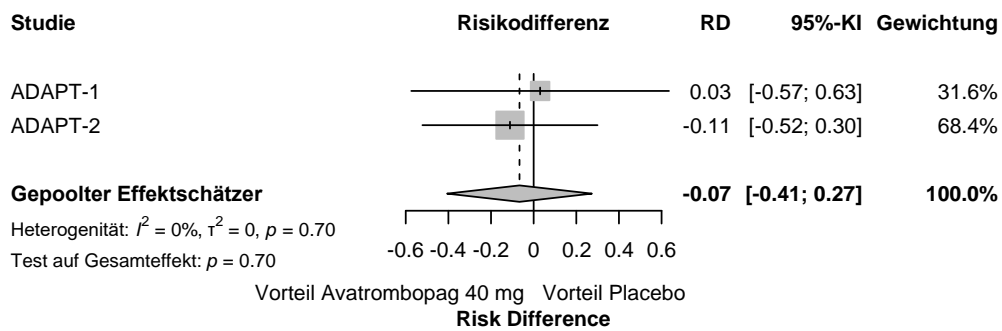
Blutungsrisiko: hoch



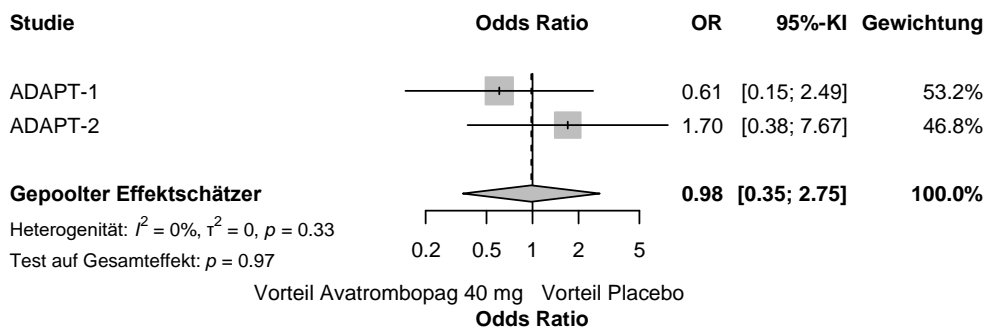
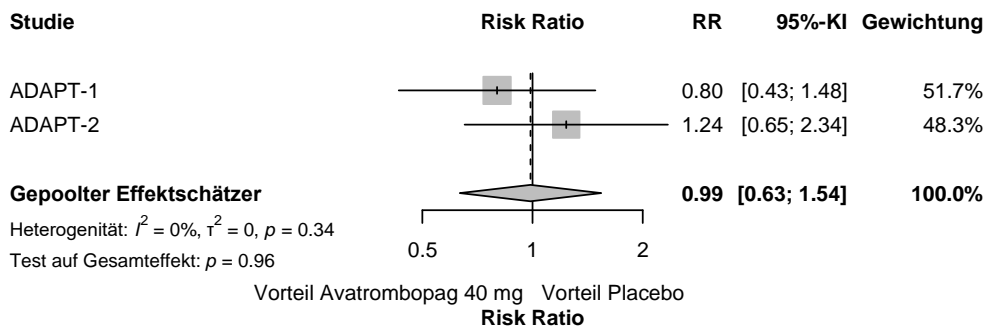
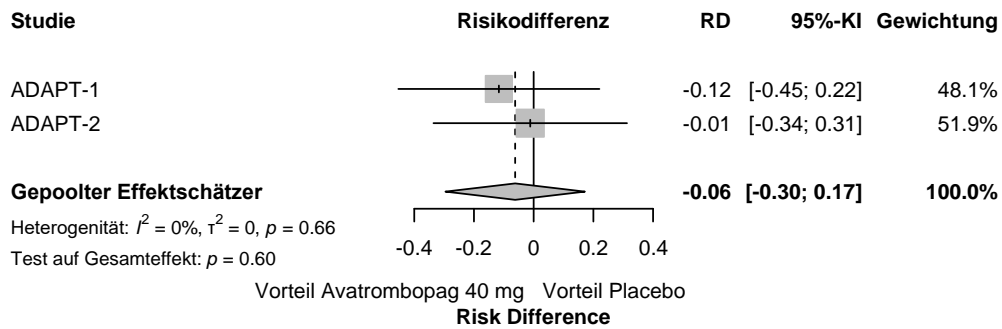
Blutungsrisiko: niedrig



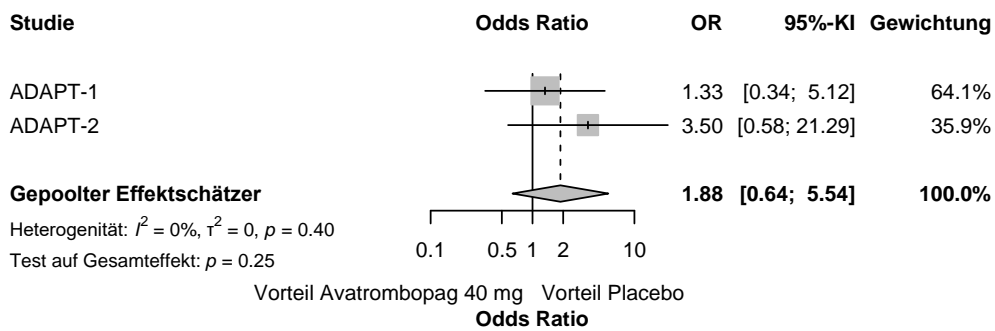
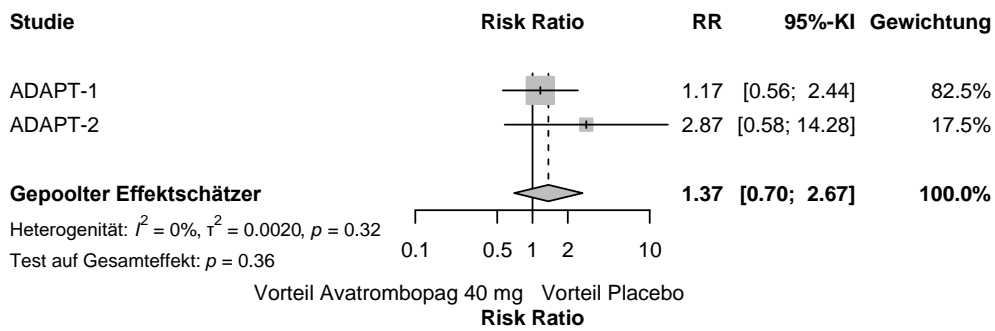
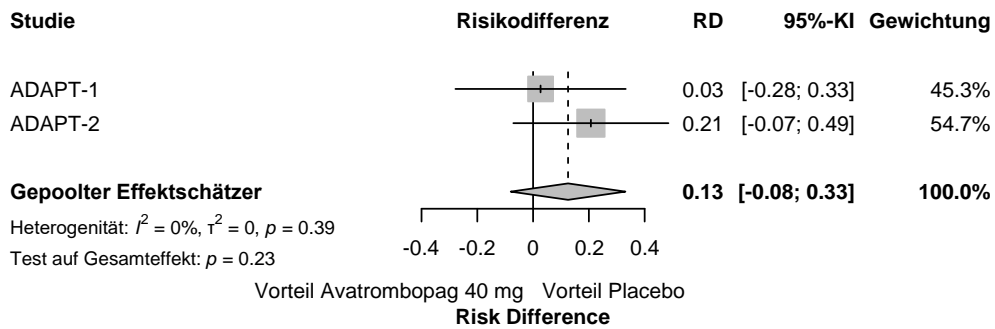
Blutungsrisiko: mittel



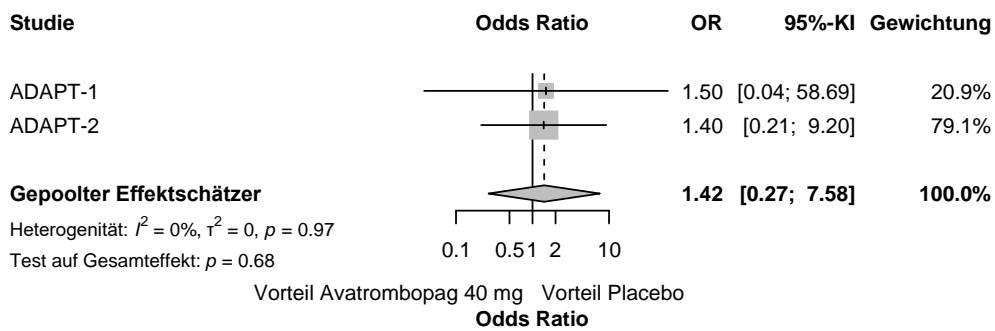
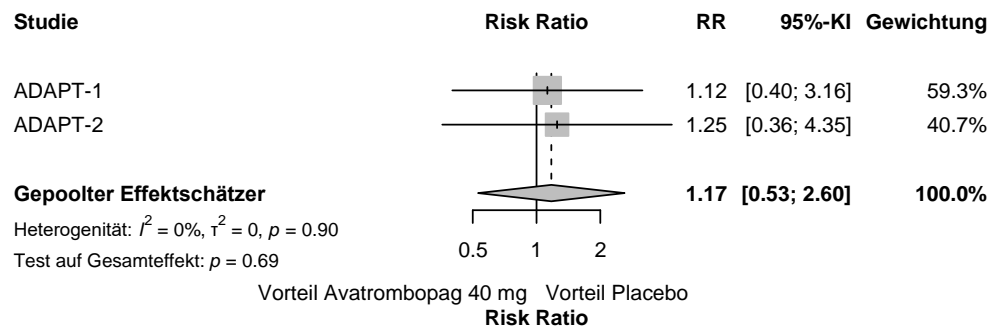
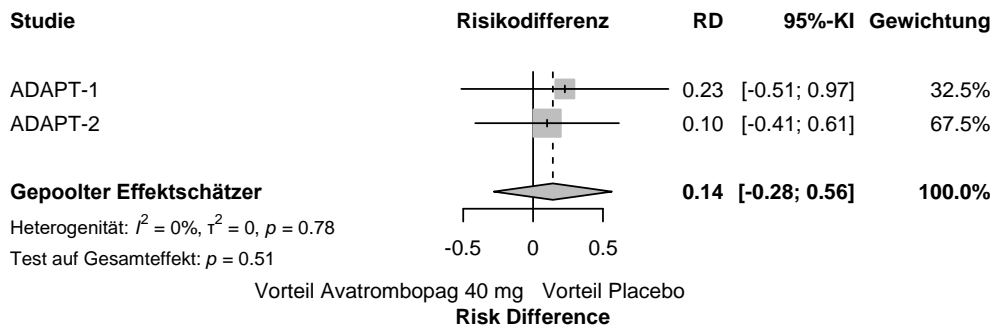
MELD-Score: < 10



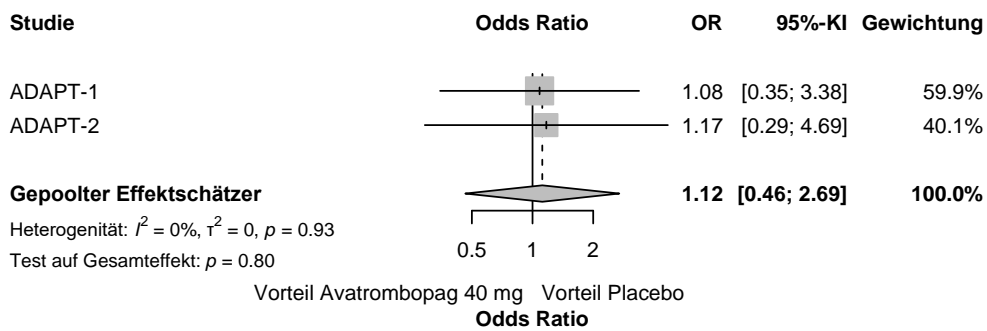
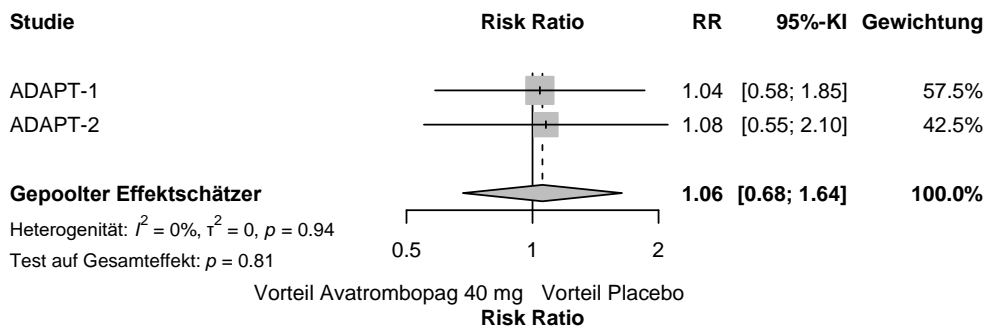
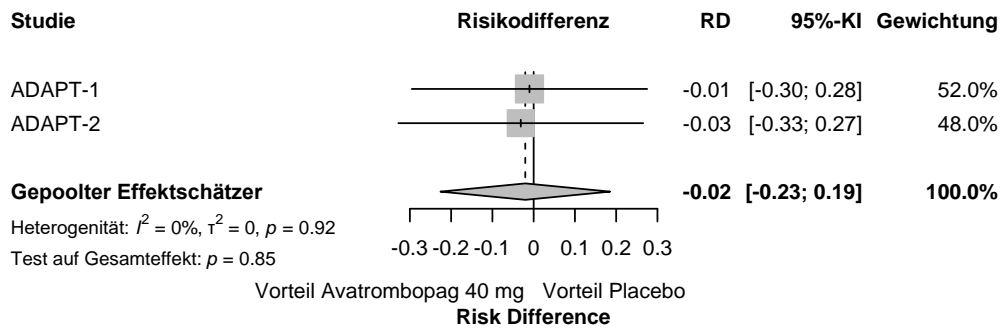
MELD-Score: ≥ 10 bis ≤ 14



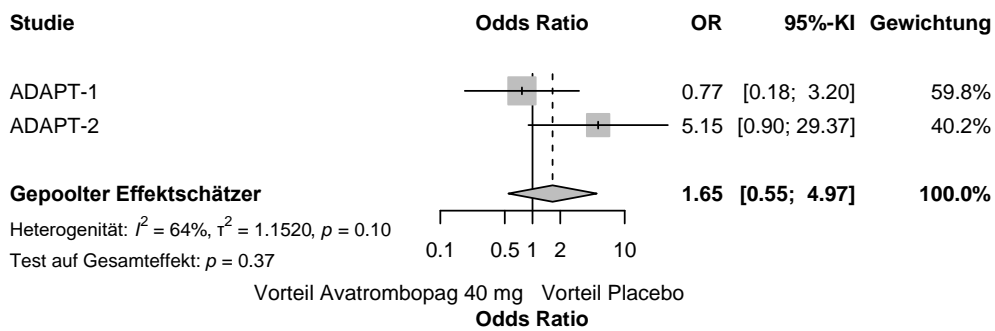
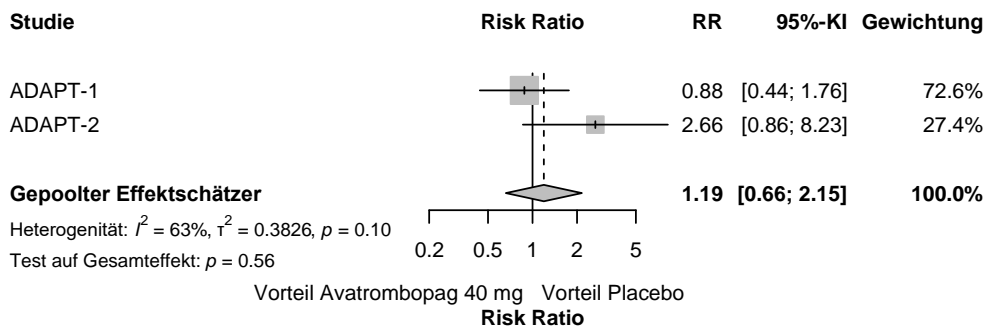
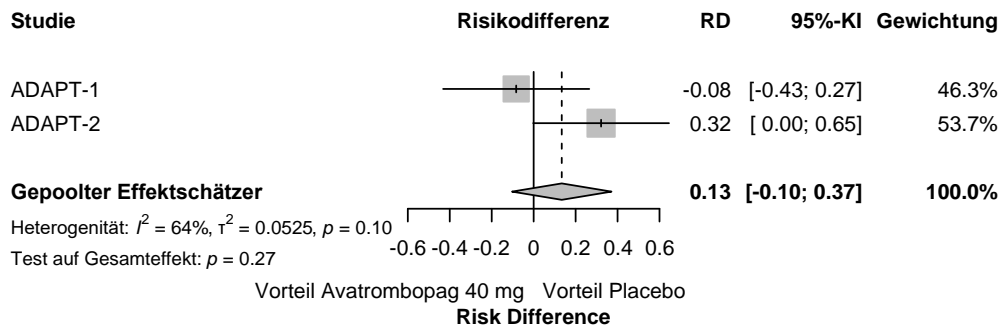
MELD-Score: > 14



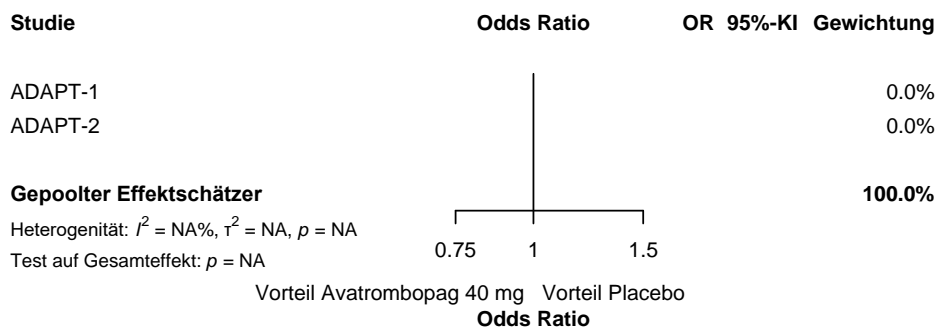
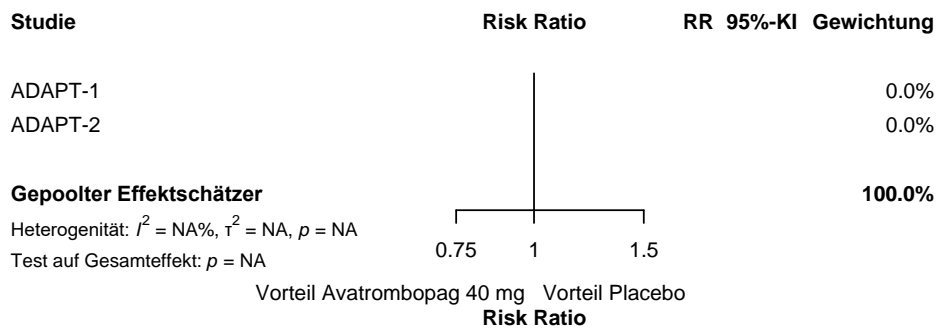
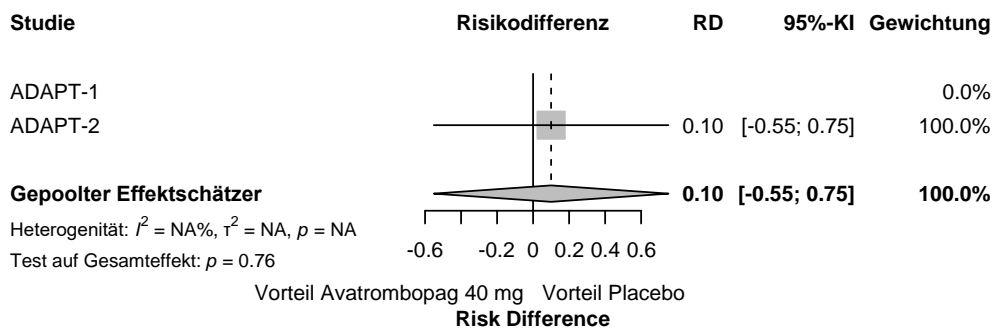
CTP-Stadium: A



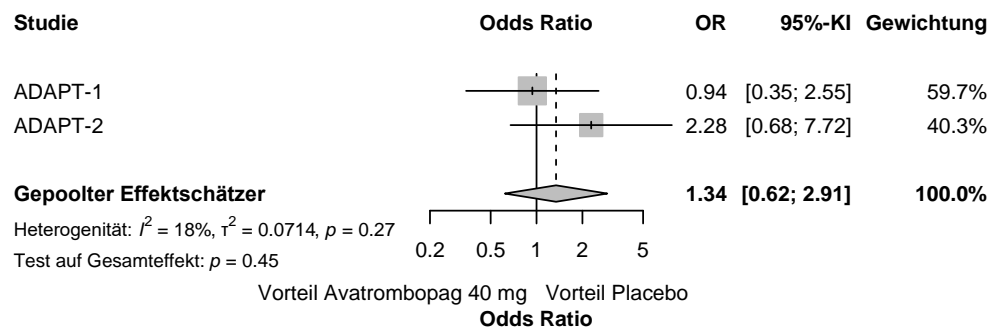
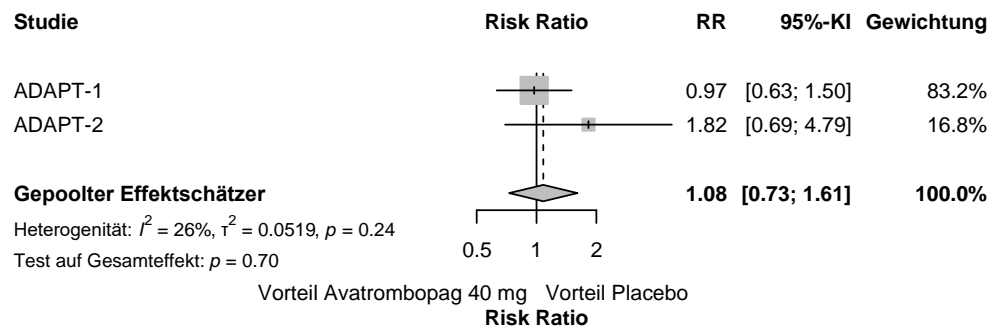
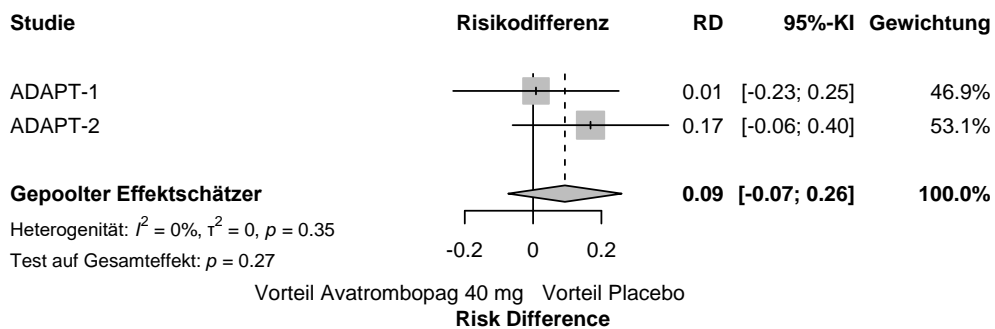
CTP-Stadium: B



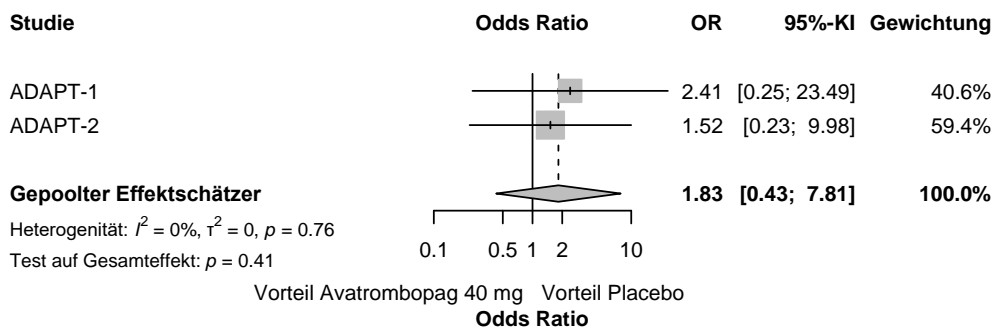
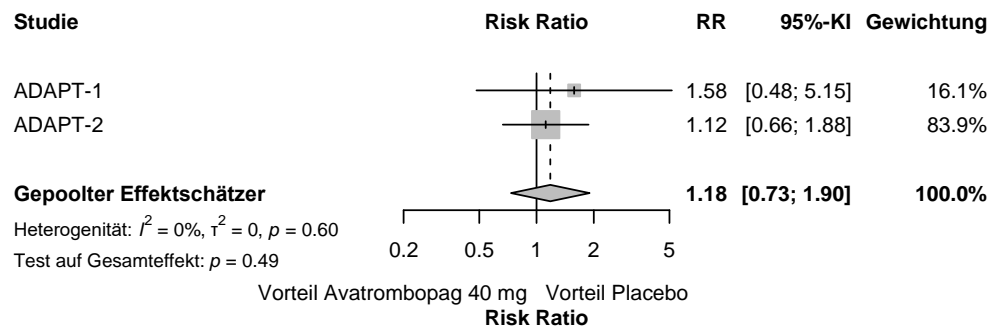
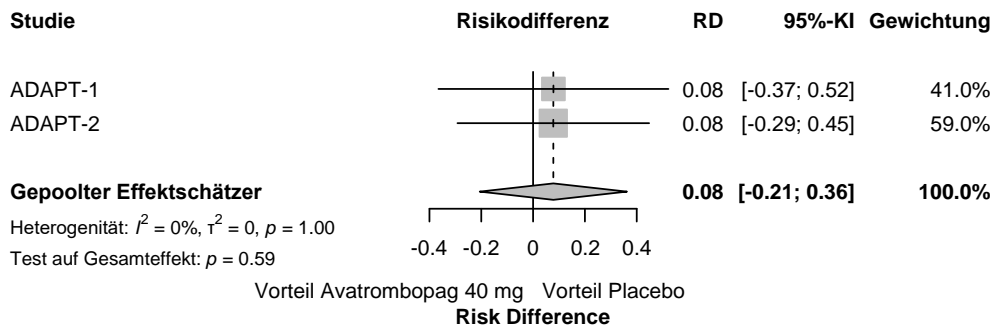
CTP-Stadium: C



HCC-Status: nein

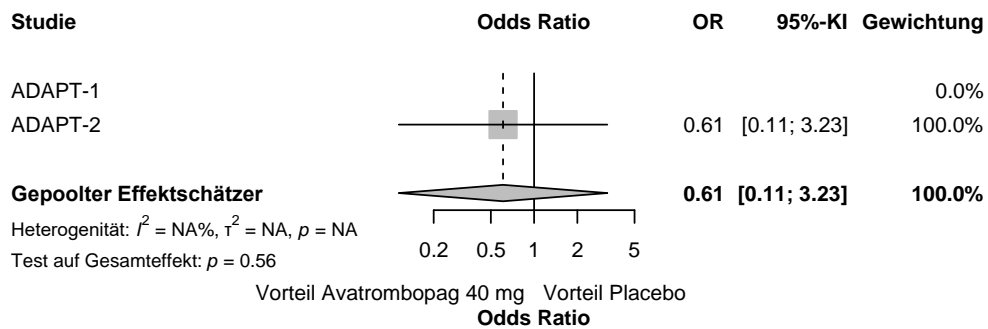
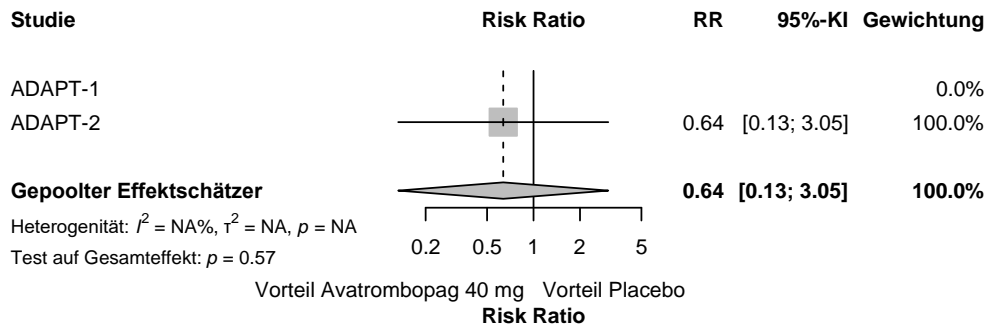
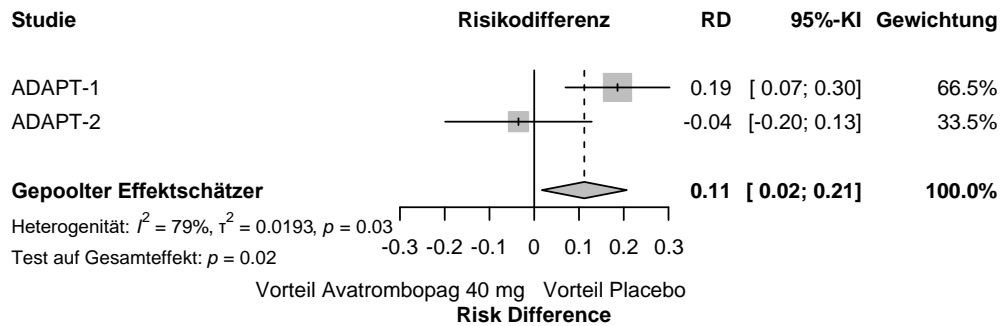


HCC-Status: ja

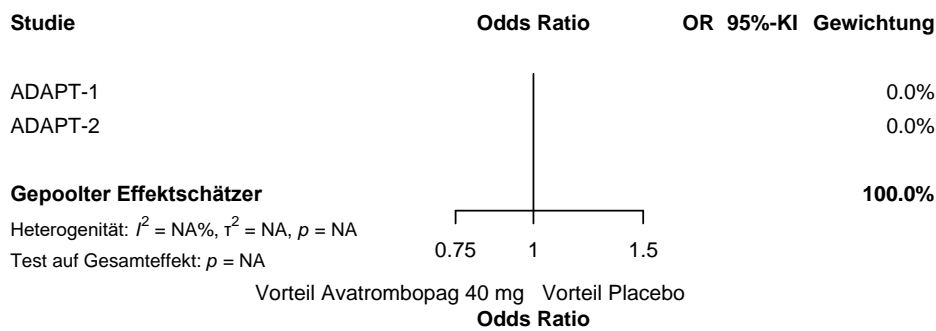
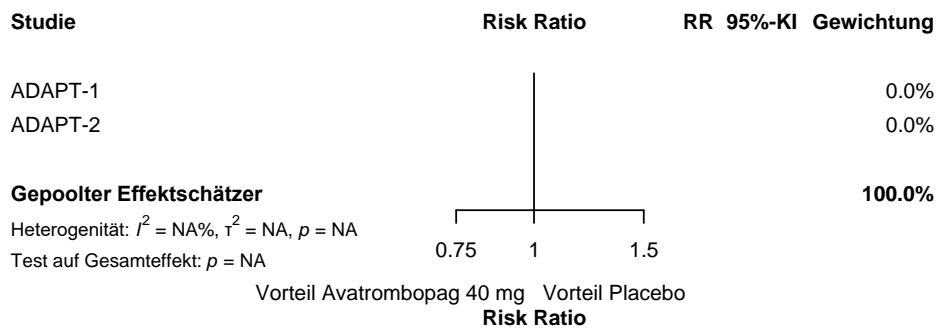
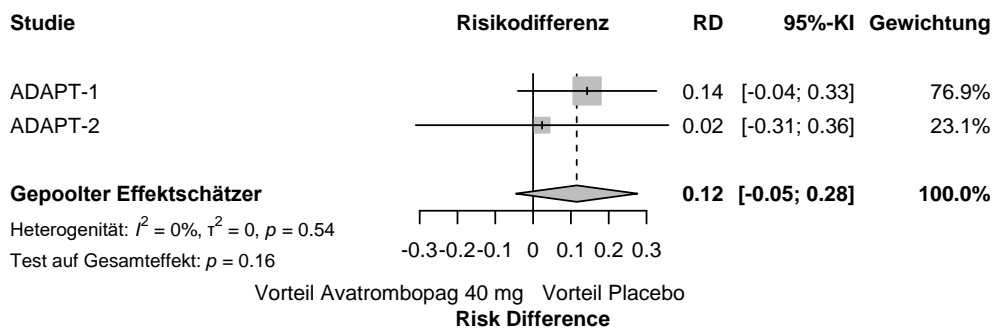


4.13.2.5 Sensitivitätsanalyse: Schwere UE

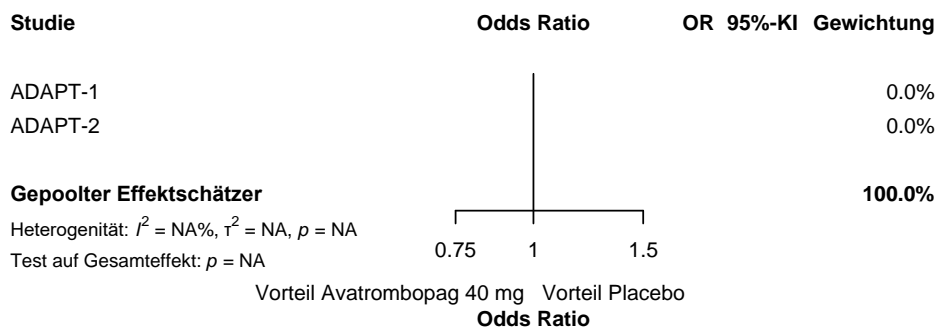
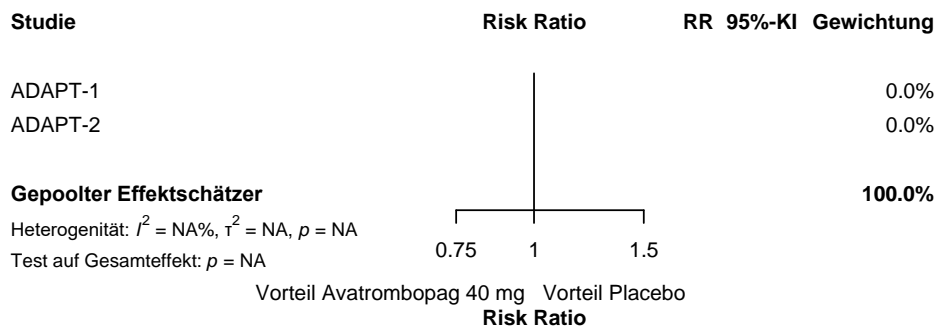
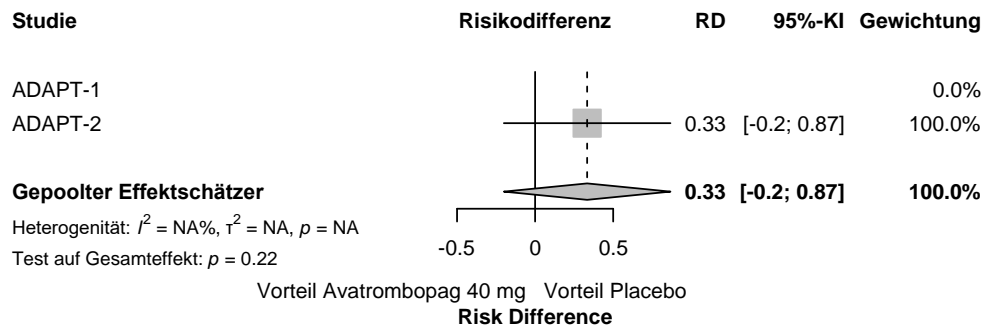
Alter: < 65 Jahre



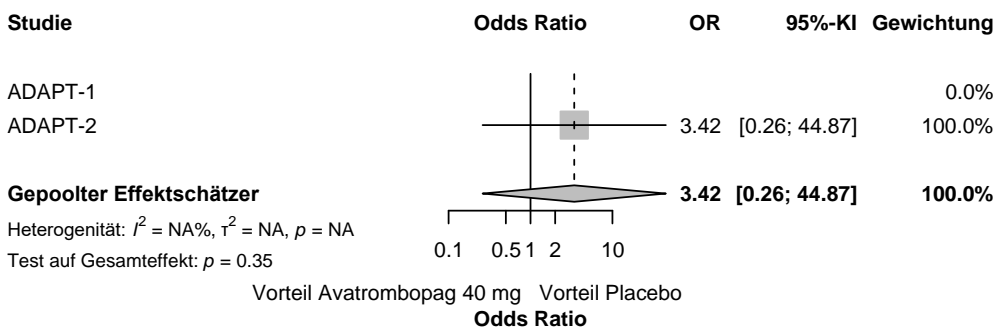
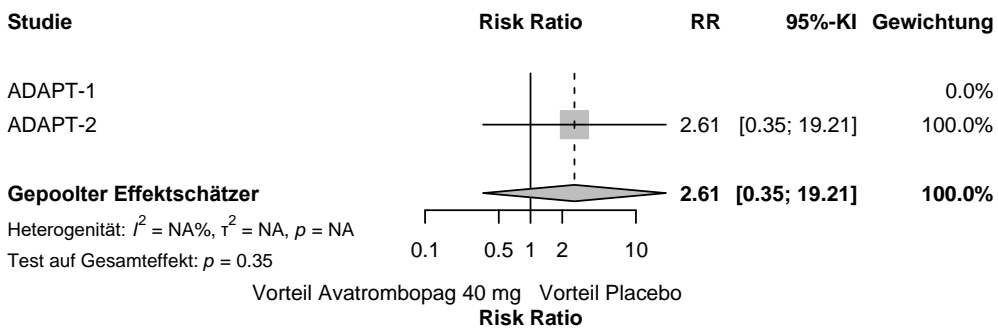
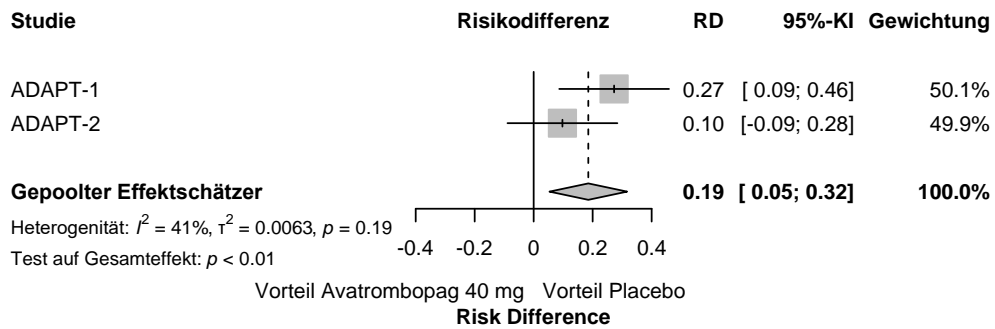
Alter: ≥ 65 bis < 75 Jahre



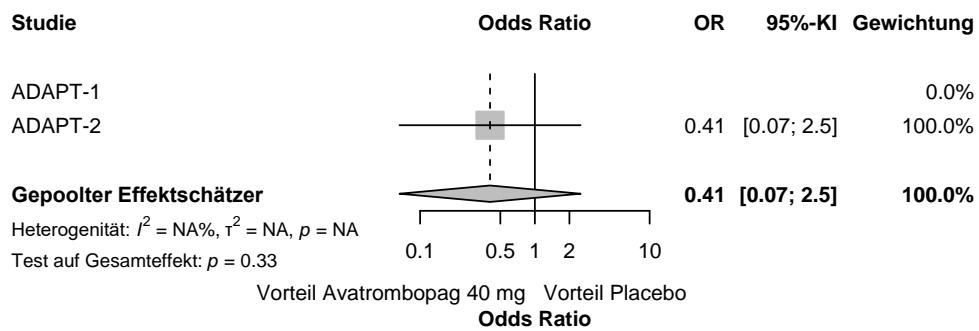
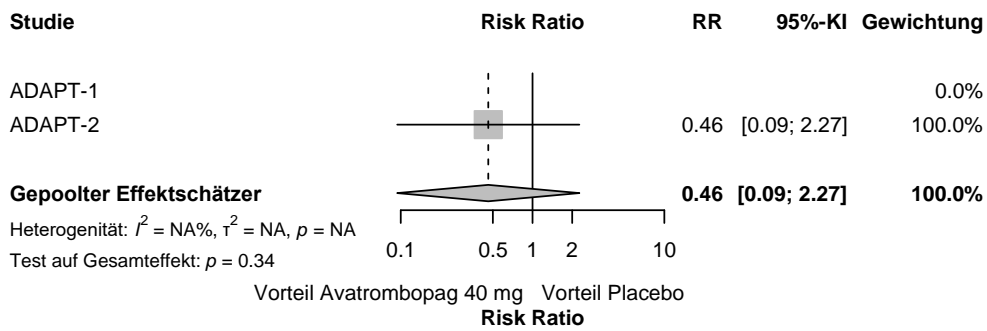
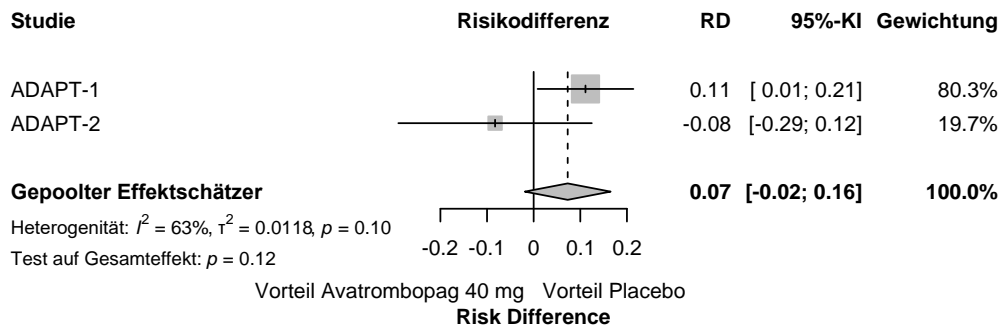
Alter: ≥ 75 Jahre



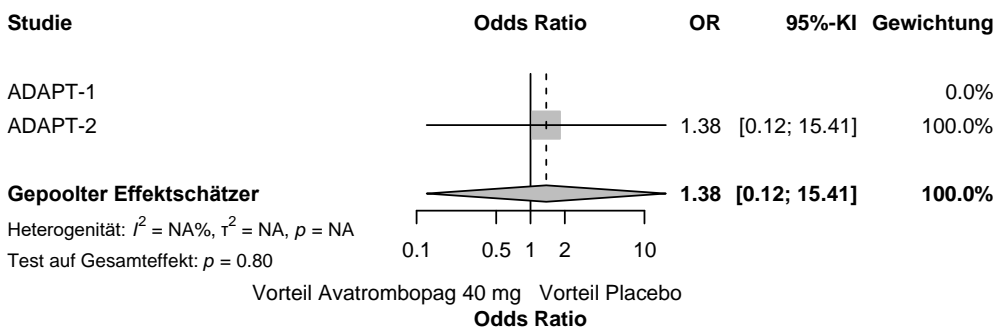
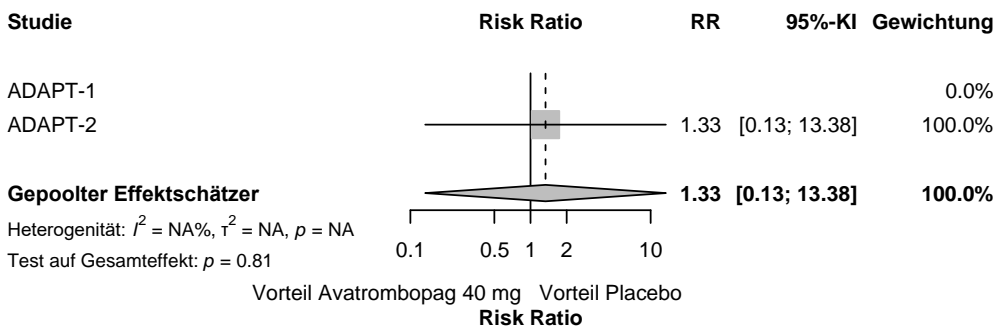
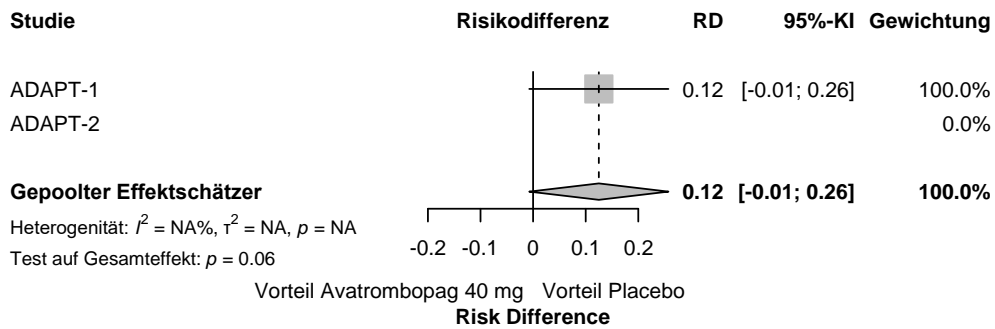
Geschlecht: weiblich



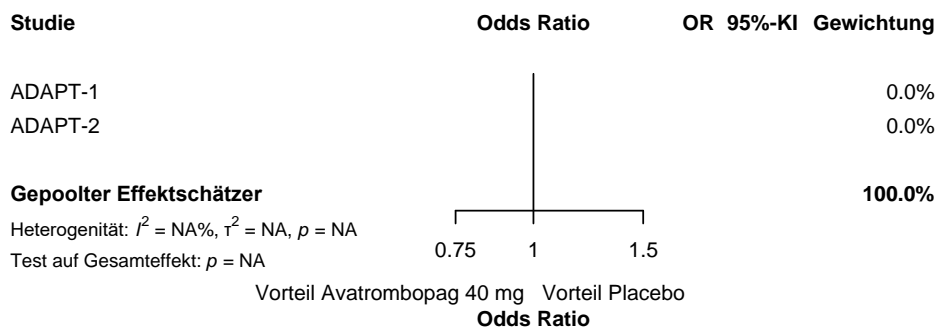
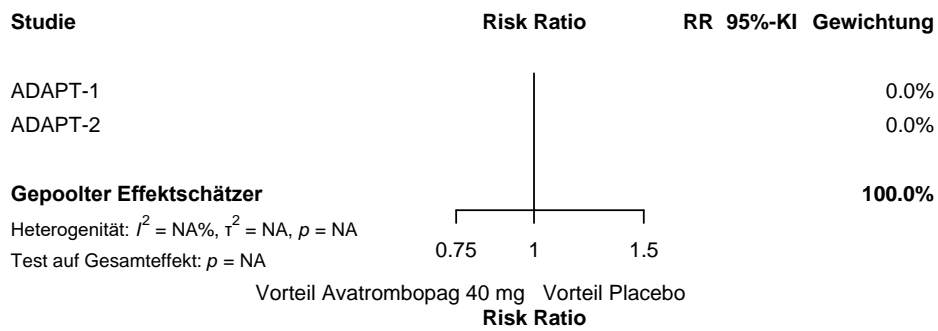
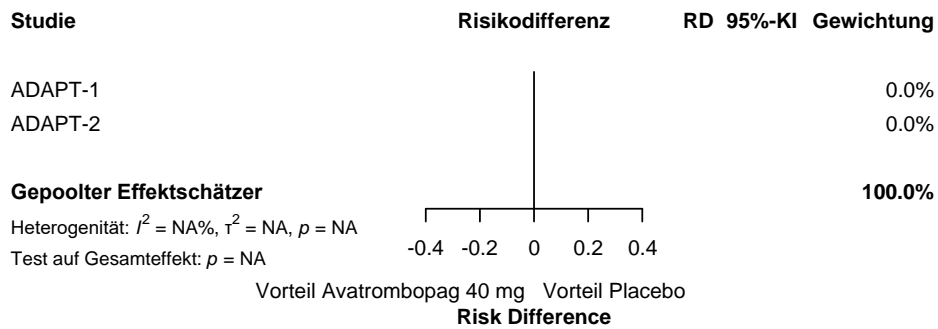
Geschlecht: männlich



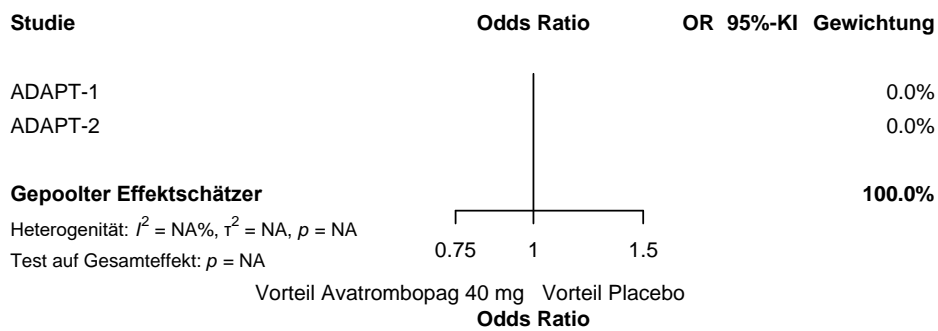
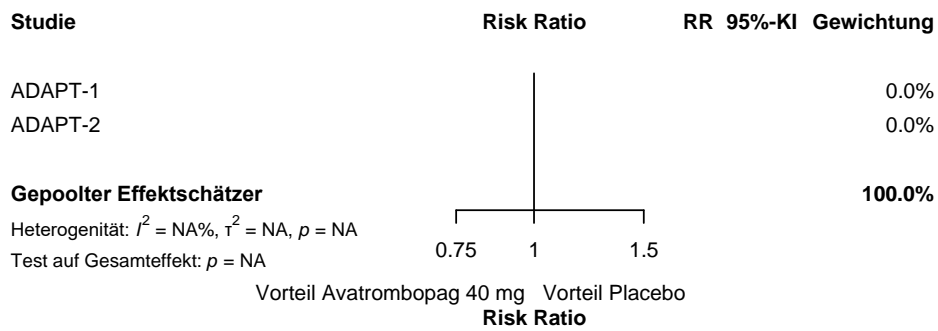
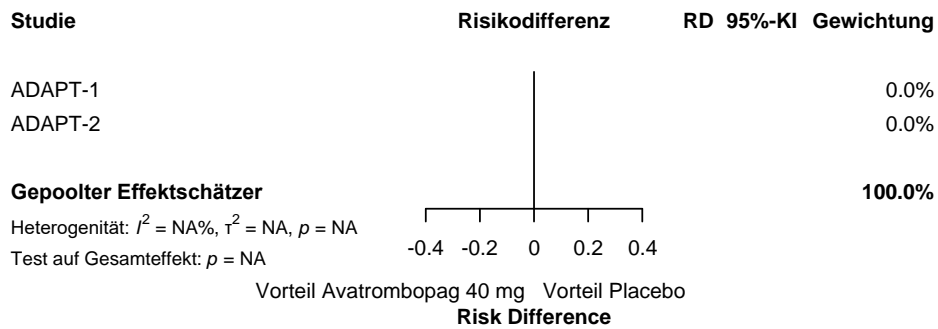
Ethnie: asiatisch



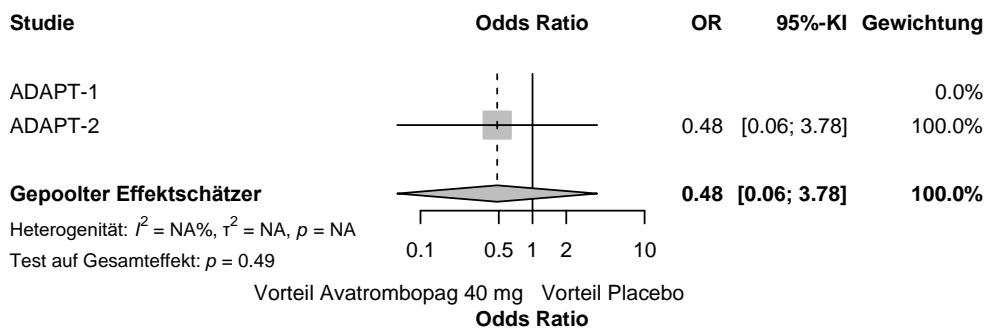
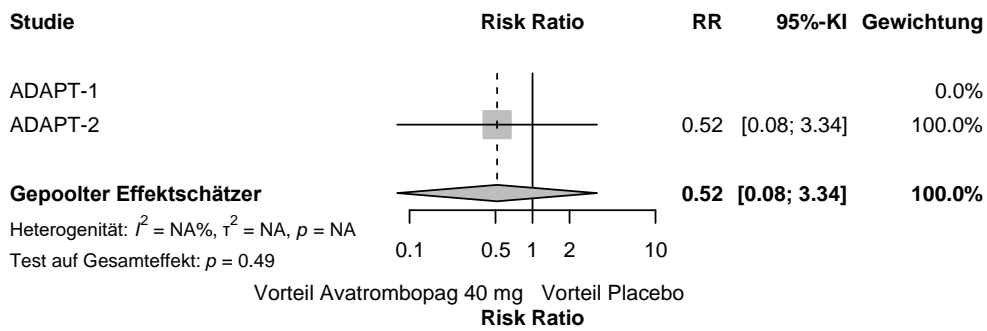
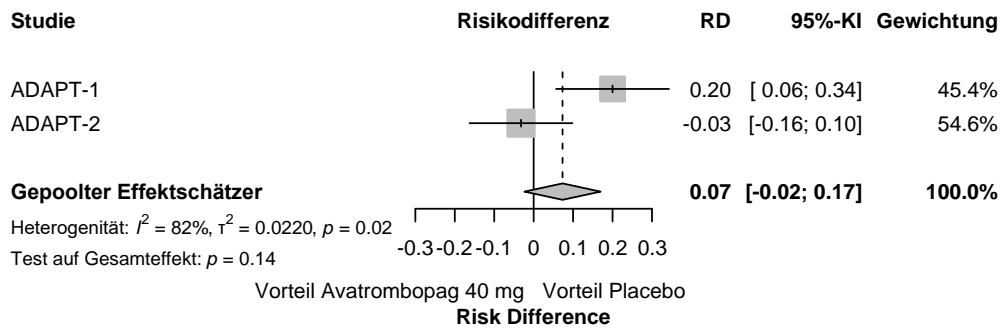
Ethnie: schwarz



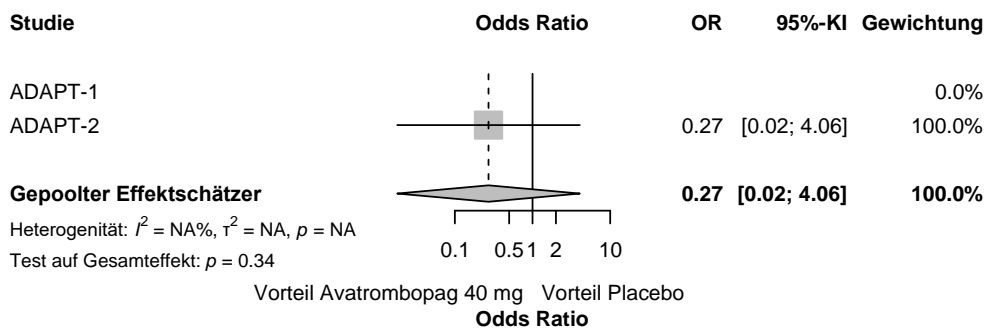
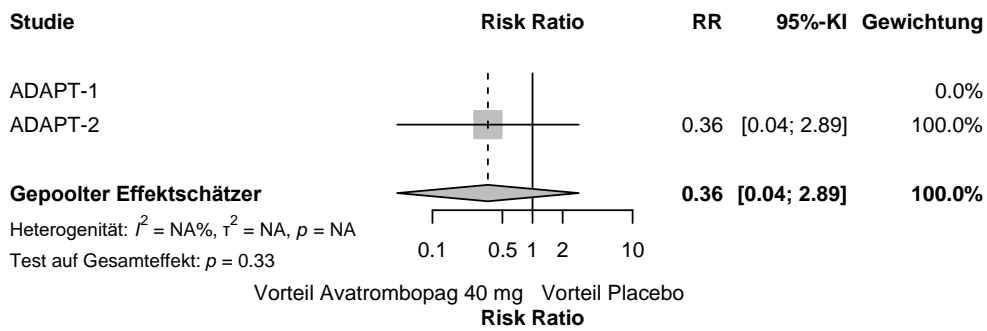
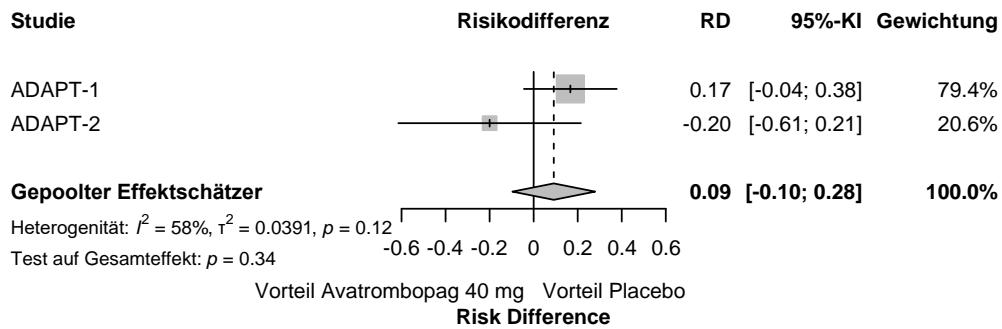
Ethnie: andere



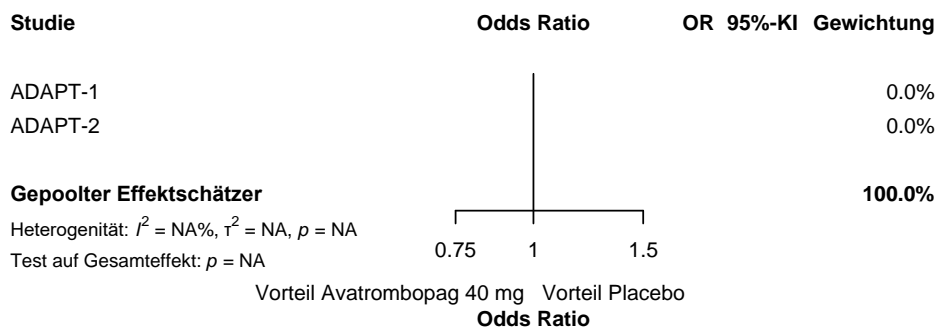
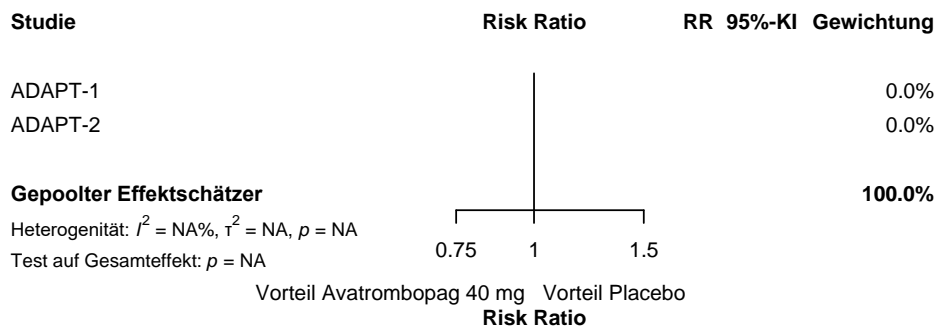
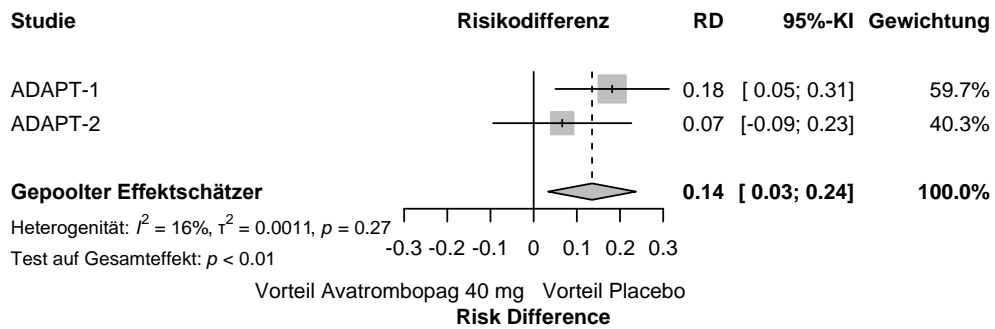
Ethnie: weiß



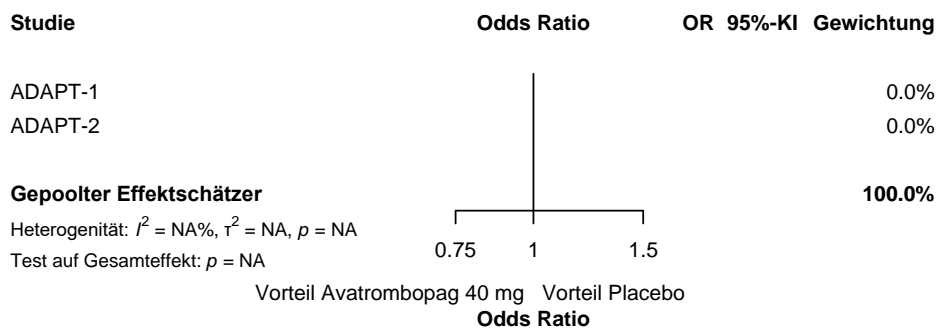
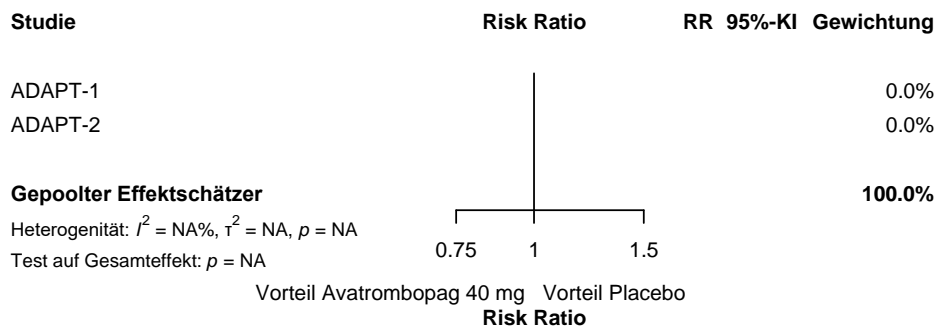
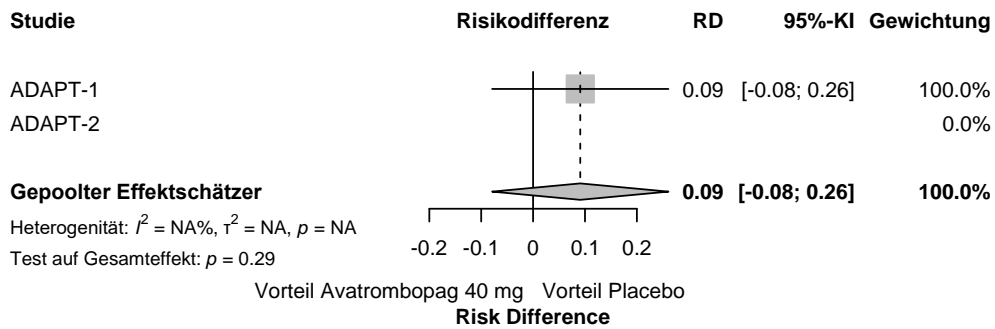
Blutungsrisiko: hoch



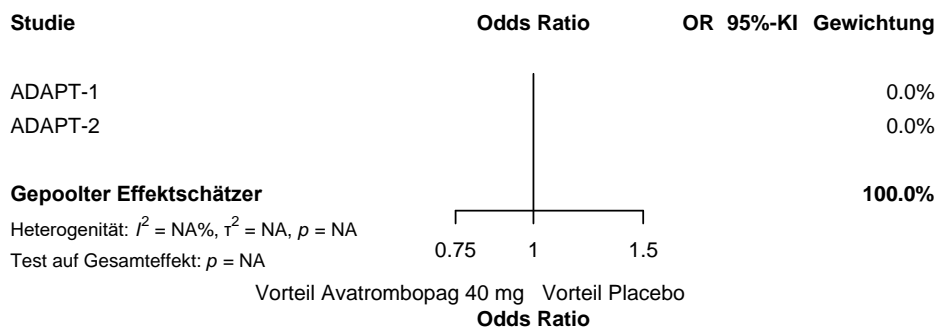
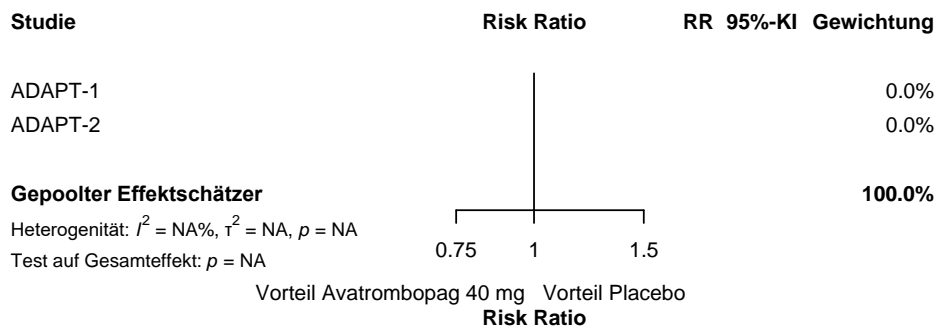
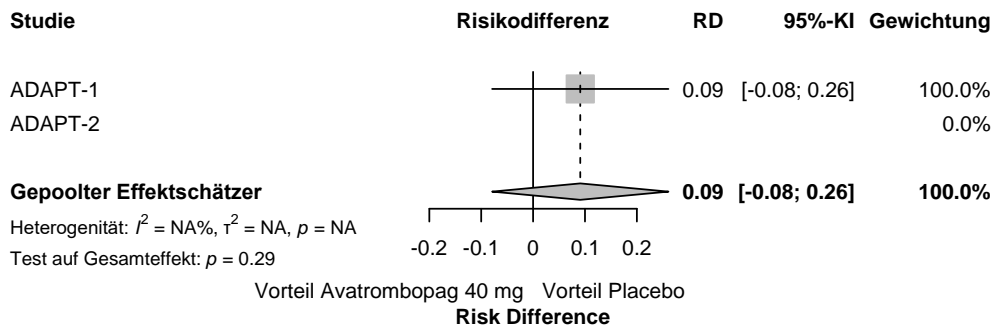
Blutungsrisiko: niedrig



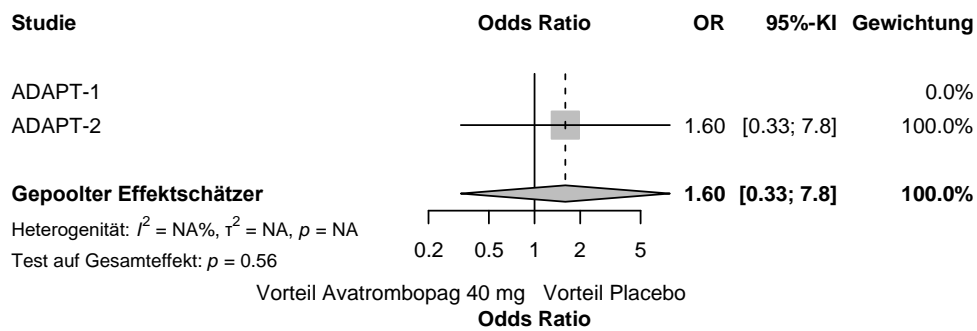
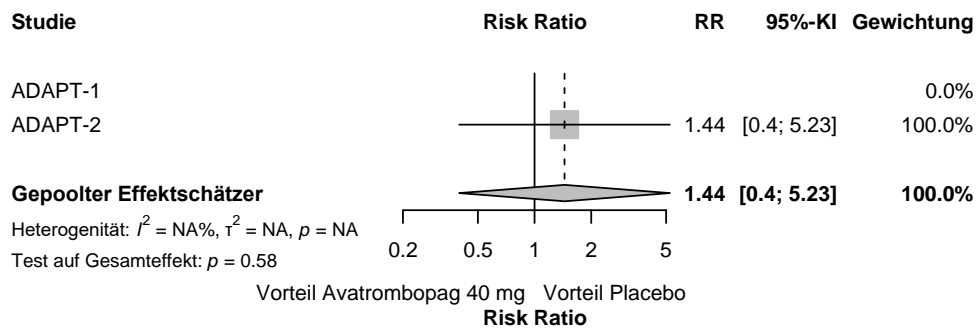
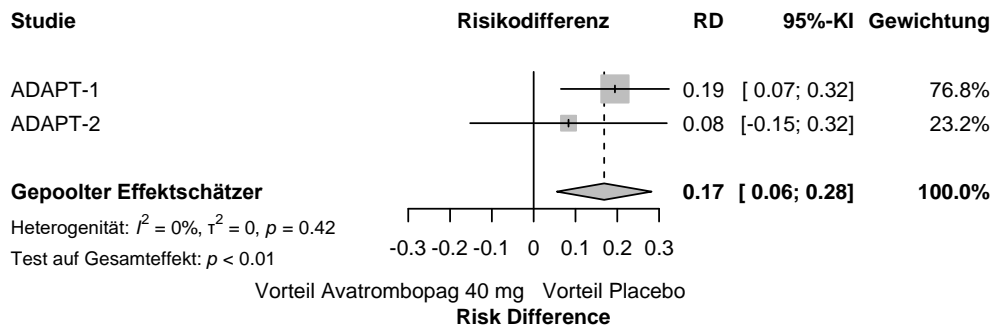
Blutungsrisiko: mittel



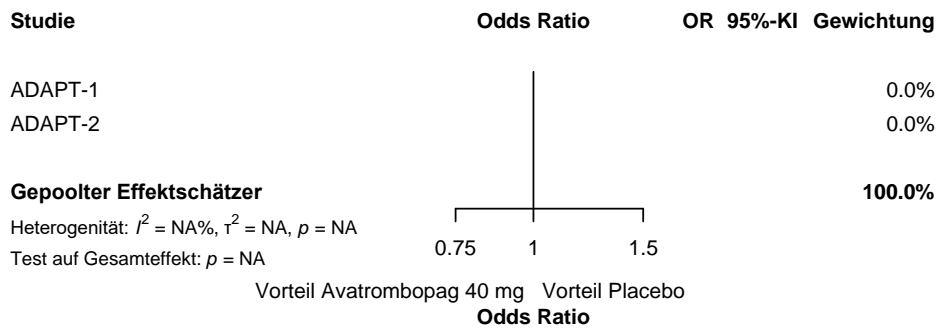
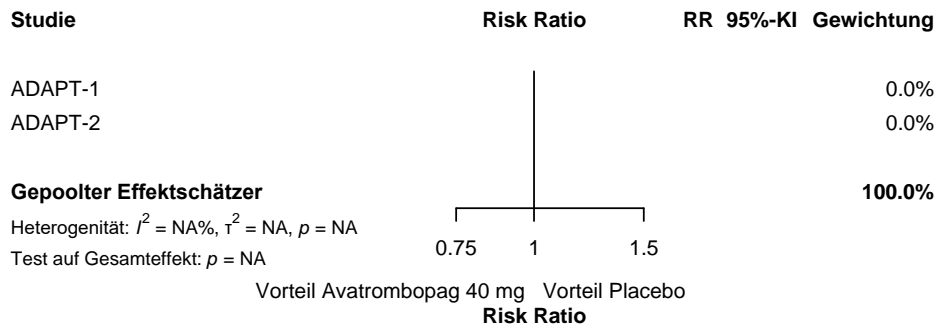
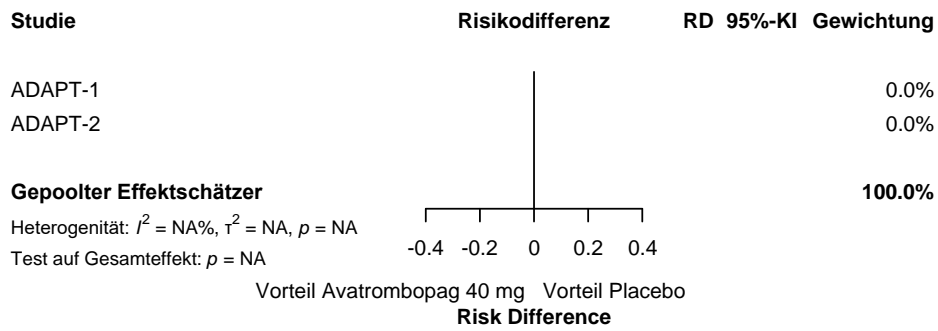
Krankheitsursache: alkoholische Lebererkrankung



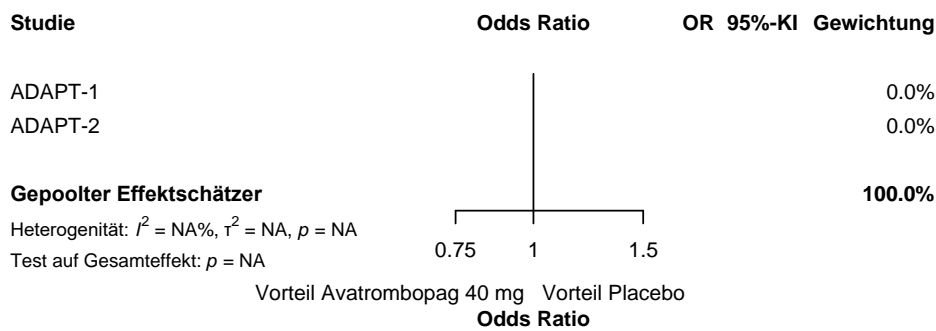
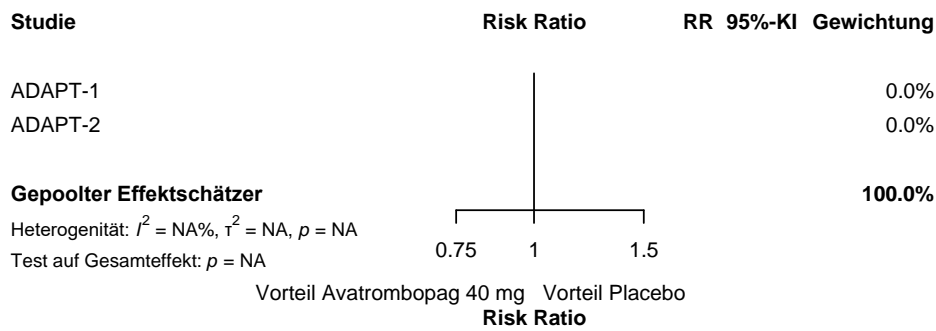
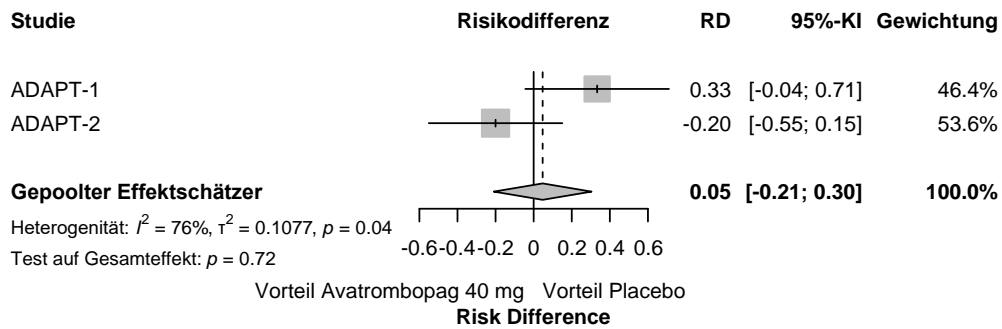
Krankheitsursache: chronische virale Hepatitis



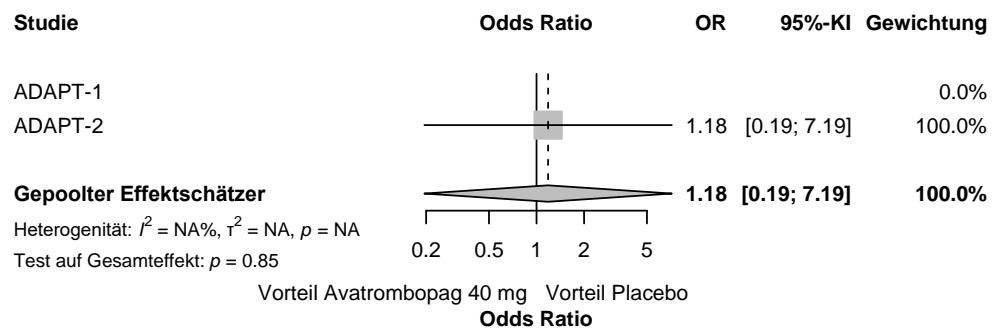
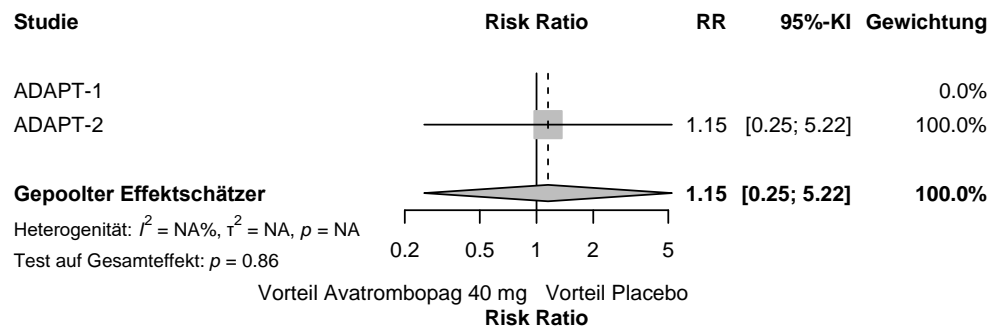
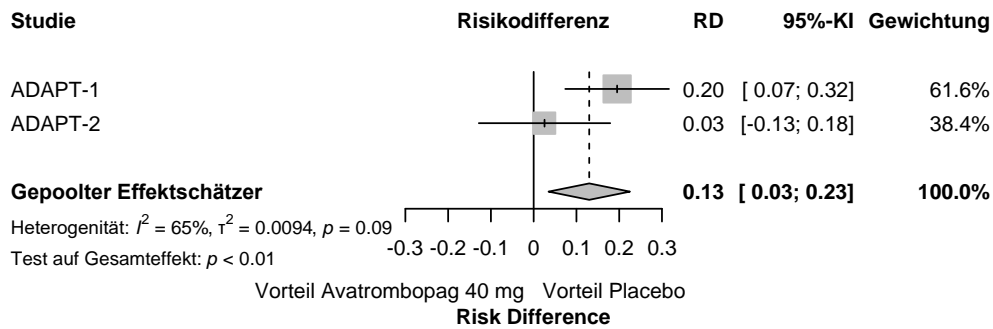
Krankheitsursache: NASH



Krankheitsursache: andere



HCC-Status: nein



HCC-Status: ja

